

Les traitements non estrogéniques des symptômes de la ménopause : quels risques ?

RÉSUMÉ : La prise en charge non hormonale des symptômes du climatère comporte des mesures d'hygiène de vie, des traitements prescrits hors AMM et des mesures non médicamenteuses.

Les traitements prescrits hors AMM comportent essentiellement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline et la gabapentine. Leur efficacité reste inférieure (50 à 60 % de réduction des bouffées de chaleur) à celle des estrogènes.

La tolérance peut être médiocre en début de traitement, les effets secondaires graves sont exceptionnels. Les interactions médicamenteuses, notamment avec le tamoxifène, doivent être soigneusement évaluées. Les autres techniques de prise en charge restent insuffisamment explorées. Les phyto-estrogènes n'ont pas d'efficacité démontrée et sont contre-indiqués en cas de cancer hormonodépendant. La prise en charge non hormonale des bouffées de chaleur trouve tout son intérêt en cas de contre-indication aux estrogènes. Dans les autres cas, une information précise de la patiente est nécessaire.



→ **N. CHABBERT-BUFFET¹,
G. BOUTET²**

¹ Service de Gynécologie-Obstétrique
et Médecine de la Reproduction,
Hôpital Tenon, PARIS.

² Cabinet de Gynécologie,
LA ROCHELLE.

Lorsque la prise en charge de la ménopause ne peut être assurée par l'hormonothérapie ou que la femme ne le souhaite pas, des solutions thérapeutiques alternatives peuvent être proposées pour la gestion des signes de carence estrogénique. Le cancer du sein est une des situations où se pose de façon fréquente cette problématique. De nombreuses données sur ce thème sont de ce fait issues d'études incluant des femmes traitées pour cancer du sein.

Le dépistage et la correction des facteurs de risque osseux et vasculaire font partie, au même titre que les signes de carence estrogénique, de la prise en charge globale de ces patientes. Les douleurs articulaires et ligamentaires sont également fréquentes en postménopause. Un bilan à la recherche d'une pathologie sous-jacente exacerbée et un traitement spécifique ou symptomatique sont alors

indiqués. Le champ très vaste de ces pathologies dépasse alors le cadre de cet article, et nous renvoyons le lecteur vers des ouvrages spécifiques.

La prise en charge des bouffées de chaleur

Deux tiers des femmes ménopausées en sont affectées, dont 1 sur 5 sévèrement. Les séquences d'apparition et les durées d'évolution sont très variables entre individus et **chez une même femme** [1-3].

Après traitement d'un cancer du sein, situation fréquente de contre-indication aux estrogènes, les bouffées de chaleur sont plus fréquentes et leur retentissement plus marqué sur la qualité de vie. Elles surviennent sous tamoxifène dans 62 à 78 % des cas (vs 49 % sous placebo) et, dans l'étude ATAC, dans 40 % des cas

sous tamoxifène et dans 35 % des cas sous inhibiteurs de l'aromatase. En cas d'annexectomie bilatérale, les bouffées de chaleur sont observées dans 90 % des cas [4-6].

La physiopathologie reste encore incomplètement connue. La conception actuelle fait intervenir des perturbations neuro-endocriniennes des mécanismes de thermorégulation. Trois composantes majeures semblent impliquées : système nerveux central, température centrale corporelle et système vasculaire périphérique [7].

1. Moyens médicamenteux non hormonaux évalués dans la littérature : efficacité, effets secondaires et coût (tableau I)

>>> Bêta-alanine

Acide aminé pur qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique, il s'opposerait à la décharge brutale d'histamine, sans bloquer les récepteurs H1.

Les données disponibles ne permettent pas de démontrer de façon définitive l'efficacité de la bêta-alanine [8]. Mais elle est largement utilisée et, selon les données IMS, les prescriptions de bêta-alanine 400 mg ont été de 377 000 en 2010. Les effets indésirables de la bêta-alanine sont limités à la survenue de paresthésies des mains survenant dans les 45 minutes après la prise et régressant spontanément.

Avec AMM
Bêta-alanine
Sans AMM
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
Gabapentine
Clonidine chlorhydrate

TABLEAU I : Moyens médicamenteux non hormonaux évalués dans la littérature.

>>> Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Il peut s'agir de la paroxétine (Deroxat), de la fluoxétine (Prozac), du citalopram (Séropram) et de la sertraline (Zoloft).

Leur efficacité sur les bouffées de chaleur varie de 30 à 50 % vs 13 à 28 % pour le placebo dans les études disponibles conduites chez des femmes suivies pour cancer du sein [5, 9-11].

>>> Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Ce sont la venlafaxine (Effexor) et la desvenlafaxine (Pristiq). A 4 semaines, la réduction du score des bouffées de chaleur est comprise entre 37 et 61 % en fonction de la dose versus 27 % pour le placebo [12-15].

Les effets secondaires sont communs aux deux classes d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline. Les plus fréquents incluent nausées, constipation, anorexie, sécheresse de la bouche, insomnie, asthénie, lipothymies, somnolence, nervosité, sueurs, le plus souvent réversibles après quelques semaines de traitement, troubles sexuels (anorgasmie) et hypertension artérielle. Ces effets indésirables sont minimisés par une prescription à dose progressive.

Moins souvent, des troubles digestifs, perte ou prise de poids, convulsions, céphalées, anxiété, agitation, tremblements, fourmillements, rêves étranges, troubles de la vue, diminution de la libido, hypotension orthostatique, palpitations, bouffées de chaleur, éruption cutanée, prurit, chute de cheveux, bourdonnements d'oreille peuvent survenir.

Rarement peuvent être observées une hypercholestérolémie, une cytolysse, une hyponatrémie, ou des anomalies de la numération formule sanguine.

Le coût du traitement est 29 euros/mois pour un traitement par Effexor 75 par exemple.

>>> Gabapentine (Neurontin)

La gabapentine est un antiépileptique apparenté au GABA (l'acide γ -aminobutyrique) et indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (neuropathie diabétique et névralgie post-herpétique). Elle réduirait l'hyperactivité noradrénergique. A la dose de 900 mg/j pendant 12 semaines, une réduction des bouffées de chaleur postchimiothérapie de 45 % a été observée vs -29 % pour le placebo. La même efficacité est retrouvée sous tamoxifène [16, 17].

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie, la somnolence, les céphalées, l'ataxie, les vertiges, l'insomnie, des paresthésies des extrémités, un nystagmus, des nausées et vomissements, une modification de l'appétit, une prise de poids, une agitation ou une irritabilité.

En cas de comitialité, en début de traitement, une augmentation paradoxale de la fréquence des crises ou une modification de leurs caractéristiques peuvent survenir. Enfin, rarement, des idées noires sont rapportées. Il convient de respecter un intervalle minimal de 2 heures entre la prise de ce médicament et celle d'un antiacide. Le coût du traitement par gabapentine est de 51,24 euros pour 30 cps de Neurontin 600 mg par exemple.

>>> Clonidine (Catapressan)

La clonidine est un agoniste α -adrénergique d'action centrale ayant une AMM dans le traitement de l'hypertension, mais quasi inusité actuellement dans cette indication. Les études menées avec un patch à 0,1 mg/j (non commercialisé en France) ont montré une efficacité sur les bouffées de chaleur de 37 à 45 % vs 20 à 27 % pour le placebo [18,19]. Les effets indésirables les plus fréquents

sont : sécheresse de la bouche, somnolence (éviter les boissons alcoolisées), et plus rarement : éruption cutanée, asthénie, pâleur du visage, palpitations et hypotension orthostatique. Il faut noter que la prescription est contre-indiquée en cas de trouble de la conduction auriculoventriculaire, ce qui la rend malaisée en dehors du milieu cardiologique. Le coût du traitement par Catapressan 0,15 mg/j est de 4,44 euros par mois

2. Effets comparés des traitements médicamenteux non hormonaux des bouffées de chaleur

L'effet de la venlafaxine est supérieur à celui de la clonidine [20]. Les études publiées ne comparant pas directement ces deux composés ne suggèrent pas de différence d'efficacité entre les inhibiteurs de recapture de la sérotonine/noradrénaline et la gabapentine. Par ailleurs, il n'y a pas de bénéfice à l'association d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline et de gabapentine [14, 21].

Enfin, rappelons l'effet placebo important ici : la diminution moyenne des bouffées de chaleur est de 25 %, elle peut atteindre 75 % chez 10 % des femmes et 50 % chez 20 % [22, 23].

3. Interaction des traitements médicamenteux non hormonaux des bouffées de chaleur avec le tamoxifène

La prise en charge des bouffées de chaleur chez les femmes traitées pour un cancer du sein par tamoxifène pose un problème spécifique du fait des interférences de métabolisme de certaines des classes considérées. La formation du principal métabolite actif du tamoxifène (TMX), l'endoxifène, dépend de l'activité du cytochrome P450 variant 2D6, enzyme qui métabolise aussi les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradrénaline. L'activité du CYP2D6 peut être diminuée ou absente par polymorphisme génétique hétéro- ou homo-

Interaction avec CYP2D6	Efficacité vs placebo
Inhibiteurs forts de CYP2D6	
Fluoxétine	50 vs 36 (p = 0,02)
Paroxétine	62 vs 37 % (p = 0,007)
Inhibiteurs faibles ou non inhibiteurs	
Citalopram	49 vs 23 % (p = 0,021)
Gabapentine	46 vs 15 % (p = 0,007)
Sertraline	36 vs 27 % (p = 0,03)
Venlafaxine	60 vs 27 % (p < 0,0001)

TABLEAU II : Interaction des traitements médicamenteux non hormonaux des bouffées de chaleur avec le tamoxifène et efficacité.

zygote. En théorie, le TMX serait moins efficace chez les métaboliseurs lents, et un bas niveau d'endoxifène serait corrélié à une moindre incidence des bouffées de chaleur. En pratique, le niveau de preuve est actuellement insuffisant pour justifier un génotypage systématique avant prescription d'une hormonothérapie selon la HAS. L'activité de CYP 2D6 peut également être modifiée par coprescription médicamenteuse (**tableau II**).

La paroxétine et la fluoxétine sont des inhibiteurs puissants de CYP2D6 et s'opposent à la formation de l'endoxifène. Il existerait une relation entre la durée d'utilisation de l'association paroxétine-tamoxifène et le taux de survie. L'AFSSAPS et l'Inca recommandent de ne pas utiliser la fluoxétine ou la paroxétine (de même que la quinidine et la terbinafine) en cas de traitement par le tamoxifène, et de recourir à d'autres antidépresseurs [5, 24].

4. Traitements non médicamenteux des bouffées de chaleur

Les techniques non médicamenteuses proposées sont multiples : l'acupuncture, l'hypnose, la méditation et les traitements ayurvédiques. Des modifications du mode de vie sont également proposées (type de vêtements, de literie, d'alimentation), incluant l'activité physique [25, 26].

L'hypnose a été peu étudiée dans ce contexte. Une étude pilote confirmée par un essai randomisé a montré une diminution de 59 à 68 % du score des bouffées de chaleur à la fin du traitement (p = 0,001). Une amélioration concomitante de l'anxiété, de la dépression, des troubles du sommeil est observée. L'hypnose peut contribuer à l'amélioration des bouffées de chaleur souvent liées à l'état psychique de la patiente [27, 28].

L'acupuncture a été plus évaluée dans des études non randomisées [29, 30]. Plus récemment, l'acupuncture a été comparée à la venlafaxine chez 50 femmes traitées pour cancer du sein [31]. Dans cette étude limitée, une efficacité comparable des deux traitements a été retrouvée, l'acupuncture permettant, à l'inverse de la venlafaxine, un contrôle des bouffées de chaleur maintenu deux semaines après arrêt du traitement. Les effets secondaires étaient absents dans le groupe acupuncture alors que 18 événements ont été observés chez les femmes sous venlafaxine. Contrastant avec ces données, une étude versus placebo [32] n'a pas montré de supériorité de l'acupuncture.

5. Cas particulier des phytoestrogènes

Il s'agit en général d'associations de composés et leur métabolisme est d'une extrême complexité [33]. Leur efficacité n'est pas parfaitement démontrée [34], y compris après antécédent de cancer du sein [35-37]. En théorie, ces composés sont des inhibiteurs compétitifs de la liaison estradiol-récepteur. Cependant, les choses semblent plus nuancées. In vitro, les doses correspondant aux concentrations plasmatiques d'un régime riche en soja (< 1 µM/L) entraînent une stimulation de la prolifération cellulaire mammaire par exemple ; à doses pharmacologiques (> 10 µM/L), un effet inhibiteur de la prolifération est observé ; enfin, on observe un déplacement compétitif du tamoxifène avec augmentation de la prolifération des cellules initialement inhibées par le TMX

POINTS FORTS

- ➔ Les traitements non hormonaux des bouffées de chaleur (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradréline puis éventuellement gabapentine) sont moins efficaces que les estrogènes.
- ➔ Leur tolérance peut être médiocre mais s'améliore le plus souvent en cours de traitement. Les effets secondaires graves sont exceptionnels.
- ➔ Les interactions médicamenteuses, notamment avec le tamoxifène, doivent être soigneusement évaluées.
- ➔ Les techniques non médicamenteuses (acupuncture et hypnose) doivent être mieux explorées.

[38]. En pratique, une contre-indication devrait être mentionnée concernant l'utilisation de ces compléments en présence de cancers hormono-dépendants [39].

Traitements non hormonaux de la sécheresse vaginale

Ils comportent les lubrifiants à la demande ou les gels vaginaux hydratants longue durée avec polycarbophile (Replens) à utiliser de façon bihebdomadaire. Ils sont dans l'ensemble moins efficaces que les estrogènes vaginaux [40].

Les effets indésirables sont rares et limités à l'allergie aux composants. En cas de sécheresse vaginale marquée, des leucorrhées initiales transitoires peuvent être observées chez les utilisatrices de gels hydratants.

Le coût de ces traitements est très variable, car ils ne sont pas remboursés par l'assurance maladie. A titre d'exemple, une boîte de 6 unidoses de gel vaginal hydratant Replens coûte environ 12 euros.

Conclusion

Les données sur le traitement non hormonal des bouffées de chaleur sont souvent

issues d'études concernant des femmes traitées pour cancer du sein. L'effet placebo est particulièrement marqué dans ce domaine. Les traitements les mieux évalués sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/noradréline. Ceux-ci ne sont pas dénués d'effets secondaires, toutefois généralement bénins et réversibles. Ils peuvent avoir un intérêt particulier dans un contexte dépressif. La gabapentine est le traitement alternatif de seconde intention. Les interférences médicamenteuses sont importantes à connaître, notamment avec le tamoxifène. Enfin, ces traitements alternatifs sont tous moins efficaces que les estrogènes. Les alternatives non médicamenteuses demandent à être mieux évaluées. Enfin, les phytoestrogènes n'ont pas d'efficacité démontrée et leur évaluation in vitro et pharmacologique impose de les considérer comme encore indiqués en cas de cancer hormonodépendant.

Bibliographie

1. RAPKIN AJ. Vasomotor symptoms in ménopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196: 97-106.
2. POLITI MC *et al.* Revisiting the duration of vasomotor symptomssymptoms of menopause menopause: a meta analysis. *J Gen Intern Med*, 2008; 23: 1 507-1 513.
3. HICKEY M *et al.* Pratical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol*, 2008; 19: 1 669-1 680.

4. BOEKHOUT AH *et al.* Symptoms and treatment in cancer therapy- induced early menopause. *Oncologist*, 2006; 11: 641-654.
5. DEMARAIS JE *et al.* Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: implications of drug and medicinal interactions. *Maturitas*, 2010; 67: 296-308.
6. LOIBL S *et al.* Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas*, 2011; 68: 148-154.
7. ROSSMANITH WG *et al.* What causes hot flushes? *Gynecol Endocrinol*, 2009; 25: 303-314.
8. ROUECHE JC *et al.* Abufène 400 mg et bouffées de chaleur. Etude en double aveugle versus placebo. *La revue du praticien - Medecine generale*, 1991; 5: 2 385-2 388.
9. STEARNS V *et al.* Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 6 919-6 930.
10. LOPRINZI CL *et al.* Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 1 578-1 583.
11. REICH M *et al.* Les antidépresseurs en oncologie. *Psycho-Oncol*, 2010; 4: 51-64.
12. LOPRINZI CL *et al.* Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2000; 356: 2 059-2 063.
13. REGAN M *et al.* Randomized controlled trial of venlafaxine versus black cohosh as a treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer. *ASCO Online*, 2001.
14. LOPRINZI CL *et al.* Newer antidepressants and gabapentine for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 2 831-2 837.
15. SPEROFF L *et al.* Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008; 111: 77-87.
16. TOULIS KA *et al.* Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*, 2009; 31: 221-235.
17. BIGLIA N *et al.* Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancers survivors: gabapentin vs vitamin E. *Climateric*, 2009; 12: 310-318.
18. GOLDBERG RM *et al.* Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 155-158P.
19. PANDYA K *et al.* Oral clonidine in postmenopausal patient with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes. *Ann Int Med*, 2000; 132: 788-793.
20. LOIBL S *et al.* Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients – a double-blind randomized study. *Ann Oncol*, 2007; 18: 689-693.
21. LOPRINZI CL *et al.* Gabapentine alone or in conjunction with antidepressant in the management of hot flashes in women who

- have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 308-312.
22. LOPRINZI CL *et al.* Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol*, 2001; 2: 199-204.
 23. MOYAD MA. Can alternative medicine do better than placebo? Does it even matter? *CUAJ*, 2010; 4: 54-55.
 24. GOETZ MP *et al.* The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*, 2007; 101: 113-121.
 25. DALEY A *et al.* Exercice for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Data Base Sys Rev*, 2007; 4: CD006108.
 26. RADA G *et al.* Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Data Base Sys Rev*, 2010; 9: CD 004923.
 27. ELKINS G *et al.* Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psychooncology*, 2007; 16: 487-492.
 28. ELKINS G *et al.* Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 5 022-5 026.
 29. LEE MS *et al.* Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*, 2009; 115: 497-503.
 30. CHO SH *et al.* Acupuncture for Menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause*, 2009; 16: 1 065-1 073.
 31. WALKER EM *et al.* Acupuncture versus venlafaxine: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 634-640.
 32. LILJEGREN A *et al.* Reducing VS with acupuncture in breast cancer patients treated with tamoxifen: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*, 2010; 14 [Epub ahead of print].
 33. DE CREMOUX P *et al.* Controversies concerning the use of phytoestrogens in menopause management: bioavailability and metabolism. *Maturitas*, 2010; 65: 33-39.
 34. LETHABY AE *et al.* Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Sys Rev*, 2007; 4: CD001395.
 35. QUELLA SK *et al.* Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 1 068-1 074.
 36. BORDELEAU L *et al.* Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Therap*, 2007; 29: 230-241.
 37. ROBERTS H. Safety of herbal medicinal products in women with breast cancer. *Maturitas*, 2010; 66: 363-369.
 38. THIS P *et al.* Les phytoestrogènes dans les contre-indications du THS, le problème du cancer du sein. *Gynecol Obst Fertil*, 2000; 28: 401-407.
 39. AFSSAPS. Sécurité et bénéfices des phytoestrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations, mars 2005.
 40. SUCKLING *et al.* Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev*, 2003; 4: CD001500.

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