

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2002  
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2002*

# Le traitement des bouffées de chaleur

G. ANDRÉ\*  
(Strasbourg)

Le vrai problème des bouffées de chaleur n'est pas celui des bouffées de chaleur de la pré-ménopause. Les fluctuations œstrogéniques entraînent là souvent des bouffées de chaleur qui peuvent être gênantes, le traitement est simple : pilule œstro-progestative, traitement de freinage substitution, progestatif anti-gonadotrope en continu ou discontinu.

Le vrai problème du traitement des bouffées de chaleur, c'est lorsque aucun traitement hormonal n'est a priori possible.

La situation la plus fréquemment rencontrée, et souvent aussi la plus difficile, est celle des patientes atteintes d'un cancer du sein. Chez elles, les bouffées de chaleur sont encore majorées pour plusieurs raisons : d'abord un certain nombre de ces femmes traitées pour cancer du sein sont en pré-ménopause et c'est la chimiothérapie qui crée une ménopause prématurée. Ensuite, beaucoup de ces femmes auront une prescription de tamoxifène dont le premier effet secondaire est justement les bouffées de chaleur ! Enfin, les femmes avec une histoire de cancer du sein se voient le plus souvent refuser toute œstrogénothérapie.

\* 15 rue Ohmacht – 67000 STRASBOURG

## 1. LES PHYTO-ŒSTROGÈNES

Les phyto-œstrogènes ont été évalués vis-à-vis des bouffées de chaleur dans plusieurs études randomisées vs placebo. Une petite étude randomisée et contrôlée comprenant environ 20 patientes par groupe prenant l'équivalent de 50 mg d'isoflavone de soja par 24 h ou du placebo, a montré une diminution des bouffées de chaleur de respectivement 45 % et 25 % (1).

Une étude plus importante, portant sur 177 femmes, avec une préparation de soja similaire, a trouvé une diminution statistiquement significative des bouffées de chaleur après 6 semaines, mais plus après 12 semaines ! (2) Les résultats des phyto-œstrogènes dans les bouffées de chaleur sont donc inconsistants et pas toujours convaincants. Pour ce qui est du problème particulier du cancer du sein, ils sont encore plus médiocres : l'étude en double aveugle randomisée vs placebo de Quella (3) avec 150 mg d'isoflavone/24 h ne trouve aucune différence entre soja et placebo. 68 % des patientes étaient sous tamoxifène. Personne ne connaît l'effet des phyto-œstrogènes dans ces conditions : *in vitro* la génistéine peut déplacer le 4-hydroxytamoxifène des récepteurs aux œstrogènes et activer la prolifération cellulaire. En est-il de même *in vivo* ? Il est actuellement impossible de répondre à cette question.

## 2. LE BELLERGA<sup>®</sup>

Le Bellergal<sup>®</sup> (addition d'alcaloïdes de belladone et de phéno-barbital) a eu ses heures de gloire dans les années 1970 et 1980 où il était le traitement le plus courant des bouffées de chaleur chez les patientes avec un antécédent de cancer du sein. Des résultats publiés, il faut retenir que le Bellergal<sup>®</sup> fait un petit peu mieux que le placebo, mais un petit peu mieux seulement. Une des rares études randomisées vs placebo, montre un effet significativement meilleur après 2 semaines, mais plus après 8 semaines ! (4).

### 3. LA CLONIDINE

La clonidine peut s'administrer soit en patch soit, chez nous plus volontiers, sous forme orale. Une étude randomisée récente (5) a comparé les effets de 0,1 mg de clonidine vs placebo administré le soir au coucher sur 8 semaines chez 194 patientes en post-méno-pause avec un cancer du sein et recevant du tamoxifène. La différence était significative en faveur de la clonidine : à 4 semaines 37 % de diminution des bouffées de chaleur vs 20 % pour le placebo et à 8 semaines 38 % vs 24 %. L'effet secondaire le plus gênant sous clonidine est une difficulté d'endormissement statistiquement significative (41 % vs 21 %). À noter avec la clonidine une petite amélioration de la qualité de vie comparée au placebo.

### 4. LA VITAMINE E

Plusieurs études pilotes ayant montré l'efficacité de la vitamine E, celle-ci a été recommandée comme traitement pour les bouffées de chaleur dans l'étude initiale de prévention du cancer du sein par le tamoxifène (NSABP).

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo n'a montré qu'une supériorité très faible de la vitamine E à 800 UI/jour vis-à-vis des bouffées de chaleur (6). La vitamine E est susceptible de soustraire en moyenne une bouffée de chaleur par femme et par jour ! La vitamine E ne s'avère en fait intéressante que pour des bouffées de chaleur très modérées. Elle n'est pas chère et pratiquement dépourvue de toxicité, mais ne fait guère plus qu'un placebo !

### 5. LES PROGESTATIFS

Le mégésterol acétate a été testé dans une étude randomisée en double aveugle à la dose de 20 mg  $\times$  2/24 h sur 4 semaines vs placebo chez 97 patientes ayant un antécédent de cancer du sein

(7). Les bouffées de chaleur ont été réduites de 21 % dans le groupe placebo et de 85 % dans le groupe mégestrol ( $p < 0,01$ ). 74 % des patientes sous mégestrol et seulement 20 % des patientes sous placebo ont rapporté une diminution d'au moins 50 % de la fréquence de leurs bouffées de chaleur durant ces 4 semaines. Le seul effet secondaire est un épisode de saignement à l'arrêt du progestatif. Ce traitement si efficace mérite cependant discussion. Personne ne sait actuellement si le mégestrol acétate a un effet positif ou négatif sur la mortalité et la morbidité des patientes atteintes de cancer du sein. Cette thérapeutique ne peut être instaurée qu'après discussion approfondie avec les patientes et après évaluation du rapport bénéfice-risque.

## 6. LA MÉDROXYPROGESTÉRONNE ACÉTATE

En injection retard intra-musculaire a été également proposée. Ses résultats sont superposables à ceux du mégestrol acétate.

## 7. LES NOUVEAUX ANTI-DÉPRESSEURS

Dans les années 1990, il est apparu que certains nouveaux anti-dépresseurs pouvaient améliorer les bouffées de chaleur. La venlafaxine a été particulièrement bien étudiée. Une étude randomisée en double aveugle vs placebo (8) sur 4 semaines a testé 3 dosages : 37,5 mg, 75 mg et 150 mg. Après 4 semaines, le score moyen des bouffées de chaleur était réduit de 27 % dans le groupe placebo, de 37 %, 61 % et 61 % avec des doses croissantes de venlafaxine. Les 2 doses les plus élevées entraînaient davantage d'effets secondaires : sécheresse buccale, anorexie, nausées et constipation. L'efficacité est indépendante de la prise de tamoxifène. Les scores de libido et de dépression sont améliorés dans les 3 groupes de traitement actif. La dose recommandée au départ est 37,5 mg. L'effet est très rapide. Elle peut être augmentée après une semaine si nécessaire à 75 mg/24 h.

Une amélioration des bouffées de chaleur a également pu être obtenue avec la paroxétine, la fluoxétine et la sertraline.

## EN CONCLUSION

Les bouffées de chaleur ne sont pas un problème chez la femme lorsqu'un traitement hormonal adéquat peut être utilisé. Chez les patientes où ce n'est pas possible, le clinicien est souvent désarmé. Le retentissement sur la qualité de vie de ces bouffées de chaleur est souvent tel qu'une aide urgente doit être apportée à ces patientes. L'arsenal thérapeutique classique reste le plus souvent décevant. Les nouveaux anti-dépresseurs telle la venlafaxine, ont une efficacité intéressante et méritent d'être essayés.

## Bibliographie

1. Scambia G, Mango D, Signorile PG et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women : a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11.
2. Upmalis DH, Rogerio L, Bradley L et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women : a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-42.
3. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL et al. Evaluation of soy phyto-estrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors : an NCCTG trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-74.
4. Bergmans MGM, Merkus JMWM, et al. Effect of bellergal retard on climacteric complaints : a double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas* 1987; 9: 227-34.
5. Pandya K, Raubertas R, Flynn P et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast experiencing tamoxifen-induced hot flashes. A University of Rochester Cancer Center CCOP Program Study. *Annals Int Med* 2000; 132: 788-93.
6. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.
7. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-52.
8. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Phase III controlled trial of venlafaxine in the management of hot flashes. *Lancet* 2000; 356: 2059-63.