

Bouffées de chaleur et cancer du sein : Quelle prise en charge efficace et sans risque ?

ARTICLE ORIGINAL

Marc ESPIÉ

Centre des maladies du sein, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

RÉSUMÉ

Les bouffées de chaleur sont fréquentes après la ménopause et le meilleur traitement de celles-ci reste le traitement hormonal de la ménopause.

Celui-ci est cependant contre-indiqué aux vues des données actuelles chez les patientes ayant eu un cancer du sein.

Les traitements actuellement disponibles sont souvent peu efficaces ou mal tolérés. Nous faisons ici une revue de la littérature et rapportons les données concernant des extraits cytoplasmiques de pollen (Sérélys®/Femal®).

Mots-clés : Bouffées de chaleur, hormones, sérotonine, phyto-œstrogène, extraits de pollen.

ABSTRACT

Hot flushes are frequent after menopause and the best treatment remains HRT. However, in reference to current data among patients previously affected with breast cancer, this treatment is not recommended.

The treatments which are currently available are often ineffective and poorly tolerated.

Here, we are reviewing the literature and are reporting data on cytoplasmic extracts of pollen (Sérélys®/Femal®).

Keywords: Hot flashes, hormones, serotonin, phytoestrogen, pollen extracts.

L'objectif du présent article est de faire état de la documentation scientifique pertinente afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des différentes modalités pharmacologiques et non hormonales pour le traitement des bouffées de chaleur (hors acupuncture) et de préciser la place d'un produit composé d'extraits cytoplasmiques purifiés de pollens Sérélys®/Femal® dans l'arsenal thérapeutique proposé aux femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein ou présentant un antécédent de cancer du sein.

BOUFFÉES DE CHALEUR ET MÉNOPAUSE

La ménopause, ou climatère, est un processus physiologique normal qui marque la fin de la période féconde. L'arrêt de la fonction ovarienne et de la sécrétion des hormones féminines (estrogènes et progestérone) entraînent une disparition des règles. La ménopause se traduit donc par une aménorrhée d'au moins un an liée à un épuisement du capital folliculaire ovarien. Les symptômes de cette carence estrogénique sont les troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes), les manifestations génito-urinaires (sécheresse vaginale, dyspareunie, infections des voies urinaires, impériosité urinaire), les symptômes centraux (insomnies, troubles de la mémoire ou de l'humeur) et enfin des anomalies à long terme (perte de densité osseuse avec risque accru de fracture ostéoporotique) majoration du risque coronarien et des troubles cognitifs [Baber et al, 2005 ; Bordeleau et al, 2007 ; Hickey et al, 2005 ; Archer, 2011]. Après le gain de poids, les bouffées de chaleur constituent le deuxième symptôme de la ménopause le plus incommodant [Finck et, 1998]. Elles sont aussi reconnues pour influencer la prévalence et l'intensité des autres symptômes climatiques [Finck et, 1998].

Les bouffées de chaleur sont généralement décrites comme une sensation épisodique soudaine de chaleur intense avec une rougeur brutale touchant préférentiellement le visage et la partie supérieure du thorax, le plus souvent associée à des sueurs, souvent accompagnée de palpitations et d'anxiété, voire de malaise [Pachman et al, 2010; Morrow et al, 2011]. Chaque

épisode est ressenti en moyenne pendant 3–4 min [Archer, 2011] et peut se répéter avec une fréquence et une intensité très variables [Baber et al, 2005 ; Hickey et al, 2005]. Les bouffées de chaleur peuvent s'accompagner d'irritabilité et sont parfois suivies d'un frisson. Chez les patientes en bonne santé, péri- et post-ménopausiques, la prévalence des bouffées de chaleur serait en moyenne autour de 30 % [Dennerstein et al, 2000], variant en fait entre 22 et 94 % [Archer et al, 2011, Rapkin 2007]. Ces bouffées de chaleur débutent en général une à deux années avant l'apparition de la ménopause, avec une fréquence pouvant aller jusqu'à 88 % en péri-ménopause [Rapkin et al, 2007], et peuvent persister pendant cinq à six ans voire pendant plus de dix ans pour 10% des femmes [Politi, 2008].

PHYSIOPATHOLOGIE DES BOUFFÉES DE CHALEUR

La physiopathologie des bouffées de chaleur est mal comprise, mais pourrait être liée à l'instabilité du centre thermorégulateur hypothalamique. En effet, les troubles de la régulation de ce centre sont la conséquence de modifications à la fois endocriniennes (baisse de l'estradiol, augmentation de l'hormone lutéinisante (LH), de la *releasing hormone* (RH), de la *growth hormone* (GH) et de l'hormone corticotrope (ACTH)) et des neurotransmetteurs (diminution de la sérotonine et de la noradrénaline). Pour expliquer les modifications hormonales, 2 mécanismes pourraient intervenir : d'une part, la baisse du taux d'estrogènes, d'autre part, les variations pulsatiles de la LH. La sérotonine, serait l'un des neurotransmetteurs impliqués par une action thermorégulatrice, dose et temps dépendante. Ainsi, bien que la relation entre une faible imprégnation estrogénique et la survenue de bouffées de chaleur ne soit pas très claire, il a été émis l'hypothèse que les estrogènes auraient un effet thermorégulateur par action au niveau des récepteurs sérotoninergiques. L'exposition préalable aux estrogènes semble essentielle pour le développement de ces troubles climatiques car ils ne se produisent pas chez les femmes porteuses de dysgénésie gonadique primaire (anomalie chromosomique 46XY

caractérisée par l'absence de fonction ovarienne) [Baber et al, 2005 ; Debourdeau et al, 2004 ; Elek et al, 2004 ; Hickey et al, 2005].

Une revue exhaustive de la physiopathologie des bouffées de chaleur a été récemment publiée par Boutet [Boutet, 2012], elle confirme l'hypothèse qui prévaut actuellement d'un dysfonctionnement des mécanismes de la thermorégulation qui comportent trois composants principaux : le système nerveux central, la température corporelle centrale et le système vasculaire périphérique, tous en interaction.

BOUFFÉES DE CHALEUR DANS LE CANCER DU SEIN

En France, on observe chaque année près de 53 000 nouveaux cas de cancers mammaires [www.invs.sante.fr]. Environ un quart de ces cancers surviennent avant la ménopause. Chez des femmes jeunes, les cancers observés nécessitent le plus souvent, après la chirurgie, l'utilisation de traitements complémentaires. Que ce soient la castration, la chimiothérapie ou les anti-estrogènes, tous ces traitements modifient les hormones sexuelles des patientes (œstrogène, progestérone, androgènes). Les conséquences en sont la prise de poids, les bouffées vasomotrices, le vieillissement cutané, la sécheresse vaginale et les modifications de l'humeur conduisant à des troubles de la sexualité, une transformation du schéma corporel et des modifications de la relation avec l'entourage [Mathelin et al, 2005].

Le traitement du cancer du sein est un traitement multidisciplinaire. Il repose souvent sur une stratégie associant plusieurs traitements : la chirurgie, la radiothérapie la chimiothérapie, l'hormonothérapie et des thérapeutiques ciblées. Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de l'âge de la patiente, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs histo-pronostiques de la tumeur (taille, grade, type histologique, extension ganglionnaire, extension métastatique, présence de récepteurs hormonaux, statut HER2...). Dans environ deux tiers des cancers du sein, les cellules cancéreuses présentent des récepteurs hormonaux. La

tumeur est alors dite hormono-sensible car les estrogènes stimulent la prolifération cancéreuse par l'intermédiaire de ces récepteurs. Dans le cancer du sein les traitements hormonaux agissent soit en diminuant le taux plasmatique d'estrogènes (inhibiteurs de l'aromatase), soit en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-estrogènes). L'hormonothérapie adjuvante permet de réduire le risque de rechute de la maladie chez les femmes traitées d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux positifs. Elle améliore significativement à la fois la survie sans récurrence et la survie globale chez ces patientes [Morrow et al, 2011 ; Mom, 2006].

Les modalités thérapeutiques d'un cancer du sein sont des facteurs d'aggravation de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur, majorées par le choc psychologique de l'annonce, affectant pour Kontos et al, 65 à 85 % des femmes traitées, avec un impact non seulement sur la qualité de vie mais également sur l'observance du traitement [Hickey et al, 2010 ; Kontos et al, 2010]. La castration chirurgicale comme la prescription d'analogues de la LH RH, qui déclenchent une hypoestrogénie brutale et complète, et la chimiothérapie surtout quand elle est responsable d'une ménopause iatrogène, parfois réversible en fonction de l'âge des patientes et des modalités de sa mise en œuvre, sont des facteurs majeurs d'installation et de sévérité des bouffées de chaleur. Différentes options d'hormonothérapie sont utilisées pour le traitement du cancer du sein et sont reconnues pour induire des bouffées de chaleur à hauteur de 30 % en moyenne (Acétate de mégestrol, Tamoxifène, Anastrozole, Letrozole, Exemestane) [L'espérance et al, 2013 ; Fisher et al, 1989 ; Love et al, 1991 ; Carpenter et al, 1998 ; Howell et al, 2005 ; Coates et al, 2007]. Il semble que les femmes ayant reçu chimiothérapie et hormonothérapie adjuvantes soient les plus gênées [Savard et al, 2009].

Ainsi, le tamoxifène est associé à l'apparition de bouffées de chaleur dès la première année de traitement adjuvant. Il se comporte comme un inducteur de l'ovulation lorsqu'il est prescrit avant la ménopause en l'absence de contraception associée, ce qui conduit à une augmentation considérable du taux d'estrogènes circulants. À l'arrêt du traitement, les fonctions ovariennes redeviennent généralement normales [Mathe-

lin et al, 2005]. Ces bouffées de chaleur augmentent sur 2 à 3 mois pour se stabiliser et diminuer ensuite sur une durée variable. Cet effet, bien documenté chez les femmes ménopausées, est d'autant plus important que le tamoxifène est associé à la chimiothérapie et que les patientes sont âgées. Il semble également exister chez les femmes non ménopausées mais est, pour certains, pratiquement inexistant chez les patientes de moins de 45 ans traitées par tamoxifène seul [Debourdeau et al, 2004]. De plus, le tamoxifène majore la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur : elles ont été retrouvées chez 62 % des patientes sous tamoxifène contre 49 % chez celles sous placebo, la prévalence des bouffées de chaleur invalidantes étant respectivement de 13% et 3 % [Debourdeau et al, 2004].

Bien que ne mettant pas en jeu la vie du sujet, les bouffées de chaleur ont un retentissement délétère sur la qualité de vie. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, elles posent des problèmes particuliers par leur fréquence, leur sévérité et les difficultés de leur prise en charge. Elles sont généralement plus fréquentes et plus intenses que celles ressenties par les femmes ayant une ménopause naturelle [Boekhout et al, 2006; Debourdeau et al, 2004, Loprinzi et al, 2001, Hoda et al, 2003]. Elles peuvent être ressenties quelques secondes ou aussi longtemps que 20 min [Mom et al, 2006], voire 60 min [Archer et al, 2011]. Il a été montré que les troubles du sommeil sont plus fréquents chez les femmes après cancer du sein qu'après d'autres types de cancer et sont significativement associés à la présence de bouffées de chaleur nocturnes [Savard et al, 2004 ; Dennerstein et al, 2000].

La prévalence des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées après traitement adjuvant du cancer du sein est de 60% à 75% [Debourdeau et al, 2004 ; Chang et al, 2006], un tiers de ces patientes ayant une traduction clinique invalidante. Des données indiquent que le risque de développer une ménopause précoce chez les patientes atteintes d'un cancer du sein traitées avec plusieurs agents de chimiothérapie en contexte adjuvant se situe entre 53 % et 89 % [Boekhout et al, 2006 ; Del Mastro et al, 1997 ; Chang et al, 2006]. Environ un quart des femmes de moins de 40 ans traitées pour cancer du sein, ont une ménopause

induite par la chimiothérapie alors qu'entre 40 et 50 ans, la fréquence de la ménopause atteint une femme sur deux dans l'année suivant la chimiothérapie [Debourdeau et al, 2004]. De plus, les patientes traitées pour cancer du sein présentent une ménopause avec une traduction clinique plus importante et qui se maintient plus longtemps que celle de la population générale. Il est fréquent d'observer ces manifestations climatiques pendant plus de 5 ans [Bordeleau et al, 2007 ; Debourdeau et al, 2004 ; Mathelin et al, 2005].

Au total, les bouffées de chaleur sont souvent plus fréquentes et plus invalidantes chez les femmes traitées pour un cancer du sein, d'une part parce que la castration, chirurgicale ou médicamenteuse, et la chimiothérapie chez des femmes réglées génèrent une ménopause brutale, d'autre part parce que les bouffées de chaleur sont un effet collatéral fréquent du traitement par TMX ou IA [Mom, 2006]. Dans l'étude prospective de Savard et al, 65 % des patientes rapportent des bouffées de chaleur pendant ou après le traitement, 64 à 82 % d'entre elles les qualifiant de modérées à sévères [Savard et al, 2009], Hickey et al. [Hickey et al, 2010] rapportant une fréquence autour de 80 % avec 41 % de forme majeure. Les études disponibles démontrent que ce symptôme altère significativement la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer sein [Mom, 2006, Ganz 2001, Stearns, 2002, Loibl et al, 2011].

TRAITEMENT DES BOUFFÉES DE CHALEUR

Divers traitements ont été développés depuis plus de 30 ans, différents en matière de sécurité, d'efficacité et d'acceptabilité pour soulager les bouffées de chaleur chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein. Il s'agit notamment des traitements hormonaux et non hormonaux et pharmacologiques et non pharmacologiques. En outre, les femmes ont également utilisé des stratégies simples, comme de porter des vêtements légers, plusieurs couches de vêtements, l'abaissement de la température ambiante, à l'aide de climatiseurs, de boire des boissons froides, et éviter l'alcool, les aliments épicés, les boissons chaudes et les ali-

ments chauds, d'améliorer leurs symptômes avant de commencer les interventions complémentaires ou pharmacologique [Stevenson, 1983; Freedman, 1998]. Ces mesures restent, de par leur innocuité, le traitement de toute première intention des bouffées de chaleur.

Traitement hormonal substitutif

L'hormonothérapie de substitution permet de compenser l'insuffisance en œstrogènes et en progestérone causée par la suppression ou le ralentissement de la fonction ovarienne. Elle est reconnue pour son efficacité à contrôler les symptômes de la ménopause et pour la prévention de l'ostéoporose [Singer, 2008].

Longtemps considérée comme un traitement de choix, l'hormonothérapie de substitution est moins prescrite, surtout depuis la publication d'études qui au début des années 2000 avaient suggéré l'absence de bénéfice au niveau cardiovasculaire et l'augmentation du risque de certains cancers, d'embolie pulmonaire et d'accidents vasculaires cérébraux [Dalal et al, 2006]. Certaines études cliniques comme la Women's Health Initiative (WHI) et la Million Women Study avaient conclu que l'utilisation d'hormonothérapie de substitution chez les femmes augmentait significativement le risque de développer un cancer du sein ainsi que le risque de développer des maladies cardiovasculaires et pulmonaires [Rossouw et al, 2002, Beral, 2003]. Cependant l'actualisation de l'étude WHI en tenant compte du moment de la prescription de ce traitement hormonal a pu retrouver le bénéfice en réduction de mortalité et notamment cardiovasculaire chez les femmes traitées par rapport au non traitées. Les études françaises par ailleurs utilisant majoritairement des estrogènes transcutanés et de la progestérone naturelle n'ont pas retrouvé d'excès de risque de développer un cancer du sein ni de pathologie cardiovasculaire [Fournier et al, 2008]. Une deuxième étude du WHI effectuée auprès de 10000 femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie et prenant des estrogènes seuls sur une période de 7,1 ans n'a démontré aucune augmentation du risque de développer un cancer du sein [Anderson et al, 2004]

et avec plus de recul a même mis en évidence une réduction statistiquement significative de développer un cancer du sein sous estrogènes conjugués équinés seuls [Anderson et al, 2012] et une réduction de la mortalité globale et par cancer du sein chez les femmes traitées. Chez les femmes survivantes d'un cancer du sein, l'étude Hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe? (HABITS), qui a été arrêtée prématurément, a démontré que l'utilisation d'hormonothérapie de substitution augmentait significativement le risque de présenter une récurrence [Holmberg et al, 2008]. Par contre, dans l'étude Stockholm, la prise d'hormonothérapie de substitution chez les femmes atteintes d'un cancer du sein n'était pas associée à une augmentation significative du risque de récurrence. L'actualisation de cet essai avec 10 ans de recul a retrouvé un nombre d'événements identiques dans les deux bras [von Schoultz et al, 2005 ; Fahlen et al, 2013]. L'étude Liberate, essai randomisé comparant l'utilisation de la tibolone à un placebo après cancer du sein, a également été arrêtée en raison d'un excès de rechutes sous cette molécule [Kenemans et al, 2009].

Quoi qu'il en soit, les Autorités Françaises contre-indiquent formellement l'administration d'un traitement hormonal de substitution en cas d'antécédent personnel de cancer du sein [Anaes/Afssaps, 2004].

Prise en charge des bouffées de chaleur par des thérapeutiques non hormonales

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), comme les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont utilisés dans le traitement des bouffées de chaleur chez des femmes après cancer du sein. Le rationnel de leur prescription s'appuie sur les hypothèses physiopathologiques, à savoir le rôle de la sérotonine dans la thermorégulation et la modulation des récepteurs sérotoninergiques par les estroprogestatifs.

Ils sont actuellement indiqués dans le traitement de la dépression, des troubles obsessionnels-compulsifs et de l'anxiété. Ces médicaments pourraient agir en inhibant la surproduction de sites récepteurs de la sérotonine au

niveau de l'hypothalamus empêchant ainsi l'élévation de la température corporelle dans le traitement des bouffées de chaleur [Kontos et al, 2010].

Onze études concernant l'utilisation des médicaments de la classe des IRSN et des ISRS pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ont été analysées [Carpenter, 2007, Loprinzi 2000, Boekhout 2011, Buijs 2009, Loibl 2007, Stearns 2005, Loprinzi 2002, Wu 2009, Kimmick 2006, Barton 2010, Kalay 2007]. Elles ont démontré une diminution significative de la fréquence (réductions de 14 % à 58 %) et du score (réductions de 26 % à 51 %) des bouffées de chaleur chez les survivantes d'un cancer du sein traitées avec de la venlafaxine (entre 37,5 à 150 mg/jour), de la paroxétine (10 ou 20 mg/jour) ou du citalopram (entre 10 à 30 mg/jour).

Une seule étude a évalué l'efficacité de la fluoxétine (20 mg/jour) pour le traitement des bouffées de chaleur. L'analyse primaire des résultats n'a démontré aucune différence quant à la fréquence et au score des bouffées de chaleur comparativement à un placebo [Loprinzi 2002]. Deux études portant sur l'évaluation de l'efficacité de la sertraline (25 ou 50 mg/jour) n'ont démontré aucun impact sur la fréquence et le score des bouffées de chaleur [Wu 2009, Kimmick 2006].

Des molécules d'action centrale telles que la clonidine et la gabapentine ont fait la preuve d'une légère atténuation des symptômes de la ménopause [Pandya, 2000, Baber, 2005, Toulis, 2009]. Cependant, leur utilisation est limitée car elles génèrent d'importants effets indésirables (xérostomie, constipation et somnolence pour la clonidine, somnolence, sensation de vertiges et éruption cutanée pour la gabapentine) [Baber 2005 ; Eleck, 2004 ; Gainford 2005] et leur sécurité d'emploi chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein n'a pas été évaluée [Hickey 2005].

Quatre études ont comparé l'efficacité de la venlafaxine à la clonidine ou à la gabapentine [Buijs 2009, Loibl 2007, Bordeleau 2010, Loprinzi 2007]. Une seule étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la fréquence et du score des bouffées de chaleur à la suite de la prise de la venlafaxine [Loibl 2007].

La plupart des études ont utilisé un placebo comme comparateur. Dans la majorité de ces études, une diminution de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur était constatée dans le groupe placebo. Il a été montré que la prise d'un placebo pendant plus de quatre semaines peut réduire d'au moins 25 % l'incidence des bouffées de chaleur [Boekhout et al, 2006]. L'utilisation d'antidépresseurs induit des effets indésirables non négligeables tels la sécheresse buccale, les nausées, la constipation la perte d'appétit, et des troubles de la sexualité.

De plus, certains médicaments de la classe des IRSN et ISRS sont reconnus pour inhiber l'activité du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) impliqué dans le métabolisme du tamoxifène [Desmarais 2009]. Des données ont montré que la venlafaxine et le citalopram n'influencent pas le métabolisme du tamoxifène, tandis que la paroxétine et la fluoxétine inhibent de façon importante l'activité du CYP2D6 [Borges 2006]. Il a été démontré que la prise concomitante de fluoxétine ou de paroxétine avec le tamoxifène pourrait diminuer la concentration plasmatique des métabolites actifs du tamoxifène. Ceci pourrait mener à une réduction de l'efficacité du tamoxifène ainsi qu'à une augmentation du risque de récurrence du cancer du sein et de mortalité [Desmarais 2009].

En ce qui concerne les anticonvulsivants, cinq études randomisées ont évalué l'efficacité de la gabapentine et de la prégabaline pour le contrôle des bouffées de chaleur [Bordeleau 2010, Biglia 2009, Loprinzi 2007, Pandya 2005, Loprinzi 2010]. Divers comparateurs ont été utilisés incluant la venlafaxine, la vitamine E, un placebo ou des médicaments combinés à des antidépresseurs. Les résultats ont montré que la gabapentine (900 mg/jour) et la prégabaline (150 mg/jour) sont efficaces pour réduire significativement la fréquence et le score des bouffées de chaleur chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein. La prise concomitante d'antidépresseurs et de gabapentine n'apporte aucun effet additif sur la réduction des bouffées de chaleur comparativement à l'utilisation de la gabapentine seule [Loprinzi 2007]. Dans une étude comparant la gabapentine à la venlafaxine, la préférence des patientes s'est portée vers la venla-

Bouffées de chaleur et cancer du sein : Quelle prise en charge efficace et sans risque ?

faxine bien que ces deux agents aient diminué les symptômes des bouffées de chaleur d'environ 66 % [Bordeleau 2010].

Les principaux effets secondaires observés chez les patientes traitées avec la gabapentine ou la prégabaline ont été les étourdissements, les problèmes d'appétit, la sécheresse buccale, la nervosité, les gains de poids et les troubles de concentration. Ces effets secondaires pourraient être liés aux doses élevées utilisées dans les études.

Les études menées ont été pour la plupart de courte durée (4 à 18 semaines) aussi aucune donnée de sécurité à long terme n'est disponible. De plus leur utilisation dans cette indication se fait hors Autorisation de Mise sur le Marché.

Bien qu'il n'existe aucune recommandation spécifique des autorités de santé françaises sur la prise en charge des bouffées de chaleur après traitement d'un cancer du sein, les données de la littérature montrent qu'en cas d'échec des prises en charge non pharmacologiques, la venlafaxine, la paroxétine et la gabapentine ont démontré leur efficacité dans cette indication.

Traitement des bouffées de chaleur
par la phytothérapie

Phyto-estrogènes et autres produits de santé

Puisque les bouffées de chaleur sont considérées comme l'un des symptômes les plus incommodes chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, leur soulagement par l'utilisation d'une thérapie non hormonale pourrait contribuer de façon substantielle au maintien de la qualité de vie. Outre les médications sous ordonnance prescrites (antidépresseurs, antihypertenseurs ou anticonvulsivants), de nombreuses patientes et professionnels de la santé dirigent leur choix vers les produits de santé alternatifs.

De nombreux produits de substitution sont utilisés pour soulager les symptômes de la ménopause chez les femmes ayant des antécédents de cancer du sein en particulier les phyto-estrogènes, l'actée à grappes noires, le millepertuis et la vitamine E.

Les phyto-estrogènes, un groupe de composés non stéroïdiens produits naturellement par les plantes et présentant une structure moléculaire se rapprochant de celle de l'estradiol, sont les produits les plus couramment utilisés [Pilsakova et al, 2010]. Il existe plus de 1 000 molécules différentes de phyto-estrogènes subdivisées dans quatre grandes classes : les isoflavones, les lignanes, les coumestanes et les stilbènes [Pilsakova et al, 2010, Glazier, 2001]. Les isoflavones, particulièrement la génistéine et la daidzéine, sont les phyto-estrogènes les plus étudiées [Glazier, 2001]. Ces produits sont commercialisés pour leurs effets positifs sur la santé, en particulier pour la prévention des cancers hormono-dépendants, des maladies cardiovasculaires et de l'ostéoporose, ainsi que pour la gestion des effets indésirables de la ménopause et du déclin cognitif [Pilsakova et al, 2010].

Cependant, il n'existe pas suffisamment de preuves sur la sécurité et l'efficacité pour soutenir l'utilisation des phyto-estrogènes ou de l'actée à grappes noires (*Actea Racemosa*) après un cancer du sein [Hickey 2005]. En effet, bien qu'aucune étude n'ait signalé d'augmentation du taux de récurrence de cancer du sein parmi les utilisateurs de ces remèdes, les données *in vitro* sont contradictoires et insuffisantes [Baber 2005]. De plus, La parenté chimique des phyto-estrogènes avec les estrogènes endogènes a fait évoquer une possible stimulation tumorale et une interaction avec le tamoxifène. Neuf études randomisées portant sur l'efficacité et l'innocuité de produits de santé naturels pour le traitement des bouffées de chaleur chez les survivantes d'un cancer du sein ont fait l'objet d'une analyse par L'Esperance [L'Esperance, 2013] [Pruthi 2012, MacGregor 2005, Nikander 2003, Van Patten 2002, Quella 2000, Pockaj 2006, Jacobson 2001, Hernandez Munoz 2003, Al-Akoum 2009].

Les produits évalués ont été les phyto-estrogènes (entre 70 à 7 500 mg/jour incluant la graine de lin et les isoflavones), l'actée à grappes noires (40 mg/jour) et le millepertuis (900 mg/jour). Aucun de ces produits de santé naturels n'a induit de bénéfice significatif sur la réduction de la fréquence ou du score des bouffées de chaleur comparativement à un placebo. Les études retenues ont montré un effet placebo important (dimi-

nution de 25 % à 40 % de la fréquence des bouffées de chaleur). Les phyto-estrogènes sont reconnus pour posséder des capacités estrogéniques potentielles et ne sont donc pas recommandés chez les patientes atteintes de cancer du sein ou en rémission. Par contre, leur utilisation n'est pas significativement associée à une augmentation des hyperplasies endométriales, des cancers de l'endomètre ou des cancers du sein [Tempfer 2009]. Le profil d'innocuité des phyto-estrogènes a été évalué dans une méta-analyse incluant 174 études randomisées [Tempfer 2009]. Aucune différence significative de l'incidence globale des toxicités n'a été démontrée entre les groupes phyto-estrogènes et contrôle. Cependant une incidence statistiquement plus élevée de toxicités gastro-intestinales a été observée chez les patientes traitées avec les phyto-estrogènes ($p=0,003$).

Il ressort d'une analyse bibliographique complète réalisée par l'Afssa/Afssaps [Afssa/Afssaps - rapport mars 2005] que les phyto-estrogènes n'exercent pas seulement des effets de types estrogéniques. Des effets anti-estrogéniques, anti-androgéniques, anti-thyroïdiens et anti-gonadotropes sont également décrits *in vitro*. Il existe aussi des risques d'interaction avec d'autres traitements hormonaux (par ex : tamoxifène) pouvant exacerber ou neutraliser ces traitements. La consommation de phyto-estrogènes n'est donc pas recommandée dans ces situations par le groupe d'experts de l'Afssaps [Afssa/Afssaps - rapport mars 2005] chez les femmes atteintes de cancer du sein ou en rémission le plus souvent sous thérapie adjuvante à base de tamoxifène.

Une revue récente [Fritz et al, 2013] de la littérature a été publiée et ne permet pas de démontrer l'efficacité de l'actée à grappes noires dans la réduction des bouffées de chaleur chez les patientes atteintes d'un cancer du sein cependant malgré son activité de type estrogénique, il ne semble pas être associé à un risque accru de cancer du sein [Fritz et al, 2013]. Le profil de toxicité de l'actée à grappes noires inclut la constipation, l'arythmie, le gain de poids, l'hyperplasie endométriale, les crampes, les indigestions et les saignements vaginaux.

La constipation, la sécheresse buccale et une sudation anormale ont été observées chez les patientes utilisant le millepertuis [Al-Akoum 2009]. Ce produit pourrait

diminuer l'efficacité de médicaments comme le tamoxifène. Des interactions ont été observées entre le millepertuis et certains médicaments utilisés dans le traitement de conditions secondaires au cancer (p. ex. : dépression et troubles d'anxiété, coagulation et troubles cardiaques).

Bien que les résultats restent modérés au niveau clinique (réduction d'une bouffée de chaleur par jour), pour les femmes qui souhaitent utiliser un traitement naturel, les avantages relatifs de 800 UI de vitamine E par jour pourraient être envisagés [Barton 1998].

Enfin, de nombreux essais contrôlés contre placebo ont montré un effet placebo important dans le traitement des bouffées de chaleur. Quatre semaines de traitement par placebo peuvent réduire la fréquence des bouffées de chaleur et les scores des bouffées de chaleur d'environ 25% [Sloan 2001].

Au total, les études publiées n'appuient pas l'utilisation des produits de santé « naturels » tels que les phyto-estrogènes, l'actée à grappes noires et le millepertuis pour le traitement des bouffées de chaleur. L'utilisation de certains produits de santé « naturels » tels que le millepertuis et l'actée à grappes noires pourrait s'avérer néfaste chez les patientes traitées avec le tamoxifène [L'Esperance, 2013]. Par ailleurs, un grand nombre des produits à base de plantes proposés présentent une activité estrogénique, ce qui ne permet pas leur utilisation chez la femme atteinte de cancer du sein ou en rémission. Leur utilisation n'est pas recommandée par les Autorités Françaises [rapport Anaes-Afssaps, 2004].

Extraits cytoplasmiques de pollens (Séréllys®/Femal®)

Ainsi au vu du peu de thérapeutiques ayant démontré une réelle efficacité et une parfaite innocuité, Séréllys®/Femal® trouve une véritable place dans le traitement des bouffées de chaleur en oncologie.

Il s'agit d'un produit composé d'extraits cytoplasmiques purifiés de pollens (GC Fem) et d'un mélange d'extraits cytoplasmiques purifiés de pollens/pistils (PI 82). Les pollen et pistils sont cultivés à partir d'espèces sélectionnées (*Poaceae*, graminées) et récoltées séparément selon un procédé standardisé. La culture ainsi que la récolte sont réalisées dans des champs séparés par

type de plantes selon les recommandations de la «European Medicine Agency».

Le procédé d'extraction cytoplasmique est réalisé selon les Bonnes Pratiques de Fabrication permettant d'extraire la partie active du grain de pollen (le cytoplasme) de sa coque. Une étape de filtration permet de rejeter les enveloppes de pollens, éliminant ainsi la fraction potentiellement allergisante. Un contrôle final par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) et chromatographie en phase gazeuse (CG) permet de vérifier la conformité de concentration des actifs entre chaque lot. Des contrôles bactériologique et fongique sont également effectués. Grâce à une procédure standardisée de mélange des extraits, chaque comprimé contient donc 40 mg de GC Fem et 120 mg de PI 82 en plus des 5 mg de vitamine E. La méthode ainsi décrite permet d'exclure les éventuels allergènes assurant ainsi une parfaite sécurité d'utilisation (aucune contre-indication pour les patientes allergiques au pollen) et une concentration constante des actifs dans chaque comprimé.

Sérélys®/Femal® est déjà utilisé depuis 1999 en Europe et a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en Suède en tant que médicament traditionnel à base de plantes.

Il a fait l'objet de plusieurs études cliniques dont trois en double aveugle contre placebo où il a démontré son intérêt dans le traitement des bouffées de chaleur et des suees nocturnes ménopausiques : Winther et al. [Winther et al., 2005] ont mis en évidence l'efficacité de Sérélys®/Femal® chez 64 femmes ménopausées en particulier sur la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur. Dans cette étude randomisée en double aveugle contre placebo sur une durée de 3 mois, une différence statistiquement significative ($p < 0.006$) de 20 à 30% entre les 2 groupes en faveur de Sérélys®/Femal® a été observée ainsi qu'une amélioration significative ($p < 0.031$) de l'ensemble des paramètres de la qualité de vie des femmes traitées. Le produit s'est révélé parfaitement bien toléré. Dans le traitement des symptômes prémenstruels, il a diminué les troubles du sommeil de façon statistiquement significative par rapport au placebo ($p < 0.05$) ainsi que le gain de poids prémenstruel (50%, par rapport au pla-

cebo) et l'ensemble des paramètres de qualité de vie dans deux études randomisées contre placebo menées chez 32 femmes et 101 femmes respectivement [Winther et al, 2002, Gerhardsen et al, 2008]. L'innocuité de Sérélys®/Femal® a été démontrée dans ces 2 études où aucune différence significative entre les groupes (traité et placebo) n'a été rapportée.

Enfin une étude clinique ouverte, de 12 semaines, a été menée par 102 médecins français sur un total de 417 femmes ménopausées ayant une symptomatologie fonctionnelle telles que bouffées de chaleur, suees nocturnes, troubles du sommeil et troubles de l'humeur liées à la ménopause [Elia et al, 2008]. Le traitement a été jugé efficace par plus de 93% des investigateurs et des femmes traitées, à la fois pour l'amélioration des troubles liés à la période de la ménopause (diminution de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur et des épisodes de suees) et pour l'amélioration de la qualité de vie liée à ces symptômes. La tolérance a été excellente pour plus de 98% des femmes traitées.

Récemment, Sérélys® a également prouvé son efficacité sur les symptômes de la ménopause chez 80 femmes dans une étude pilote ouverte d'une durée de 3 mois [Kimura 2012]. Une réduction statistiquement significative de tous les symptômes liés à la ménopause et particulièrement des épisodes de bouffées de chaleur (-57,3%), suees nocturnes (-62,6%) et des troubles du sommeil (-54,7%). Aucun effet indésirable, en particulier aucune réaction allergique, n'a été rapporté.

Des produits à base de plantes ayant une action estrogénique liée à leur teneur en phyto-estrogènes constituent une alternative thérapeutique dans le traitement des symptômes de la ménopause. Toutefois, ces effets estrogéniques ne sont pas souhaités chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein ou ayant un antécédent de cancer mammaire. Sérélys®/Femal® a donc fait l'objet de plusieurs tests afin de s'assurer de l'absence d'activité estrogénique du produit.

Une étude approfondie de la composition en phyto-estrogènes des extraits de pollen Sérélys®/Femal® a donc été conduite et a fait l'objet d'une publication récente [Hellström, 2012]. Des échantillons des extraits de pollen ont été soumis à des analyses chromatogra-

phiques (CLHP) et ils se sont révélés contenir de très minimes quantités de daidzine, daidzéine, et de génistine. La concentration totale de ces 3 isoflavones phyto-estrogènes est de l'ordre de 100 ng/mg d'extrait de pollen, ce qui exclut toute activité estrogénique de Séréllys®/Femal®. Aucune trace de génistéine, formononétine et biochanine A n'a été détectée dans les extraits de pollen.

L'activité estrogénique des extraits de pollen a été recherchée *in vivo* chez des rates immatures par le test utérutrophique [Hellström, 2012]. L'étude a été menée chez le rat Wistar juvénile femelle, conformément aux Bonnes Pratiques de Laboratoire, afin d'identifier une éventuelle perturbation endocrinienne du produit. Le test a comparé l'effet utérutrophique des extraits de pollen PI82 et FC GEM (substances actives de Séréllys®/Femal®) à celui de l'éthinylestradiol (contrôle positif) et au véhicule (carboxyméthylcellulose 0.5% - contrôle négatif). En administration quotidienne par voie orale pendant une période de 3 jours à des doses de 5 mg/kg/jour (reflétant une dose clinique quotidienne de 320 mg chez la femme d'un poids corporel moyen de 60 kg) et 500 mg/kg/ jour (soit une dose étant cent fois supérieure à la dose utilisée cliniquement) les extraits de pollen de Séréllys®/Femal® n'ont pas montré d'effet utérutrophique chez les animaux. Comme attendu, l'administration d'éthinylestradiol a provoqué une augmentation significative du poids utérin des rates.

Par ailleurs, la capacité de liaison des extraits de pollen de Séréllys®/Femal® aux récepteurs estrogéniques a été recherchée grâce à des tests *in vitro* [Munoz, 2012].

Le test E-Screen, basé sur l'étude de la prolifération de cellules eucaryotes MCF-7 en présence de substances à effet estrogéniques [Sonnenschein, 1995], a été utilisé. Il a permis d'évaluer la capacité des extraits de pollen de Séréllys®/Femal® à induire une prolifération cellulaire par l'intermédiaire des récepteurs des estrogènes, ainsi que l'intensité de cet effet. Cet essai a été effectué en utilisant des cellules MCF-7, une lignée cellulaire immortalisée de l'adénocarcinome mammaire humain qui exprime de manière endogène les récepteurs des estrogènes. L'étude des composés estrogéniques est l'une des applications les plus cou-

rantes des cellules MCF-7. La croissance cellulaire des cellules MCF-7 en réponse aux œstrogènes a été découverte en 1976 par Lippman et al. [Lippman 1976].

Les concentrations d'extraits de pollens utilisées dans les essais (0,1 à 400 µg/ml) ont été basées sur la dose quotidienne recommandée de 320 mg de Séréllys®/Femal®. L'effet du produit testé a été recherché en comparaison de celui du 17-β oestradiol sur les cellules MCF-7. Dans les conditions expérimentales, les extraits de pollen de Séréllys®/Femal® n'ont pas stimulé la prolifération des cellules tumorales mammaires MCF-7.

Le test E-Screen n'est cependant pas discriminant puisque les cellules MCF-7 prolifèrent en réponse à divers mitogènes, cytokines, facteurs de croissance, substances nutritives et autres hormones que les estrogènes. Ainsi, il pourrait conduire à de fausses déterminations positives de composés estrogéniques. Il a donc été décidé de confirmer ces résultats par un autre test. Le deuxième essai a fait appel au gène rapporteur luciférase activé par les récepteurs à l'estrogène sur cellules rénales embryonnaires humaines 293T. Le principe de cet essai est la fixation du récepteur récepteur-ligand à certains éléments de réponse de l'ADN et qui transactive le gène rapporteur Luc induisant la production de luciférase et donc l'émission de lumière. Les essais ont été conduits conformément aux lignes directrices de l'OCDE pour les essais de produits chimiques adoptées le 2 octobre 2012 [Guidelines OCDE – Octobre 2012].

Séréllys®/Femal® n'a pas d'activité œstrogénique ni dans ER-α ou ER-β à la plus forte concentration testée (400 µg/ml). Par conséquent, jusqu'à 5 fois la dose quotidienne (400 µg/ml), Séréllys®/Femal® n'a pas d'effet estrogénique.

Enfin, aucune cytotoxicité de Séréllys®/Femal® n'a été observée par le test au MTT [3-(4,5-Diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium bromide] largement utilisé pour quantifier de façon rapide et sensible la prolifération et la viabilité cellulaires.

Les tests *in vitro* et *in vivo* largement reconnus pour rechercher un effet hormonal, et en particulier estrogénique, de tout type de substances ont été utilisés. Ils

ont montré l'absence d'activité œstrogénique des extraits de pollen de Séréllys®/Femal®.

Enfin dans les essais cliniques menés, les dosages sanguins de FSH, œstrogènes, testostérone et SHBG n'ont pas montré de variations de leurs concentrations chez les patientes traitées par Séréllys®/Femal® [Winther et al, 2005].

Des études sont actuellement en cours afin d'élucider le mécanisme d'action de Séréllys®/Femal® et son rôle dans la thermorégulation.

CONCLUSION

Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, le retour à une qualité de vie normale constitue un élément phare pour leur bien-être. L'apparition de bouffées de chaleur, qu'elles soient naturelles ou induites par la thérapie anticancéreuse, peut rendre difficile l'atteinte de cet objectif. Le traitement hormonal substitutif étant contre-indiqué chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein ou en rémission, d'autres modalités thérapeutiques doivent être considérées.

La prise en charge des bouffées de chaleur repose avant tout sur une évaluation du retentissement fonctionnel de ces symptômes afin de mieux préciser les indications thérapeutiques. Les règles hygiéno-diététiques telles que porter des vêtements légers, plusieurs couches de vêtements, l'abaissement de la température ambiante à l'aide de climatiseurs, de boire des boissons froides, et éviter l'alcool, les aliments épicés, les boissons chaudes et les aliments chauds, de par leur innocuité sont toujours indiquées en première intention. De nombreuses thérapies sont à l'étude pour un traitement de deuxième intention des bouffées de chaleur en oncologie.

La revue récente de la littérature scientifique sur la prise en charge des bouffées de chaleur par une méthode non hormonale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, effectuée par L'Esperance et al [L'Esperance et al, 2013] a démontré que l'utilisation d'antidépresseurs (venlafaxine, paroxétine, citalopram et fluoxétine), d'antihypertenseurs (clonidine) ou d'anticonvulsivants (gabapentine et prégabaline) permet de réduire signi-

ficativement la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur. La supériorité de l'une ou l'autre de ces modalités n'a toutefois pas été démontrée. Cependant, l'interaction de ces produits avec la thérapie anticancéreuse prise par la patiente (le plus souvent le tamoxifène) et l'induction de nombreux effets secondaires sont à prendre en considération avant de proposer l'une de ces thérapies.

Les données de la littérature ne soutiennent pas l'utilisation des produits de santé « naturels » tels que les phyto-œstrogènes, l'actée à grappes noires et le millepertuis pour le traitement des bouffées de chaleur. Peu d'études ont été menées et aucune n'a démontré d'impact significatif sur la fréquence ou la sévérité des bouffées de chaleur. De plus, l'utilisation de certains de ces produits dont le millepertuis et l'actée à grappes noires, pourrait s'avérer néfaste pour les patientes traitées avec le tamoxifène en raison de leur interférence avec son métabolisme.

Les phyto-œstrogènes sont connus pour leur activité œstrogénique ce qui ne fait pas recommander leur utilisation chez les femmes atteintes de cancer du sein ou en rémission.

L'ensemble de ces données soulignent la nécessité d'un traitement sûr et efficace de remplacement pour la prise en charge de la ménopause chez ces patientes.

Séréllys®/Femal®, à base d'extraits de pollen, qui a prouvé son efficacité clinique, se révèle donc être une alternative non œstrogénique à l'hormonothérapie chez les femmes présentant des symptômes de la ménopause, tout particulièrement chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein ou survivantes d'un cancer mammaire.

Sur la base des études cliniques menées, Séréllys®/Femal® présente une efficacité notable sur les troubles climatériques les plus fréquents que sont les bouffées de chaleur et suees nocturnes entraînant une amélioration substantielle de la qualité de vie des femmes ménopausées.

S'agissant de patientes atteintes de cancer du sein ou en rémission, l'absence de quantités significatives de phyto-œstrogènes dans sa composition, l'absence d'activité œstrogénique et d'effet utérutrophique ainsi que l'excellente tolérance rapportée dans les études cli-

niques lui permet d'être proposé en toute sécurité chez ces patientes souffrant de symptômes ménopausiques. Séréllys®/Femal® trouve ainsi sa place dans l'arsenal thérapeutique proposé aux praticiens gynécologues et oncologues face à une demande de stratégies non hormonales sûres susceptibles de soulager les bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ou survivantes d'un tel cancer.

BIBLIOGRAPHIE

- AFSSA/AFSSAPS. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation – Recommandations. Mars 2005 :1-370.
- AFSSAPS. Traitement hormonal substitutif de la ménopause - Caractéristiques de l'utilisation en France Effets sur la survenue de cancers du sein et d'évènements cardiovasculaires en France - Propositions d'études complémentaires. Septembre 2005 :1-68.
- Al-Akoum M, Maunsell E, Verreault R, Provencher L, Otis H, Dodin S. Effects of Hypericum perforatum (St. John's wort) on hot flashes and quality of life in perimenopausal women: a randomized pilot trial. *Menopause* 2009;16(2): 307-314.
- ANAES - AFSSAPS Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause - ORIENTATIONS GÉNÉRALES CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS - 11 mai 2004:1-20.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(14):1701-1712.
- Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Gass M, Bluhm E, Connelly S, Hubbell FA, Lane D, Martin L, Ockene J, Rohan T, Schenken R, Wactawski-Wende J. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 May;13(5):476-86.
- Archer DF, Sturdee W, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedmans RR, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011;14:515-28.
- Baber R., Hickey M., Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. *Drug Saf.* 2005;28:1085-1100.
- Barton D., Loprinzi C.L., Quella S.K., Sloan J.A., Veeder M.H., Egner J.R. et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 1998, 16 : 495-500.
- Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, Stawis AN, Flynn KA, Dyar M, Johnson DB, Atherton PJ, Diekmann B, Loprinzi CL. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3278-3283.
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
- Biglia N, Sgandurra P, Peano E, Marengo D, Moggio G, Bounous V, Tomasi Cont N, Ponzzone R, Sismondi P. Non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: gabapentin vs. vitamin E. *Climacteric* 2009;12(4):310-318.
- Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. *Oncologist* 2006;11(6):641-654.
- Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Tons JH, Adriaansz S, Sprangers S, Nuijen B, Beijnen JH, Schellens JH. 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(29):3862-3868.
- Bordeleau L., Pritchard K., Goodwin P., Loprinzi C. Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther.* 2007, 29 : 230-241.
- Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, Haq R, Goodwin PJ. 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(35):5147-5152.
- Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, Jin Y, Storniolo AM, Nikoloff DM, Wu L, Hillman G, Hayes DF, Stearns V, Flockhart DA. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabo-

Bouffées de chaleur et cancer du sein : Quelle prise en charge efficace et sans risque ?

- lism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(1):61-74.
- Boutet G. Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein (Management of hot flushes for breast cancer survivors). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 40 (2012) 241-254
- Buijs C, Mom CH, Willemse PH, Marika Boezen H, Maurer JM, Wymenga AN, de Jong RS, Nieboer P, de Vries EG, Mourits MJ. Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(3):573-580.
- Carpenter JS, Andrykowski MA, Cordova M et al. Hot flashes in premenopausal women treated for breast carcinoma: prevalence, severity, correlates, management, and relation to quality of life. *Cancer* 1998;82: 1682-1691.
- Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, Johnson CS, Shelton RC. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007;12(1):124-135
- Chang YC, Parker J, Dooley WC. Hot flash therapies in breast cancer survivors. *Support Cancer Ther* 2006;4(1):38-48.
- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, Lane DS, Sarto GE, Rajkovic A, Schenken R, Hendrix SL, Ravdin PM, Rohan TE, Yasmien S, Anderson G. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360(6):573-587.
- Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25:486-92.
- Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of hot flashes. *J Support Oncol* 2006;4(7):315-320,325.
- Debourdeau P, Bachelot T, Zammit C, Aletti M, Gallineau C, Gligorov J. Treatment of hot flashes in women with a previous diagnosis of breast cancer. *Bull Cancer* 2004;91(4):339-349.
- Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;43(2):183-90.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;96:351-8.
- Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009;70(12):1688-1697.
- Elek T., Reich M. Place des antidépresseurs sérotoninergiques dans la prise en charge des bouffées de chaleur en cancérologie. *Rev Med Interne.* 2004 ;25: 217-224.
- Elia D, Mares P. Évaluation de la tolérance et de l'efficacité d'un complément alimentaire Séréllys® (Femal®) chez les femmes en période de ménopause. *Génésis.*2008 ;135:12-15.
- Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013;49(1):52-9.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative, breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-484.
- Finck G, Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA. Definitions of hot flashes in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 1998;16(5):327-333.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(1):103-11.
- Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):332-7.
- Fritz H, Seely D, McGowan J, Skidmore B, Fernandes R, Kennedy DA, Cooley K, Wong R, Sagar S, Balneaves LG, Fergusson D. Black Cohosh and Breast Cancer: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther.* 2013 Feb 25.
- Gainford M.C., Simmons C., NGuyen H., Verma S., Clemons M. A practical guide to the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2005, 13 : 573-578.
- Ganz PA. Menopause and breast cancer: symptoms, late effects, and their management. *Semin Oncol* 2001;28:274-83.
- Gerhardsen G, Hansen AV, Killi M, Fornitz GG, Pedersen F, Roos SB. The efficacy of Femal® in women with premenstrual syndrome: a randomised, double-blind, parallel-

Bouffées de chaleur et cancer du sein : Quelle prise en charge efficace et sans risque ?

- group, placebo-controlled, multicentre study. *Adv Ther*. 2008;25(6):595-607.
- Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001;161(9):1161-1172.
- Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal®/Va nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012; 19(7):825-829.
- Hernandez Munoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003;44(Suppl 1):S59-S65.
- Hickey M., Saunders C.M., Stuckey B.G. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol*. 2005, 6 : 687-695.
- Hickey M, Emery LI, Gregson J, Doherty DA, Saunders CM. The multidisciplinary management of menopausal symptoms after breast cancer: a unique model of care. *Menopause* 2010;17:727-33.
- Hoda D, Perez DG, Loprinzi CL. Hot flashes in breast cancer survivors. *Breast J* 2003;9(5):431-438.
- Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpää J. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):475-482.
- Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Böes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-62.
- Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, Lo KM, Moore A, Rosenman PJ, Kaufman EL, Neugut AI, Grann VR. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2739-2745.
- Kalay AE, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007;14(2):223-229.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46.
- 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(2):114-122.
- Kimura H, Gruber P. Perimenopausal symptoms such as hot flashes and mood swings are reduced by a standardised pollen and pistil extracts. Poster. 2012.
- Kontos M, Agbaje OF, Rymer J, Fentiman IS. What can be done about hot flashes after treatment for breast cancer? *Climacteric* 2010;13(1):4-21.
- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:52-86; discussion 123-133.
- L'espérance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY; Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer*. 2013;13:1732-8
- Lippman M, Bolan G, Huff K. The effects of estrogens and antiestrogens on hormone-responsive human breast cancer cells. *Breast Cancer Research*. 1976, 36, 4595-4601
- Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, Strohmeier R, Mehta KM, Kaufmann M. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients-a double-blind, randomized study. *Ann Oncol* 2007;18(4):689-693.
- Loibl S, Lintermans A, Dieudonne AS, Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011;68(2):148-154.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, Novotny PJ, Dakhil SR, Rodger K, Rummans TA, Christensen BJ. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9247):2059-2063.
- Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol* 2001;2(4):199-204.
- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, Halyard MY, Pruthi S, Novotny PJ, Rummans TA. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1578-1583.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Barton DL, Dueck AC, Tschetter LK, Nelimark RA, Balcueva EP, Burger KN, Novotny PJ, Carlson MD, Duane SF, Corso SW, Johnson DB, Jaslowski AJ. Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. *J Clin Oncol* 2007;25(3):308-312.

Bouffées de chaleur et cancer du sein : Quelle prise en charge efficace et sans risque ?

- Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, Flynn KA, Rowland KM Jr, Graham DL, Erwin NK, Dakhil SR, Jurgens DJ, Burger KN. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 2010;28(4):641-647.
- Love RR, Cameron L, Connell BL, Leventhal H. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1842-1847.
- MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(5):708-714.
- Mathelin C., Annane K. Répercussions somatiques et psychologiques des modifications hormonales liées aux traitements adjuvants des cancers du sein de la femme jeune. *Rev Francoph Psycho-Oncologie*. 2005, 3 : 151-156.
- Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;57:63-77.
- Morrow PKH, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist* 2011;16:1-11.
- Munoz E. Effect of a PE-F/A on oestrogenic activity. Viva-Cell Biotechnology GmbH. Internal report. July 2012.
- Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkilä M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1213-1220.
- OECD Guideline for the testing of chemicals - Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists 2012;455:-1-39.
- Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause associated vasomotor symptoms: current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health* 2010;2:123-35.
- Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, Pierce HI, Dragalin V, Morrow GR. 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(10):788-793.
- Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, Sweeney TJ, Banerjee TK, Flynn PJ. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9488):818-824.
- Pilsakova L, Rieckansky I, Jagla F. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiol Res* 2010;59(5):651-664.
- Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, Lavasseur BI, Rao RM, Fitch TR, Rowland KM, Novotny PJ, Flynn PJ, Richelson E, Fauq AH. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2836-2841.
- Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:1507-13.
- Pruthi S, Qin R, Terstreich SA, Liu H, Loprinzi CL, Shah TR, Tucker KF, Dakhil SR, Bury MJ, Carolla RL, Steen PD, Vuky J, Barton DL. A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause* 2012;19(1):48-53.
- Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1068-1074.
- Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:97-106.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.
- Savard J, Davidson JR, Ivers H, Quesnel C, Rioux D, Dupéré V, et al. The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:513-22.
- Savard MH, Savard J, Quesnel C, Ivers H. The influence of breast cancer treatment on the occurrence of hot flashes. *J Pain Symptom Manage* 2009;37:687-97.
- Singer CF. Climacteric complaints after breast cancer - Is HRT an option? *Breast Care (Basel)* 2008;3(3):204-209.
- Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19: 4280-4290.

Bouffées de chaleur et cancer du sein : Quelle prise en charge efficace et sans risque ?

Sonnenschein C, Soto AM, Fernandez MF, Olea N, Olea-Serrano MF, Ruiz-Lopez MD. Development of a marker of estrogenic exposure in human serum. *Clin Chem*. 1995;41(12 Pt 2):1888-95.

Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF. Hot flashes. *Lancet* 2002;360:1851-61.

Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, Ullmer L, Gallagher A, Cullen J, Gehan E, Hayes DF, Isaacs C. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6919-6930.

Stevenson DW, Delprato DJ. Multiple component self-control program for menopausal hot flashes. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1983;14:137-140.

Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2009;122(10):939-946.

Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, Goulis DG. 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(2):221-235.

Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, Wattie A, Prior JC. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1449-1455.

von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):533-535.

Winther K, Hedman C. Assessment of the effects of the herbal remedy Femal® on the symptoms of premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current Therapeutic Research* 2002; 63 (5): 344-353.

Winther K, Rein E, Hedman C. Femal®, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flashes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *CLIMACTERIC* 2005;8:162-170.

Wu MF, Hilsenbeck SG, Tham YL, Kramer R, Elledge RM, Chang JC, Friedman LC. The efficacy of sertraline for controlling hot flashes in women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(2): 369-375.