

Avis d'experts No 51

Commission Assurance Qualité

Président Prof. Dr Daniel Surbek

Traitement non hormonal des bouffées de chaleur liées à la ménopause

Mise en consultation: - Groupe de travail pour l'endocrinologie gynécologique et la médecine de la reproduction
- Société suisse de phytothérapie médicale

Auteurs: P. Stute, R. Bürki, V. Geissbühler

1 Introduction

Les bouffées de chaleur comptent parmi les troubles les plus fréquents de la ménopause. Outre le traitement hormonal de la ménopause conventionnel (THM) (Avis d'experts No.42), il existe des approches thérapeutiques dans les domaines de la médecine complémentaire et de la pharmacothérapie non hormonale [1, 2]. Les groupes cibles sont constitués d'une part de femmes ne désirant pas de THM, et d'autres part de femmes pour lesquelles la THM est contre-indiquée, comme par ex. des femmes atteintes d'un cancer du sein. Concernant les informations publiées dans le présent avis d'experts, précisons qu'une réduction significative des bouffées de chaleur n'est pas synonyme d'absence de symptômes. Du fait que le traitement des bouffées de chaleur représente un défi particulier chez les femmes avec un diagnostic de cancer du sein, le niveau de preuve pour ce groupe de patientes est mentionné séparément.

Niveau de preuve

2 Intervention sur le mode de vie

Techniques de rafraîchissement telles que l'habillement par couches (technique des pelures d'oignon), l'utilisation d'éventails, de ventilateurs, d'eau froide, d'accessoires de réfrigération sous l'oreiller ou encore la diminution de la température ambiante; pas d'études cliniques.

IV

Éviter les éléments déclencheurs tels que l'alcool et la nourriture ou les boissons chaudes et épicées; pas d'études cliniques.

IV

Le sport n'exerce pas d'influence sur les bouffées de chaleur.

la

Le yoga n'exerce pas d'influence sur les bouffées de chaleur.

la

Une prise de poids (min. 10% du poids initial) est associée (après 1 ou 2 ans) à la réduction ou à la disparition des bouffées de chaleur [3]. Ceci est également valable pour les femmes atteintes d'un cancer du sein [4].

lb

3 Médecine complémentaire

3.1 Thérapie cognitivo-comportementale

Message principal: une thérapie cognitivo-comportementale réduit les bouffées de chaleur de façon significative. Ceci est également valable pour les femmes atteintes d'un cancer du sein.

lb

3.2 Techniques holistiques

La gestion du stress centrée sur la pleine conscience (mindfulness-based stress reduction) réduit de manière non significative l'intensité des bouffées de chaleur et les troubles subjectifs associés.

lb

La technique de respiration lente et profonde (paced respiration) n'exerce pas d'influence sur la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur.

lb

Les exercices de relaxation ne sont pas assez efficaces pour combattre les bouffées de chaleur.

la

L'hypnose réduit la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur de manière significative. Ceci est également valable pour les femmes atteintes d'un cancer du sein.

lb

3.3 Isoflavones (phyto-œstrogènes)

Message principal: les isoflavones issus du soja peuvent diminuer les bouffées de chaleur [5]. La dose recommandée est de 50-60mg d'isoflavones/jour [6] ou au moins 30mg de génistéine/jour [7].

la

Les isoflavones sont des SERMs non stéroïdiens qui se lient de préférence aux récepteurs d'œstrogènes bêta. Le soja est la source principale des isoflavones. Les agents principaux sont la génistéine, la daidzéine, la glycitéine, le biochanin A et la formononétine. La daidzéine n'est métabolisée que par un tiers des femmes par la flore bactérienne intestinale en équol (isomère biologiquement actif équol S(-) et isomère biologiquement inactif équol R(+)). Au moins quatre méta-analyses et revues systématiques ont été publiées, avec des conclusions différentes [2, 5, 7-9]. Quatre méta-analyses sur cinq n'ont pas montré d'avantage significatif des isoflavones du soja par rapport au placebo en termes d'efficacité contre les

lb

bouffées de chaleur. Les isoflavones du soja n'influencent pas les bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (n=4 ERC). La sécurité des isoflavones chez les femmes atteintes d'un cancer du sein n'a pas été suffisamment étudiée.

3.4 Médicaments phytothérapeutiques et micronutriments

Messages principaux: les extraits du rhizome de l'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*) réduisent significativement les bouffées de chaleur, comparé au placebo, pendant la périménopause et la ménopause [2].

Les extraits du rhizome de l'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*) réduisent significativement les bouffées de chaleur chez les patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein (sous traitement par tamoxifène) [10].

La crème d'extrait de racine d'iguame (*Dioscorea villosa*) n'influence pas les bouffées de chaleur.

Le Dong Quai (4.5 g/j) n'influence pas les bouffées de chaleur.

L'huile de graines d'onagre (*Oenothera biennis*; 500 mg/j) n'influence pas les bouffées de chaleur.

L'extrait de graines de lin (1 g/j) ou le pain au lin (25 g/j) n'influence pas les bouffées de chaleur.

Les extraits de racine de ginseng (*Panax ginseng*) n'influencent pas les bouffées de chaleur.

Les extraits de houblon en cônes (*Humulus lupulus*; 100 resp. 250 mcg de 8-prénylnaringénine/j) n'influencent pas les bouffées de chaleur.

Les tubercules de maca (*Lepidium meyenii*) diminuent les bouffées de chaleur; toutefois les études sont trop hétérogènes pour une appréciation définitive.

Les acides gras oméga-3 (1100 mg EPA/j + 150 mg DHA/j) diminuent les bouffées de chaleur; toutefois les études sont trop hétérogènes pour une appréciation définitive.

L'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*) compte parmi les médicaments phytothérapeutiques utilisés le plus fréquemment pour traiter les bouffées de chaleur liées à la ménopause. Comme mécanismes d'action, des effets semblables aux SERMs, antioxydatifs, anti-inflammatoires et sérotoninergiques sont discutés [11]. Une analyse Cochrane n'a pas révélé de différence concernant la diminution des bouffées de chaleur par rapport au placebo [12]. Mais il n'y pas eu d'ajustement, par exemple en fonction de l'indication, du dosage et de la réglementation officielle (médicament, complément alimentaire). Les ERC répondant aux exigences de la FDA et de l'EMA ont montré dans leur majorité une réduction significative des bouffées de chaleur chez les femmes en bonne santé péri- ou ménopausées (n=8 ERC contre placebo) [2], de même que chez les patientes préménopausées atteintes d'un cancer du sein, traitées par tamoxifène (n=1 ERC) [10]. Au stade des connaissances actuelles la prise d'actée à grappes noires par des femmes atteintes d'un cancer du sein n'est pas associée à un risque accru de récidence.

D'autres médicaments phytothérapeutiques administrés par voie orale, utilisés pour combattre les bouffées de chaleur, sont la racine d'iguame (*Dioscorea villosa*) (n=1 ERC contre placebo) [13], le Dong Quai (*Angelica sinensis*) (n=1 ERC contre placebo) [14], l'huile d'onagre (*Oenothera biennis*) (n=2 ERC contre placebo) [15, 16], le lin (*Linum usitatissimum*) (n=2 ERC contre placebo) [17, 18], le ginseng (*Panax ginseng*) (n=4 ERC contre placebo) [19], le houblon (*Humulus lupulus*) (n=3 ERC contre placebo) [20, 21, 22], la maca (*Lepidium meyenii*) (n=4 ERC contre placebo) [23], les acides gras oméga-3 (n=2 ERC contre placebo) [24, 25], l'extrait d'écorce de pin (n=1 ERC contre placebo) [26] et un extrait de rhubarbe de Sibérie ERr 731 (*Rheum rhaponticum*) (n=2 ERC contre placebo) [27, 28].

3.5 Acupuncture

Message principal: l'acupuncture peut être recommandée pour le traitement des bouffées de chaleur.

L'acupuncture fait partie de la médecine traditionnelle chinoise. Dans une revue systématique et une méta-analyse de 16 ERC, l'acupuncture était moins efficace qu'un THM, n'était pas supérieure à un simulacre d'acupuncture mais était significativement plus efficace qu'une absence de traitement (contrôles) [29]. Une méta-analyse de 12 ERC est parvenue à un résultat inverse et a mis en évidence une réduction significative de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur liées à la ménopause [30]. Chez des femmes atteintes d'un cancer du sein, une méta-analyse de 12 études n'a pas montré de réduction significative des bouffées de chaleur [31]. Toutefois, dans une revue systématique auprès de personnes atteintes d'un cancer, l'acupuncture était associée à une amélioration significative de la fatigue, des troubles du sommeil, des douleurs et de la qualité de vie [32].

3.6 Blocage du ganglion stellaire

Message principal: un blocage du ganglion stellaire réduit éventuellement les bouffées de chaleur. Cette affirmation est également valable pour les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Le blocage du ganglion stellaire est obtenu par injection d'un anesthésique local (par ex. bupivacaïne) à la hauteur de C6 sous contrôle échographique, par un spécialiste du traitement de la douleur ou un anesthésiste. Le mécanisme d'action pour les bouffées de chaleur n'est pas clair. Les effets indésirables (hémorragie, convulsion) sont très rares. Dans quatre études ouvertes, non contrôlées, les bouffées de chaleur ont diminué de 45 à 90% pendant 6 semaines jusqu'à plusieurs mois après un blocage unique du ganglion stellaire [33-36]. Une ERC n'a toutefois montré aucun effet sur la fréquence globale des bouffées de chaleur, mais une réduction significative des bouffées de chaleur modérées à très fortes (fréquence + intensité), comparé au groupe de contrôle fictif [37]. Dans une revue concernant des femmes atteintes d'un cancer du sein, une réduction des bouffées de chaleur de 34 à 52% a été décrite dans cinq études non contrôlées et dans une ERC [38].

4 Pharmacothérapie non hormonale

4.1 Antidépresseurs

Message principal: les ISRS et les IRSNa réduisent significativement les bouffées de chaleur, comparé avec un placebo. Ceci est également valable pour les femmes atteintes d'un cancer du sein.

la

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que la paroxétine, ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), tels que la (des)venlafaxine, réduisent significativement les bouffées de chaleur liées à la ménopause chez les femmes en bonne santé [39] et chez celles atteintes d'un cancer du sein [40]. La posologie initiale est de 10mg/jour (but 10-20mg/j) pour la paroxétine et de 37.5mg/jour pour la venlafaxine (but 37.5–150mg/j). Le traitement prend effet au cours des deux premières semaines. Les effets indésirables éventuels, dose-dépendants, comprennent la sécheresse buccale, les troubles du sommeil, les nausées, les céphalées et les étourdissements; ces manifestations diminuent généralement après une ou deux semaines. On observe rarement des pensées suicidaires au cours des premiers mois. Le risque de fracture est éventuellement accru [41]. La prudence est de rigueur en présence de troubles bipolaires, d'une épilepsie non contrôlée, d'insuffisance rénale ou hépatique, d'une hypertension mal équilibrée et en cas d'association avec d'autres ISRS ou IRSNa. Parmi les contre-indications sont compris le syndrome neuroleptique ou sérotoninergique dans l'anamnèse et certaines co-médications telles que les inhibiteurs de la MAO. En raison d'une éventuelle inhibition de l'enzyme CYP2D6 et d'une réduction de l'effet du tamoxifène, l'administration d'ISRS n'est pas indiquée chez les femmes atteintes d'un cancer du sein traitées par tamoxifène; dans ces cas, la (des-)venlafaxine (IRSNa) est à utiliser. [2, 42, 43].

4.2 Antiépileptiques

Message principal: la gabapentine et la prégabaline réduisent significativement les bouffées de chaleur, comparé au placebo. Ceci est également valable pour les femmes atteintes d'un cancer du sein.

la

Les antiépileptiques gabapentine et prégabaline réduisent significativement les bouffées de chaleur liées à la ménopause chez les femmes en bonne santé [44] et chez celles atteintes d'un cancer du sein [45]. La posologie initiale de la gabapentine est de 0-0-0-300 mg/jour, pouvant être augmentée successivement après 3jours à 0-0-0-600 mg/j, puis à 300-0-0-600 mg/j (but 900–2400 mg/j). La posologie initiale de la prégabaline est de 0-0-0-50 mg/jour (but 150–300 mg/j). Les effets indésirables éventuels, dose-dépendants, comprennent des étourdissements, des céphalées (disparaissant souvent après 2 à 4 semaines) et des pensées suicidaires [42].

4.3 Antihypertenseurs

Message principal: la clonidine réduit significativement les bouffées de chaleur, comparé au placebo.

la

La clonidine est un agoniste des récepteurs adrénergiques de type alpha-2 à action centrale, qui diminue les bouffées de chaleur liées à la ménopause plus fortement que le placebo [42, 43, 46, 47]. Elle est utilisée rarement en raison de possibles effets indésirables tels que l'hypotension, les vertiges, les céphalées, la constipation et la sécheresse buccale.

5 Recommandations pour la pratique [42]

- La patiente doit être informée que le succès thérapeutique n'est pas forcément synonyme d'absence de symptômes. L'objectif principal est de réduire la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur. Un effet placebo important, jusqu'à 50%, est observé dans la plupart des études.
- La majorité des études sur la médecine complémentaire et la pharmacothérapie non hormonale n'ont

été menées que sur une courte période (le plus souvent 8 à 24 semaines, au maximum 1 an), de sorte que des données sur l'efficacité et la sécurité à long terme font défaut.

- Les traitements pharmacologiques non hormonaux se font en usage «off-label».
- Tous les traitements pharmacologiques non hormonaux doivent être instaurés à la posologie la plus faible et augmentés selon les besoins, afin d'éviter ou de minimiser les effets indésirables.
- Tous les traitements pharmacologiques non hormonaux doivent être diminués progressivement sur 1 à 2 semaines afin d'éviter un effet de sevrage.
- La décision d'instaurer un traitement non hormonal s'oriente à l'anamnèse, à la co-médication, aux effets supplémentaires désirés et aux préférences de la patiente.
- Le traitement choisi doit faire l'objet d'une évaluation fréquente, par ex. initialement après 3 mois, ensuite tous les 6 à 12 mois.
- Les modalités décrites ne concernent que le traitement des bouffées de chaleur et n'offrent aucune protection contre les effets à long terme de la carence en œstrogènes, tels que l'ostéoporose et l'atrophie urogénitale.
- Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein, toutes les approches thérapeutiques décrites ci-dessus sont envisageables, à l'exception des isoflavones (données de sécurité insuffisantes après un cancer du sein) et les ISRS si un traitement par tamoxifène (interaction pharmacologique) est en cours.

6 Références

Auprès des auteurs

Date: 23.08.2017

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	Good Practice Punkt <input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Références: auprès des auteurs

Déclaration de conflits d'intérêts:

Petra Stute:

MSD: advisory board

Kade Besins: activité de conférences, advisory board, contributions pour la recherche

Zeller Max&Söhne: activité de conférences, advisory board, contributions pour la recherche

Schaper&Brümmer: contributions pour la recherche

Medinova: contributions pour la recherche

Schaer Pharma: activité de conférences, contributions pour la recherche

Mylan: rédaction d'une brochure à l'intention des médecins

Jenapharm: activité de conférences

Vifor: activité de conférences

Dr. Wolff: activité de conférences, recherche (directrice de l'évaluation clinique et du centre d'études)

Regula Bürki: pas de conflit d'intérêts

Verena Geissbühler: pas de conflit d'intérêts

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.