

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

Traitements non hormonaux des bouffées de chaleur

RÉSUMÉ : Les BDC de la ménopause sont dues à la perturbation des neuromédiateurs dans le centre de régulation thermique. Leur fréquence, intensité et durée sont des paramètres personnels qui peuvent être modifiés par la façon de vivre et l'environnement.

Le fait de substituer l'insuffisance estrogénique remet en place le thermostat biologique, mais plusieurs situations rencontrées par les gynécologues ne permettent pas cette éventualité.

La régularisation de l'hygiène de vie et du comportement essaie de récupérer quelques bienfaits mais n'est pas suffisant, en général, pour des BDC sévères et fréquentes.

La revue des moyens de thérapies comportementales ou des thérapeutiques agissant sur la voie neuromédiatrice ou hormonale n'est pas aisée, la qualité du prescripteur pouvant changer les critères des BDC, mais les études elles-mêmes étant parfois orientées ou incomparables.

Il s'agit d'un enjeu économique important qui a amené un nombre considérable de produits pharmaceutiques ou de compléments alimentaires à notre disposition, mais peu sont les produits véritablement bien étudiés, efficaces et de toute façon hors AMM.



→ **É. DARNIS**
Service de Gynécologie et
Obstétrique, CHU de NANTES.

Les bouffées de chaleur (BDC) intéressent 70 à 80 % des femmes autour de la ménopause avec une sévérité et une durée variables, ce qui en fait l'un des désagréments naturels les plus connus [1].

L'amélioration par un traitement causal estrogénique a connu son heure de gloire dans les années 80. À partir de 2002, plusieurs études dont certaines très médiatisées ont montré les limites de ce traitement, et que toutes les femmes ne pouvaient en bénéficier en raison des risques (cardiovasculaire, cancer du sein). Des alternatives ont été proposées, certaines faisant appel à la médecine traditionnelle, d'autres basées sur l'observation des populations traitées pour un problème de santé autre que les bouffées de chaleur.

Les études se sont multipliées, très hétérogènes dans leur méthodologie,

et les laboratoires de neurophysiologie se sont dotés d'outils permettant de comprendre le mécanisme des BDC et de ses conséquences. Certains pays ont élaboré des recommandations sur la prescription de ces produits alternatifs afin d'éviter des erreurs importantes (notamment dans les cas particuliers tels que le cancer du sein), ou des débordements dans un domaine qui est devenu plus commercial que médical.

Les bouffées de chaleur

Les BDC de la pérимénopause appartiennent aux différents symptômes vasomoteurs entraînés par l'arrêt de la fonction ovarienne et des sécrétions hormonales surtout estrogéniques.

Selon certains auteurs, ce serait une des toutes premières manifestations

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

de la ménopause, avec la prise de poids (Finck) [2]. S'en suivraient les sueurs nocturnes, la perte de sommeil et les troubles de l'humeur voire de la mémoire. Cependant, d'autres désagréments surviennent quasiment en parallèle (sécheresse vaginale, dyspareunie orificielle, troubles de la libido, troubles de la concentration), ceux-ci pouvant modifier de façon importante la sensation des BDC.

La BDC est caractérisée par une impression subjective de chaleur montant de la poitrine vers le cou et la tête avec un *flush* facial (rougeur) souvent visible (objectif) et une augmentation légère de la température corporelle. L'ensemble de ces manifestations dure quelques secondes à 4-5 minutes en général et est suivi de sueurs profuses, surtout de la moitié supérieure du corps, associées à des palpitations [3].

Les deux critères principaux caractérisant les BDC sont la fréquence et l'intensité. Elles peuvent se présenter plusieurs fois par jour ou nuit, concourant à modifier le sommeil et entraîner une certaine fatigue dans la journée avec irritabilité ou troubles de l'humeur.

Ces derniers symptômes peuvent être la conséquence des BDC, mais ils sont souvent primitifs [4].

1. Incidence et facteurs de risques

Les BDC concernent environ 70 % des femmes caucasiennes d'Europe ou d'Amérique du Nord, alors qu'elles sont plus prononcées (78 à 85 %) pour les femmes afro-américaines et européennes du Sud, et nettement moins importantes pour les femmes asiatiques (26 % à Taiwan, 22 % au Japon, 18 % en Chine).

Le pic de fréquence se situant à la fin de la périménopause et le début de la postménopause, la sévérité des BDC peut être aggravée par l'âge précoce

de l'insuffisance ovarienne spontanée et la brutalité de son apparition. Il est nécessaire qu'il y ait eu imprégnation hormonale estrogénique auparavant, car dans les dysgénésies gonadiques primaires il n'y a pas de BDC (Baber). Les gynécologues côtoient souvent ces situations :

- ménopause précoce découverte lors d'un bilan de fertilité;
- analogues du LH-RH pour endométriose ou FIV;
- castration chirurgicale ou radiothérapique pour cancer ovarien ou hormonodépendant;
- arrêt brutal du traitement hormonal de la ménopause pour complications ou cancer;
- traitement hormonal du cancer du sein par tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase (+30 % pour L'Espérance, 62 % pour Deboudeau) [5].

La sévérité des BDC est évaluée à environ 8 à 12 % avec de grandes disparités. Plus la fréquence augmente, plus la part de BDC gênantes ou invalidantes est importante et peut atteindre 30 %. La durée ou la persistance du syndrome vasomoteur est aussi fluctuant d'une femme à l'autre, variant de 6 mois à 20 ans. La moyenne se situe à 2 ans, mais 9 % sont encore gênées au bout de 20 ans.

Les deux premiers paramètres peuvent être modifiés par des facteurs favorisants tels que [6] :

- le BMI et surtout l'adiposité abdominale;
- le tabac actif et passif;
- la consommation d'alcool > à 1 verre ou dose par jour;
- l'absence d'activité physique;
- la période de la ménopause : périménopause (14-51 %), postménopause (30-80 %).

Lorsque les BDC sont induites par le tamoxifène, elles sont souvent plus importantes au début et deviennent tolérables au bout de 6 mois pour la

moitié des femmes. L'autre moitié peut alors être incitée à arrêter leur traitement (20 à 30 %), d'autant qu'il ne peut être mis en place une alternative hormonale ou hormonodépendante.

Il est donc intéressant de savoir s'il existe réellement d'autres thérapeutiques possibles pour atténuer les symptômes de la ménopause induite, et si ses possibilités sont sans risque pour la femme et l'évolution de son cancer.

2. Les études sur les bouffées de chaleur

Les BDC sont un phénomène qui concerne une part importante de la population féminine, avec comme corollaire de multiples études publiées ou simplement comme support à la publicité pharmaceutique (au moins 200 en 20 ans). La valeur de chacune d'elles dépend de l'objectif recherché et du commanditaire; mais il est évident qu'elles influencent notablement le regard de certaines thérapies dans cette indication.

Les BDC modifiant la qualité de vie, les scores sont centrés sur la qualité de vie à la ménopause et son cortège de symptômes. Le test de Kupperman (*Blatt-Kupperman menopausal index*) [7] est le plus complet : il étudie quinze critères soumis à une échelle de 0 à 3 (fréquence et sévérité des BDC, sueurs nocturnes, troubles urinaires, sécheresse vaginale, douleur articulaire, prise de poids, dépression, troubles de l'humeur, troubles du sommeil, troubles de la concentration, fatigue, palpitations, vertiges, céphalées). D'autres auteurs ont associé les tests de cognition (COGENT), des scores de fatigue (RPFS), physiques et mentaux (HRQoL), de compétence sexuelle (SAQ) ou un ensemble de scores physiques, psychosociaux et sexuels (MENQOL).

Tous ces tests sont cependant subjectifs en ce qui concerne les BDC car ils font

confiance au comptage spontané. Or, 36 à 50 % des BDC ne sont pas comptabilisées lors de la marche ou une activité mentale et 22 à 42 % non répertoriées pendant le sommeil. Friedman a conçu un capteur de conductance électrique sur la peau permettant de calculer le taux hygrométrique en présternal et donc compter objectivement les BDC en 24h.

C'est sur ce principe que L'Espérance a éliminé 80 % des publications pour ne garder que 26 études sur la base seule des questionnaires et que Carpenter et Friedman ont comparé leurs résultats à simplement une dizaine d'études sur la base d'un travail rigoureux en laboratoire de neurophysiologie performant.

Ces constatations ont poussé la FDA et l'EMA [8] à émettre une méthodologie précise pour pouvoir étudier les produits et les comparer au placebo :

- le traitement doit être initié au moins 8 à 12 semaines avec un *washout* minimal de 2 semaines, randomisé en double aveugle contre placebo, chez des femmes présentant au départ au moins deux BDC sévères par jour;
- la fréquence des BDC doit être calculée objectivement par capteur, et les autres symptômes de l'insuffisance ovarienne ou environnementaux doivent être recherchés par des scores appropriés;
- l'étude doit se poursuivre au moins 4 semaines après arrêt du traitement pour étudier le retour à la norme et le pourcentage de BDC résiduelles;
- en ce qui concerne le placebo, afin d'éviter des significations statistiques peu vraisemblables, les effets du placebo doivent être dans une fourchette de 10 à 50 % pour être fiables.

Dans la mesure où ces produits peuvent être destinés potentiellement à des femmes survivantes d'un can-

cer du sein traité, il est normal que les produits soient soumis à des tests de sécurité, notamment sur le métabolisme et le profil hormonal chez l'animal (action sur l'épithélium vaginal et le poids utérin de ratte ovariectomisées, ou des lignées de cellules de cancer endométrial type Ishikawa, MCF-7) [9] ou chez l'homme (dosages hormonaux et précurseurs), mais il sera nécessaire aussi de tenir compte des recommandations déjà émises (Afssaps, CEPO).

Physiopathologie des bouffées de chaleur

Freedman fait partie des auteurs qui se sont le plus penchés sur le sujet. L'ébauche de la compréhension des mécanismes fait appel à des approximations encore non vérifiées pour la plupart.

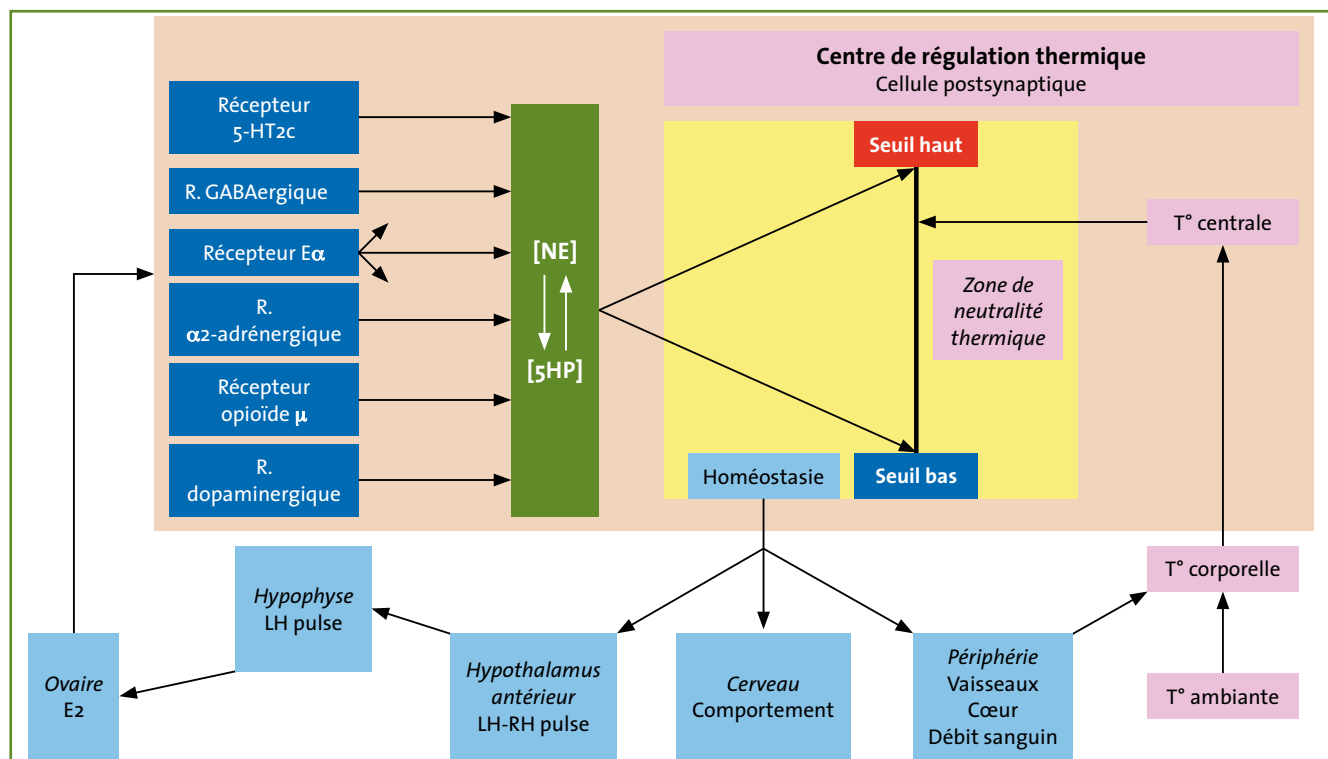


Fig. 1: Vue schématique du centre de thermorégulation en fonction normale.

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

1. Le centre de thermorégulation (fig. 1)

La température corporelle dépend de la température ambiante mais aussi de la température centrale. La température centrale observe un rythme circadien, les mesures hautes étant visibles entre 15 h et 23 h avec un maximum vers 18 h 25.

Le centre de régulation thermique (CRT), situé dans l'hypothalamus postérieur, agit comme un thermostat avec sa zone de neutralité entre deux seuils qui sont très proches et qui entraîne l'homéostasie ou température de consigne.

La perturbation principale observée à la ménopause est que la zone de neutralité se contracte dangereusement : la probabilité de dépassement du seuil haut est plus évidente du fait du rythme circadien en début de nuit spontanément. Le seuil bas va s'élever car, suite aux phénomènes qui ont créé la BDC (vasodilatation et sueurs), la température baisse et entraîne un frisson rapidement alors que la température centrale et corporelle n'ont baissé que de quelques centièmes de degré.

Dès 1990, Friedman montre que l'augmentation de la norépinéphrine ou noradrénaline (NE), et probablement une certaine concurrence entre NE et la sérotonine (5HT), au niveau du CRT fait rétrécir la zone de neutralité thermique. Plusieurs récepteurs postsynaptiques modulent cet équilibre des neuromodulateurs :

- les récepteurs α_2 -adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT_{2C}, estrogéniques RE α , GABAergiques et opioïdes μ (ce dernier agissant davantage comme modulateur des autres récepteurs et comme facilitateur de la réponse cellulaire par passage calcique transmembranaire) ont une réponse type diminution de NE, donc retour à la normale de la zone de neutralité;

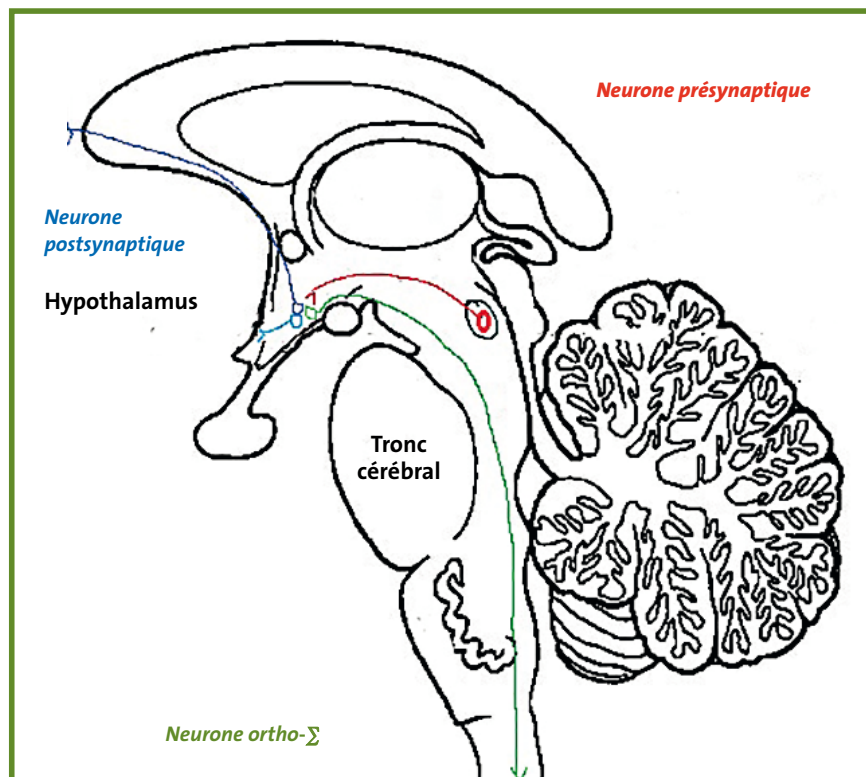


Fig. 2 : Schéma des connexions neurologiques en amont et en aval du CRT.

- les récepteurs dopaminergiques ont une réponse inverse.

Chaque neurotransmetteur est libéré dans l'espace synaptique et va se fixer sur son récepteur postsynaptique (fig. 2). Ils sont synthétisés dans les neurones présynaptiques dont le corps cellulaire se situe dans le tronc cérébral (cf. travail de Friedman en IRM colorimétrique pendant une BDC) :

- locus coeruleus pour NE (neurone adrénérique);
- noyau du raphé pour 5-HT (neurone sérotoninérique);
- aire tegmentale ventrale pour GABA (neurone GABAergique);
- substance noire pour dopamine (neurone dopaminérique).

En aval du CRT, les cellules postsynaptiques ou cellules KNDy vont avoir des afférences sympathiques ascendantes et descendantes :

- ascendantes vers l'hypothalamus antérieur entraînant une action sécrétante pulsatile de LH-RH et vers le cerveau (insula, gyrus frontal), entraînant des modifications comportementales (besoin de se découvrir, sensation de chaleur, anxiété);
- descendantes ou système nerveux orthosympathique via les neurones préganglionnaires sympathiques vers les organes effecteurs, entraînant une vasodilatation périphérique (élévation de la température cutanée et hyperémie), augmentation de la fréquence cardiaque (palpitations) et du débit sanguin, stimulation des glandes sudoripares (sudation).

2. Les changements supposés à la ménopause (fig. 3)

Il semble prouvé que l'estradiol via le récepteur E α stimule la synthèse de sérotonine et d'endorphines cérébrales.

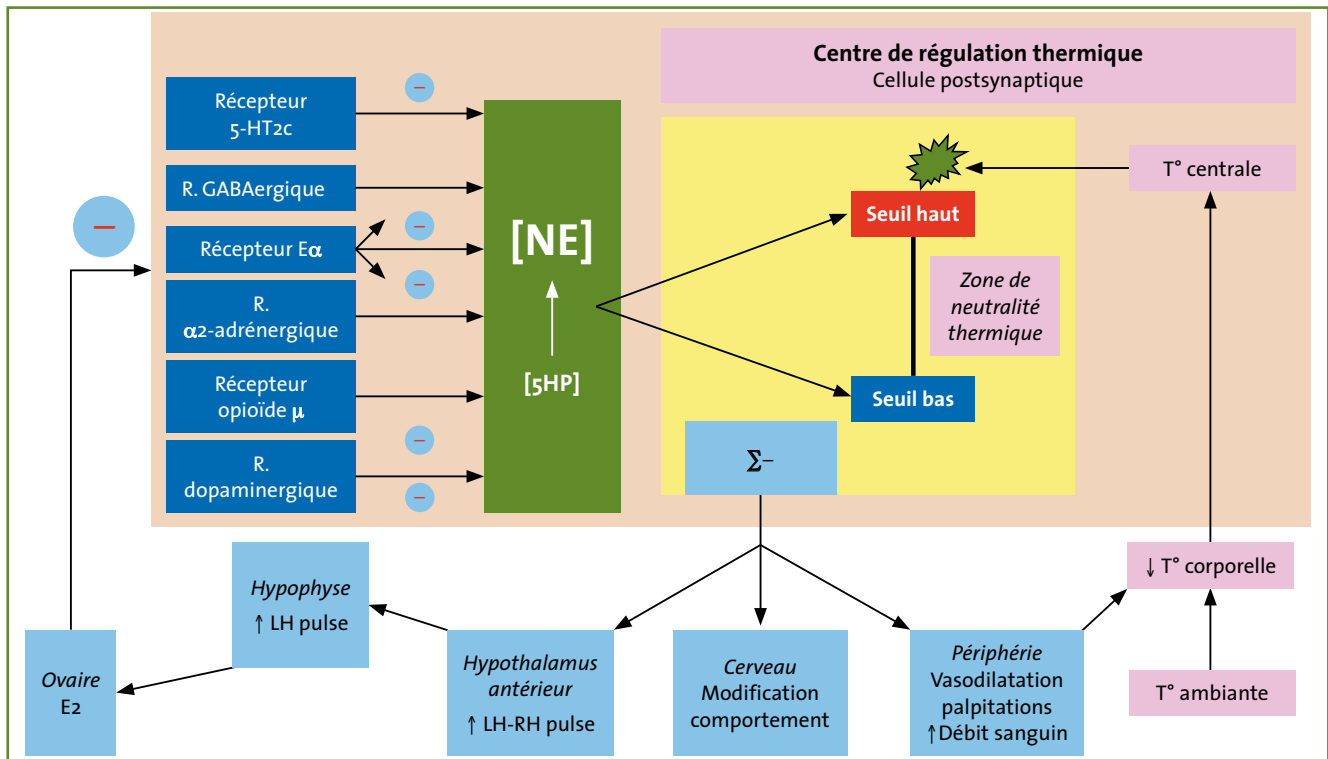


FIG. 3 : Ménopause non substituée au cours de la bouffée de chaleur.

Les deux agissant sur leurs récepteurs respectifs : ils diminuent la synthèse ou la concentration de NE au niveau hypothalamique ; de même, le maintien du taux de sérotonine cérébrale stabilise la température corporelle. L'estradiol agit aussi sur les récepteurs sérotoninergiques et module donc la concentration de sérotonine dans et en aval de l'espace synaptique.

La concurrence entre les deux neuromodulateurs (NE et 5-HT) permet d'activer la cellule postsynaptique dans le CRT hypothalamique. En cas de disparition de l'estradiol, les récepteurs estrogéniques $E\alpha$, $\alpha 2$ -adrénériques et sérotoninergiques sont inhibés. En revanche, les récepteurs dopaminergiques sont stimulés ou désinhibés. La conséquence est donc une augmentation de la concentration de NE en postsynaptique et une contraction de la zone de neutralité, d'où les effets directs au niveau périphérique et comportemental.

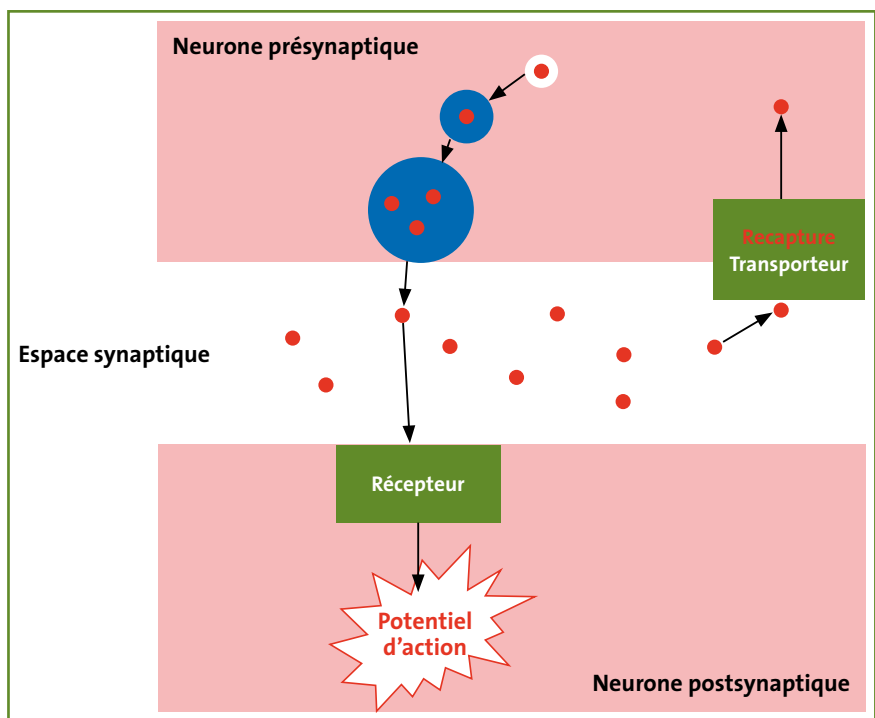


FIG. 4 : Principe du passage des neuromédiateurs dans l'espace synaptique.

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

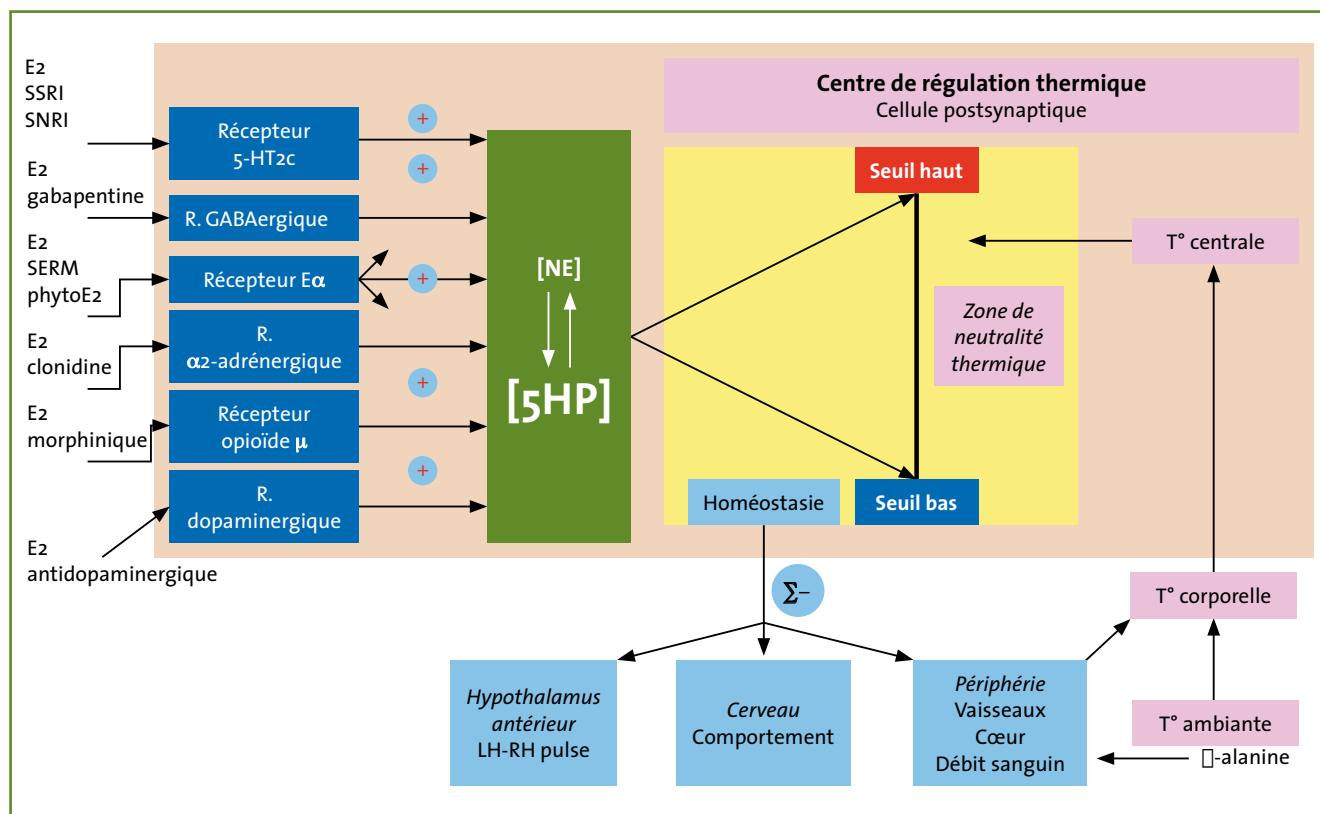


FIG. 5 : Lieu d'action des thérapeutiques.

L'objectif des traitements alternatifs est de stimuler les récepteurs par apport de neurotransmetteurs au niveau de l'espace synaptique et faire en sorte qu'il y ait diminution de la concentration de NE avec normalisation de la zone de neutralité thermique centrale. Il existe deux mécanismes principaux : – augmentation de présence des neurotransmetteurs tels que la sérotonine dans l'espace synaptique (**fig. 4**) :

- par apport direct à condition qu'il passe la barrière hémato-méningée;
- par stimulation du neurone présynaptique qui libère le neurotransmetteur;
- par inhibition de la recapture du neurotransmetteur par le neurone présynaptique grâce à un transporteur spécifique (NET pour NE, DAT pour dopamine, SERT pour 5-HT, GAT-1 pour GABA ou acide γ-aminobutyrique);

– stimulation des récepteurs Eα par un analogue de l'estrogène.

Chaque thérapie sera analysée en essayant de préciser la voie la plus probable lorsqu'elle est connue ou suspectée, mais il faut savoir que plusieurs médicaments passent par les deux voies sans que l'on sache l'importance de chacune.

Les traitements des bouffées de chaleur (**fig. 5**)

L'inquiétude quant au retentissement sur le sein et le système cardiovasculaire des traitements hormonaux de la ménopause a rapidement fait émerger une multitude de thérapies plus ou moins efficaces, certaines se basant sur des remèdes ancestraux (médecine traditionnelle chinoise), d'autres sur un détournement

de l'attention du cerveau (chiropraxie). La plupart partent de la physiopathologie des BDC, ou ce qui était connu pour adapter une molécule connue ou synthétique. Cependant, il faut être critique vis-à-vis des études car tout acte ou tout traitement améliore les BDC. L'effet placebo est très important. En outre, l'étude de Cardini [10] a montré que les facteurs tels que l'attitude des femmes (adhérentes ou pas à des médecines alternatives ou hostiles aux hormones), la date de prescription par rapport au début de la ménopause (> ou < à 12 mois) et surtout la qualité du prescripteur (homéopathe, naturopathe, acupuncteur, médecin traditionnel chinois) influencent très sensiblement les résultats.

1. L'hygiène de vie

Elle est la plus simple des thérapies à réaliser car elle ne nécessite que la

volonté. Cependant, il s'agit plutôt d'une mesure préventive qui s'adresse aux femmes ayant des BDC légères à modérées (diminution de 10 %) [11]. Elle fait appel à différents mécanismes selon le type de mesure :

– la diminution ou la stabilité de la température corporelle dans la période critique :

- port de vêtements légers ou plusieurs couches le soir et la nuit,
- éviter les couettes mais plutôt des draps,
- prévoir une température ambiante dans la chambre de 18 °C maximum,
- douche à l'eau non chaude et éviter le sèche-cheveux,
- boissons froides (éviter la soupe) et repas non copieux le soir ;

– le soir : éviter la vasodilatation périphérique, l'augmentation du débit cardiaque et la sudation :

- éviter l'alcool, le tabac et les épices,
- éviter l'exercice physique et le stress avant le coucher ;

– le jour en période circadienne calme, activer les neurorécepteurs :

- exercice physique, perte de poids,
- repas principal au déjeuner.

2. Les thérapies comportementales

Ces méthodes sont également utiles pour les BDC peu intenses. Les mécanismes d'action sont supposés être basés sur la voie neurotransmettrice.

>>> Une éducation simple et répétée quotidiennement :

– relaxation musculaire et respiration lente et profonde le soir (Friedman 1992, Irvin 1996). Elle permet de diminuer de 50 % les BDC par rapport au placebo (ne rien faire) ;

– l'exercice physique aigu le jour (Elavsky 2012) par le relâchement qui suit. Il a le même effet mais aussi pour des BDC peu intenses.

>>> Une technique par professionnel de santé :

– le massage fait appel à la voie GABAergique par stimulation des mécanorécepteurs périphériques. Sur quatre études, l'effet est intéressant pour le sommeil, mais n'a aucun impact sur les BDC ;

– l'hypnose pourrait être utile puisque le différentiel avec le placebo est de –47 % à 12 semaines, mais la seule étude est très critiquable (Elkins 2013) et surtout très prenante (5 séances de 45 min par semaine). Cette méthode s'adresse à des patientes qui sont prêtes à avoir un traitement qui modifie leur esprit ;

– l'acupuncture a souvent été essayée (Deng 2007, Hervik 2009, Liljegen 2012). Si elle est sûre en ne modifiant pas les profils hormonaux et métaboliques, elle s'avère peu efficace car la comparaison avec le placebo n'est jamais significative, et cette technique est aussi consommatrice (2 fois 20 min par semaine).

3. Les thérapies faisant appel principalement aux neuromédiateurs [12]

La plupart de ces techniques ou thérapeutiques agissent sur le centre thermorégulateur mais aussi – du fait de la modification de la concentration des catécholamines cérébrales – sur d'autres fonctions telles que le sommeil, l'humeur, la concentration, le stress, l'anxiété, la dépression, la cognition, les sécrétions hypophysaires.

Il peut exister des actions périphériques essentiellement digestives (sécheresse buccale, nausée, trouble de l'appétit, constipation) mais plus rarement graves (cardiovasculaire, hépatique).

• Blocage de l'effet sympathique périphérique (vasodilatation)

Bêta-alanine (Abufene® 400). C'est le seul médicament ayant encore l'AMM en France pour cette indication. Le peu d'études réalisées ont montré une efficacité toute relative de –30 à –40 % sur

des BDC modérées (Overlie, Roueche). Les effets secondaires sont rares : paresthésie des extrémités, allergie cutanée (*tableau 1a*).

• Les antidopaminergiques bloquent les récepteurs dopaminergiques et $\alpha 2$ -adrénergiques

Véralipride (Agréal®) : malgré son efficacité reconnue sur les BDC (64 à 91 % selon Quéreux) et son effet intéressant sur les signes du climatère, ce neuroleptique a été retiré en 2007 en raison des effets secondaires importants (hyperprolactinémie sauf si fenêtre de 10 jours par mois, mastodynies, prise de poids, syndrome extrapyramidal, dépression, migraines) (*tableau 1a*).

• Les antihypertenseurs d'action centrale à effet $\alpha 2$ -sympathomimétique

>>> Alpha-méthyl dopa (Aldomet®) : à petite dose (250 mg), l'efficacité est proche du placebo (différentiel de 30 %) pour des BDC peu intenses ; à dose supérieure, les effets secondaires peuvent être importants (hypotension, asthénie, céphalées) rendant son intérêt peu apprécié (*tableau 1a*).

>>> Clonidine (Catapressan® 0,05) : l'efficacité est plus intéressante mais reste utile sur une gêne modérée. Toutefois, il a été démontré qu'il pouvait améliorer les BDC sévères (Pandya, Barton, Goldberg, Morrow).

Aucune étude n'a été entreprise sur la sécurité d'emploi dans le cancer du sein (Hickey 2005). Les effets secondaires sont principalement la sécheresse buccale, constipation, somnolence et l'hypotension (*tableau 1a*).

• Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

>>> Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) : venlafaxine (Effexor®). L'efficacité est

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

Auteurs (β-alanine)	Nb	Dose = 2-4 cps	Placebo	p	Commentaire
Overlie (2002)		3 x 400 mg :			
Rouèche (1991)	26	3 x 400 mg :		S	44 % non ménopausées
Auteurs (véralipride)	Nb	Dose = 1 cp	Placebo	p	Commentaire
Wesel (1984)	40	-80 %	> 50 %	NS	Placebo anormal
Morgante (2004)	29	-85 %	> 50 %	NS	Placebo anormal
David (1988)	47	-72 %	-48 %	SD	Placebo suspect
Melis (1988)	40	-78 %	-33 %	SD	
Marais (1985)	?	-80 %		SD	
Vercellini (1992)	36	-89,9 %		S	
Carranza (2001)	75	-92 %		S	
Boukobza (1986)	16			S	
Vercellini (1994)	6			S	
Auteurs (α-méthyl dopa)	Nb	500 mg/1 000 mg	Placebo	p	Commentaire
Andersen (1984)	40	-65 %	-38 %	SD	Différence faible
Nesheim (1981)		-85 %		S	Placebo ?
Auteurs (clonidine)	Nb	CP 0,2mg/Patcho,1mg	Placebo	p	Commentaire
Boekhout (2011)	41	-26 %	-29 %	NS	Placebo anormal
Carranza (2001)	51	-83 %	-50 %	SD	Placebo ?
Buijs (2009)	40	-55 %	-26 %	SD	Placebo ?
Loibl (2007)	194	-37 %	-17 %	SD	
Morrow (2011)		-56 %		S	
Magamani (1987)		-80 %		S	
Pandya (2000)		-37 %		S	

TABLEAU 1A : Médicaments de la voie neurotransmettrice.

Auteurs (venlafaxine)	Nb	37,5	75	150	Placebo	p	Commentaire
Evans (2005)	80		-61 %		-20 %	SD	
Boekhout (2011)	41		-41 %		-29 %	S	
Buijs (2009)	49		-49 %		-19 %	S	
Loibl (2007)	40		-57 %		-27 %	S	
Irani (2010)	309		-56,7 %		-18 %	S	
Philips (2006)	229		-60 %			S	
Loprinzi (2000)		F: -30 %	-46 %	-58 %		S	
Loprinzi (2009)		I: -37 %	-61 %	-61 %		S	
Bordeleau (2010)			-33 %			S	
Carpenter (2007)			-37 %			S	
			-42 %			S	
Auteurs (desvenlafaxine)	Nb	100 mg			Placebo	p	Commentaire
Bouchard (2011)	485	0 %			-29 %	NS	Contre tibolone
Speroff (2008)	707	-64 %			-47 %	S	Placebo limite
Archer (2009)	293	-63 %				SD	Placebo ?
Archer (2009)	322	-85 %				SD	
Auteurs (paroxétine)	Nb	12,5 mg	25 mg		Placebo	p	Commentaire
Loprinzi (2002)	162	-62 %	-65 %		-38 %	S	
Stearns (2005)		F: -41 %	-52 %		-20 %	S	
		I: -46 %	-56 %		-20 %	S	
Auteurs (fluoxétine)	Nb	20 mg			Placebo	p	Commentaire
Loprinzi (2009)	81	-13 %			-15 %	NS	Chiffres ?
Swanto luukonen (2005)		-67 %			-37,5 %	NS	
Loprinzi (2002)		-62 %				S	
Oktem (2007)						S	

TABLEAU 1B : Médicaments de la voie neurotransmettrice.

démontrée sur les BDC sévères, et ils peuvent améliorer des symptômes de la ménopause (dépression). Les effets secondaires peuvent être gênants (sécheresse buccale, nausée, anorexie, constipation, somnolence, troubles sexuels), mais ils sont réversibles en 2 semaines permettant leur usage par cure. Aux États-Unis, ces médicaments sont souvent prescrits chez les patientes sous traitement ou en rémission d'un cancer du sein malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché par la FDA (**tableau Ib**).

>>> Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) : leur efficacité est plus fluctuante. En outre, ils sont tous inhibiteurs de CYP 2D6 qui intervient dans la transformation du tamoxifène en produit actif. Ils sont donc contre-indiqués en cas d'utilisation concomitante (pas pour citalopram). Ils ont tous les mêmes effets secondaires : nausées, migraines, insomnie, troubles sexuels.

– Paroxétine (Deroxat®) : c'est le seul à avoir l'AMM par la FDA dans cette indication à la dose de 7,5 mg, ce qui est très faible par rapport aux études menées (**tableau Ib**).

– Fluoxétine (Prozac®) : à la dose de 20 mg, il a peu d'impact sur la qualité de vie, mais son efficacité est aléatoire (**tableau Ib**).

– Citalopram (Seropram®) : dès 10 mg, il est efficace, et il a été étudié par cure (Joffe 2013) pour montrer que les BDC ne revenaient que dans un tiers des cas et la plupart du temps avec moins de gêne. Toutefois, il existe d'autres effets secondaires : transpiration (33 %), vertiges (18 %), cauchemars (14 %) (**tableau Ic**).

– Sertraline (Zoloft®) : à 25 ou 50 mg, les études ne montrent pas d'efficacité évidente. Toutefois, le médicament est bien toléré et n'impacte pas sur la qualité de vie (**tableau Ic**).

• Les antiépileptiques psychotropes agissent sur les récepteurs GABAergiques

Gabapentine (Neurontin®) : de nombreuses études en isolé contre placebo ou en comparatif avec les antidépresseurs ont montré son utilité, ce qui a valu l'AMM par la FDA. Cependant, il

n'existe pas d'étude de sécurité dans le cancer du sein [2]. En revanche, il est déploré un taux de comportements suicidaires de 0,21 % [3].

Pour Pandya, la dose utile est de 900 mg, et elle doit être débutée progressivement pour éviter les effets secondaires (**tableau Ic** et comparatif **Id**).

• Autres produits ayant un effet sur les neurotransmetteurs

– Propranolol : aucun effet sur les BDC (Carranza avec 40 mg, Coope avec 120 mg).

– L-5-hydroxytryptophane [13] : il passe la barrière hémato-méningée contrairement à la sérotonine, et peut être prescrit *per os* mais Friedman a démontré son inefficacité à 150 mg (**tableau Id**).

– Séréllys®, extrait cytoplasmique purifié de pollen et pistils, a un effet antioxydant, et il a été reconnu n'ayant aucun effet estrogénique. Il existe trois études dont une seule est fiable, mais l'efficacité est discutable (**tableau Id**).

Auteurs (citalopram)	Nb	10 mg	20 mg	30 mg	Placebo	p
Swanto luukonen (2005)	205	-66 %			-37,5 %	NS
Carpenter (2012)	F:	-46 %	-43 %	-50 %	-20 %	S
Barton (2010)	I:	-49 %	-50 %	-55 %	-23 %	S
Kalay (2007)		-37 %			-13 %	S
Soares 2003)				-86 %		S

Auteurs (sertraline)	Nb	25 mg	50 mg	Placebo	p
Loprinzi (2009)		-18 %		-15 %	NS
Wa (2009)	F:	-37 %		-22 %	NS
Kimming (2006)	I:	-32 %		-22 %	NS
	F:		F: -3,6	-3,2	NS
	I:		I: -1,5		NS

Auteurs (gabapentine)	Nb	300 mg	600 mg	900 mg	> 900	Placebo	p
Simon (2008)	148			-4,9			S
Pandya (2005)	420	4S: -33 % 8S: -31 %		-49 % -46 %		-21 % -15 %	S S
Butt (2008)	197			-51 %		-26 %	S
Guttuso (2003)	59		-45 %	57 %		-29 %	S
Loprinzi (2009)	214	-3,2	-4,6	-7		-4,1	S pour 900
Yadav (2013)					4S: -1,69 8S: -1,34		S S

TABLEAU Ic : Médicaments de la voie neurotransmettrice.

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

Auteurs (comparatif)	Nb	GABA		autres			Placebo	p	
Loprinzi (2007)	F: I:	GABA 900 -54 % 56 %		Vit E -49 % -60 %				NS NS	
Loprinzi (2010)	F: I:	PREGABA 75 59 % -65 %		PREGABA 150 -61 % -71 %			36% -50%	S S	
Loprinzi (2009)		GABA 900 -38 %	parox -41 %	fluox -13 %	sertral -18 %	venla -33 %			
Reddy (2006)	60	GABA 2400 mg -71 %		E2 -72 %					
Bordeleau (2010)		GABA 300 -38 %		GABA 900 -66 %	Venlafaxine 75 -66 %				
Biglia (2009)		GABA 900 -67 %		Vit E 800 mg -10 %			-34.8%	S	
Allameh (2013)	100	GABA 100 F: -23 % I: -38 %	GABA 300 -62 % -65 %	THM -67 % -63 %				S pour 300 S pour 300	

Auteurs (5HTP)	Nb	150 mg			Placebo	p	
Friedman (2010)	24	0 %			0 %	NS	

Auteurs (serelys)	Nb	Dose		Placebo	p	Commentaire
Elia (2008)	417	-93 %		-4,1 %	SD	102 centres pour 417 femmes/placebo ? Placebo ? Placebo aggrave les BDC ?
Kimura (2012)	80	-57,3 %			SD	
Winther (2005)		-22,1 %			S	

Auteur (gg stellaire)	Nb	Résultats				p
Lipov (2008)	13	F:	-89 %			S
	9	I:	-92 %			S
Pachman (2011)	25			-44 %		S
	19	1 ^{re} sem.:	-64 %			S
		Par sem.:	-1,7 %			
		À 6 mois:	-47 %			S
Van gastel (2013)		F:	-28 %			S
		I:	-34 %			S

TABLEAU 1D : Médicaments de la voie neurotransmettrice.

• Blocage du ganglion stellaire [14]

Il s'agit d'une technique invasive sous anesthésie locale qui consiste à infiltrer le ganglion stellaire sympathique proche de la racine de C6 ou C7 avec 7 à 20 cc de bupivacaïne. Le blocage peut être unilatéral droit ou bilatéral et réalisé une à trois fois sur des études qui durent environ 6 mois.

Actuellement, pour éviter les effets secondaires traumatiques, l'aiguille est guidée par fluoroscopie. L'effet majeur d'efficacité est l'apparition de syndrome de Claude Bernard-Horner transitoire (2 à 6 h). Le mécanisme d'action n'est pas encore très clair:

– Lipov émet l'idée que le blocage du ganglion stellaire entraîne une diminution de la synthèse et du relargage synaptique de NE par l'intermédiaire d'une diminution du facteur de croissance des neurones (NGF). Cette hypothèse est sous-tendue par le fait que les inhibiteurs de l'aromatase augmentent le NGF et entraîne des BDC;

– le ganglion stellaire pourrait agir directement car il a des connexions synaptiques de deuxième et troisième ordres avec le tronc cérébral et le CRT.

L'efficacité est rapide puisque, dès la 1^{re} semaine, est constatée une amélioration des symptômes, durant jusqu'à plus de 6 mois. Pour l'instant, il est

impossible éthiquement de proposer un placebo car les risques traumatiques existent (hématome cervical, pneumothorax, effraction neurologique), et le coût s'avère dissuasif (*tableau 1d*).

• Les thérapies dites hormono-équivalentes

La plupart de ces produits sont issus de la phytothérapie et sont composés de plusieurs substances actives. Leur mécanisme d'action reste à élucider. En outre, il existe peu de données concernant leur sécurité, notamment les risques liés aux cancers hormono-dépendants et les risques cardiovasculaires, métaboliques, thyroïdiens, etc.

L'étude *in vitro* de certaines substances peut montrer une absence de toxicité, alors que son mécanisme fait appel à une transformation souvent digestive en produit actif. Il existe une variabilité interindividuelle importante dans le métabolisme des phytoestrogènes (absorption digestive, métabolite actif S-equol).

Le produit actif ayant une analogie structurale avec les estrogènes, se fixe sur les récepteurs estrogéniques. Il existe de multiples types de récepteurs ayant différents effets selon le tissu :

- RE α a un effet prolifératif sur le sein, l'endomètre et le tissu osseux ;
- RE β a un effet inverse sur le sein et l'endomètre ;
- RP α est protecteur sur l'endomètre ;
- RP β a un effet prolifératif sur le sein.

Or, chaque récepteur est distribué différemment selon les tissus. Au niveau hypothalamique, ces récepteurs n'ont

pas tous la même fonction sur les autres récepteurs (dopaminergique, sérotoninergique ou α 2-adrénérgique).

L'étude de ces compléments alimentaires est ainsi très complexe, et laisse préjuger de nombreux biais d'interprétation tant les enjeux économiques sont importants. Il sera spécifié, dans chaque classe, la composition lorsqu'elle est connue et les résultats des tests de sécurité *in vitro* (tests principalement dirigés par Bolton).

• **Les isoflavones (soja, trèfle rouge, kudzu) [15]**

Les constatations anciennes macroéconomiques retrouvent que la fréquence des BDC est inversement proportionnelle à la consommation de soja (population asiatique = 77 mg/j, population afro-américaine = 9,7 mg/j, population hispanique = 18 mg/j).

Partant de ce fait, le monde occidental (notamment les États-Unis) a considé-

ablement augmenté sa consommation de soja puisque le coût de ces produits dépasse actuellement 5 milliards de dollars aux États-Unis.

Toutes les méta-analyses ont conclu à l'absence d'efficacité ou une utilité minime pour des BDC légères avec des doses d'isoflavones très variables (10 à 100 mg) :

- le soja est composé principalement de :
 - génistéine qui a des effets RE α et RE β ;
 - daidzéine nécessitant sa transformation digestive par la flore en S-equol qui a un effet RE β (donc dépend de la capacité interindividuelle de transformation) ;
- le trèfle rouge a les mêmes composants sous forme méthoxy (kaempférol) + formononétine et biochanine A qui nécessitent leur catalyse par P450 avant d'être actifs avec des effets RE β plus que RE α ;
- le kudzu, ou KwaoKeur, a les mêmes composants que le trèfle rouge + puérarine et miroestrol qui ont un effet RE α .

Ces trois plantes ont un effet prolifératif sur le sein même minime, ne permettant pas son utilisation en cas d'antécédent personnel de cancer du sein ou de traitement par tamoxifène (Afssaps 2005, NAMS, USAHRQ), ou d'antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie thromboembolique (AACE 2011).

Auteur de méta-analyses (soja)	Nb étude	Commentaire
Ososki (2003)	10	7 études + , 3 études –
Guttuso (2012)	10	4 études + , 6 études –
Lewis (2011)	14	Effet faible et inconstant
Krebs (2004)	25	Aucun effet
Medrow (2006)	48	Aucun effet
Cheema (2007)	18	Aucun effet
Tempfer (2007)	25	Aucun effet
L'Esperance (2013)	5	Aucun effet

Auteur (soja)	Nb	Dose isoflavone et résultat	Placebo	p
Baber (1999)	51	ISO 40 mg +1,1	–63+	NS
Knight (1999)	25	ISO 160 mg –0,3		NS
Tice (2003)	252	ISO 82 mg –0,6		NS
Arkinson (2004)	99	ISO 44 mg +0,2		NS
Geller (2009)	80	ISO 400 mg –57 %		NS

Auteurs des méta-analyses (cimicifuga)	Nb étude	Commentaire
Ososki (2003)	6	5 études +SD, 1 études - NS
Johnson (2012)	6	2 études +, 4 études - NS
L'Esperance (2013)	4	1 étude +, 3 études - NS

Auteur (houblon)	Nb	Type	P	Commentaire
Ososki (2003)			NS	Dose efficace ??
Heyerick (2006)	67		SD	
Erkkola (2010)	67		NS	Rien sur sécheresse vaginale
Morali (2011)		Crème vaginale	NS	

TABLEAU IIa : Traitements de la voie hormonale.

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

POINTS FORTS

- ➞ La physiopathologie du centre de la régulation thermique passe par les neuromédiateurs, mais elle est très mal connue actuellement.
- ➞ L'hygiène de vie est la première action utile.
- ➞ Les thérapies comportementales sont peu réalisables car chronophages et coûteuses avec un résultat médiocre sur les BDC.
- ➞ Les traitements agissant sur les neuromédiateurs sont hors AMM et parfois contre-indiqués dans le cancer du sein, mais ils sont efficaces.
- ➞ Les compléments alimentaires issues essentiellement de la phytothérapie s'apparentent à un placebo mais, associés à une prise en charge personnalisée de la part du thérapeute, l'effet bénéfique peu paraître utile.

Les effets secondaires sont rares. Il est à noter qu'il n'a pas été trouvé d'effet anticoagulant avec le trèfle rouge qui a un constituant proche de la Coumadine (Geller 2009).

On peut conclure, comme les organismes officiels, que les isoflavones sont peu efficaces sur les syndromes vasomoteurs, et qu'il peut être raisonnable de prescrire à la dose de 50 mg/j mais de changer de molécule quand il n'y a pas d'effet probant (**tableau IIa**).

- **Saponines triterpénoïdes :**
Cimicifuga racemosa –
black cohosh (*actée à baie noire*)
(**tableau IIa**)

Ce produit, particulièrement étudié, semble peu efficace ; certains pensent que les variétés asiatiques (*C. foetida*) sont plus utiles que la variété américaine (*C. racemosa*).

Il existe une contradiction entre le possible mécanisme d'action faisant intervenir plutôt la voie neuromodulatrice en inhibant la recapture de 5-HT et les effets secondaires plutôt de type estrogénique (troubles digestifs, prise de poids, arythmie, crampes, saignements vaginaux, hyperplasie de

l'endomètre [Fritz 2013], interférence avec tamoxifène [Munoz 2003], hépatotoxicité [Mahady 2008]).

En France, il est surtout introduit dans un mélange homéopathique (Acthéane®) pour lequel il n'existe qu'une étude montrant une efficacité toute relative avec un placebo proche de 50 %.

- **Les flavanones (houblon, réglisse)**

>>> Le houblon : il existe quatre études qui ne montrent pas d'efficacité véritable. La dose est impossible à définir ; il a même été utilisé en crème vaginale sans effet sur la sécheresse muqueuse. *In vitro*, il doit être transformé par la flore digestive en 8-prénylnaringénine pour être actif et avoir un effet RE α plus que RE β (Overk 2005). Ses effets secondaires sont liés à son effet estrogénique, et il a été retrouvé une hépatotoxicité à forte dose (Wang 2011) (**tableau IIa**).

>>> La réglisse : il n'y a pas d'étude d'efficacité. Le produit actif est composé de glabudine et glabrine ayant un effet sérotoninergique par inhibition de la recapture de 5-HT et de liquiritigénine ayant des effets modérés RE α et RE β .

- **Les lignanes (lin ou flaxseed)**

Il a davantage un effet sur la forme mentale (diminution des troubles de l'humeur, de la tension nerveuse) que d'intérêt sur les BDC où l'on observe un minime différentiel avec le placebo. *In vitro*, la molécule est transformée par la flore digestive en enterodiol et enterolactone qui ont un effet RE α et prolifératif sur le sein. Les effets secondaires sont d'ordre digestif (**tableau IIb**).

- **Dong Quai (Angélique)**

Aucune étude n'a montré d'utilité pour les BDC (Ososki 2003). La molécule active est l'impératorine qui a plutôt un effet sérotoninergique et peut être RE β .

- **Millepertuis**

Aucune étude n'a montré d'utilité pour les BDC (Al-Aksoum 2009). Il existe une interaction médicamenteuse pharmacocinétique avec le tamoxifène et les antidépresseurs. Les effets secondaires sont nombreux : dépression, anxiété, hypercoagulabilité, troubles cardiaques, sécheresse buccale, constipation, fatigue, sueurs.

- **Autres médicaments utilisant la voie hormonale ou assimilés**

– Issue de la phytothérapie : rhubarbe, Yam, gattilier, ginseng, alfalfa, bourrache. Pas d'effet sur les BDC.

– TU-025 : ce mélange de plantes très connu au Japon a été étudié sur des Caucasiennes sans succès (Plonikoff 2011).

– Vitamine E : aucun effet significatif sur les BDC par rapport au placebo (Biglia, Barton) (**tableau IIb**).

– Oméga-3 : il permet d'améliorer le passage transmembranaire des neurotransmetteurs. Aucune étude.

– Manhaé® : il contient de la vitamine E (antioxydant), du citrus qui est un flavonoïde (effet tonique sur capillaire et veine) et des oméga-3. Il existe deux

Auteurs (lin)	Nb	Résultat	Placebo	p	Commentaire
Bazezinski (1997)	829			S	
Sinbalista (2009)		-30 %	-25 %	NS	
Ma (2011)		1	1	NS	Utile pour forme mentale

Auteurs (vit E)	Résultats	Placebo	p
Biglia (2009)	F: -10,2 %	-15 %	NS
	I: -7,3 %	-10 %	
Barton (2010)	-10 %	-11 %	NS

Auteurs (Manhaé)	N	Manhae	Manhaé + THM	p	Commentaire
Nguyen (2005)	101	-63 %		SD	Placebo ?
Nguyen (2007)	101	-83 %	-71 %	SD	Plus efficace qu'avec THM ??

TABLEAU IIb : Traitements de la voie hormonale.

P: degré de significativité; S: significatif; SD: signification douteuse; ND: non significatif.

études peu sérieuses par le même auteur sans comparatif au placebo et surtout donnant l'impression que Manhaé® marche mieux qu'associé avec un traitement hormonal substitutif sur les BDC (**tableau IIb**).

– Autres associations.

Il existe un certain nombre de compléments alimentaires où l'on retrouve associé :

- des produits issus de la phytothérapie plutôt estrogénique (soja, trèfle rouge, kudzu, Cimicifuga, houblon, réglisse, lin, bourrache, sauge, ginseng, mélisse, romarin, Asparagus, curcuma, queue de cerise, ortie, chicorée, achillée) ou plutôt progestéronique (Yam, gattilier, alchémille, salsepareille);
- des vitamines A, B, C, D, E;
- des ions: zinc, sélénium, magnésium, calcium, fer;
- des oméga-3 et 6.

Chaque produit ajouté peu avoir un éventuel effet sur les autres désagréments dus à l'âge ou à la ménopause, mais les études sérieuses dans ce domaine sont particulièrement rares ou empreintes de biais manifestes rendant leur interprétation litigieuse.

En pratique et conclusion

Devant une patiente se plaignant de BDC dues à la périménopause, il n'est pas aisé de décider du type de molécule

à prescrire (THM, neurotransmetteurs, phytoestrogènes, autres).

D'emblée, il est nécessaire de rappeler les mesures élémentaires d'hygiène de vie. En France, en dehors du THM, la seule molécule ayant l'AMM est la β-alanine. Les autres médicaments ne vivent que des contre-indications au THM, de ses complications, de ces réticences ou de la balance bénéfice/risques du THM, notamment après un certain nombre d'années de ménopause ou de traitement. Les compléments alimentaires, ou médicaments plutôt hormono-dépendants, sont le plus souvent des associations de perturbateurs endocriniens ayant une efficacité nettement moindre que E2 (mille fois moins). Ils restent contre-indiqués dans les cancers hormono-dépendants (sein, endomètre). Les médicaments non hormonodépendants sont prescrits hors AMM. Non dénués d'innocuité, ils ne peuvent être utiles que si la gêne est importante ou influe sur la santé.

En ce qui concerne les femmes traitées ou survivantes d'un cancer du sein et qui souffrent de BDC invalidantes, il pourrait être intéressant de se rapprocher des recommandations canadiennes (CEPO 2013):

- cancer du sein traité par tamoxifène:
 - utilisation possible et efficace sur les BDC (grade B): venlafaxine, citalopram, clonidine, gabapentine;

- interdiction pour paroxétine et fluoxétine car diminue l'efficacité du tamoxifène (grade D);

– cancer du sein non traité par tamoxifène:

- utilisation possible et efficace sur les BDC (grade B): venlafaxine, paroxétine, citalopram, clonidine, gabapentine;
- utilisation inutile de fluoxétine du fait de son inefficacité (grade D);

– femmes survivantes d'un cancer du sein:

- utilisation inutile du fait de l'inefficacité sur les BDC (grade A) et du risque d'interférence avec les traitements ou de possibles implications dans la rechute du cancer pour sertraline, phytoestrogènes, Cimicifuga et millepertuis.

Bibliographie

1. LAGARI VS, LEVIS S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2014;139:294-301.
2. ESPIÉ M. Bouffées de chaleur et cancer du sein : quelle prise en charge efficace et sans risque ? *Cancers au Féminin*, 2013;3:1-16.
3. YADAV M, VOLKAR J. Potential role of gabapentin and extended-release gabapentin in the management of menopausal hot flashes. *International Journal of General Medicine*, 2013;6:657-664.
4. FREEDMAN RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2014;142:115-120.

REVUES GÉNÉRALES

Gynécologie

5. 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.
6. MOILONEN J, AALTO AM, HEMMINKI E *et al.* Prevalence of menopause symptoms and their association with lifestyle among Finnish middle-aged women. *Maturitas*, 2010;67:368-374.
7. ZHENG TP, SUN AJ, XUE W *et al.* Efficacy and safety of Cimicifuga Foetida extract on menopausal syndrome in Chinese women. *Chin Med J*, 2013;126:2034-2038.
8. GUTTOSO T. Effective and clinically meaningful non-hormonal hot flash therapies. *Maturitas*, 2012;72:6-12.
9. HAJIRAHIMKHAN A, DIETZ BM, BOLTON JL. Botanical modulation of menopausal symptoms: mechanisms of action? *Planta Med*, 2013;79:538-553.
10. CARDINI F, LASI G, LOMBARDO F *et al.* The use of Complementary and Alternative Medicine by women experiencing menopausal symptoms in Bologna. *BMC Women's Health*, 2010;27;10:7. doi: 10.1186/1472-6874-10-7.
11. AL-SAFI ZA, SANTORO N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertility and Sterility*, 2014;101: 905-915.
12. CARRANZA-LIRA S. Actual status of Veralipride use. *Clinical Interventions in Aging*, 2010; 5:271-276.
13. CURCIO JJ, KIM LS, WOLLNER D *et al.* The potential role of 5-Hydroxytryptophan for flash reduction: a hypothesis. *Alternative Medicine Review*, 2005;10:216-221.
14. LIPOV EG, JOSHI JR, SANDERS S *et al.* Effects of stellate-ganglion block on hot flushes and night awakenings in survivors of breast cancer: a pilot study. *Lancet Oncol*, 2008;9:523-532.
15. MA H, SULLIVAN-HALLEY J, SMITH AW *et al.* Estrogenic botanical supplements, health-related quality of life, fatigue, and hormone-related symptoms in breast cancer survivors: a HEAL study report. *Complementary and Alternative Medicine*, 2011;11:1-11.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.