

Bouffées de chaleur et cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs : mécanismes et prise en charge

Hot flushes and breast cancer with positive hormone receptors: mechanisms and management

Iphigénie Cavadias^{1*}, Roman Rouzier^{1,2}, Florence Lerebours³,

Delphine Héquet^{1,2}

1 : Institut Curie, Département de chirurgie oncologique, St Cloud, France

2 : Institut Curie, INSERM U900, Saint Cloud, France

3 : Institut Curie, Département d'oncologie médicale, St Cloud, France

*** Auteur correspondant** : Iphigénie Cavadias

Institut Curie, Département de chirurgie oncologique, St Cloud, France

e-mail : iphigenie.cavadias@curie.fr

Pas de conflit d'intérêt

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme et le premier en cause de mortalité par cancer en France. Parmi les différents sous-types du cancer du sein, la forme prédominante est celle caractérisée par des récepteurs hormonaux positifs (plus de 70 % des cancers du sein). L'hormonothérapie joue ainsi un rôle primordial dans la stratégie de prise en charge de ces cancers en situation adjuvante et métastatique. Les deux types d'hormonothérapie adjuvante utilisés sont les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes et les anti-aromatases. Le fulvestrant, anti-œstrogène, est utilisé seul ou en association avec d'autres molécules en situation métastatique. Les bouffées de chaleur sont un des symptômes les plus fréquemment rapportés par les patientes sous hormonothérapie. Le traitement hormonal substitutif, actuellement le plus efficace contre les bouffées de chaleur, est contre-indiqué chez les patientes ayant un antécédent personnel de cancer du sein. Diverses classes thérapeutiques de médicaments ont été testées dans cette indication mais sans franche efficacité dans les études menées jusqu'à ce jour, et de plus associées à des effets secondaires non négligeables. La découverte récente de l'implication du système Kisspeptine situé au niveau hypothalamique dans le mécanisme de genèse des bouffées de chaleur ouvre la voie à de nouveaux traitements symptomatiques possibles. Les antagonistes du récepteur de la neurokinine 3 ont donné des résultats préliminaires encourageants chez les patientes ménopausées indemnes de cancer, et pourraient être envisagés chez les patientes sous hormonothérapie pour un cancer du sein. Des études complémentaires de plus grande envergure sont nécessaires afin de confirmer ces premiers résultats.

Mots-clés : cancer du sein, hormonothérapie, bouffées de chaleur, système Kisspeptine

Abstract

Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women and the first cause of cancer death in France. Among the different subtypes of breast cancer, the predominant form is characterized by positive hormone receptors (more than 70 % of breast cancers). Hormone therapy thus plays a key role in the strategy of management of these cancers both in adjuvant and metastatic situations. The two types of adjuvant hormone therapy used are selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. Fulvestrant, an anti-estrogen, is used alone or in combination with other molecules in metastatic situations. Hot flashes are one of the symptoms most frequently reported by patients under hormone therapy. Hormone replacement therapy, which is currently the most effective treatment for hot flashes, is

contraindicated in patients with a personal history of breast cancer. Various therapeutic classes of drugs have been tested in this indication but without frank efficacy in the various studies carried out to date, and moreover associated with non-negligible side effects. The recent discovery of the implication of the Kisspeptin system located at the hypothalamic level in the mechanism of genesis of hot flashes opens the way to possible new symptomatic treatments for hot flashes. Neurokinin 3 receptor antagonists have shown encouraging preliminary results in postmenopausal cancer-free patients and could be considered in patients in hormonal therapy for breast cancer. Broader additional studies are needed to confirm these initial results.

Keywords: breast cancer, hormone therapy, hot flushes, Kisspeptin system

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme et le premier en cause de mortalité par cancer en France. L'incidence est de 58 459 nouveaux cas en 2018 selon les chiffres de l'INCa [1], stable depuis 2004 (date de la mise en place en France du dépistage organisé). Parmi les différents sous-types du cancer du sein, la forme prédominante est celle caractérisée par des récepteurs hormonaux positifs (plus de 70 % des cancers du sein) [2]. L'hormonothérapie joue ainsi un rôle primordial dans la stratégie de prise en charge de ces cancers aussi bien en situation adjuvante que métastatique. Dans quelques cas (patientes âgées, risque anesthésique) l'hormonothérapie peut également constituer le premier, voire le traitement exclusif du cancer du sein. Les deux types d'hormonothérapie utilisés en situation adjuvante sont les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM, exclusivement le tamoxifène dans cette indication) et les inhibiteurs de l'aromatase. Le tamoxifène est principalement utilisé chez les patientes non ménopausées mais aussi chez les patientes ménopausées en cas d'intolérance ou de contre-indication aux inhibiteurs de l'aromatase. Les inhibiteurs de l'aromatase sont principalement utilisés chez les patientes ménopausées mais peuvent également être utilisés chez les patientes non ménopausées en association avec une suppression ovarienne (par agonistes de la GnRH ou annexectomie bilatérale). Le fulvestrant, anti-oestrogènes de la classe des SERD (*Selective Estrogen Receptor Downregulators*), est utilisé seul ou en association avec d'autres molécules en situation métastatique.

Les bouffées de chaleur sont un des symptômes les plus fréquemment rapportés par les patientes sous hormonothérapie par tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase. Ces bouffées de chaleur sont le résultat des modifications hormonales induites par les traitements à visée oncologique. De surcroît, le fait d'avoir eu une chimiothérapie au préalable, fréquente dans la prise en charge des patientes non ménopausées, entraîne une hypoestrogénie provisoire ou définitive responsable de bouffées de chaleur. L'intensité des bouffées de chaleur est parfois plus sévère que celle des femmes arrivant à une ménopause naturelle et altère nettement la qualité de vie des patientes, cela risquant de conduire à un manque d'observance du traitement.

Les patientes ménopausées sous inhibiteurs de l'aromatase sont également susceptibles de développer des bouffées de chaleur. Elles s'expliquent par la privation œstrogénique accentuée par les inhibiteurs de l'aromatase et en particulier dans les années suivant la ménopause [3].

Le traitement hormonal substitutif qui est actuellement le traitement le plus efficace contre les bouffées de chaleur est contre-indiqué chez les patientes ayant un antécédent personnel de cancer du sein. Diverses classes thérapeutiques de médicaments ont été testées dans cette indication mais sans franche efficacité dans les différentes études menées jusqu'à ce jour, et de plus associées à des effets secondaires non négligeables. La découverte récente de l'implication du système Kisspeptine situé au niveau hypothalamique dans le mécanisme de genèse des bouffées de chaleur ouvre la voie à de nouveaux traitements symptomatiques possibles.

L'objectif de cet article est de comprendre les mécanismes des bouffées de chaleur et l'impact des traitements d'hormonothérapie en cas de cancer du sein hormonosensible, et de répertorier les traitements symptomatiques disponibles de ces bouffées de chaleur afin d'améliorer la qualité de vie de ces patientes et in fine d'augmenter l'observance du traitement.

Mécanismes des bouffées de chaleur

L'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope est une entité indispensable au bon fonctionnement des cycles ovulatoires chez la femme. Les neurones à GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) situés au niveau de l'hypothalamus sécrètent de la GnRH qui va par la suite se lier sur les récepteurs membranaires des cellules gonadotropes de l'hypophyse. La

GnRH permet la biosynthèse et la sécrétion des gonadotrophines LH (*Luteinizing hormone*) et FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) au niveau de l'hypophyse. La LH et la FSH ainsi sécrétées par l'hypophyse stimulent la sécrétion d'œstradiol par les ovaires.

Les bouffées de chaleur sont liées à un dérèglement du système thermorégulateur au niveau hypothalamique. Leur survenue est étroitement liée à une modification du taux d'œstrogènes. Au moment de la ménopause, la température corporelle centrale, pour laquelle les mécanismes de dissipation de la chaleur sont activés, diminue par rapport à celles des femmes non ménopausées [4]. Il en résulte les signes caractéristiques des bouffées de chaleur à savoir une sensation soudaine de chaleur qui commence généralement au niveau du visage et de la partie supérieure du thorax, avec une diffusion secondaire au reste du corps. La sensation peut persister pendant plusieurs minutes et être associée à une sudation et des palpitations. La fréquence de ces épisodes et le moment de survenue sur le nyctémère sont variables, certaines femmes ayant tendance à ressentir des symptômes principalement la nuit. Chez de nombreuses femmes, il en résulte des réveils nocturnes [5], de l'anxiété et une détérioration significative de la qualité du sommeil [6].

La zone spécifique responsable de la genèse des bouffées de chaleur se situe dans l'hypothalamus [7]. La sudation et la vasodilatation sont initiées dans l'aire pré-optique de l'hypothalamus et permettent la perte de chaleur afin de réguler la température corporelle centrale. Il a précédemment été démontré que des changements de la température centrale du corps ont tendance à se produire environ quinze minutes avant la majorité des bouffées de chaleur [8]. Les mécanismes compensatoires de perte de chaleur sont plus sensibles aux minimes changements de température corporelle centrale chez les femmes ménopausées [9].

Au niveau moléculaire, plusieurs neurotransmetteurs sont impliqués dans le développement des bouffées de chaleur parmi lesquels la noradrénaline, qui est considérée comme le neurotransmetteur le plus important pour abaisser le point de température corporelle centrale [9]. La libération de noradrénaline au niveau du centre thermorégulateur est inhibée par les endorphines et les catéchol- œstrogènes, produit métabolite des œstrogènes. La sérotonine est également un autre médiateur important impliqué dans la perte de chaleur. La modification du taux d'œstrogène est associée à une augmentation des récepteurs de la sérotonine, suggérant que ce neurotransmetteur contribue aussi aux bouffées de chaleur [10].

De nouvelles voies de signalisation ont été mises en évidence récemment. Le système

Kisspeptine, situé dans l'hypothalamus en amont des neurones à GnRH, est composé de neurones à Kisspeptine dans le noyau antéroventral périventriculaire et d'une sous-population de neurones à Kisspeptine appelée neurones KNDy (Kisspeptine, Neurokinine B et Dynorphine) au niveau du noyau arqué. L'implication de ce système a déjà été mise en évidence dans la fonction neuroendocrine reproductive, dans la génération de pulses de GnRH/LH et dans les mécanismes de rétrocontrôle négatif de la GnRH par les stéroïdes sexuels [11].

Les œstrogènes agissent de façon différente sur les neurones à Kisspeptine en fonction de la localisation de ces derniers. Alors que les œstrogènes exercent un rétrocontrôle positif sur les neurones à Kisspeptine situés dans le noyau antéroventral périventriculaire, ils exercent au contraire un rétrocontrôle négatif sur les neurones KNDy dans le noyau arqué. Leur action se fait via les récepteurs aux œstrogènes, ER alpha et ER bêta présents à la surface des deux populations de neurones à Kisspeptine [12].

Après avoir observé que les neurones KNDy étaient modifiés chez les femmes ménopausées, s'est développée la théorie que ces neurones KNDy étaient impliqués dans le mécanisme des bouffées de chaleur. Les neurones KNDy se projettent dans l'aire pré-optique qui exprime le récepteur de la neurokinine 3 (NK3R) et l'activation de ce récepteur réduit la température corporelle centrale [13]. La figure 1 résume les hypothèses physiopathologiques des bouffées de chaleur. Une étude a démontré la causalité directe de la neurokinine B dans la genèse des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées [14]. En effet, l'administration directe de neurokinine B chez des femmes en bonne santé sans symptôme notable particulier déclenchait des bouffées de chaleur. La découverte de ces nouvelles voies de signalisation a ouvert la porte à de nouvelles classes thérapeutiques possibles dans la prise en charge des bouffées de chaleur.

Hormonothérapie : efficacité dans le cancer du sein et mode d'action

Suppression ovarienne chimique ou chirurgicale

La freination ovarienne par suppression de la fonction ovarienne soit par annexectomie soit par analogues de la GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*) en ajout des inhibiteurs de l'aromatase a démontré de meilleurs résultats chez les jeunes femmes non ménopausées avec un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence en situation adjuvante [15, 16]. Dans cette

même population, la suppression de la fonction ovarienne est fréquemment ajoutée aux traitements anti-œstrogéniques en situation métastatique [17].

Les analogues de la GnRH sont disponibles sous forme d'injection mensuelle ou trimestrielle et la voie d'injection diffère en fonction des molécules : goséréline (voie SC), triptoréline (voie SC ou IM) et leucoproréline (voie SC ou IM).

Au niveau hypothalamo-hypophysaire, les analogues de la GnRH entraînent initialement une saturation des récepteurs hypothalamiques à la GnRH et donc une décharge transitoire de FSH et de LH avec pour conséquence une augmentation transitoire des œstrogènes (effet *flare up*). Par la suite, la saturation des récepteurs les rendant insensibles à tout stimulus, il en résulte une diminution des récepteurs hypophysaires à la GnRH et une perte de la pulsatilité de la GnRH aboutissant à une inhibition de l'axe gonadotrope et une diminution des stéroïdes sexuels. Cette diminution d'œstrogènes entraîne des symptômes mimant une ménopause à type de bouffées de chaleur entre autres. L'effet des analogues de la GnRH sur la sécrétion d'œstrogènes endogènes est réversible dans le temps contrairement à l'annexectomie bilatérale qui est une suppression ovarienne définitive.

Tamoxifène

Le tamoxifène est le traitement adjuvant de référence chez les patientes non ménopausées. Son caractère protecteur est indiscutable pendant les cinq ans de prise avec une diminution de risque relatif de rechute à cinq ans de 50 % et une diminution du risque de décès de 30 % [18]. Une méta-analyse récente démontre même une diminution du risque de rechute après la prise de tamoxifène pendant dix ans vs cinq ans chez les patientes avec une atteinte métastatique axillaire au moment du diagnostic initial [19].

Le tamoxifène est un SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*). Chez l'humain, les œstrogènes jouent un rôle clé dans la reproduction et ont des effets protecteurs sur la masse osseuse, le système cardio-vasculaire et le système nerveux central. La plupart des réponses aux œstrogènes sont médiées par les récepteurs aux œstrogènes, ER alpha et ER bêta. Les SERM sont des ligands des récepteurs aux œstrogènes qui dans certains tissus miment le rôle des œstrogènes et dans d'autres bloquent l'action des œstrogènes. Ainsi, les SERM ont une action agoniste ou antagoniste en fonction du tissu dans lequel ils se trouvent. En particulier, le tamoxifène a une action antagoniste des œstrogènes dans la glande mammaire d'où son efficacité dans le traitement des cancers du sein mais une action agoniste des œstrogènes sur la masse osseuse et l'utérus d'où une augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les patientes sous tamoxifène [20]. Dans une grande cohorte de plus de 12 000 patientes à

risque de cancer du sein analysant l'effet du tamoxifène en préventif contre placebo, le risque relatif de cancer de l'endomètre sous tamoxifène était de 2,53 [21].

Au niveau moléculaire, peu d'études existent sur le mode d'action exact du tamoxifène sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il agit au niveau des récepteurs aux œstrogènes situés sur les neurones à Kisspeptine. Une étude réalisée sur des rats femelles n'a pas démontré d'efficacité du tamoxifène dans le blocage du rétrocontrôle négatif induit par les œstrogènes sur les neurones KNDy. On remarque néanmoins dans cette étude une augmentation significative des neurones KNDy dans le noyau arqué chez les rats femelles ovariectomisées et supplémentées par estradiol et tamoxifène, mais moins importante que chez les rats femelles uniquement ovariectomisées. On peut donc retenir qu'en présence d'estradiol et de tamoxifène, il existe tout de même une augmentation partielle des neurones KNDy. L'action du tamoxifène sur les récepteurs aux œstrogènes des neurones à Kisspeptine semble bloquer l'action des œstrogènes circulants, pouvant potentiellement ainsi expliquer les bouffées de chaleur sous tamoxifène malgré des taux d'œstrogènes circulants élevés chez les femmes non ménopausées [22].

Inhibiteurs de l'aromatase

Le développement des inhibiteurs de l'aromatase et leur efficacité supérieure démontrée par rapport au tamoxifène chez les patientes ménopausées en ont fait l'hormonothérapie de référence. Les trois molécules disponibles sont l'anastrozole, le létrozole et l'exemestane. En situation adjuvante, elles ont été comparées avec le tamoxifène chez les patientes ménopausées dans les études ATAC [23], BIG 1-98 [24] et TEAM [25] respectivement montrant un risque de rechute à cinq ans réduit de 20 % par rapport au tamoxifène dans cette population même si elles n'ont pas démontré d'amélioration de la survie globale. En situation métastatique, les trois molécules ont également montré un meilleur contrôle de la maladie avec un allongement de la survie sans progression par rapport au tamoxifène [26-28].

Les inhibiteurs de l'aromatase agissent par inactivation de l'aromatase qui est une enzyme transformant les androgènes produits par la glande surrénale en œstrogènes chez la femme ménopausée. Ainsi, elles agissent en limitant au maximum la production d'œstrogènes périphériques. Cette diminution d'œstrogènes périphériques accentuée par les inhibiteurs de l'aromatase pourrait ainsi expliquer l'aggravation ou l'apparition de bouffées de chaleur ressenties par ces patientes pourtant ménopausées.

Fulvestrant

Le fulvestrant est un anti-œstrogène principalement utilisé dans les cancers du sein hormonosensibles localement avancés ou métastatiques. En 2016, l'étude FALCON [29] comparant la survie sans progression des patientes présentant un cancer du sein hormonosensible localement avancé ou métastatique sans prise d'hormonothérapie antérieure a montré un bénéfice en faveur du fulvestrant seul par rapport à l'anastrozole seul (respectivement 16,6 mois de survie sans progression vs 13,8 mois).

Le fulvestrant est un SERD (*Selective Estrogen Receptor Downregulators*) qui agit par liaison aux récepteurs aux œstrogènes et induisant une dégradation de ceux-ci. La dégradation des récepteurs aux œstrogènes au niveau hypothalamique induit un blocage de l'action des œstrogènes circulants sur ces récepteurs qui pourrait ainsi expliquer les bouffées de chaleur ressenties par les patientes sous fulvestrant.

Hormonothérapie et bouffées de chaleur

Malgré l'évidence que ces traitements anti-hormonaux aient considérablement amélioré la survie des cancers du sein RH positifs, la tolérance de ces traitements demeure un challenge important. Les bouffées de chaleur liées à la prise de l'hormonothérapie constituent l'un des principaux effets secondaires de ce traitement et participent au risque d'inobservance du traitement.

Comme tout traitement à prendre au long cours, l'hormonothérapie nécessite une bonne observance des patientes et malheureusement l'adhésion au traitement est souvent sous-optimale. Dans une large étude faite sur une cohorte de 8 769 patientes avec un cancer du sein localisé nécessitant la prise d'une hormonothérapie, seuls 49 % des patientes ont effectivement pris l'hormonothérapie pendant toute la durée préconisée. Les femmes les plus jeunes étaient les plus à risque de non-observance [30].

L'évaluation des bouffées de chaleur étant très variable en fonction des études, il est difficile de comparer les taux rapportés dans la littérature mais il en ressort que cet effet secondaire est fréquent et rapporté avec tous les types d'hormonothérapie avec un impact plus ou moins important. Ces symptômes diffèrent en fonction du statut ménopausique préalable et en fonction de l'association préalable d'une chimiothérapie qui induit une insuffisance ovarienne transitoire ou définitive.

En situation métastatique, les bouffées de chaleur entraînées par le fulvestrant ont été décrites dans les études comparant son efficacité et ses effets secondaires par rapport à d'autres

molécules. Dans l'étude FALCON [29], le taux de patientes ayant des bouffées de chaleur tout grade confondu était estimé à 11 % sous fulvestrant contre 10 % sous anastrozole. De même, dans l'étude MONALEESA3 [31] étudiant l'efficacité d'un inhibiteur de CDK4/6 associé au fulvestrant en première ligne métastatique retrouvait 13,3 % de patientes ayant des bouffées de chaleur sous ribociclib + fulvestrant contre 17 % sous fulvestrant + placebo.

En situation adjuvante, les bouffées de chaleur sous inhibiteurs de l'aromatase ont été décrites dans les études comparant l'efficacité et les effets secondaires des différentes molécules par rapport au tamoxifène chez des patientes ménopausées. Dans l'étude ATAC [23], le taux de bouffées de chaleur sous anastrozole était estimé à 34,3 %, celui sous létrozole dans l'étude BIG 1-98 [24] à 37,7 % et celui sous exemestane dans l'étude TEAM [25] à 35 %. Par ailleurs, les taux rapportés dans ces 3 études étaient tous significativement plus faibles que les taux de bouffées de chaleur sous tamoxifène qui étaient autour de 40 à 45 % dans cette population de patientes ménopausées.

Près de 80 % des femmes non ménopausées sous tamoxifène seul déclaraient avoir des bouffées de chaleur dans l'étude SOFT qui comparait la survie sans récurrence des femmes non ménopausées sous tamoxifène seul vs tamoxifène + freination ovarienne vs exemestane + freination ovarienne [16]. De surcroît, l'addition d'une suppression ovarienne augmente ces taux de bouffées de chaleur à plus de 90 % dans le groupe tamoxifène + freination ovarienne et dans le groupe inhibiteur de l'aromatase + freination ovarienne [16, 32]. Dans ces populations à l'étude, environ 53 % des patientes avaient eu une chimiothérapie au préalable et les différents groupes étaient stratifiés en fonction de la réalisation ou non d'une chimiothérapie préalable.

Des symptômes vaso-moteurs sont également rapportés par les patientes ayant eu une chimiothérapie au préalable. La chimiothérapie entraîne un arrêt provisoire ou définitif de la folliculogénèse aboutissant à une hypoestrogénie. Cet état d'hypoestrogénie induit par la chimiothérapie est un pourvoyeur majeur de bouffées de chaleur avant même la mise sous hormonothérapie. Ainsi les patientes bénéficiant de la chimiothérapie avant l'introduction de l'hormonothérapie déclarent avoir des effets secondaires vasomoteurs importants au moment de la chimiothérapie et donc moindre à l'initiation de l'hormonothérapie en raison d'une variation hormonale moins importante par rapport à l'état œstrogénique post-chimiothérapie [33].

En effet, dans la large étude prospective SOFT, la recherche annexe concernant la qualité de vie menée sur 1 722 patientes non ménopausées sous hormonothérapie adjuvante, les patientes ayant reçu une chimiothérapie au préalable ont déclaré des bouffées de chaleur au moment de la chimiothérapie et moindres à l'initiation de l'hormonothérapie par tamoxifène seul ou par tamoxifène + freination ovarienne. En revanche, chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable, celles ayant reçu le tamoxifène + freination ovarienne avaient des symptômes plus invalidants que sous tamoxifène seul [34].

Il semble ainsi que c'est la variation brutale du taux d'œstrogènes et non un taux d'œstrogènes bas de façon chronique qui entraîne des bouffées de chaleur. Ceci explique ainsi leur présence chez les femmes en péri-ménopause où le taux d'œstrogènes varie régulièrement et de façon moins intense chez les femmes ménopausées à long terme. De même en oncologie, les bouffées de chaleur sont très probablement liées à la variation brutale du taux d'œstrogènes à l'introduction des analogues de la GnRH ou au blocage des récepteurs aux œstrogènes à l'introduction du tamoxifène et dans les suites immédiates et non à long terme.

Récemment, les effets secondaires de l'hormonothérapie, dont les bouffées de chaleur, ont été rapportés sur une large cohorte prospective française de 4 262 patientes suivies pendant cinq ans insistant sur l'impact non négligeable de ceux-ci dans la vie quotidienne des patientes et expliquant ainsi l'importance de trouver des moyens pour mieux accompagner les patientes sous hormonothérapie [35].

Prise en charge des bouffées de chaleur des patientes aux antécédents personnels de cancer du sein

Les bouffées de chaleur sont difficiles à évaluer avec un vécu différent et très personnel en fonction des patientes. Dans les études, on retrouve différentes échelles d'évaluation essayant de caractériser au mieux ce symptôme. Les deux dimensions des bouffées de chaleur les plus fréquemment évaluées sont la fréquence de celles-ci et leur sévérité ou l'association des deux à travers un score calculé comme étant la fréquence multipliée par la sévérité.

Il ressort également des études une part non négligeable de l'effet placebo qui traduit la complexité du mécanisme des bouffées de chaleur.

On abordera ici uniquement les traitements médicamenteux. Il existe de nombreuses recommandations d'ordre général comme éviter les facteurs potentiellement déclenchant les

bouffées de chaleur comme le stress, l'alcool, la caféine, le tabac, la nourriture épicée, les douches chaudes et les environnements chauds. Il est également recommandé de maintenir un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 et de pratiquer une activité physique régulière [36].

Modulation et adaptation des doses et voie d'administration du tamoxifène

Des données contradictoires existent dans la littérature concernant le rapport entre la sévérité des bouffées de chaleur induites par le tamoxifène et le taux d'endoxifène circulant (métabolite actif du tamoxifène) ou le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Tandis que certaines données soutiennent une corrélation inverse entre concentration d'endoxifène et sévérité des bouffées de chaleur [37], d'autres données ne démontrent aucun lien formel entre ces deux entités [38]. Le polymorphisme du CYP2D6 ne semble pas impliqué dans les bouffées de chaleur.

D'autres études ont été menées dans le but de réduire les bouffées de chaleur induites par le tamoxifène en réduisant sa dose journalière ou en modifiant sa galénique. En diminuant la dose de tamoxifène de vingt à dix milligrammes journaliers, il n'a pas été démontré de différence significative sur l'impact des bouffées de chaleur [39].

Une étude randomisée contre placebo a démontré l'efficacité du tamoxifène à la dose de cinq milligrammes par jour pendant trois ans sur le risque de récurrence local et contralatéral avec des effets secondaires dont les bouffées de chaleur semblables aux patientes sous placebo mais dans une population majoritairement ménopausée (plus de 55 % de la population à l'étude) [40].

Le tamoxifène sous forme de gel de 4,hydroxy-tamoxifène appliqué directement sur la peau du sein a été testé dans une étude [41]. Le produit absorbé serait concentré au niveau des récepteurs aux œstrogènes et antagoniserait la liaison de l'estradiol au récepteur à l'œstrogène. L'intérêt serait de prévenir les cancers RE+ sans les effets potentiellement délétères du tamoxifène comme la thrombose veineuse et le cancer de l'endomètre. Dans l'étude menée, il n'y avait pas de différence entre les effets secondaires à type de bouffées de chaleur dans le groupe tamoxifène voie orale ou voie percutanée mais la population à l'étude comportait uniquement des femmes ménopausées.

Traitements médicamenteux des bouffées de chaleurs non spécifiques aux patientes sous hormonothérapie (tableau 1)

Le traitement hormonal substitutif qui est actuellement le traitement le plus efficace contre les

bouffées de chaleur est bien entendu contre-indiqué chez les patientes en cours de traitement pour un cancer du sein ou ayant eu un antécédent personnel de cancer du sein [42]. Par conséquent de nombreuses alternatives thérapeutiques médicamenteuses non œstrogéniques ont été essayées afin de lutter contre les bouffées de chaleur et en particulier dans cette population [43].

L'Abufène est un médicament de la classe des bêta-alanines, un acide aminé pur qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique. Malgré le fait qu'il soit largement prescrit dans cette indication, il n'existe pas d'évaluation fiable de son efficacité. Il semble en pratique avoir des résultats peu probants pour une grande proportion de patientes et ne fait pas l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé.

Le tableau 1 présente une synthèse des études menées depuis une vingtaine d'années. Si les analyses présentées dans ces études sont pertinentes, force est de constater qu'aucune des molécules étudiées ne fait aujourd'hui l'objet de recommandations nationales.

Des traitements par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur de la noradrénaline et de la sérotonine (IRNaS) tels que la venlafaxine ou le citalopram ont été testés dans le traitement des bouffées de chaleur modérées à intenses. Ils agissent par inhibition de l'action de la noradrénaline et de la sérotonine initiatrices de la variation de la température corporelle. L'efficacité des IRNaS varie dans les études avec une diminution des bouffées de chaleur de 37 à 67 % sous traitement vs 27 % à 51 % sous placebo [44-47]. L'efficacité des ISRS est modérée avec une diminution des bouffées de chaleur de 41 à 65 % en fonction des études vs 14 à 41 % sous placebo [48-55]. Ces molécules ont été testées aussi bien dans des populations ménopausées indemnes de cancer du sein que dans des populations avec antécédent de cancer du sein, en cours ou non d'hormonothérapie. Une large étude menée sur 458 patientes sans antécédent de cancer du sein a analysé l'efficacité de la desvenlafaxine dans la prise en charge des bouffées de chaleur. Après douze semaines de traitement, les auteurs ont montré diminution du nombre de bouffées de chaleur de 65 % et 67 % par rapport au *baseline* respectivement sous desvenlafaxine 100 et 150 mg/j contre une diminution de 51 % sous placebo par rapport au *baseline* (différence significative) [47]. Les effets secondaires sous ISRS et IRNaS sont variés, principalement des nausées, une sécheresse buccale, des insomnies et des troubles digestifs avec anorexie. Par ailleurs, certains des ISRS comme la fluoxétine et la paroxétine sont des inhibiteurs puissants de l'enzyme CYP2D6, qui joue un rôle essentiel dans l'activation métabolique du tamoxifène [56]. Bien

qu'une étude ait montré que certains ISRS peuvent abaisser les niveaux d'endoxifène (métabolite actif du tamoxifène) [57], l'importance clinique de cette interaction reste controversée [58]. L'ANSM recommande tout de même de ne pas utiliser la fluoxétine ou la paroxétine en cas de traitement par tamoxifène.

D'autres molécules pharmaceutiques telles que la gabapentine ou la prégabaline ont été testées dans cette indication. Ces molécules anti-épileptiques sont utilisées pour leur capacité de réduction de l'hyperactivité noradrénergique. La diminution des bouffées de chaleur sous anti-épileptiques varie entre 31 et 71 % en fonction des études vs 15 à 50 % dans le groupe placebo [59-61]. Ces molécules ont été testées aussi bien dans des populations ménopausées indemnes de cancer du sein que dans des populations avec antécédent de cancer du sein, en cours ou non d'hormonothérapie. Dans une large étude menée sur 420 patientes avec antécédent de cancer du sein, en cours ou non d'hormonothérapie, les auteurs ont analysé l'efficacité de la gabapentine sur les bouffées de chaleur. Après quatre à huit semaines de traitement, ils ont montré une diminution significative de la sévérité des bouffées de chaleur sous gabapentine à la dose de 900 mg/j de 49 % par rapport au *baseline* (après quatre semaines de traitement) et de 46 % par rapport au *baseline* (après huit semaines de traitement) contre une diminution de 21 % sous placebo (après quatre semaines) et de 15 % (après huit semaines) par rapport au *baseline* [60]. Les effets secondaires plus souvent observés sont une somnolence, des vertiges, des insomnies et une prise de poids.

La clonidine est un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha 2 ayant une AMM dans le traitement de l'hypertension artérielle mais peu utilisé dans cette indication. Il agit au niveau du centre thermorégulateur par inhibition de l'action de la noradrénaline. Son efficacité est très modérée avec une diminution des bouffées de chaleur de 20 à 38 % vs 20 à 24 % sous placebo dans les études [62, 63]. Il est à noter que ces deux études ont été menées chez des patientes en cours de traitement par tamoxifène.

Une nouvelle molécule a été découverte et testée chez les femmes ménopausées et indemnes de cancers du sein apportant des résultats encourageants en termes de diminution des bouffées de chaleur. En partant de l'observation que la signalisation de la neurokinine B était augmentée chez les femmes ménopausées et qu'elle était impliquée dans la genèse des bouffées de chaleur, les auteurs ont proposé un antagoniste du récepteur de la neurokinine 3 [64]. Une étude de phase 2 randomisée en double aveugle contre placebo en *cross over* sur un

petit effectif de 37 patientes a évalué l'effet d'un antagoniste du récepteur de la neurokinine 3 (MLE4901) dans le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées. Le traitement à l'étude a permis de réduire de 73 % le nombre global de bouffées de chaleur hebdomadaires des femmes ménopausées par rapport au *baseline* après quatre semaines de traitement sans modifier leur taux d'œstrogènes circulant contre une diminution de 28 % avec l'utilisation du placebo. L'effet secondaire principal observé était une élévation des transaminases de cinq à neuf fois la normale chez un dixième des patientes sans élévation de la bilirubinémie avec un retour à la normale dans les trois mois à l'arrêt du traitement. Ce traitement ouvre la porte d'une nouvelle classe thérapeutique qui pourrait améliorer les symptômes de bouffées de chaleur sans exposition aux œstrogènes et pourrait potentiellement être proposé aux patientes sous hormonothérapie pour un cancer du sein souffrant de ces symptômes. Des études complémentaires de plus grande envergure sont nécessaires afin de confirmer ces premiers résultats.

Conclusion

Les bouffées de chaleur secondaires à la prise de l'hormonothérapie constituent un problème notable pour les patientes avec comme conséquence un risque d'inobservance. De nombreuses classes thérapeutiques ont été testées pour la prise en charge des bouffées de chaleur sans franche efficacité. Une nouvelle alternative en lien avec le système Kisspeptine pourrait se présenter comme un traitement symptomatique efficace. Les antagonistes du récepteur de la neurokinine 3 permettraient de diminuer de façon significative les bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées indemnes et pourraient faire leur preuve chez les patientes sous hormonothérapie pour un cancer du sein. Une évaluation rigoureuse sur une large population est nécessaire afin d'évaluer précisément ce nouveau traitement potentiel des bouffées de chaleur.

Bibliographie

- [1] Institut National du Cancer. Le cancer du sein en chiffres [Internet]. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>.
- [2] Li Y, Yang D, Yin X, Zhang X, Huang J, Wu Y, et al. Clinicopathological Characteristics and Breast Cancer-Specific Survival of Patients With Single Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. JAMA Netw Open 2020;3: e1918160.

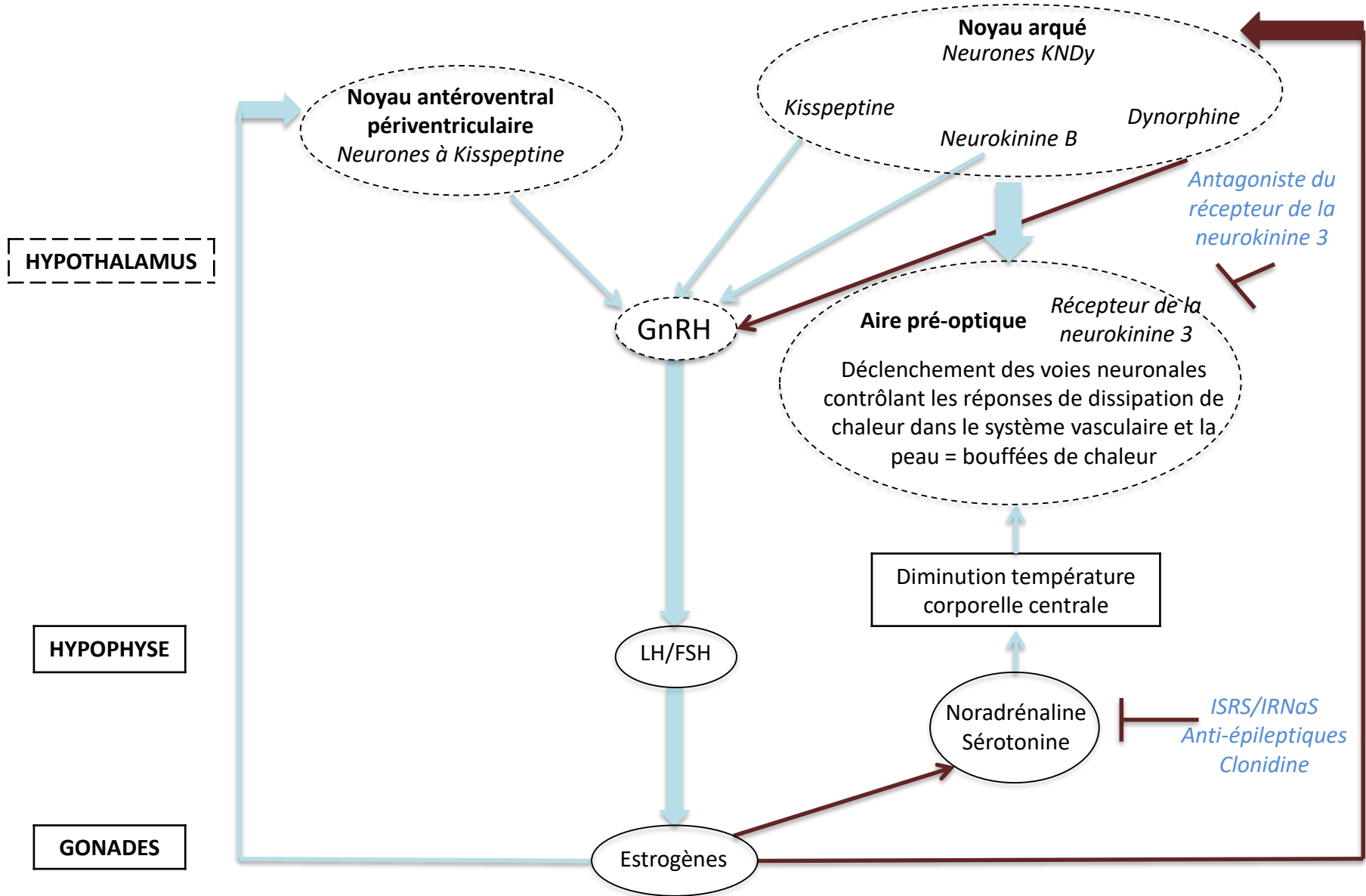
- [3] Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102: 3647–61.
- [4] Freedman RR. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol* 2001;13: 453–64.
- [5] de Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, Baker FC. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril* 2014;102: 1708-15.
- [6] Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flushes. *JAMA* 1981;245: 1741–4.
- [7] Mulley G, Mitchell JR, Tattersall RB. Hot flushes after hypophysectomy. *Br Med J* 1977;2(6094):1062.
- [8] Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornélissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80: 2354–8.
- [9] Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 66–70.
- [10] Blum I, Vered Y, Lifshitz A, Harel D, Blum M, Nordenberg Y, et al. The effect of estrogen replacement therapy on plasma serotonin and catecholamines of postmenopausal women. *Isr J Med Sci* 1996;32: 1158–62.
- [11] Moore AM, Coolen LM, Porter DT, Goodman RL, Lehman MN. KNDy Cells Revisited. *Endocrinology* 2018;159: 3219–34.
- [12] Treen AK, Luo V, Chalmers JA, Dalvi PS, Tran D, Ye W, et al. Divergent Regulation of ER and Kiss Genes by 17 β -Estradiol in Hypothalamic ARC Versus AVPV Models. *Mol Endocrinol* 2016;30: 217–33.
- [13] Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol* 2013;34: 211–27.
- [14] Jayasena CN, Comninou AN, Stefanopoulou E, Buckley A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women. *Sci Rep* 2015;5: 8466.
- [15] Bernhard J, Luo W, Ribi K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16: 848–58.
- [16] Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372: 436–46.
- [17] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17: 425–39.
- [18] Palmieri C, Jones A. The 2011 EBCTCG polychemotherapy overview. *Lancet* 2012;379: 390–2.

- [19] Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, Cescon DW, Ocana A, Seruga B, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9: e88238.
- [20] Dutertre M, Smith CL. Molecular mechanisms of selective estrogen receptor modulator (SERM) action. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295: 431-47.
- [21] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 1371-88.
- [22] Aquino NSS, Araujo-Lopes R, Batista I a. R, Henriques PC, Poletini MO, Franci CR, et al. Hypothalamic Effects of Tamoxifen on Oestrogen Regulation of Luteinising Hormone and Prolactin Secretion in Female Rats. *J Neuroendocrinol* 2016;28.
- [23] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JGM, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359: 2131-9.
- [24] BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361: 766-76.
- [25] van de Velde CJH, Rea D, Seynaeve C, Putter H, Hasenburg A, Vannetzel J-M, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;377: 321-31.
- [26] Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18: 3758-67.
- [27] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19: 2596-2606.
- [28] Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26: 4883-90.
- [29] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016;388: 2997-3005.
- [30] Hershman DL, Kushi LH, Shao T, Buono D, Kershenbaum A, Tsai W-Y, et al. Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010;28: 4120-8.
- [31] Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im S-A, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36: 2465-72.

- [32] Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371: 107–118.
- [33] Nystedt M, Berglund G, Bolund C, Fornander T, Rutqvist LE. Side effects of adjuvant endocrine treatment in premenopausal breast cancer patients: a prospective randomized study. *J Clin Oncol* 2003;21: 1836–1844.
- [34] Ribi K, Luo W, Bernhard J, Francis PA, Burstein HJ, Ciruelos E, et al. Adjuvant Tamoxifen Plus Ovarian Function Suppression Versus Tamoxifen Alone in Premenopausal Women With Early Breast Cancer: Patient-Reported Outcomes in the Suppression of Ovarian Function Trial. *J Clin Oncol* 2016;34: 1601–1610.
- [35] Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, Gbenou AS, El-Mouhebb M, Dauchy S, et al. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol* 2019;30: 1784–1795.
- [36] Hot Flashes & Breast Cancer Survivors, Menopause Relief | The North American Menopause Society, NAMS [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.menopause.org/for-women/menopauseflashes/menopause-symptoms-and-treatments/breast-cancer-survivors-hot-flash-treatments>.
- [37] Baxter SD, Teft WA, Choi Y-H, Winkvist E, Kim RB. Tamoxifen-associated hot flash severity is inversely correlated with endoxifen concentration and CYP3A4*22. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145: 419–428.
- [38] Jansen LE, Teft WA, Rose RV, Lizotte DJ, Kim RB. CYP2D6 genotype and endoxifen plasma concentration do not predict hot flash severity during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171: 701–708.
- [39] Lee CI, Fox P, Balakrishnar B, Balleine RL, Gao B, Provan P, et al. Tamoxifen-induced severe hot flashes and endoxifen levels: is dose reduction a safe and effective strategy? *Breast* 2019;46: 52–57.
- [40] DeCensi A, Puntoni M, Guerrieri-Gonzaga A, Caviglia S, Avino F, Cortesi L, et al. Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Oncol* 2019;37: 1629–1637.
- [41] Rouanet P, Linares-Cruz G, Dravet F, Poujol S, Gourgou S, Simony-Lafontaine J, et al. Neoadjuvant percutaneous 4-hydroxytamoxifen decreases breast tumoral cell proliferation: a prospective controlled randomized study comparing three doses of 4-hydroxytamoxifen gel to oral tamoxifen. *J Clin Oncol* 2005;23: 2980–2987.
- [42] Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 475–482.
- [43] Leon-Ferre RA, Majithia N, Loprinzi CL. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer Treat Rev* 2017;52: 82–90.
- [44] Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356: 2059–2063.

- [45] Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105: 161–6.
- [46] Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S, Study 315 Investigators. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111: 77–87.
- [47] Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: 172.e1-10.
- [48] Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, Stawis AN, Flynn KA, Dyar M, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28: 3278–83.
- [49] Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305: 267–74.
- [50] Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289: 2827–34.
- [51] Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23: 6919–30.
- [52] Gordon PR, Kerwin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause* 2006;13: 568–75.
- [53] Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109: 823–30.
- [54] Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. 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. *Breast J* 2006;12: 114–22.
- [55] Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20: 1578–83.
- [56] Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002;3: 13–37.
- [57] Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95: 1758–64.
- [58] Haque R, Shi J, Schottinger JE, Ahmed SA, Cheetham TC, Chung J, et al. Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction in a Cohort of 16,887 Breast Cancer Survivors. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.

- [59] Guttuso T, Kurlan R, McDermott MP, Kieburts K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101: 337-45.
- [60] Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366: 818-24.
- [61] Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, Baclueva EP, Flynn KA, Rowland KM, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010;28: 641-7.
- [62] Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12: 155-8.
- [63] Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. 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* 2000;132: 788-93.
- [64] Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Nash Z, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389: 1809-20.
- [65] Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD, Extended-Release Oxybutynin Therapy for VMS Study Group. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: a randomized clinical trial. *Menopause* 2016;23: 1214-21.
- [66] Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, 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: 3862-8.
- [67] Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28: 5147-52.
- [68] Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108: 41-8.



Hypothèses physiopathologiques du mécanisme de genèse des bouffées de chaleur et action des traitements symptomatiques

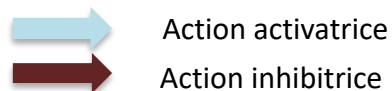


Tableau 1 : Médicaments étudiés dans la prise en charge symptomatique des bouffées de chaleur

Médicaments	Type d'étude	Population à l'étude	Effectif de l'étude	Efficacité	Effets secondaires
Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)					
Venlafaxine <i>Loprinzi, 2000, [44]</i> <i>Evans, 2005, [45]</i>	Randomisée contre placebo	Patientes avec antécédents de cancer du sein ou sous tamoxifène	229 patientes randomisée dans 4 groupes (venlafaxine 37,5mg/j, venlafaxine 75 mg/j, venlafaxine 150mg/j, placebo)	Après 4 semaines de traitement : diminution du score de bouffées de chaleur de 27% sous placebo, 37% sous venlafaxine 37,5 mg, 61% sous venlafaxine 75 mg et 61% sous venlafaxine 150mg par rapport au baseline	Sécheresse buccale, insomnie, perte d'appétit, constipation, nausée
	Randomisée contre placebo	Patientes sans antécédent de cancer du sein	80 patientes randomisées dans 2 groupes (venlafaxine, placebo)	Après 12 semaines de traitement : amélioration subjective sous venlafaxine, pas de différence significative sur la sévérité des bouffées de chaleur	
Desvenlafaxine <i>Speroff, 2008, [46]</i> <i>Archer, 2009, [47]</i>	Randomisée contre placebo	Patientes sans antécédent de cancer du sein	707 patientes randomisées dans 5 groupes (desvenlafaxine 50 mg/j, desvenlafaxine 100 mg/j, desvenlafaxine 150 mg/j, desvenlafaxine 200 mg/j, placebo,)	Après 12 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 64% sous desvenlafaxine 100 mg/j par rapport au baseline	Nausée, insomnie, sécheresse buccale
	Randomisée contre placebo	Patientes sans antécédent de cancer du sein	458 patientes randomisées dans 3 groupes (desvenlafaxine 100 mg/j, desvenlafaxine 150 mg/j, placebo)	Après 12 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 65% et 67% respectivement par rapport au baseline sous desvenlafaxine 100 et 150 mg/j vs diminution de 51% sous placebo (différence significative) par rapport au baseline	
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)					
Citalopram <i>Barton, 2010, [48]</i>	Randomisée contre placebo	Patientes avec ou sans antécédent de cancer du sein, en cours ou non d'hormonothérapie	254 patientes randomisées dans 4 groupes (citalopram 10 mg/j, citalopram 20 mg/j, citalopram 30 mg/j, placebo)	Après 6 semaines de traitement : diminution du score de bouffées de chaleur de 23 % sous placebo, 49% sous citalopram 10 mg/j, 50% sous citalopram 20 mg/j et 55% sous citalopram 30 mg/j (pas de différence significative entre les différentes posologies) par rapport au baseline	Pas d'effet secondaire particulier signalé par rapport au placebo
Escitalopram <i>Freeman, 2011, [49]</i>	Randomisée contre placebo	Patientes sans antécédent de cancer du sein	205 patientes randomisées dans 2 groupes (escitalopram, placebo)	Après 8 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 47% sous escitalopram et de 33% sous placebo (différence significative) par rapport au baseline	Pas d'effet secondaire particulier signalé par rapport au placebo
Paroxetine <i>Stearns, 2003, [50]</i> <i>Stearns, 2005,</i>	Randomisée contre placebo	Patientes avec ou sans antécédent de cancer du sein, en cours ou non	165 patientes randomisées dans 3 groupes (paroxetine 12,5 mg/j, paroxetine 25 mg/j, placebo)	Après 6 semaines de traitement : diminution du score de bouffées de chaleur de 62 % sous paroxetine 12,5 mg/j, 65% sous paroxetine 25 mg/j et 38% sous placebo par rapport au baseline	Nausée, migraine, insomnie Inhibiteur CYP2D6

[51]		d'hormonothérapie			
	Randomisée contre placebo, en cross over	Patientes avec ou sans antécédent de cancer du sein, en cours ou non d'hormonothérapie	151 patientes randomisées dans 4 groupes (paroxétine 10 mg/j puis placebo, paroxétine 20 mg/j puis placebo, placebo puis paroxétine 10 mg/j et placebo puis paroxétine 20 mg/j)	Après 4 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 41% sous paroxétine 10 mg/j vs 14% sous placebo par rapport au baseline ; diminution du nombre de bouffées de chaleur de 52% sous paroxétine 20 mg vs 27% sous placebo par rapport au baseline	
Sertraline <i>Gordon, 2006, [52]</i> <i>Grady, 2007, [53]</i> <i>Kimmick, 2006, [54]</i>	Randomisée contre placebo, en cross over	Patientes sans antécédent de cancer du sein	97 patientes randomisées dans 2 groupes (sertraline, placebo)	Après 4 semaines de traitement : 5 bouffées de chaleur en moins par semaine sous sertraline par rapport au placebo (différence significative)	Nausée, asthénie, sécheresse buccale, vertiges, diarrhée, anxiété, nervosité Inhibiteur CYP2D6
	Randomisée contre placebo	Patientes sans antécédent de cancer du sein	99 patientes randomisées dans 2 groupes (sertraline, placebo)	Après 6 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 42% sous sertraline et de 41% sous placebo par rapport au baseline	
	Randomisée contre placebo, en cross over	Patientes sous tamoxifène	62 patientes randomisées dans 2 groupes (sertraline puis placebo, placebo puis sertraline)	Après 6 semaines de traitement : diminution de 50% de la fréquence des bouffées de chaleur chez 36% des patientes sous sertraline et chez 27% des patientes sous placebo Analyse en cross over montre une différence significative entre sertraline et placebo	
Fluoxétine <i>Loprinzi, 2002, [55]</i>	Randomisée contre placebo en cross over	Patientes avec antécédent de cancer du sein, en cours ou non d'hormonothérapie	81 patientes randomisées dans 2 groupes (fluoxétine puis placebo, placebo puis fluoxétine)	Après 4 semaines de traitement : diminution du score de bouffées de chaleur de 50% sous fluoxétine et de 36% sous placebo par rapport au baseline Analyse en cross over montre une différence significative entre fluoxétine et placebo	Nausée, asthénie, insomnie, nervosité, constipation Inhibiteur CYP2D6
Anti-épileptiques					
Gabapentine <i>Guttuso, 2003, [59]</i> <i>Pandya, 2005, [60]</i>	Randomisée contre placebo	Patientes sans antécédent de cancer du sein	59 patientes randomisées dans 2 groupes (gabapentine, placebo)	Après 12 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 45% sous gabapentine 900 mg/j et 29% sous placebo par rapport au baseline	Somnolence, vertiges, rash cutané, œdèmes périphériques
	Randomisée contre placebo	Patientes avec antécédent de cancer du sein, en cours ou non d'hormonothérapie	420 patientes randomisées dans 3 groupes (gabapentine 300 mg/j, gabapentine 900 mg/j, placebo)	Après 4 semaines de traitement : diminution de la sévérité des bouffées de chaleur de 21% sous placebo, de 33% sous gabapentine 300 mg/j et de 49% sous gabapentine 900 mg/j par rapport au baseline Après 8 semaines de traitement : diminution de la sévérité des bouffées de chaleur de 15% sous placebo, de 31% sous gabapentine 300 mg/j et de 46% sous gabapentine 900 mg/j par rapport au baseline Différence significative uniquement à la dose de 900 mg/j	
Prégabaline	Randomisée	Patientes avec ou	207 patientes randomisées dans 3	Après 6 semaines de traitement : diminution du score de	Insomnie, vertiges,

<i>Loprinzi, 2009, [61]</i>	contre placebo	sans antécédent de cancer du sein, en cours ou non d'hormonothérapie	groupes (prégabaline 75 mg x 2/j, prégabaline 150 mg x 2/j, placebo)	bouffées de chaleur de 50% sous placebo, 65% sous prégabaline 75 mg x 2/j et 71% sous prégabaline 150 mg x 2/j par rapport au baseline	prise de poids, déficit cognitif à la dose de 150 mg/j
Anticholinergique					
Oxybutynine <i>Simon, 2016, [65]</i>	Randomisée contre placebo	Patientes sans antécédent de cancer du sein	148 patientes randomisées dans 2 groupes (oxybutynine, placebo)	Après 12 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 80% sous oxybutynine et de 43% sous placebo par rapport au baseline	Sécheresse buccale, dyspepsie, diarrhée
Agoniste des récepteurs adrénergiques alpha 2					
Clonidine <i>Goldberg, 1994, [62]</i> <i>Pandya, 2000, [63]</i>	Randomisée contre placebo, en cross over	Patientes sous tamoxifène	116 patientes randomisées dans 2 groupes (clonidine puis placebo, placebo puis clonidine)	Après 4 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 20% sous clonidine par rapport au baseline	Sécheresse buccale, constipation, prurit, insomnie, somnolence, vertiges
	Randomisée contre placebo	Patientes sous tamoxifène	198 patientes randomisées dans 2 groupes (placebo, clonidine)	Après 4 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 37% sous clonidine et 20% sous placebo par rapport au baseline Après 8 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 38% sous clonidine et 24% sous placebo par rapport au baseline	
Antagoniste du récepteur de la neurokinine B					
MLE4901 <i>Prague, 2017, [64]</i>	Randomisée contre placebo, en cross over	Patientes sans antécédent de cancer du sein	37 patientes dans 2 groupes (MLE4901 puis placebo, placebo puis MLE4901)	Après 4 semaines de traitement : diminution du nombre de bouffées de chaleur de 73% sous MLE4901 et de 28% sous placebo par rapport au baseline	Elévation des transaminases sans élévation dans la bilirubine
Etudes avec comparaison de classes moléculaires différentes					
Venlafaxine Clonidine <i>Boekhout, 2011, [66]</i>	Randomisée contre placebo	Patientes avec antécédent de cancer du sein ou sous hormonothérapie	102 patientes randomisées dans 3 groupes (venlafaxine, clonidine, placebo)	A la 12 ^{ème} semaine de traitement : score de bouffées de chaleur significativement plus bas dans le groupe clonidine vs placebo, pas de différence significative entre venlafaxine et placebo Différence significative au cours des 12 semaines de traitement pour la venlafaxine vs placebo et la clonidine vs placebo	
Venlafaxine Gabapentine <i>Bordeleau, 2010, [67]</i>	Randomisée, groupe 1 vs groupe 2, en cross over	Patientes avec antécédent de cancer du sein ou sous hormonothérapie	66 patientes randomisées dans 2 groupes (venlafaxine, gabapentine)	Après 4 semaines de traitement : 68% des patientes préférèrent le traitement par venlafaxine vs 32% le traitement par gabapentine Diminution de 66% du nombre de bouffées de chaleur par rapport au baseline pour les 2 traitements	

Gabapentine Estrogènes <i>Reddy, 2006,</i> <i>[68]</i>	Randomisée contre placebo	Patientes sans antécédent de cancer du sein	60 patientes randomisées dans 3 groupes (gabapentine, estrogènes, placebo)	Après 12 semaines de traitement : diminution du score de bouffées de chaleur de 71% sous gabapentine, de 72% sous estrogènes et 54% sous placebo par rapport au baseline	
---	---------------------------------	---	---	--	--