

Troubles climatériques après cancer du sein

Climateric disorders after breast cancer

C. Dehghani, C. Frey, E. Vincens, A. Kane, D. Salet-Lizée et R. Villet

Mots clés : cancer du sein, bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, traitement non hormonal

Keywords: breast cancer, hot flushes, vaginal dryness, non hormonal treatment

Les troubles climatériques concernent plus de 50 % des femmes ménopausées. Ce sont essentiellement les bouffées de chaleur, et les troubles génito-urinaires. Le traitement hormonal de la ménopause (THM) qui est le traitement le plus efficace de ces troubles est contre-indiqué après cancer du sein. Des alternatives thérapeutiques non hormonales ont été évaluées dans la littérature et peuvent être proposées aux patientes dont la qualité de vie est altérée par ces troubles.

Prise en charge des bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur (BDC) concernent deux tiers des femmes ménopausées. Les séquences d'apparition et les durées d'évolution sont très variables entre individus et chez une même patiente [1]. Leur physiopathologie n'est pas encore complètement élucidée. Elle reposerait sur des perturbations neuroendocriniennes des mécanismes de la thermorégulation qui comportent trois composants principaux : le système nerveux central, la température corporelle centrale et le système vasculaire périphérique.

Après traitement d'un cancer du sein, les BDC sont plus fréquentes, plus sévères et leur retentissement plus marqué sur la qualité de vie. Elles peuvent

être la conséquence d'une ménopause physiologique ou des traitements mis en œuvre. Leur prise en charge repose sur des mesures hygiéno-diététiques et des traitements non hormonaux [2]. La bêta-alanine, acide aminé pur qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation, est le seul traitement ayant l'AMM. Son efficacité n'est pas clairement démontrée. Les traitements médicamenteux non hormonaux ayant montré leur efficacité sur BDC après cancer du sein dans le cadre d'essais randomisés *versus* placebo sont les inhibiteurs de recapture de la noradréline et de la sérotonine (IRSN), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la gabapantine et la clonidine. Aucun d'entre eux n'a d'AMM dans cette indication [2]. Leur efficacité est inférieure à celle du THM. L'effet placebo est non négligeable, avec une diminution moyenne des BDC de 25 %, pouvant atteindre 50 % chez 20 % des femmes et 75 % chez 10 % [2].

Le seul IRSN étudié après cancer du sein est la venlafaxine (Effexor®). La réduction du score des BDC à 4 semaines est comprise entre 37 % et 61 % en fonction de la dose utilisée *versus* 27 % pour le placebo [3]. Le traitement peut être initié à la posologie de 37,5 mg/j puis augmenté à 75 mg/j au bout de 1 à 2 semaines en cas de résultats insuffisants [2].

Les ISRS évalués sont la paroxétine (Deroxat®), la fluoxétine (Prozac®), le cytalopram (Seropram®) et la sertaline (Zolofit®). Le plus étudié est la paroxétine. Son efficacité sur le score des BDC varie entre 45 % et 56 % *versus* 13 à 28 % pour le placebo. L'efficacité thérapeutique s'observe en 1 à 2 semaines. La posologie recommandée est de 10 mg [4].

La gabapantine (Neurontin®) est un antiépileptique. Il est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et réduirait l'hyperactivité noradrénergique. À la dose de 900 mg/j, la diminution du score des BDC obtenue à 4 et 8 semaines est respectivement de 49 et 46 % *versus* 21 et 15 % pour le placebo [5].

La clonidine (Catapressan®) est un agoniste alpha-adrénergique d'action centrale ayant l'AMM comme antihypertenseur. Son efficacité sur les BDC est modérée avec une réduction de la fréquence des BDC sous 0,1 mg/j *per os* observée chez 38 % des patientes *versus* 24 % sous placebo dans une étude randomisée menée chez des patientes ayant un cancer du sein sous tamoxifène [6].

Des études comparatives de l'efficacité de ces différents traitements montrent que la venlafaxine, la paroxétine et la gabapantine semblent être les plus efficaces.

Il n'y a de bénéfice à associer la gabapantine à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine/noradrénaline.

En cas de traitement par tamoxifène, il est recommandé de ne pas utiliser la paroxétine et la fluoxétine. Ces deux ISRS sont des inhibiteurs puissants du cytochrome P540 2D6 (CYP 2D6) qui permet la métabolisation du tamoxifène en son principal métabolite actif l'endoxifène. La venlafaxine et la gabapantine sont des inhibiteurs faibles ou non inhibiteurs de CYP 2D6 et peuvent être utilisées en association avec le tamoxifène [2].

D'autres approches comme l'homéopathie, la vitamine E, l'acupuncture, l'hypnose sont également proposées. Même si les études disponibles sont de niveau de preuve limitée et ne permettent pas de retrouver de preuve validée d'efficacité elles restent des options intéressantes au moins équivalentes à l'effet placebo [2].

Les extraits de pollen (Femal : Serelys®) ont également été étudiés dans un essai randomisé en double aveugle *versus* placebo sur de petits effectifs montrant une diminution des BDC de 65 % *versus* 38 % sous placebo ($p < 0,006$) [7].

La technique du bloc du ganglion stellaire utilisée pour la prise en charge des syndromes douloureux ou des troubles vasculaires a fait l'objet de quelques publications préliminaires encourageantes après cancer du sein mais des essais complémentaires sont nécessaires pour en évaluer le réel bénéfice [2].

Aucune recommandation spécifique des autorités de santé n'existe sur la prise en charge des BDC après cancer du sein. Un algorithme de prise en charge est proposé par Boutet dans un article récent reprenant l'ensemble des données de la littérature [2]. Les mesures non pharmacologiques sont à privilégier en première intention. En cas d'échec, la venlafaxine, la paroxétine et la gabapantine pourront être prescrites en fonction du tableau initial, de la réponse et des éventuels effets secondaires observés.

Prise en charge de la sécheresse vaginale

Les traitements non hormonaux de la sécheresse vaginale comportent les lubrifiants à la demande et les gels vaginaux avec polycarbophile (Replens®) ou acide hyaluronique (Monasens®) à utiliser de façon bihebdomadaire. Ils sont moins efficaces que les estrogènes vaginaux [8], mais doivent être proposés en première intention. En cas d'efficacité insuffisante, on peut proposer les estrogènes locaux contenant du promestriène (Colpotrophine®) dont le passage systémique est quasi nul.

Références

1. Politi M, Schleinitz M, Col N *et al.* (2008) Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta analysis. *J Gen Intern Med* 23: 1507-13
2. Boutet G (2012) Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 40: 241-54
3. Loprinzi C, Kugler J, Sloan J *et al.* (2000) Venlafaxine in management of hot flushes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 356: 2059-63
4. Stearns V, Slack R, Greep N (2005) Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 23: 6919-30
5. Pandya K, Morrow G, Roscoe J *et al.* (2005) Gabapantin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double blind placebo trial. *Lancet* 366: 818-24
6. Pandya K, Raubertas R, Flynn P *et al.* (2000) Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen induced hot flashes: a university of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Study. *Ann Intern Med* 132: 788-93
7. Winter K, Rein E, Hedman C (2005) Femal , a herbal remedy made from pollen extracts, reduce hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized placebo controlled parallel study. *Climateric* 8: 62-70
8. Sukling J, Lethaby A, Kennedy R (2003) Local estrogen for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 4: CD001500