
**Traitement pharmacologique et non
hormonal des bouffées de chaleur
chez les femmes atteintes d'un cancer
du sein**

**Comité de l'évolution des pratiques en
oncologie (CEPO)**

Juin 2012

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse suivante :

www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISBN 978-2-550-65207-6 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2012

Le guide *Traitement pharmacologique et non hormonal des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

Madame Anne Dionne, pharmacienne, Hôpital du Saint-Sacrement (CHAUQ)

Monsieur Jean-Yves Dionne, pharmacien-consultant spécialiste en produits de santé naturels

Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Révision externe

Docteur Jamil Asselah, oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Madame Amélie Chartier, pharmacienne, Hôpital Général de Montréal (CUSM)

Docteure Renée Simon, chirurgienne, Hôpital Charles LeMoine

Docteure Dominique Synnott, chirurgienne, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Docteure Lucie Vaillancourt, omniopraticienne, Hôpital du Saint-Sacrement (CHAUQ)

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Exécutif :	Docteur Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteure Isabelle Roy, vice-présidente, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) Madame Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph.D., Direction québécoise du cancer (MSSS)
Membres :	Monsieur Gino Boily, Ph.D., méthodologiste, CEPO Monsieur Jim Boulanger, Ph.D., méthodologiste, CEPO Docteur Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) Madame Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Docteur Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) Madame Stéphanie Goulet, Ph.D., méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Madame Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital Général Juif Docteure Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHAUQ) Docteur Bernard L'Espérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ Monsieur Sylvain L'Espérance, Ph.D., méthodologiste, CEPO Madame Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Saint-Luc (CHUM), représentante du PGTM Madame Mélanie Morneau, M.Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise du cancer (MSSS) Docteur Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteur Gilles Pineau, directeur, Direction adjointe en oncologie, représentant de l'INESSS Madame Mireille Poirier, pharmacienne, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) Docteur Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital Général de Montréal (CUSM) Docteur Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine Docteur Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont Madame Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's Docteur François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	4
Résumé	6
Summary	8
1. Question clinique	9
2. Introduction.....	9
3. Méthode.....	12
4. Résultats	13
4.1. Résultats de la revue des données probantes	13
4.1.1. IRSN et ISRS	13
4.1.1.1. Venlafaxine (Effexor ^{MD} XR, Venlafaxine XR)	13
4.1.1.1.1 Études de phase III comparant différentes doses de venlafaxine	13
4.1.1.1.2 Études de phase III comparant la venlafaxine et la clonidine.....	16
4.1.1.2. Paroxétine (Paxil ^{MD}).....	19
4.1.1.3. Fluoxétine (Prozac ^{MD})	20
4.1.1.4. Sertraline (Zoloft ^{MD}).....	21
4.1.1.5. Citalopram (Celexa ^{MD})	23
4.1.1.5.1 Citalopram combiné ou non avec de l'hormonothérapie de substitution	24
4.1.1.6. Méta-analyses	26
4.1.2. Antihypertenseurs et anticonvulsivants.....	29
4.1.2.1. Clonidine (Catapres ^{MD})	29
4.1.2.2. Gabapentine (Neurontin ^{MD})	30
4.1.2.3. Prégabaline (Lyrica ^{MD})	34
4.1.2.4. Méta-analyses	35
4.1.3. Produits de santé naturels	38
4.1.3.1. Phytœstrogènes	38
4.1.3.2. Actée à grappes noires.....	42
4.1.3.2.1 Actée à grappes noires en combinaison avec le tamoxifène.....	43
4.1.3.3. Millepertuis	44
4.1.3.4. Méta-analyses	45
4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique et des consensus d'experts.....	47
4.2.1. Recommandations pour la pratique clinique	47
4.2.1.1. American Association of Clinical Endocrinologists.....	47
4.2.1.2. National Institute for Clinical Excellence	47
4.2.1.3. Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada	47
4.2.1.4. American Society of Clinical Oncology	48
4.2.1.5. European Society of Medical Oncology.....	48
4.2.1.6. New Zealand Guidelines Group.....	48

4.2.2.	Revue systématique	49
4.2.3.	Consensus d'experts.....	51
4.2.3.1.	National Comprehensive Cancer Network	51
4.2.3.2.	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists	52
4.2.3.3.	North American Menopause Society	52
4.2.3.4.	Royal College of Obstetricians and Gynecologists	52
5.	Discussion	53
5.1.	IRSN et ISRS	53
5.2.	Antihypertenseurs et anticonvulsivants	55
5.3.	Produits de santé naturels	55
5.4.	Considérations cliniques	56
6.	Conclusion	57
7.	Recommandations.....	58
8.	Références.....	59
ANNEXE I. détails de la recherche bibliographique avec l'outil pubmed.....		71
ANNEXE II. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations trAduite de l'ASCO ¹		72
ANNEXE III. Échelles d'évaluation utilisées dans les publications sélectionnées		73
ANNEXE IV. Médicaments et posologies recommandées par le CEPO pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes ou survivantes d'un cancer du sein		75
ANNEXE V. Conflits d'intérêts		76

RÉSUMÉ

Les bouffées de chaleur, naturelles ou induites par les traitements anticancéreux, sont fréquemment rapportées par les patientes atteintes d'un cancer du sein ou en rémission. Les traitements hormonaux traditionnellement utilisés pour atténuer ces symptômes étant généralement contre-indiqués chez ces femmes, d'autres modalités thérapeutiques doivent être considérées. L'objectif du présent guide est de faire état de la documentation scientifique pertinente afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des interventions pharmacologiques et non hormonales pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes traitées pour un cancer du sein ou présentant un antécédent de cancer du sein.

Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 2000 jusqu'en décembre 2011 a été effectuée avec l'outil de recherche *PubMed*. La recherche s'est limitée aux essais cliniques randomisés de phase III et aux méta-analyses ayant évalué la prise en charge des bouffées de chaleur par une méthode non hormonale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Les traitements non pharmacologiques (p. ex. : traitements homéopathiques et de médecine complémentaire) n'ont pas été considérés.

Vingt-six (26) études randomisées originales et 4 méta-analyses ont été retenues. L'analyse de la documentation scientifique démontre que l'utilisation d'antidépresseurs (venlafaxine, paroxétine, citalopram et fluoxétine), d'antihypertenseurs (clonidine) ou d'anticonvulsivants (gabapentine et prégabaline) permet de réduire significativement 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. Les études répertoriées n'appuient pas l'utilisation de la sertraline et des produits de santé naturels tels que les phytoestrogènes, l'actée à grappes noires et le millepertuis pour le traitement des bouffées de chaleur. De plus, 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.

La fréquence, la sévérité et la durée des bouffées de chaleur, ainsi que leur impact sur les activités quotidiennes et la qualité de vie sont des paramètres à prendre en compte dans le choix du traitement contre les bouffées de chaleur chez les patientes atteintes ou en rémission d'un cancer du sein. De plus, une adhésion minimale d'au moins deux semaines est primordiale afin que le traitement soit efficace.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées avec le tamoxifène :
 - a. que l'utilisation de la venlafaxine, du citalopram, de la clonidine, de la gabapentine ou de la prégabaline soit considérée comme traitement efficace des bouffées de chaleur (recommandation de grade B);
 - b. que l'utilisation de la paroxétine et de la fluoxétine soit évitée, puisqu'elle risque de réduire l'efficacité du tamoxifène (recommandation de grade D);
2. chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et non traitées avec le tamoxifène :
 - a. que l'utilisation de la venlafaxine, de la paroxétine, du citalopram, de la clonidine, de la gabapentine ou de la prégabaline soit considérée comme traitement efficace des bouffées de chaleur (recommandation de grade B);
 - b. que la fluoxétine ne soit pas utilisée pour le traitement des bouffées de chaleur, puisque les preuves sont insuffisantes pour conclure à une efficacité thérapeutique (recommandation de grade D);

3. chez les survivantes d'un cancer du sein, que la sertraline, les phytoestrogènes, l'actée à grappes noires et le millepertuis ne soient pas utilisés pour le traitement des bouffées de chaleur (recommandation de grade A).

SUMMARY

Hot flashes, whether natural or induced by anticancer treatments, are frequently reported by patients with breast cancer or in remission. As the hormone treatments traditionally used to relieve these symptoms are generally contraindicated in these women, other therapeutic modalities must be considered. The goal of this guide is to report on the relevant scientific literature in order to assess the efficacy and safety of non-hormonal pharmacological interventions in treating hot flashes in women undergoing treatment for breast cancer or with a history of breast cancer.

A review of the scientific literature published between January 2000 and December 2011 was conducted using PubMed. The search was limited to phase 3 randomized clinical trials and meta-analyses that assessed non-hormonal treatment of hot flashes in patients with breast cancer. Non-pharmacological treatments (e.g., homeopathy and complementary medicine) were not considered.

Twenty-six (26) original randomized studies and four meta-analyses were selected. Analysis of the scientific literature showed that the use of antidepressants (venlafaxine, paroxetine, citalopram, and fluoxetine), antihypertensives (clonidine), and anticonvulsants (gabapentin and pregabalin) significantly reduce the frequency and severity of hot flashes. However the superiority of any one of these modalities over the others has not been established. The selected studies do not support the use of sertraline or natural health products such as phytoestrogens, black cohosh, or St. John's wort in treating hot flashes. In addition, the use of certain natural health products such as St. John's wort and black cohosh could be harmful in patients being treated with tamoxifen.

The frequency, severity, and duration of hot flashes, as well as their impact on daily activities and quality of life are factors that should be taken into account in selecting a treatment for hot flashes in patients with breast cancer or in remission. Furthermore, minimum adherence of at least two weeks is critical to ensuring treatment efficacy.

Considering the evidence available to date, the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommends:

1. For breast cancer patients being treated with tamoxifen:
 - a. The use of venlafaxine, citalopram, clonidine, gabapentin, and pregabalin be considered effective treatment for hot flashes (Grade B recommendation);
 - b. The use of paroxetine and fluoxetine be avoided, as they could reduce the efficacy of tamoxifen (Grade D recommendation);
2. For breast cancer patients not being treated with tamoxifen:
 - a. The use of venlafaxine, paroxetine, citalopram, clonidine, gabapentin, and pregabalin be considered effective treatment for hot flashes (Grade B recommendation);
 - b. Fluoxetine not be used to treat hot flashes, as there is insufficient evidence of therapeutic efficacy (Grade D recommendation);
3. For breast cancer survivors, sertraline, phytoestrogens, black cohosh, and St. John's wort not be used to treat hot flashes (Grade A recommendation).

1. QUESTION CLINIQUE

Évaluer l'efficacité et l'innocuité des interventions pharmacologiques et non hormonales pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ou présentant un antécédent de cancer du sein.

2. INTRODUCTION

La Société canadienne du cancer estime que 5 500 nouveaux cas de cancer du sein seront diagnostiqués en 2012 au Québec [1]. La chimiothérapie ou les thérapies ciblées sont fréquemment utilisées pour traiter ce cancer. Bien que l'efficacité de ces traitements soit démontrée, ils ont par contre la capacité d'induire des effets indésirables à court et à long termes [2]. Un de ceux-ci est l'induction d'une ménopause prématurée ou plus prononcée.

Chez les patientes traitées pour un cancer du sein, la ménopause peut être induite ou accentuée de différentes façons (suppression chimique, biologique ou chirurgicale de la fonction ovarienne) et peut provoquer l'apparition de symptômes de type vasomoteurs, génito-urinaires ou psychologiques [3]. 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 % [2, 4]. Environ 25 % des femmes de moins de 40 ans et 50 % des femmes âgées de 40 à 50 ans diagnostiquées avec un cancer du sein présenteront une ménopause induite par leur traitement [5]. Cette induction de la ménopause peut être causée par l'utilisation d'une chimiothérapie seule (p. ex. : pour un cancer du sein non hormonodépendant), d'une hormonothérapie seule ou de leur combinaison [2].

Différentes options d'hormonothérapie sont utilisées pour le traitement du cancer du sein et sont reconnues pour induire des bouffées de chaleur (Tableau 1).

Tableau 1. Traitement du cancer du sein induisant des bouffées de chaleur.

Traitement	Population	Indication	% bouffées de chaleur
Acétate de mégestrol	Ménopausée	Métastatique	1-2 % [6]
Tamoxifène	Pré-ménopausée et ménopausée	Adjuvant et métastatique	10-65 % [7-10]
Anastrozole	Ménopausée	Adjuvant et métastatique	≥ 10 % [8, 9, 11]
Letrozole	Ménopausée	Adjuvant et métastatique	≥ 20 % [12]
Exemestane	Ménopausée	Adjuvant et métastatique	33 % [13]

Parmi tous les symptômes de la ménopause, l'induction de bouffées de chaleur est celui qui est le plus souvent rapporté par les patientes. Ces bouffées de chaleur sont généralement plus fréquentes et plus intenses que celles ressenties par les femmes ayant une ménopause naturelle [2, 5, 14, 15]. La prévalence des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées après un traitement adjuvant pour un cancer du sein localisé se situe entre 60 % et 65 % [5].

Selon plusieurs auteurs, les bouffées de chaleur sont définies comme étant des sensations soudaines et passagères de chaleur touchant surtout le visage et le haut du corps, souvent accompagnées de rougeurs et suivies d'une sudation abondante et de frissons [2, 14]. La fréquence, la durée et l'intensité de ces sensations varient d'une personne à l'autre. Du point de vue physiologique, le mécanisme exact de l'apparition des bouffées de chaleur est inconnu, mais il semblerait que des modifications au niveau endocrinien (baisse de l'œstradiol et augmentation de l'hormone lutéinisante, de la libérine, de

l'hormone de croissance ou de l'hormone adrénocorticotrope) et des neurotransmetteurs (sérotonine et noradrénaline) entraîneraient des troubles au niveau de la régulation du centre thermorégulateur de l'hypothalamus [2, 5, 15, 16].

L'évaluation des bouffées de chaleur est subjective. Dans la plupart des études, un journal d'auto-évaluation est utilisé par les patientes. Dans ce journal, les patientes inscrivent quotidiennement le nombre, la durée et l'intensité des bouffées de chaleur qu'elles ressentent. L'analyse des résultats se fait généralement en calculant le score des bouffées de chaleur, lequel est établi en multipliant la fréquence quotidienne moyenne par l'intensité quotidienne moyenne [17]. Le score des bouffées de chaleur constitue, en quelque sorte, le paramètre le plus constant qui peut être utilisé pour comparer les différentes modalités thérapeutiques testées pour le soulagement du symptôme.

L'hormonothérapie de substitution n'est utilisée dans la prise en charge des symptômes de la ménopause que depuis une trentaine d'années. Elle permet de compenser l'insuffisance en œstrogènes et en progestérone causée par la suppression ou le ralentissement de la fonction ovarienne. L'hormonothérapie de substitution est reconnue pour son efficacité à contrôler les symptômes de la ménopause et pour la prévention de l'ostéoporose [18]. Longtemps considérée comme un traitement de choix, l'hormonothérapie est de plus en plus délaissée, surtout depuis la publication d'études ayant démontré l'absence de bénéfice au niveau cardiovasculaire et l'augmentation du risque de certains cancers, d'embolie pulmonaire et d'accidents vasculaires cérébraux [16]. Certaines études cliniques comme la *Women's Health Initiative* (WHI) et la *Million Women Study* ont démontré que l'utilisation d'hormonothérapie de substitution chez les femmes augmente significativement le risque de développer un cancer du sein ainsi que le risque de développer des maladies cardiovasculaires et pulmonaires [19, 20]. Cependant, d'autres études ont montré que ce risque chute rapidement après l'arrêt du traitement si la durée de ce dernier n'a pas été supérieure à 5 ans [21]. De plus, la population recrutée dans l'étude WHI incluait un groupe de femmes plus âgées, prenant des œstrogènes conjugués et de l'acétate de médroxyprogestérone sur une période de huit ans [19]. Une deuxième étude du WHI effectuée auprès de 10 000 femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie et prenant des œstrogènes seuls sur une période de 7,1 ans n'a démontré aucune hausse du risque de développer un cancer du sein [22].

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 chez les survivantes d'un cancer du sein augmente significativement le risque de présenter une récurrence [23]. 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 [24]. Nonobstant cette contradiction, la communauté scientifique recommande de ne pas administrer d'hormonothérapie de substitution chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et ce, même chez celles atteintes d'un cancer du sein non hormonodépendant, malgré l'absence de preuves scientifiques convaincantes chez cette population (cancer du sein triple négatif).

Puisque les bouffées de chaleur sont considérées comme l'un des symptômes les plus inconfortables 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 médicaments sous ordonnance prescrites par les médecins (antidépresseurs, antihypertenseurs ou anticonvulsivants), plusieurs femmes dirigent leur choix vers les produits de santé naturels. Les phytoœstrogènes, un groupe de composés non stéroïdiens produits naturellement par les plantes et présentant une structure moléculaire similaire à l'estradiol, sont les produits les plus couramment consommés [25]. Il existe plus de 1 000 molécules différentes de phytoœstrogènes subdivisées dans quatre grandes classes : les isoflavones, les lignanes, les coumestanes et les stilbènes [25, 26]. Les isoflavones, particulièrement la génistéine et la daidzéine, sont les phytoœstrogènes les plus étudiées

[26]. Ces produits sont commercialisés pour leurs effets positifs sur la santé, en particulier pour la prévention des cancers hormonodépendants, des maladies cardiovasculaires et de l'ostéoporose, ainsi que pour la gestion des effets indésirables de la ménopause et du déclin cognitif [25].

Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur ce sujet et vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité des différentes modalités pharmacologiques et non hormonales offertes pour le traitement des bouffées de chaleur chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Par ailleurs, la question de l'efficacité et de l'innocuité des différentes formes de médecine complémentaire et des traitements homéopathiques n'est pas abordée dans ce document.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *hot flashes* (MeSH), *hot flash*, *hot flush*, *vasomotor symptoms*, *climacteric symptoms*, *menopausal symptoms*, *treatment*, *breast neoplasms* (MeSH) et *breast cancer* dans l'outil de recherche PubMed. Une recherche plus spécifique sur les traitements non hormonaux a également été exécutée en associant les noms des médicaments suivants aux mots clés utilisés précédemment : *Gabapentine*, *Venlafaxine*, *Phytoestrogens*, *Fluoxetine*, *Paroxetine*, *Clonidine*, *Black Cohosh*, *St-John wort*, *Sertraline*, *Bupropion*, *Citalopram*, *Duloxetine* et *Mirtazapine*. La période couverte s'est étendue de janvier 2000 à décembre 2011, inclusivement (Annexe I). La recherche s'est limitée aux essais cliniques randomisés de phase III et aux méta-analyses, en anglais ou en français, rapportant une évaluation du soulagement des bouffées de chaleur par une méthode non hormonale chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Les études à caractère économique, celles présentant des résultats d'études rétrospectives ou prospectives non randomisées, celles rapportant uniquement des résultats d'analyses de sous-groupes non planifiées, celles portant sur des traitements homéopathiques, de médecine complémentaire (p. ex. : acupuncture), ainsi que celles ne rapportant que les résultats d'essais conduits sur une population non cancéreuse ont été exclues. Les abrégés de communication issus des congrès internationaux de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), du *San Antonio Breast Cancer Symposium* (SABC) et de l'*American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) entre les années 2008 et 2011 ont été consultés. Seuls les résumés présentant des résultats issus d'études de phase III portant sur le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ont été retenus.

Les revues systématiques ainsi que les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet des organismes suivants ont été consultés : l'ASCO, *Cancer Care Ontario*, la *British Columbia Cancer Agency*, l'ESMO, la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), l'Institut national du cancer, l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), la *North American Menopause Society* (NAMS), l'Association médicale du Canada, le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG), le *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), le *National Institute of Health*, le *Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists* (RANZCOG), le *Royal College of Nursing*, l'*European Menopause and Andropause Society* et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC). La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (Annexe II). Dans le cas des abrégés de communication, étant donné que les informations nécessaires pour en évaluer la qualité sont manquantes, le niveau de données probantes n'a pu être déterminé. Conséquemment, aucun grade n'est attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

Un groupe de travail mandaté par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier 26 études randomisées de phase III et 4 méta-analyses portant sur l'évaluation de modalités thérapeutiques pharmacologiques et non hormonales des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Plus spécifiquement :

- › onze études originales [27-37] ont évalué l'efficacité d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) ou d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS);
- › six études originales [38-43] et une méta-analyse [44] ont évalué l'efficacité d'antihypertenseurs ou d'anticonvulsivants;
- › neuf études originales [45-53] et une méta-analyse [54] ont évalué l'efficacité de produits de santé naturels;
- › deux méta-analyses [55, 56] ont évalué diverses modalités thérapeutiques non hormonales.

Six guides de recommandations pour la pratique clinique [57-62], huit revues systématiques [63-70] et quatre consensus d'experts [71-74] ont également été répertoriés. Par ailleurs, aucun abrégé de communication des congrès consultés n'a satisfait aux critères d'inclusion du présent guide.

4.1. Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une description sommaire des études retenues, lesquelles sont regroupées selon la classe de médicaments évalués. Dans chaque sous-section, les études sont présentées en ordre chronologique inverse et sont suivies des méta-analyses. Lorsque disponibles, les valeurs p associées aux résultats rapportés ont été incluses dans le texte. Une description des différents questionnaires d'évaluation utilisés dans les études sélectionnées ainsi que leur interprétation générale sont présentées à l'Annexe III.

4.1.1. IRSN et ISRS

Toutes les patientes incluses dans les études répertoriées devaient être âgées de plus de 18 ans, présenter un antécédent de cancer du sein, éprouver plus de sept bouffées de chaleur inconfortables par semaine et ne prendre aucune médication concomitante, incluant des antidépresseurs ou toute autre médication pouvant servir à contrôler les bouffées de chaleur. À moins d'avis contraire, la prise d'anti-œstrogènes était acceptée si celle-ci était initiée avant le début de l'étude et continuée pendant toute la durée de l'étude. Un résumé comparatif des principaux résultats est présenté au Tableau 6.

4.1.1.1. Venlafaxine (Effexor^{MD} XR, Venlafaxine XR)

4.1.1.1.1 Études de phase III comparant différentes doses de venlafaxine

Carpenter *et al.* ont publié en 2007, dans un seul article, les résultats de deux études randomisées de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité de deux doses de venlafaxine pour le contrôle des bouffées de chaleur et le maintien de la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [27]. Seuls les résultats de l'étude à faible dose de venlafaxine sont rapportés ici; l'étude à haute dose est exclue compte tenu du nombre de patientes recrutées jugé insuffisant. L'objectif principal était d'évaluer les variations dans les bouffées de chaleur physiologiques et celles rapportées par les patientes. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de la venlafaxine sur les symptômes dépressifs, l'humeur et la fatigue, l'adhésion au traitement et les effets indésirables.

Toutes les patientes devaient ne pas présenter de progression de la maladie, ne pas être dans un état dépressif, et être ménopausées ou utiliser une méthode contraceptive acceptable pendant toute la durée de l'étude. Les bouffées de chaleur physiologiques ont été évaluées par une surveillance hebdomadaire de la conductance de la peau. Cette méthode est plus spécifique que les mesures de la température corporelle ou périphérique et corrèle avec la fréquence des bouffées de chaleur rapportée par les patientes. Les patientes consignaient dans un journal la durée, la sévérité et le dérangement causé par les bouffées de chaleur.

Entre 2000 et 2004, 52 patientes ont participé à l'étude évaluant la faible dose de venlafaxine et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › venlafaxine *per os* (po) 37,5 mg une fois par jour (*die*) pendant les semaines 3 à 8 suivie d'un placebo *po die* pendant les semaines 9 à 14 (n = 26);
- › placebo *po die* pendant les semaines 3 à 8 suivi de venlafaxine *po* 37,5 mg *die* pendant les semaines 9 à 14 (n = 26).

Les deux premières semaines de l'étude ont permis la collecte des valeurs de base. Un *crossover* a été effectué dans chaque groupe à la semaine 9. Aucune période d'élimination entre le traitement et le placebo n'a été planifiée considérant la courte demi-vie de la venlafaxine et de ses métabolites. La majorité des patientes (96 %) avaient reçu un diagnostic de cancer du sein de stade I ou II. De plus, 51 % des patientes avaient déjà reçu une thérapie endocrine.

Une diminution statistiquement significative de la fréquence des bouffées de chaleur physiologiques et rapportées par les patientes a été démontrée en faveur de la venlafaxine (Tableau 2). Chez les patientes prenant le placebo, aucun effet n'a été constaté au niveau de la fréquence des bouffées de chaleur physiologiques comparativement aux valeurs initiales ($p = 0,52$). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes au niveau de la fatigue, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie des patientes. Cependant, dans un sous-groupe de 15 patientes chez qui une diminution de plus de 50 % des bouffées de chaleur physiologiques a été constatée, des améliorations au niveau de la fatigue ($p = 0,007$), des problèmes de sommeil ($p = 0,03$), de la vitalité ($p = 0,048$) et de la santé mentale ($p = 0,02$) ont été observées.

Les patientes traitées avec la venlafaxine ont présenté significativement plus de constipation ($p = 0,001$) et de sécheresse buccale ($p < 0,001$) et moins de maux de tête ($p = 0,007$) que celles traitées avec le placebo.

Tableau 2. Sommaire des principaux résultats de l'étude de Carpenter *et al.* [27].

Mesure	Valeur de base	Placebo (% variation)	Venlafaxine à faible dose (% variation)	Ampleur de l'effet du traitement ¹ ES (IC 95 %); valeur p
Fréquence moyenne des bouffées de chaleur physiologiques	7,46	7,49 (0 %)	5,80 (-22 %)	0,16 (0,09 - 0,23); $p < 0,001$
Fréquence moyenne des bouffées de chaleur rapportées	6,02	4,96 (-18 %)	3,50 (-42 %)	0,22 (0,16 - 0,29); $p < 0,001$
Interférence avec les activités quotidiennes	2,33	1,52 (-5 %)	1,42 (-39 %)	0,05 (-0,09 - 0,20); $p = 0,471$

¹ L'ampleur de l'effet varie entre -1 et 1; l'ampleur est faible pour les valeurs près de 0 et élevée pour les valeurs près de 1.
ES : *Effect size* (ampleur de l'effet); IC : intervalle de confiance.

Loprinzi et al. ont publié en 2000 les résultats d'une étude randomisée de phase III évaluant l'efficacité et l'innocuité de différentes doses de venlafaxine pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes ayant un antécédent de cancer du sein (données probantes de niveau II) [28]. L'objectif principal était d'évaluer l'impact des différentes doses de venlafaxine sur la fréquence et le score¹ des bouffées de chaleur. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les changements d'humeur et la qualité de vie. Toutes les patientes devaient avoir une espérance de vie d'au moins six mois, un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1, ne pas avoir reçu de diagnostic d'hypertension et ne pas être enceintes.

Entre février et juillet 1999, 229 patientes ont été recrutées. De ce nombre, huit patientes ont été exclues (sept se sont retirées avant de prendre la médication et une était inéligible). Les 221 patientes restantes ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › venlafaxine *po* 37,5 mg *die* pendant 4 semaines (n = 56);
- › venlafaxine *po* 37,5 mg *die* pendant 1 semaine suivie de 75 mg *po die* pendant 3 semaines (n = 55);
- › venlafaxine *po* 37,5 mg *die* pendant 1 semaine suivie de 75 mg *po die* pendant 1 semaine suivie de 150 mg *po die* pendant 2 semaines (n = 54);
- › placebo *po die* pendant 4 semaines (n = 56).

Les données de 86 % des patientes (n = 191)² étaient disponibles à la fin de l'étude pour l'évaluation des bouffées de chaleur (n = 49 pour le groupe 37,5 mg, n = 43 pour le groupe 75 mg, n = 49 pour le groupe 150 mg et n = 50 pour le groupe placebo). Au début de l'étude, 69 % des patientes prenaient du tamoxifène et éprouvaient en moyenne 8 bouffées de chaleur par jour d'un score moyen de 13,3. Ces résultats étaient semblables dans tous les groupes. Après quatre semaines de traitement, une diminution statistiquement significative de la fréquence médiane et du score des bouffées de chaleur a été observée chez les patientes prenant les différentes doses de venlafaxine comparativement à celles prenant le placebo (Tableau 3).

Tableau 3. Sommaire des principaux résultats de l'étude de Loprinzi et al. après quatre semaines de traitement [28].

Mesure	Venlafaxine 37,5 mg	Venlafaxine 75 mg	Venlafaxine 150 mg	Placebo	Valeur p (venlafaxine contre placebo)
Diminution relative de la fréquence quotidienne médiane des bouffées de chaleur	- 30 %	- 46,6 %	- 58 %	- 19 %	p < 0,001 ¹
Diminution relative du score quotidien médian des bouffées de chaleur	- 37 %	- 61 %	- 61 %	- 27 %	p < 0,001 ¹

¹ Pour toutes les doses de venlafaxine contre placebo.

Une réduction des bouffées de chaleur de plus de 50 % a été observée chez 45 %, 63 % et 55 % des patientes traitées avec les doses de venlafaxine de 37,5 mg, de 75 mg et de 150 mg, respectivement, comparativement à 20 % de celles ayant reçu le placebo. Chez les patientes qui ont eu une escalade de doses, une diminution significative des bouffées de chaleur a été observée lorsque la dose de venlafaxine

¹ Dans cette étude, le score des bouffées de chaleur consiste en une multiplication du nombre de bouffées de chaleur par la sévérité.

² Les trente patientes qui ont été retirées de l'analyse avaient soit arrêté la médication ou n'avaient pas complété ou retourné les données sur leurs bouffées de chaleur.

augmentait, jusqu'à la dose de 75 mg/jour (de 0 à 37,5 mg : $p = 0,01$; de 37,5 à 75 mg : $p = 0,01$, de 75 à 150 mg : $p = 0,74$). L'efficacité de la venlafaxine n'a pas été affectée par la prise de tamoxifène.

Les données concernant la fatigue, les étourdissements, la nervosité, les changements d'humeur, les sueurs, la somnolence et les troubles du sommeil étaient similaires entre les groupes. Les patientes traitées avec les différentes doses de venlafaxine ont eu significativement plus de nausées et de sécheresse buccale et moins d'appétit comparativement à celles traitées avec le placebo ($p < 0,05$). Plus spécifiquement, les patientes traitées avec la dose de 150 mg/jour ont rapporté significativement plus de constipation que celles ayant reçu le placebo ($p < 0,05$) et plus de sécheresse buccale que celles ayant été traitées avec des doses moins élevées de venlafaxine (37,5mg/jour : $p = 0,0006$; 75mg/jour : $p = 0,02$).

Une amélioration de la libido et des symptômes de la dépression a été observée pour tous les groupes de traitement. À la fin de l'étude, 23 %, 21 % et 27 % des femmes traitées avec les doses de 37,5, 75 et 150 mg/jour de venlafaxine, respectivement, et 33 % de celles traitées avec le placebo ont présenté des scores de dépression équivalents à une dépression légère ($p = 0,59$ entre les groupes). Une corrélation positive entre la présence de bouffées de chaleur et les symptômes de la dépression a été observée (Spearman³ $\rho = 0,29$; $p = 0,0004$). Une augmentation significative de la qualité de vie a été constatée après quatre semaines chez les patientes traitées avec la venlafaxine comparativement à celles ayant reçu le placebo ($p = 0,02$); aucune différence n'a été observée entre les différentes doses de venlafaxine.

4.1.1.1.2 Études de phase III comparant la venlafaxine et la clonidine

Boekhout *et al.* ont publié en 2011 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était de comparer le score quotidien (sévérité et fréquence) des bouffées de chaleur après un traitement avec la venlafaxine, la clonidine ou un placebo chez des survivantes d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [29]. Les objectifs secondaires étaient l'effet des différents traitements sur la fonction sexuelle (questionnaire SAQ), la qualité du sommeil (questionnaire GSQ), l'anxiété, la dépression (questionnaire HADS) et les effets indésirables. Les patientes devaient être ménopausées de façon naturelle ou artificielle, posséder un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1, présenter des concentrations d'œstradiol et de créatinine sérique inférieures à 200 pmol/l et à 120 μ mol/l, respectivement, avoir une concentration de TSH entre 0,5 et 3,9 mU/l, avoir une tension artérielle inférieure à 160/95, ne pas avoir d'historique d'hypersensibilité aux traitements étudiés et ne pas être enceintes.

Entre octobre 2005 et août 2009, 102 femmes ont été recrutées puis aléatoirement réparties selon un ratio 2: 2: 1 dans les groupes suivants :

- › venlafaxine *po* 37,5 mg 2 fois par jour (*bid*) pendant les semaines 1 à 12 ($n = 41$);
- › clonidine *po* 0,05 mg *bid* pendant les semaines 1 à 12 ($n = 41$);
- › placebo *po bid* pendant les semaines 1 à 12 ($n = 20$).

Les données de base ont été recueillies au cours des deux semaines précédant le début de l'étude et étaient disponibles pour 93 % des patientes pour les paramètres principaux. Après douze semaines de traitement, les données de 80 patientes (78,4 %) étaient disponibles (venlafaxine, $n = 35$; clonidine,

³ La corrélation de Spearman mesure le degré d'association entre deux variables quantitatives qui suivent une tendance toujours croissante ou toujours décroissante. Une valeur proche de 1 indique une forte association linéaire positive tandis qu'une valeur proche de -1 indique une forte association linéaire négative. Une valeur proche de 0 indique une association non-linéaire.

n = 28 et placebo, n = 17). Au moment de la randomisation, 76 % des patientes avaient bénéficié d'une radiothérapie et 81 %, d'une chimiothérapie, alors que 52 %, 15 % et 18 % des patientes avaient respectivement déjà reçu du tamoxifène, de l'anastrozole ou de l'acétate de goséréline.

Après douze semaines de traitement, une diminution du score des bouffées de chaleur de 41 % chez les patientes traitées avec la venlafaxine ($p < 0,001$) et de 26 % chez celles traitées avec la clonidine ($p = 0,045$) a été observée comparativement à celles ayant reçu le placebo. Les patientes traitées avec la venlafaxine (diminution de 42 % pendant les semaines 1 à 4, $p = 0,01$) ont eu une diminution du score des bouffées de chaleur plus rapidement que celles traitées avec la clonidine (diminution de 22 %, $p = 0,26$). Cependant, aucune différence significative entre la venlafaxine et la clonidine n'a été observée durant toute la durée de l'étude. Il est à noter qu'une diminution de 29 % du score des bouffées de chaleur a été observée chez les patientes ayant été traitées avec le placebo comparativement au moment de la randomisation ($p < 0,001$).

La fréquence des nausées ($p = 0,02$) et de la constipation ($p = 0,04$) a été significativement plus élevée chez les patientes traitées avec la venlafaxine comparativement à celles ayant reçu le placebo. Une perte d'appétit sévère a été rapportée plus fréquemment par les patientes traitées avec la venlafaxine comparativement à celles traitées avec la clonidine ($p = 0,003$). L'arrêt prématuré du traitement à la suite d'événements indésirables a été observé chez 5 % des patientes traitées avec la venlafaxine et chez 15 % des patientes traitées avec la clonidine. Aucune différence au niveau de l'activité sexuelle et de la qualité du sommeil n'a été démontrée entre les traitements. À la douzième semaine, une augmentation statistiquement significative de l'anxiété ($p = 0,04$) et des symptômes dépressifs ($p = 0,03$) a été observée chez les patientes traitées avec la venlafaxine comparativement à celles traitées avec la clonidine. À la fin de l'étude, respectivement 56 %, 34 % et 20 % des patientes traitées avec la venlafaxine, la clonidine et le placebo souhaitaient poursuivre leur médication (venlafaxine contre clonidine, $p = 0,08$).

Buijs et al. ont publié en 2009 les résultats d'une étude randomisée de phase III à double insu ayant comme objectif principal de comparer la toxicité de la venlafaxine et de la clonidine pour le traitement des bouffées de chaleur (données probantes de niveau II) [30]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité de la thérapie (journal personnel et questionnaire HFRDIS), la qualité de vie (questionnaires SF-36 et *Zung Self-rating Depression Scale*) et la fonction sexuelle. Toutes les patientes devaient présenter des fonctions rénales et hépatiques adéquates, une espérance de vie de plus de six mois et un statut de performance de l'ECOG entre 0 et 1. Les femmes ayant déjà été traitées avec la venlafaxine ou la clonidine étaient exclues.

Entre octobre 2003 et mai 2006, 60 patientes ont été recrutées et aléatoirement réparties à l'un des traitements suivants :

- › venlafaxine *po* 75 mg *die* pendant 8 semaines suivie d'une période d'élimination de 2 semaines, puis de clonidine *po* 0,05 mg *bid* pendant 8 semaines (n = 30);
- › clonidine *po* 0,05 mg *bid* pendant 8 semaines suivie d'une période d'élimination de 2 semaines, puis de venlafaxine *po* 75 mg *die* pendant 8 semaines (n = 30).

Quarante (40) patientes ont reçu les deux traitements et les autres en ont reçu qu'un (venlafaxine : n = 4 et clonidine : n = 8) ou se sont retirées de l'étude en raison d'effets indésirables (venlafaxine : n = 6 et clonidine : n = 2).

Une augmentation de l'incidence des nausées ($p < 0,001$), des maux de tête ($p = 0,012$) et des étourdissements ($p = 0,011$), une altération du goût ($p = 0,008$), une diminution de l'appétit ($p < 0,001$)

et de la constipation ($p = 0,012$) ont été rapportées après deux semaines de traitement avec la venlafaxine. Aucun de ces symptômes n'a été rapporté chez les patientes traitées avec la clonidine. Une plus grande incidence d'altération du goût ($p = 0,016$), de perte d'appétit ($p = 0,006$), de nausées ($p < 0,001$) et de constipation ($p = 0,021$) a été rapportée chez les patientes traitées avec la venlafaxine comparativement à celles traitées avec la clonidine, tandis qu'une plus grande incidence de démangeaisons ($p = 0,031$) et de douleur ($p = 0,039$) a été rapportée dans le groupe clonidine. Une amélioration significative du sommeil ($p = 0,021$) et de l'intérêt sexuel ($p = 0,008$) a été observée chez les patientes traitées initialement avec la venlafaxine, alors qu'une amélioration significative de l'intérêt sexuel ($p = 0,035$) et une diminution de la tension artérielle ($p = 0,012$) ont été constatées chez les patientes ayant reçu initialement la clonidine. À la huitième semaine de traitement, significativement plus de patientes traitées initialement avec la venlafaxine ont rapporté une perte d'appétit comparativement à celles initialement traitées avec la clonidine ($p = 0,031$), alors que davantage de patientes traitées initialement avec la clonidine ont rapporté un sommeil agité ($p = 0,039$).

Après huit semaines de traitement, la diminution du score médian des bouffées de chaleur rapportée chez les patientes traitées avec la venlafaxine ou la clonidine n'a pas été statistiquement différente entre les groupes (49 % contre 55 %; $p = 0,55$). Quatre patientes traitées avec la venlafaxine et aucune patiente traitée avec la clonidine ont rapporté une disparition complète de leurs symptômes. Une diminution de plus de 50 % du score des bouffées de chaleur a été observée chez 50 % des patientes traitées avec la venlafaxine et chez 55 % de celles traitées avec la clonidine. Par ailleurs, une augmentation du score des bouffées de chaleur a été observée chez onze patientes traitées avec la venlafaxine et chez six patientes traitées avec la clonidine. Chez la majorité des patientes, le médicament administré en premier dans la séquence de traitement a causé une plus grande diminution du score médian des bouffées de chaleur que celui donné en deuxième (63 % contre 28 %; $p = 0,03$). Une diminution statistiquement significative de l'interférence des bouffées de chaleur dans les activités quotidiennes a été observée chez les patientes traitées avec la venlafaxine ($p = 0,001$) et chez celles traitées avec la clonidine ($p < 0,001$). Au niveau de la qualité de vie (questionnaire SF-36), une amélioration statistiquement significative a été observée au niveau des rôles émotionnels ($p < 0,05$) pour la venlafaxine et physiques ($p < 0,05$) pour la clonidine. L'activité sexuelle des patientes n'a été influencée par aucun traitement. Une amélioration statistiquement significative des symptômes dépressifs a été observée chez les patientes traitées avec la venlafaxine ($p = 0,001$).

Loibl et al. ont publié en 2007 les résultats d'une étude randomisée de phase III à double insu dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de la venlafaxine et de la clonidine pour la réduction de la fréquence des bouffées de chaleur chez des survivantes d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [31]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la sévérité des bouffées de chaleur et les effets indésirables. Toutes les femmes devaient présenter une maladie non métastatique et un statut de performance de l'ECOG entre 0 et 1. Les femmes qui avaient déjà pris de la venlafaxine, de la clonidine, des hormones (œstrogène, androgène ou progestérone) ou des produits de santé naturels pour le traitement des bouffées de chaleur étaient exclues.

Entre avril 2002 et octobre 2004, 121 femmes ont été évaluées pour leur éligibilité à l'étude. De ce nombre, 80 ont été recrutées et aléatoirement assignées à recevoir l'un des traitements suivants :

- › venlafaxine *po* 37,5 mg *bid* pendant 4 semaines ($n = 40$);
- › clonidine *po* 0,075 mg *bid* pendant 4 semaines ($n = 40$).

Un *crossover* avait été planifié après quatre semaines de traitement, mais cette partie de l'étude a dû être abandonnée puisque 26 % des patientes ayant complété la première partie n'étaient pas évaluable. La plupart des patientes (n = 55) ont eu un traitement concomitant avec l'hormonothérapie (tamoxifène, n = 42; tamoxifène et gosereline, n = 6; inhibiteurs de l'aromatase, n = 5; et inhibiteurs de l'aromatase et gosereline, n = 2).

Après quatre semaines de traitement, les données de 64 patientes (venlafaxine : n = 31 et clonidine : n = 33) étaient évaluable. Les raisons justifiant le retrait de l'étude étaient la toxicité du traitement (n = 10), le retrait du consentement (n = 5) et des données de base incomplètes (n = 1). Une plus grande proportion de patientes traitées avec la venlafaxine ont présenté une diminution de la fréquence quotidienne des bouffées de chaleur comparativement à celles traitées avec la clonidine (57 % contre 37 %; p = 0,025). Une diminution de 75 % de la fréquence des bouffées de chaleur a été constatée chez neuf patientes (29 %) traitées avec la venlafaxine et chez quatre patientes (12 %) traitées avec la clonidine. Une disparition complète du symptôme a été observée chez six patientes traitées avec la venlafaxine et chez aucune traitée avec la clonidine. Une augmentation de 10 % de la fréquence des bouffées de chaleur a été observée chez cinq patientes (venlafaxine : n = 3 et clonidine : n = 2). Une plus grande diminution du score des bouffées de chaleur a été constatée chez les patientes traitées avec la venlafaxine comparativement à celles traitées avec la clonidine (11,4 contre 8,9 unités/jour; p = 0,043).

La sécheresse buccale, la fatigue et des nuits agitées ont été observées dans les deux groupes. À la première et quatrième semaine de traitement, respectivement 39 % et 19 % des patientes traitées avec la venlafaxine ont rapporté des nausées; celles-ci étaient statistiquement plus fréquentes que dans le groupe clonidine (p = 0,05). Une diminution de la nervosité (p = 0,013) et de l'humeur maussade (p = 0,05) a été observée chez les patientes traitées avec la venlafaxine.

4.1.1.2. Paroxétine (Paxil^{MD})

Stearns et al. ont publié en 2005 les résultats d'une étude randomisée de phase III à double insu dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de la paroxétine à celle d'un placebo pour la réduction de la fréquence et du score des bouffées de chaleur (données probantes de niveau II) [32]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les changements au niveau des symptômes de la dépression (questionnaire CES-D), de l'anxiété (questionnaire HADS), du sommeil (questionnaire MOS-*sleep index*), de la fonction sexuelle (questionnaire MOS-*sexual problems index*) et de la qualité de vie (questionnaire EuroQOL-LRS). Toutes les patientes devaient présenter une contre-indication à la prise d'hormonothérapie de substitution ou ne pas en désirer, avoir un statut de performance de l'ECOG entre 0 et 2, une espérance de vie de plus de six mois et des taux de créatinine et de bilirubine de moins de deux fois les limites de la normale. La prise de vitamine E était acceptée si débutée au moins un mois avant le début de l'étude et ne devait pas être cessée en cours d'étude.

Entre septembre 1999 et septembre 2002, 279 femmes ont été évaluées pour leur éligibilité à l'étude. De ce nombre, 151 ont été recrutées et aléatoirement assignées à recevoir l'un des traitements suivants :

- › paroxétine *po* 10 mg *die* pendant 4 semaines suivie d'un placebo *po die* pendant 4 semaines (n = 37);
- › paroxétine *po* 20 mg *die* pendant 4 semaines suivie d'un placebo *po die* pendant 4 semaines (n = 38);
- › placebo *po die* pendant 4 semaines suivi de paroxétine *po* 10 mg *die* pendant 4 semaines (n = 39);
- › placebo *po die* pendant 4 semaines suivi de paroxétine *po* 20 mg *die* pendant 4 semaines (n = 37).

Parmi les patientes recrutées, 126 (83 %) ont présenté un antécédent de cancer du sein et 97 (64 %) ont été traitées de façon concomitante avec une thérapie anti-œstrogène (tamoxifène : n = 88; raloxifène : n = 5; inhibiteurs de l'aromatase : n = 2 et thérapie non spécifiée : n = 2).

Une réduction statistiquement significative de la fréquence des bouffées de chaleur a été démontrée dans les groupes 10 mg (40,6 % contre 13,7 %; p = 0,0006) et 20 mg (51,7 % contre 26,6 %; p = 0,002) de paroxétine comparativement au placebo. En plus, une diminution du score des bouffées de chaleur a été démontrée en faveur de la paroxétine (10 mg : 45,6 % contre 13,7 %; p = 0,0008 et 20 mg : 56,1 % contre 28,5 %; p < 0,001). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux doses de paroxétine administrées. L'âge des patientes, le statut de ménopause, les antécédents de cancer du sein ou de prise d'hormonothérapie (incluant la prise d'anti-œstrogènes), la fréquence et le score initial des bouffées de chaleur ainsi que la qualité de vie initiale n'ont pas affecté l'efficacité de la paroxétine à réduire la fréquence des bouffées de chaleur.

Après cinq semaines de traitement avec la paroxétine, la plupart des effets indésirables observés ont été légers. La fréquence des symptômes n'a pas été significativement différente entre les groupes. Toutefois, une proportion plus élevée de patientes traitées avec 20 mg de paroxétine ont présenté des nausées comparativement à la dose de 10 mg et au placebo (41 % contre 4 %; p = 0,002 et contre 10 %; p < 0,001, respectivement). Aucune différence significative au niveau de la qualité de vie, évaluée par les questionnaires CES-D, HADS ou MOS-*sexual problems index*, n'a été observée. Une plus grande amélioration de la qualité du sommeil a été observée chez les patientes traitées avec 10 mg de paroxétine comparativement au placebo (p = 0,01).

4.1.1.3. Fluoxétine (Prozac^{MD})

Loprinzi et al. ont publié en 2002 les résultats d'une étude randomisée de phase III à double insu avec possibilité de *crossover* dont l'objectif primaire était d'évaluer l'efficacité de la fluoxétine en comparaison avec un placebo pour la réduction de la fréquence et du score des bouffées de chaleur chez des femmes présentant un antécédent ou un risque accru de cancer du sein (données probantes de niveau II) [33]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les effets indésirables, la présence de symptômes dépressifs (questionnaire BDI) et la qualité de vie. Les femmes ne devaient pas avoir reçu d'antidépresseurs (incluant la fluoxétine) dans les deux années précédant l'étude.

Entre juillet 1998 et mai 2000, 87 femmes ont été recrutées; 6 ont annulé leur participation avant le début de la prise de médication. Au total, 81 patientes ont été aléatoirement assignées à recevoir l'un des traitements suivants :

- › fluoxétine *po* 20 mg *die* pendant 4 semaines suivie d'un placebo *po die* pendant 4 semaines (n = 40);
- › placebo *po die* pendant 4 semaines suivi de fluoxétine *po* 20 mg *die* pendant 4 semaines (n = 41).

À l'entrée dans l'étude, 53 % des patientes du groupe fluoxétine et 56 % de celles du groupe placebo recevaient du tamoxifène. Les données de 68 et 66 de ces patientes ont été évaluées après la cinquième et la neuvième semaine de traitement, respectivement.

Après cinq semaines, les patientes traitées avec la fluoxétine et celles traitées avec le placebo ont présenté une diminution similaire du score des bouffées de chaleur (50 % contre 36 %; p = 0,35). Une diminution de plus de 75 % du score des bouffées de chaleur a été observée chez une plus grande proportion de patientes traitées avec la fluoxétine qu'avec le placebo (24 % contre 11 %). Par ailleurs, 27 % des patientes traitées avec la fluoxétine et 23 % des patientes traitées avec le placebo ont observé une augmentation de leurs symptômes (Tableau 4).

Tableau 4. Sommaire des principaux résultats de l'étude Loprinzi *et al.* après cinq semaines de traitement [33].

Modification du score des bouffées de chaleur	Fluoxétine (n = 33)	Placebo (n = 35)
Augmentation du score	27 %	23 %
Diminution de 0 % à 25 %	15 %	20 %
Diminution de 26 % à 50 %	15 %	26 %
Diminution de 51 % à 75 %	18 %	20 %
Diminution de 75 % à 100 %	24 %	11 %

La fréquence médiane des bouffées de chaleur a diminué de 42 % avec le traitement de fluoxétine et de 31 % avec le placebo ($p = 0,54$). L'analyse du *crossover* a montré que lorsque les patientes étaient traitées avec la fluoxétine, des diminutions supplémentaires de la fréquence (19 %; $p = 0,01$), du score médian quotidien (24 %; $p = 0,002$) et de la sévérité ($p = 0,055$) des bouffées de chaleur ont été démontrées par rapport à la période où elles étaient traitées avec le placebo. Une analyse a confirmé la supériorité de la fluoxétine comparativement au placebo après ajustement pour différents paramètres cliniques, tels l'indice de dépression, l'usage de tamoxifène et l'âge.

Après cinq semaines de traitement, une proportion moins élevée de patientes traitées avec la fluoxétine ont rapporté un sommeil agité comparativement au groupe placebo (44 % contre 71 %; $p = 0,03$). Une variation de la libido pendant le traitement a été rapportée par 20 patientes : une augmentation (fluoxétine : $n = 11$ et placebo : $n = 9$) ou une diminution (fluoxétine : $n = 1$ et placebo : $n = 3$). Environ la moitié des patientes (54 %) rapportaient des symptômes dépressifs avant le début des traitements; après la première ronde de traitement, 32 % des patientes assignées à la fluoxétine contre 39 % de celles assignées au placebo ont présenté de tels symptômes ($p = 0,55$). À la suite du *crossover*, ces proportions ont été respectivement de 18 % contre 26 % ($p = 0,42$). Aucune différence entre les groupes n'a été observée au niveau de la qualité de vie après cinq ($p = 0,51$) et neuf ($p = 0,54$) semaines de traitement.

4.1.1.4. Sertraline (Zoloft^{MD})

Wu *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la sertraline pour la réduction de la fréquence et du score hebdomadaires des bouffées de chaleur chez les femmes diagnostiquées ou à risque d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [34]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les effets indésirables et la qualité de vie (questionnaire FACIT).

Les patientes devaient éprouver des bouffées de chaleur avec un score hebdomadaire d'au moins 15, indépendamment du statut de ménopause. Elles ne devaient pas présenter de maladie métastatique, d'antécédent de non-adhésion à un traitement, de problèmes psychiatriques non stabilisés, d'antécédents d'événements indésirables intolérables reliés à la prise de sertraline ou une réduction de plus de 50 % du score hebdomadaire des bouffées de chaleur après une semaine d'évaluation sous placebo.

Entre les années 2000 et 2006, 65 patientes ont été évaluées pour leur éligibilité⁴. De ce nombre, 19 patientes ont été retirées de l'étude (délai inadéquat entre la prise de tamoxifène et le début de

⁴ Lors de la planification de l'étude, le recrutement de 224 patientes était requis afin de pouvoir détecter une différence de 15 % au niveau du score des bouffées de chaleur entre les traitements. Compte tenu de la lenteur du recrutement, l'étude a été fermée prématurément.

l'étude : n = 8; retrait volontaire : n = 3; score des bouffées de chaleur inadéquat : n = 3; fréquence inadéquate des bouffées de chaleur : n = 3; données insuffisantes concernant les niveaux de base des bouffées de chaleur : n = 2). Au total, 46 patientes ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › sertraline *po* 25 mg *die* pendant 4 semaines (n = 24)⁵;
- › placebo *po die* pendant 4 semaines (n = 22).

Au moment de la randomisation, 95 % des patientes avaient eu un diagnostic de cancer du sein, 66,7 % étaient en ménopause et 43,5 % prenaient du tamoxifène.

Aucune différence en termes de réduction médiane de la fréquence (36,6 % contre 22,4 %; p = 0,322) et du score (31,5 % contre 22,6 %; p = 0,384) des bouffées de chaleur à la première et à la dernière semaine de traitement n'a été démontrée entre les patientes traitées avec la sertraline et celles traitées avec le placebo n'a été observée au niveau. Une plus grande proportion de patientes traitées avec la sertraline ont rapporté une diminution de plus de 50 % de la fréquence (25 % contre 18,2 %; p = 0,725) et du score (41,7 % contre 22,7 %; p = 0,217) des bouffées de chaleur comparativement à celles traitées avec le placebo. Aucun effet bénéfique n'a été noté après quatre semaines chez les patientes qui ont eu une escalade de dose de sertraline.

Aucun effet indésirable sévère relié à la sertraline n'a été rapporté. La plupart des effets indésirables rapportés ont été légers et se sont résorbés seuls ou avec une réduction de dose : vertiges (n = 2), nausées (n = 1) et maux de tête (n = 1). La qualité de vie des patientes a été évaluée après six semaines de traitement et une amélioration statistiquement significative du bien-être émotionnel a été constatée chez les patientes traitées avec la sertraline comparativement au placebo (p = 0,041).

Kimmick et al. ont publié en 2006 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la sertraline pour la réduction de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur chez des patientes en rémission d'un cancer du sein et prenant un traitement adjuvant de tamoxifène (données probantes de niveau II) [35]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les effets indésirables, l'humeur, la qualité de vie (questionnaires CES-D et FACT-B) et les préférences de traitement.

Les patientes éligibles devaient avoir reçu un diagnostic de cancer du sein localisé (stades 0 à IIIb selon la classification de l'AJCC version 5), recevoir un traitement adjuvant de tamoxifène, ne pas être enceintes, ne pas être épileptiques et ne pas présenter d'insuffisance rénale ou hépatique. L'utilisation d'inhibiteurs de la monoamine oxydase ou d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine devait être arrêtée au moins quatorze jours avant le début de l'étude.

Entre octobre 1996 et juin 2000, 62 femmes ont été recrutées et aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › sertraline *po* 50 mg *die* pendant 6 semaines suivie de placebo *po die* pendant 6 semaines (n = 33);
- › placebo *po die* pendant 6 semaines suivi de sertraline *po* 50 mg *die* pendant 6 semaines (n = 29).

À la randomisation, 89 % des patientes étaient en ménopause et la fréquence quotidienne moyenne des bouffées de chaleur était de 5,8. Une semaine d'évaluation des symptômes a été effectuée avant le

⁵ La dose de 25 mg/jour de sertraline constitue une dose de départ. Une escalade de dose était permise toutes les semaines jusqu'à une dose maximale de 100 mg/jour.

début du traitement. Après six semaines de traitement, les données de 47 patientes ont été évaluées (sertraline : $n = 25$ et placebo : $n = 22$). Aucune différence n'a été observée entre les groupes quant à la réduction de la fréquence ($p = 0,90$) et du score ($p = 0,70$) des bouffées de chaleur. Au total, 36 % des patientes traitées avec la sertraline et 27 % de celles traitées avec le placebo ont présenté une réduction de plus de 50 % de la fréquence de leurs bouffées de chaleur ($p = 0,70$). Des effets indésirables ont été rapportés chez 21 patientes; les plus fréquents ont été la nausée ($n = 7$), la diarrhée ($n = 5$), la fatigue/malaise ($n = 3$) et l'anxiété/nervosité ($n = 3$). Aucune différence au niveau des symptômes dépressifs et de la qualité de vie n'a été observée entre les traitements.

Après douze semaines de traitement, les données de 39 patientes ont été évaluées (sertraline : $n = 19$ et placebo : $n = 20$). Tout comme à six semaines, aucune différence n'a été observée entre les groupes au niveau de la réduction de la fréquence ($p = 0,40$) et du score ($p = 0,50$) des bouffées de chaleur. À la semaine 12, les patientes qui avaient initialement reçu la sertraline et qui avaient changé pour un placebo à suite du *crossover* ont observé une augmentation de 1 % de la fréquence des bouffées de chaleur. Les patientes traitées initialement avec le placebo ont présenté une diminution de la fréquence (équivalent à 0,9 bouffée de chaleur par semaine) et du score (équivalent à 1,7 point par semaine) des bouffées de chaleur lors de la prise de la sertraline. Les patientes traitées initialement avec la sertraline ont présenté une augmentation de la fréquence (équivalent à 1,5 bouffée de chaleur par semaine) et du score moyen (équivalent à 3,4 points par semaine) de leurs bouffées de chaleur. Les différences entre les deux groupes ont été significatives (fréquence : $p = 0,03$ et score : $p = 0,03$).

Une proportion statistiquement plus élevée de patientes ont préféré la sertraline au placebo (56 % contre 7 %; $p = 0,003$); 28 % des patientes n'ont pas eu de préférence de traitement.

4.1.1.5. Citalopram (Celexa^{MD})

Barton et al. ont publié en 2010 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du citalopram pour la réduction du score des bouffées de chaleur chez des femmes en ménopause atteintes ou non d'un cancer du sein (données probantes de niveau I) [36]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la fréquence des bouffées de chaleur, la toxicité, l'humeur des patientes (questionnaire POMS) et l'interférence des bouffées de chaleur dans les activités quotidiennes (questionnaire HFRDIS). Les femmes ne devaient présenter aucune progression néoplasique et ne pas avoir pris de médicaments antidépresseurs.

Entre novembre 2006 et avril 2007, 254 patientes ont été recrutées et aléatoirement réparties à l'un des traitements suivants :

- › citalopram *po* 10 mg *die* pendant 6 semaines ($n = 54$);
- › placebo *po die* pendant 6 semaines ($n = 28$);
- › citalopram *po* 10 mg *die* pendant 1 semaine suivi de 10 mg *po bid* pendant 5 semaines ($n = 56$);
- › placebo *po die* pendant 1 semaine suivie de placebo *po bid* pendant 5 semaines ($n = 27$);
- › citalopram *po* 10 mg *die* pendant 1 semaine suivi de 10 mg *po bid* pendant 1 semaine et suivi de 10 mg *po* trois fois par jour (*tid*) pendant 4 semaines ($n = 55$);
- › placebo *po die* pendant 1 semaine suivie d'un placebo *po bid* pendant 1 semaine et suivi d'un placebo *po tid* pendant 4 semaines ($n = 28$).

Dans cette étude, 87 femmes présentaient un antécédent de cancer du sein et 69, recevaient une hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase : n = 41; tamoxifène : n = 20 et raloxifène : n = 8). Les données de 196 patientes étaient disponibles pour l'évaluation (chaque groupe de citalopram : n = 44; et tous les groupes placebo : n = 64).

Chaque dose de citalopram a induit une réduction statistiquement significative du score et de la fréquence des bouffées de chaleur comparativement à la combinaison de tous les groupes placebo (Tableau 5). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différentes doses de citalopram.

Tableau 5. Sommaire des principaux résultats de l'étude de Barton *et al.* [36].

Mesure des bouffées de chaleur	Citalopram 10 mg/jour	Citalopram 20 mg/jour	Citalopram 30 mg/jour	Groupes placebo combinés	Valeurs p (citalopram contre placebo)
Variation de la fréquence	- 46 %	- 43 %	- 50 %	- 20 %	p < 0,001
Variation du score	- 49 %	- 50 %	- 55 %	- 23 %	p ≤ 0,02

L'incidence d'effets indésirables rapportés n'a pas été différente à la suite du traitement avec le citalopram ou le placebo. De la somnolence de grade 3 (n = 3) et de l'insomnie de grade 3 (n = 1) ont été observées chez les patientes traitées avec la dose de 30 mg de citalopram. De la somnolence de grade 3 a aussi été observée chez une patiente du groupe placebo. La fréquence d'effets indésirables associés à la santé sexuelle a été similaire chez les femmes traitées avec la dose de 30 mg de citalopram comparativement à celles traitées avec les autres doses de citalopram ou le placebo (valeurs p non disponibles, mais non significatives). Les patientes traitées avec le citalopram ont présenté significativement moins de détresse liée aux bouffées de chaleur (p = 0,003) et une meilleure satisfaction du contrôle de leurs symptômes (p = 0,04).

Aucune différence de qualité de vie n'a été observée entre les différentes doses de citalopram et le placebo. Une amélioration statistiquement significative de l'anxiété a été observée chez les patientes traitées avec la dose de 20 mg comparativement à 30 mg ou au placebo (p ≤ 0,01). Une réduction statistiquement significative du sentiment de colère et d'hostilité a été remarquée chez les femmes traitées avec la dose de 10 mg comparativement au placebo (p ≤ 0,01). La dose de 20 mg de citalopram a réduit significativement l'interférence des bouffées de chaleur dans les activités quotidiennes des patientes comparativement au placebo (p < 0,01).

4.1.1.5.1 Citalopram combiné ou non avec de l'hormonothérapie de substitution

Kalay *et al.* ont publié en 2007 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du citalopram seul ou en combinaison avec une hormonothérapie de substitution pour le contrôle des symptômes climactériques (questionnaire MENQOL et index de Kupperman⁶) chez des femmes ayant une contre-indication⁷ ou ne répondant pas adéquatement⁸ à une

⁶ L'index de Kupperman évalue l'impact d'un traitement sur les symptômes climactériques (bouffées de chaleur, insomnie, nervosité, vertige, fatigue, douleur articulaire, maux de tête, palpitation, sécheresse vaginale).

⁷ Dans cette étude, il a été convenu que les femmes ayant un antécédent de thromboembolisme veineux, de cancer du sein ou présentant un antécédent familial de cancer du sein présentaient une contre-indication à la prise d'hormonothérapie de substitution. Les femmes ne voulant pas prendre d'hormonothérapie de peur de développer un cancer du sein ont aussi été intégrées dans cette catégorie de patientes.

hormonothérapie de substitution (données probantes de niveau II) [37]. Toutes les patientes devaient être en ménopause (de façon naturelle ou chirurgicale), avoir une fonction thyroïdienne normale, ne pas avoir de désordre psychotique, ne pas avoir suivi de thérapie psychiatrique et ne pas avoir pris de médicaments dopaminergiques, antidopaminergiques ou des narcotiques pouvant influencer l'incidence de symptômes neurovégétatifs.

Cent (100) patientes ont été recrutées et aléatoirement réparties à l'un des traitements suivants :

- › Groupe A : patientes possédant une contre-indication à une hormonothérapie de substitution :
 - citalopram *po* 10 mg *die* pendant 1 semaine suivi d'une dose de 20 mg *po die* pendant 7 semaines (n = 25)⁹;
 - placebo *po die* pendant 8 semaines (n = 25);
- › Groupe B : patientes considérées comme non-répondantes à une hormonothérapie de substitution :
 - hormonothérapie de substitution (œstrogènes conjugués *po* 0,625 mg *die* et acétate de medroxyprogestérone *po* 5 mg *die*) pendant 8 semaines accompagnées de citalopram *po* 10 mg *die* pendant 1 semaine suivi d'une dose de 20 mg *po die* pendant 7 semaines (n = 25);
 - hormonothérapie de substitution (œstrogènes conjugués *po* 0,625 mg *die* et acétate de medroxyprogestérone *po* 5 mg *die*) accompagnée d'un placebo *po die* pendant 8 semaines (n = 25).

Une amélioration statistiquement significative du score moyen des bouffées de chaleur a été démontrée dans tous les groupes ($p < 0,01$). Des réductions significativement plus grandes ont été observées chez les patientes traitées avec le citalopram comparativement au placebo (groupe A : 37 % contre 13 %; $p = 0,001$ et groupe B : 50 % contre 14 %; $p = 0,001$).

De la somnolence et des palpitations ont été observées chez les patientes traitées avec le citalopram seul ou combiné (somnolence : 15 % et 12 %; palpitations : 4 % dans les deux groupes). Une augmentation de la transpiration (8 %) et de la sécheresse buccale (4 %) a été rapportée seulement dans le groupe citalopram seul.

Une diminution statistiquement significative de la détresse psychosociale a été rapportée dans tous les groupes ($p = 0,01$). Une plus grande diminution a été observée chez les patientes traitées avec le citalopram comparativement au placebo ($p = 0,001$ pour chaque groupe). Une amélioration significative du bien-être physique a été démontrée avec tous les traitements comparativement au niveau de base ($p \leq 0,03$), exception faite de la combinaison de citalopram et d'hormonothérapie de substitution. L'amélioration du bien-être physique a été significativement plus marquée chez les patientes ne recevant pas d'hormonothérapie de substitution (citalopram seul contre combiné : $p = 0,001$ et placebo seul contre combiné : $p = 0,001$). Aucune différence de la qualité de vie sexuelle n'a été observée. L'index de Kupperman a significativement diminué dans tous les groupes ($p \leq 0,005$). Cette diminution a été statistiquement plus élevée dans les groupes traités avec le citalopram comparativement au placebo (citalopram seul : $p = 0,001$ et citalopram combiné : $p = 0,001$).

⁸ Dans cette étude, une patiente est considérée comme non-répondante à l'hormonothérapie de substitution si ses symptômes vasomoteurs ne s'améliorent pas après huit semaines avec une hormonothérapie standard.

⁹ À la quatrième semaine (après 28 jours), la dose de citalopram pouvait être augmentée à 40 mg/jour si des améliorations suffisantes des symptômes vasomoteurs n'étaient pas observées. Cette intervention possible empêchait le caractère à double issu de l'étude.

4.1.1.6. Méta-analyses

Loprinzi *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une méta-analyse évaluant l'effet d'antidépresseurs et de la gabapentine sur la réduction des bouffées de chaleur (données probantes de niveau I) [55]. Douze études ont été incluses, parmi lesquelles neuf traitaient des antidépresseurs (n = 748) [28, 32, 33, 35, 75-79]. Plus spécifiquement, deux études portaient sur la venlafaxine, une portait sur la fluoxétine, deux portaient sur la paroxétine, trois portaient sur la sertraline et une portait sur le citalopram. Cinq de ces études ont inclus des patientes qui présentaient un antécédent de cancer du sein (n = 417). L'analyse combinée des neuf études indique que l'utilisation d'antidépresseurs entraîne une réduction de l'ordre de 3 à 41 % de la fréquence des bouffées de chaleur (venlafaxine 75 mg/jour : 33 %; paroxétine 10-25 mg/jour : 13 à 41 %; fluoxétine 20 mg/jour : 13 %; sertraline 100 mg/jour : 3 %; sertraline 50 mg/jour : 9 à 18 %).

Nelson *et al.* ont publié en 2006 une méta-analyse évaluant l'efficacité et l'innocuité de divers traitements non hormonaux utilisés pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées (données probantes de niveau I) [56]. Les études incluses devaient être randomisées, avoir été publiées entre 1966 et 2005, et inclure des femmes avec ou sans historique de cancer du sein traitées pour les bouffées de chaleur. Un total de 24 études randomisées ont été incluses [28, 32, 33, 38, 42, 49, 75, 78-93]. Six d'entre elles portaient sur les antidépresseurs (IRSN et ISRS), dont trois sont répertoriées dans ce guide [28, 32, 33]. Les patientes sous traitement avec un antidépresseur ont généralement présenté une plus faible fréquence de bouffées de chaleur comparativement à celles qui ont reçu un placebo (différence = -1,13 [intervalle de confiance (IC) 95 % : -1,70 à -0,57]). Cette différence a également été observée spécifiquement chez les patientes présentant un antécédent de cancer du sein traitées avec des traitements antihormonaux (différence : -1,40 [IC 95 % : -1,97 à -0,82]).

Tableau 6. Sommaire des principaux résultats - antidépresseur.

Études	Traitements	n	Durée totale	Variations des bouffées de chaleur				Effets indésirables
				Fréquence	Valeur p *	Score	Valeurs p *	
Comparaisons venlafaxine - placebo								
Carpenter <i>et al.</i> 2007 [27] (crossover)	Venlafaxine 37,5 mg	26	14 sem.	- 22 %	< 0,001	----	----	Constipation, sécheresse buccale
	Placebo (c)	26		0 %		----		----
	Venlafaxine 75 mg	9		- 14 %	0,013	----	----	Constipation, sécheresse buccale
	Placebo (c)	9		+ 13 %		----		----
Loprinzi <i>et al.</i> 2000 [28]	Venlafaxine 37,5 mg	56	4 sem.	- 30 %	< 0,001	- 37 %	< 0,001	Nausées, sécheresse buccale, perte d'appétit
	Venlafaxine 75 mg	55		- 47 %		- 61 %		Nausées, sécheresse buccale, perte d'appétit, constipation
	Venlafaxine 150 mg	54		- 58 %		- 61 %		----
	Placebo (c)	56		- 19 %		- 27 %		----
Comparaisons venlafaxine – clonidine								
Boekhout <i>et al.</i> 2011 [29]	Venlafaxine 75 mg	41	12 sem.	----	----	- 41 %	< 0,001	Nausées, constipation, perte d'appétit
	Clonidine 0,1 mg	41		----		- 26 %	0,045	----
	Placebo (c)	20		----		- 29 %	----	----
Buijs <i>et al.</i> 2009 [30] (crossover)	Venlafaxine 75 mg	49	18 sem.	----	----	- 49 %	0,55	Altération du goût, perte d'appétit, nausées, constipation
	Clonidine 0,1 mg (c)	51		----		- 55 %		Démangeaisons, douleur
Loibl <i>et al.</i> 2007 [31] (crossover)	Venlafaxine 75 mg	40	4 sem.	- 57 %	0,025	- 11,4 U/jour	0,043	Sécheresse buccale, fatigue, agitations nocturnes, nausées
	Clonidine. 0,15 mg (c)	40		- 37 %		- 8,9 U/jour		Sécheresse buccale, fatigue, agitations nocturnes
Comparaisons paroxétine - placebo								
Stearns <i>et al.</i> 2005 [32] (crossover)	Paroxétine 10 mg	37	8 sem.	- 41 %	0,006	- 46 %	0,0008	Fatigue, maux de tête, gain de poids, constipation, sensation de faiblesse, augmentation de l'appétit, pertes vaginales, sécheresse buccale, troubles de vision, vertiges
	Placebo (c)	39		- 14 %		- 14 %		
	Paroxétine 20 mg	38		- 52 %	0,002	- 56 %	< 0,001	
	Placebo (c)	37		- 27 %		- 29 %		

Comparaison fluoxétine - placebo								
Loprinzi <i>et al.</i> 2002 [33] (<i>crossover</i>)	Fluoxétine 20 mg	40	8 sem.	- 42 %	0,54	- 50 %	0,35	Agitations nocturnes
	Placebo (c)	41		- 31 %		- 36 %		----
Comparaisons sertraline - placebo								
Wu <i>et al.</i> 2009 [34]	Sertraline 25 mg	24	4 sem.	- 37 %	0,322	- 32 %	0,384	Nausées, maux de tête, vertiges
	Placebo (c)	22		- 22 %		- 22 %		----
Kimmick <i>et al.</i> 2006 [35] (<i>crossover</i>)	Sertraline 50 mg	33	12 sem.	- 1,6 BDC/sem.	0,90	- 3,2 U/sem.	0,70	Nausées, fatigue/malaise, diarrhée, anxiété/nervosité
	Placebo (c)	29		- 1,5 BDC/sem.		- 4,6 U/sem.		----
Comparaison citalopram - placebo								
Barton <i>et al.</i> 2010 [36]	Citalopram 10 mg	54	6 sem.	- 46 %	< 0,01	- 49 %	≤ 0,02	----
	Citalopram 20 mg	56		- 43 %		- 50 %		----
	Citalopram 30 mg	55		- 50 %		- 55 %		Insomnie, sédation, variation dans la fonction sexuelle
	Placebo (c)	83		- 20 %		- 23 %		Sédation
Comparaison citalopram ± hormonothérapie de substitution - placebo ± hormonothérapie de substitution								
Kalay <i>et al.</i> 2007 [37]	Citalopram 20 mg	25	8 sem.	----	----	- 37 %	0,001	Somnolence, palpitations, transpiration, sécheresse buccale
	Placebo (c)	25		----		- 13 %		----
	Citalopram 20 mg + hormonothérapie de substitution	25		----	----	- 50 %	0,001	Somnolence, palpitations
	Placebo + hormonothérapie de substitution (c)	25		----		- 14 %		----

*valeur p de la comparaison entre le traitement étudié et le comparateur.

c : comparateur; mg : milligramme; n : nombre de patients; sem. : semaine; U : unité.

4.1.2. Antihypertenseurs et anticonvulsivants

De façon générale, les patientes incluses dans les études sélectionnées avaient reçu un diagnostic de cancer du sein et rapportaient un minimum de sept bouffées de chaleur inconfortables par semaine. À moins d'avis contraire, l'usage de médicaments antihypertenseurs, anticonvulsivants ou antidépresseurs ou de tout autre traitement concomitant pour le cancer du sein ou les bouffées de chaleur était proscrit. Cependant, l'utilisation d'une thérapie concomitante avec du tamoxifène, des inhibiteurs de l'aromatase ou des analogues de la gonadolibérine (*Luteinizing Hormone Releasing Hormone*, LHRH) était généralement acceptée si celle-ci avait été initiée avant le début de l'étude et qu'il était planifié de la poursuivre pendant l'étude. Un résumé comparatif des principaux résultats est présenté au Tableau 12.

4.1.2.1. Clonidine (Catapres^{MD})

Pandya et al. ont publié en 2000 les résultats d'une étude randomisée de phase III à double insu dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la clonidine pour la réduction de la fréquence, de la sévérité¹⁰, du score et de la durée des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [38]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la qualité de vie et la toxicité du traitement.

Toutes les patientes devaient être ménopausées, recevoir du tamoxifène depuis au moins un mois, ne pas utiliser d'inhibiteurs de la monoamine oxydase, du L-dopa, de la piribédil, des antidépresseurs tricycliques ou des sédatifs, et ne pas avoir un antécédent de maladie coronarienne, pulmonaire, hépatique ou rénale.

Au total, 203 femmes ont été évaluées pour leur admissibilité à l'étude. De ce nombre, 198 ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › clonidine *po* 0,1 mg *die* pendant 8 semaines (n = 99);
- › placebo *po die* pendant 8 semaines (n = 99).

Au total, 163 patientes (clonidine : n = 84 et placebo : n = 79) ont complété le traitement. L'évaluation des bouffées de chaleur était prévue à la quatrième et à la huitième semaine de traitement. Une évaluation supplémentaire et planifiée a également été effectuée quatre semaines après la fin des traitements (n = 149).

À la quatrième semaine, des diminutions statistiquement significatives de la fréquence (-34,2 % contre -21,1 %; p = 0,001) et du score (-42,6 % contre -24,1 %; p = 0,002) des bouffées de chaleur ont été constatées chez les patientes prenant la clonidine comparativement au placebo. Les mêmes résultats ont été observés à la huitième semaine de traitement (fréquence : -36,7 % contre -16,7 %; p = 0,006 et score : -50,2 % contre -25,8 %; p = 0,006). Aucune différence n'a été constatée quant à la durée et à la sévérité des bouffées de chaleur après quatre et huit semaines de traitement.

Quatre semaines après la fin du traitement, les diminutions de la fréquence, de la sévérité et du score des bouffées de chaleur observées chez les femmes qui avaient été traitées avec la clonidine n'étaient pas statistiquement significative. Cependant, les patientes qui avaient été traitées avec la clonidine ont globalement présenté une diminution significativement supérieure de la durée médiane de leurs bouffées de chaleur comparativement à celles ayant reçu le placebo (-23,2 % contre -4,4 %; p = 0,023).

¹⁰ Dans cette étude, la sévérité des bouffées de chaleur a été évaluée selon quatre degrés : léger, modéré, sévère et très sévère.

Des analyses de sous-groupes ont permis de démontrer que l'effet de la clonidine sur la durée des bouffées de chaleur était significativement plus prononcé chez les patientes traitées avec du tamoxifène depuis moins d'un an ($p = 0,024$) et chez les femmes ménopausées depuis moins de 3 ans ($p = 0,048$). Une plus grande proportion de patientes traitées avec la clonidine ont rapporté un trouble du sommeil (41 % contre 21 %; $p = 0,02$). Une augmentation significative de la qualité de vie a été observée chez les patientes traitées avec la clonidine à la quatrième ($p = 0,003$) et à la huitième semaine de traitement ($p = 0,022$).

4.1.2.2. Gabapentine (Neurontin^{MD})

Bordeleau et al. ont publié en 2010 les résultats d'une étude ouverte et randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la préférence des patientes pour la gabapentine ou la venlafaxine dans le traitement des bouffées de chaleur (données probantes de niveau II) [39]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur, la toxicité des traitements et la qualité de vie (questionnaire MOS-SF36).

Toutes les patientes devaient ne présenter aucune évidence de maladie métastatique, ne pas avoir utilisé un antidépresseur ou un produit provenant du millepertuis moins d'un an avant le début de l'étude, ne pas avoir utilisé de la gabapentine ou toute autre molécule antagoniste des canaux calciques moins de deux semaines avant le début de l'étude, ne pas avoir une clairance anormale de la créatinine et ne pas être enceintes ou en période d'allaitement.

Entre mai 2007 et janvier 2009, 66 femmes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › traitement A : gabapentine *po* 300 mg *die* pendant 3 jours, une dose de 300 mg *po bid* pendant 3 jours puis une dose de 300 mg *po tid* pendant 22 jours, suivies d'une période d'élimination de 14 à 28 jours et du traitement B ($n = 34$);
- › traitement B : venlafaxine *po* 37,5 mg *die* pendant 7 jours puis une dose de 75 mg *po die* pendant 21 jours, suivies d'une période d'élimination de 14 à 28 jours et du traitement A ($n = 32$).

À la suite de la randomisation, l'évaluation prospective des bouffées de chaleur ressenties par les patientes a été effectuée pendant deux semaines, avant la prise de la médication assignée. À la fin de cette période, trois patientes se sont retirées de l'étude. Un total de 52 femmes ont bénéficié d'une hormonothérapie en cours d'étude (groupe A : $n = 27$ et groupe B : $n = 25$).

Après les deux phases de traitement, la majorité des patientes ont préféré la venlafaxine à la gabapentine (68 % contre 31 %; $p = 0,01$). Les deux traitements, quel que soit leur moment d'administration, ont entraîné une réduction du score moyen des bouffées de chaleur par rapport à la valeur de base (Tableau 7). Globalement, les deux traitements ont entraîné une réduction du score des bouffées de chaleur de 66 % comparativement à la valeur de base ($p < 0,001$). Les patientes qui ont préféré la gabapentine ont rapporté une diminution supplémentaire de 47 % du score des bouffées de chaleur lors de la prise de ce traitement comparativement à la venlafaxine ($p = 0,0125$), alors que celles qui ont préféré la venlafaxine ont rapporté une diminution supplémentaire de 41 % comparativement à la gabapentine ($p < 0,001$).

Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Des étourdissements ($p = 0,005$) et une augmentation de l'appétit ($p < 0,001$) ont été constatés chez les patientes traitées avec la gabapentine; des nausées ($p = 0,02$), une perte d'appétit ($p = 0,003$) et de la constipation ($p = 0,05$) ont été observées avec la venlafaxine. Une amélioration de l'humeur ($p = 0,01$) et une plus grande difficulté à atteindre

l'orgasme ($p = 0,002$) ont aussi été remarquées chez les femmes traitées avec la venlafaxine. Aucune différence n'a été observée entre la gabapentine et la venlafaxine au niveau de la qualité de vie après la première phase de traitement.

Tableau 7. Sommaire des résultats des objectifs secondaires de l'étude de Bordeleau *et al.* [39].

Traitement	Score moyen de base (n = 66)	Score moyen après la 1 ^e phase (n = 53)	Score moyen après le <i>crossover</i> (n = 41)
Gabapentine	18,6	6,5	7,5
Venlafaxine	18,7	5,7	9,4

Biglia *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la gabapentine et de la vitamine E pour la réduction de la fréquence et du score des bouffées de chaleur chez des femmes atteintes d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [40]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité, la qualité du sommeil (questionnaires PSQI et MRS) et la qualité de vie (questionnaire SF-36).

Toutes les patientes devaient être ménopausées, n'avoir aucune évidence de progression de la maladie et ne pas avoir d'hypertension non contrôlée, de troubles hépatiques ou rénaux ou être diabétique.

Entre juin 2005 et novembre 2007, 115 femmes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › gabapentine *po* 300 mg *die* pendant 3 jours, suivie de doses de 300 mg *po bid* pendant 3 jours et de 300 mg *po tid* pendant 11 semaines (n = 60);
- › vitamine E *po* 800 IU *die* pendant 12 semaines (n = 55).

Un total de 55 patientes se sont retirées de l'étude ou ont été exclues pour différentes raisons (refus du traitement assigné, effets indésirables incommodants, absence d'efficacité du traitement assigné) durant le premier mois de traitement rendant le nombre de patientes évaluables à 30 dans les deux groupes. Soixante pourcent (60 %) des patientes qui sont demeurées dans l'étude avaient une ménopause iatrogénique induite par un traitement avec des analogues de la gonadotropine ou par la chimiothérapie, et 53 patientes prenaient du tamoxifène au début de l'étude (gabapentine n = 27 et vitamine E : n = 26).

Aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre les résultats des patientes traitées avec la gabapentine et celles traitées avec la vitamine E. Les patientes traitées avec la gabapentine ont présenté des réductions significatives de la fréquence et du score des bouffées de chaleur de façon constante après 4, 8 et 12 semaines de traitement comparativement aux valeurs de base (Tableau 8). Après 1 mois de traitement avec la gabapentine, une diminution de plus de 50 % de la fréquence et du score des bouffées de chaleur a été observée chez 38,5 % et 50 % des patientes, respectivement. L'effet bénéfique de la gabapentine a été plus marqué chez les femmes présentant des bouffées de chaleur sévères. Les femmes traitées avec la vitamine E n'ont pas présenté de réduction significative de la fréquence et du score des bouffées de chaleur par rapport aux valeurs de base.

Les femmes assignées à la gabapentine ont rapporté de la somnolence et des étourdissements. Ces deux symptômes ont été la cause du retrait de 28 % des patientes de l'étude. De la sécheresse buccale, de la nervosité et un gain de poids ont également été rapportés par cinq patientes traitées avec la gabapentine. Des améliorations significatives de la qualité de vie, notamment au niveau de la santé mentale et de la santé physique, ont été observées chez les femmes traitées avec la gabapentine

($p < 0,05$). Aucune différence n'a été observée chez les femmes assignées à la vitamine E concernant la qualité du sommeil, les symptômes de la ménopause et la qualité de vie.

Tableau 8. Sommaire des principaux résultats de l'étude de Biglia *et al.*[40].

Mesure des bouffées de chaleur	Traitement	Semaine 4		Semaine 8		Semaine 12	
		Variation (%)	Valeur p*	Variation (%)	Valeur p*	Variation (%)	Valeur p*
Fréquence	Gabapentine	- 52 %	< 0,05	- 54 %	< 0,05	- 57 %	< 0,05
	Vitamine E	- 11 %	0,08	- 12 %	0,09	- 10 %	0,0
Score	Gabapentine	- 63 %	< 0,05	- 66 %	< 0,05	- 67 %	< 0,05
	Vitamine E	- 9 %	0,1	- 10 %	0,11	- 7 %	0,08

*Valeur p comparant le résultat du paramètre étudié au temps indiqué avec les niveaux de base.

Loprinzi *et al.* ont publié en 2007 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la gabapentine seule ou en combinaison avec des antidépresseurs pour la réduction de la fréquence et du score des bouffées de chaleur (données probantes de niveau II) [41]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité et la qualité de vie.

Les patientes pouvaient avoir reçu des antidépresseurs à dose stable (excluant les médicaments de la classe des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou des antidépresseurs tricycliques) pour le soulagement des bouffées de chaleur avant le début de l'étude. Elles devaient ne présenter aucune évidence de progression de la maladie, ne pas utiliser de la belladone ou de la déhydroépiandrostérone, ne pas avoir d'antécédent d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de moins de 60 ml/min) et ne pas être enceintes ou en période d'allaitement. Durant cette étude, la prise de vitamine E ou de suppléments de soya était acceptée si ceux-ci étaient consommés à des doses stables depuis au moins un mois et qu'il était prévu de les poursuivre pendant toute la durée de l'étude.

Entre novembre 2004 et juillet 2005, 118 femmes ont satisfait aux critères d'inclusion et 5, se sont retirées de l'étude. Au total, 113 patientes ont été aléatoirement assignées aux traitements suivants :

- › gabapentine *po* 300 mg *die* pendant 3 jours, suivie de 300 mg *po bid* pendant 3 jours, puis de 300 mg *po tid* pendant 22 jours (n = 55);
- › antidépresseurs (selon la dose prescrite antérieurement) pendant 28 jours conjointement avec gabapentine *po* 300 mg *die* pendant 3 jours suivis de 300 mg *po bid* pendant 3 jours, puis de 300 mg *po tid* pendant 22 jours (n = 58).

Dans les groupes avec ou sans antidépresseurs, 78 % et 84 % des patientes avaient reçu un diagnostic de cancer du sein. Respectivement 68 % et 67 % des patientes bénéficiaient de traitements à base d'anti-œstrogènes, et l'utilisation de vitamine E ou de suppléments de soya a été rapportée pour 30 % et 44 % des patientes. Dans le groupe de patientes avec antidépresseurs, 76 % prenaient de la venlafaxine avant le début de l'étude.

Après quatre semaines de traitement, aucune différence n'a été observée entre les groupes assignés à la gabapentine seule ou en combinaison avec des antidépresseurs au niveau de la réduction médiane de la fréquence (-49 % contre -54 %; $p = 0,61$) et du score (-60 % contre -56 %; $p = 0,37$) des bouffées de chaleur.

L'incidence d'effets indésirables a été similaire dans les deux groupes. Seule la nervosité a été davantage rapportée par les patientes n'utilisant pas d'antidépresseurs ($p = 0,006$). De même, aucune différence de qualité de vie n'a été observée entre les deux groupes.

Pandya et al. ont publié en 2005 les résultats d'une étude randomisée de phase III multicentrique à double insu dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la gabapentine pour la réduction de la fréquence, du score et de la durée des bouffées de chaleur (données probantes de niveau I) [42]. L'objectif secondaire était d'évaluer la toxicité.

Toutes les patientes devaient être âgées de 18 ans et plus, utiliser une mesure contraceptive non stéroïdienne, ne pas utiliser d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline ou d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (autres que la venlafaxine), ne pas avoir de problèmes cardiovasculaires, hépatiques ou rénaux et ne pas avoir d'antécédent d'allergie à la gabapentine.

Entre juin 2001 et juillet 2003, 420 patientes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › gabapentine *po* 100 mg *die* pendant 1 jour, suivie de 100 mg *po bid* pendant 1 jour, puis de 100 mg *po tid* pendant 7 semaines et 5 jours ($n = 139$);
- › gabapentine *po* 300 mg *die* pendant 1 jour, suivie de 300 mg *po bid* pendant 1 jour, puis de 300 mg *po tid* pendant 7 semaines et 5 jours ($n = 144$);
- › placebo *po die* pendant 1 jour, suivie d'un placebo *po bid* pendant 1 jour, puis d'un placebo *po tid* pendant 7 semaines et 5 jours ($n = 137$).

Une semaine avant le début du traitement et aux semaines quatre et huit, les patientes devaient remplir un journal personnel dans lequel elles rapportaient la fréquence et la sévérité de leurs bouffées de chaleur. Au moment de la randomisation, 298 femmes prenaient du tamoxifène, 38 avaient reçu une chimiothérapie et 32 avaient reçu une radiothérapie. Les deux groupes de patientes étaient bien balancés en regard des caractéristiques démographiques et cliniques considérées. Les femmes incluses rapportaient à la base en moyenne entre 8,5 et 8,8 bouffées de chaleur par jour.

À la semaine 4, les données de 88 % des patientes étaient disponibles. Une réduction statistiquement significative de la fréquence, de la durée et de la sévérité des bouffées de chaleur à quatre semaines, de même que de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur à huit semaines a été observée autant chez les patientes prenant la dose de 300 mg de gabapentine que chez celles prenant la dose de 900 mg comparativement aux valeurs de base (Tableau 9). La valeur de l'effet estimé du traitement¹¹ sur la fréquence et le score des bouffées de chaleur a été statistiquement significative seulement pour la dose de 900 mg de gabapentine (Tableau 10).

À la semaine 4, les patientes traitées avec la gabapentine ont rapporté une plus grande amélioration de l'appétit ($p = 0,012$) et une réduction plus importante de la douleur ($p = 0,039$) comparativement à celles traitées avec le placebo. À la semaine 8, aucune différence au niveau de la toxicité n'a été observée entre les groupes.

¹¹ L'effet estimé correspond à la différence globale entre les changements de score observés avec la gabapentine et ceux avec le placebo aux semaines 4 et 8.

Tableau 9. Sommaire des principaux résultats de l'étude de Pandya *et al.* [42].

Mesures des bouffées de chaleur	Variation (%) à la semaine 4				Variation (%) à la semaine 8			
	Placebo (n = 119)	300 mg (n = 123)	900 mg (n = 129)	Valeur p [†]	Placebo (n = 113)	300 mg (n = 114)	900 mg (n = 120)	Valeur p [†]
Fréquence	- 18 %	- 28 %	- 41 %	0,0002	- 15 %	- 30 %	- 44 %	0,0006
Durée	+9 %*	- 19 %	- 22 %	0,009	+1 %*	- 12 %	- 9 %	0,589
Sévérité	- 21 %	- 33 %	- 49 %	0,0001	- 15 %	- 31 %	- 46 %	0,007

*le signe + signifie qu'une augmentation est constatée au lieu d'une réduction; [†]Test ANCOVA de l'effet global du traitement ajusté selon les valeurs de base.

Tableau 10. Effets estimés des deux doses de gabapentine sur la réduction de la fréquence et du score des bouffées de chaleur [42].

Gabapentine	Fréquence			Score		
	Effet estimé	IC 95 %	Valeur p	Effet estimé	IC 95 %	Valeur p
Dose de 300 mg/jour	- 0,80	- 1,70 à + 0,10	0,08	- 1,79	- 4,38 à + 0,80	0,18
Dose de 900 mg/jour	- 2,10	- 2,95 à - 1,23	< 0,0001	- 4,88	- 7,23 à - 2,53	< 0,0001

4.1.2.3. Prégabaline (Lyrica^{MD})

Loprinzi *et al.* ont publié en 2010 les résultats d'une étude randomisée de phase III multicentrique et à double insu dont l'objectif principal était d'évaluer le score des bouffées de chaleur à la suite d'un traitement de prégabaline (données probantes de niveau I) [43]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité, les modifications de l'humeur (questionnaire POMS), l'interférence du symptôme dans les activités quotidiennes (questionnaire HFRDIS) et la satisfaction des patientes face à leur traitement.

Les patientes devaient désirer une intervention pharmacologique, ne pas avoir d'insuffisance rénale et ne pas être enceintes. L'utilisation de la vitamine E, de suppléments de soya ou d'antidépresseurs était permise si ceux-ci étaient pris à des doses stables tout au long de l'étude.

Entre juin et août 2008, un total de 207 femmes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › prégabaline *po* 50 mg *die* pendant 1 semaine, suivie de 50 mg *po bid* pendant 1 semaine, puis de 75 mg *po bid* pendant 4 semaines (n = 69);
- › prégabaline *po* 50 mg *die* pendant 1 semaine, suivie de 50 mg *po bid* pendant 1 semaine, puis de 75 mg *po bid* pendant 1 semaine, puis de 150 mg *po bid* pendant 3 semaines (n = 69);
- › placebo *po die* pendant 1 semaine, suivi d'un placebo *po bid* pendant 5 semaines (n = 69).

Une semaine avant le début du traitement, toutes les patientes ont inscrit dans un journal personnel la fréquence et la sévérité de leurs bouffées de chaleur et ont complété un questionnaire sur leurs symptômes. Au total, 82 patientes (40 %) avaient un diagnostic de cancer du sein. Une prise concomitante de tamoxifène, de raloxifène ou d'inhibiteurs de l'aromatase a été rapportée pour 71 patientes.

À la sixième semaine de traitement, les données de 163 patientes étaient disponibles. Des réductions statistiquement significativement de la fréquence et du score des bouffées de chaleur ont été observées chez les patientes traitées avec la prégabaline comparativement à celles ayant reçu le placebo (Tableau 11).

Tableau 11. Sommaire des principaux résultats de l'étude de Loprinzi *et al.* [43].

Mesure des bouffées de chaleur	Placebo	Prégabaline 150 mg/jour (valeur p contre placebo)	Prégabaline 300 mg/jour (valeur p contre placebo)
Variation de la fréquence	- 36,3 %	- 58,5 % (p = 0,007)	- 61,1 % (p = 0,007)
Variation du score	- 50,1 %	- 64,9 % (p = 0,009)	- 71,0 % (p = 0,007)

Une augmentation statistiquement significative des étourdissements ($p = 0,04$) et des troubles de la concentration ($p = 0,02$) a été observée chez les patientes traitées avec la dose de 150 mg de prégabaline, alors qu'une augmentation statistiquement significative des étourdissements ($p \leq 0,0006$), des troubles cognitifs ($p = 0,01$), de la prise de poids ($p = 0,002$), de la somnolence ($p = 0,049$), des problèmes de coordination ($p = 0,008$), des troubles de concentration ($p = 0,006$) et des troubles de vision ($p = 0,005$) a été constatée chez les femmes traitées avec la dose de 300 mg. Le taux d'abandon de l'étude a été similaire dans tous les groupes.

Aucune différence de qualité de vie n'a été observée entre les patientes traitées avec la prégabaline et celles ayant reçu le placebo. Par contre, une amélioration statistiquement significative du score de la sous-échelle d'hostilité et de rage du questionnaire POMS a été notée chez les patientes traitées avec les doses de 150 mg ($p = 0,006$) et de 300 mg ($p = 0,002$) de prégabaline.

À la sixième semaine de traitement, une diminution de l'interférence des bouffées de chaleur avec les activités quotidiennes a été remarquée chez les patientes traitées avec la prégabaline. Plus spécifiquement, une amélioration statistiquement significative de l'humeur ($p = 0,01$) et des relations avec autrui ($p = 0,04$) a été observée chez les patientes traitées avec la dose de 150 mg de prégabaline, alors qu'une amélioration des relations sociales ($p = 0,05$), du sommeil ($p = 0,001$), de l'humeur ($p = 0,01$), de la joie de vivre ($p = 0,05$) et de la qualité de vie générale ($p = 0,02$) a été constatée chez celles traitées avec la dose de 300 mg.

La satisfaction des patientes en regard du traitement reçu a été évaluée à la fin de l'étude. Les patientes traitées avec la prégabaline ont été plus satisfaites du contrôle de leurs bouffées de chaleur que celles qui ont reçu le placebo (groupe 150 mg : 69 % contre 33 %; $p < 0,0001$ et groupe 300 mg : 74 % contre 33 %; $p = 0,0001$).

4.1.2.4. Méta-analyses

Loprinzi *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une méta-analyse ayant comme objectif d'évaluer l'effet d'antidépresseurs et de la gabapentine sur la réduction des bouffées de chaleur (données probantes de niveau I) [55]. Dans cette méta-analyse, douze études ont été incluses, parmi lesquelles trois portaient sur la gabapentine [42, 84, 94]). Une seule de ces trois études a inclus des patientes présentant un antécédent de cancer du sein [42]. Aucune distinction n'a été faite entre les femmes qui étaient atteintes d'un cancer du sein et celles qui ne l'étaient pas. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que, comparativement au placebo, qui induirait une réduction du score des bouffées de chaleur

estimée à 24 %, la gabapentine permet une réduction supplémentaire du score des bouffées de chaleur de l'ordre de 35 % à 38 %.

Toulis *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une méta-analyse ayant comme objectif principal d'évaluer l'efficacité et la toxicité de la gabapentine pour le traitement des bouffées de chaleur (données probantes de niveau I) [44]. La revue systématique a permis de répertorier sept études [41, 42, 84, 94-97], dont quatre ont été incluses dans la méta-analyse [42, 84, 94, 95]. Une seule de ces quatre études a inclus une population de patientes présentant un antécédent de cancer du sein [42]. Aucune distinction n'a été faite entre les femmes qui étaient atteintes d'un cancer du sein et celles qui ne l'étaient pas. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que les patientes traitées avec la gabapentine ont rapporté une réduction statistiquement significative de la fréquence (différence de moyenne pondérée, $DMP^{12} = 23,72$ [IC 95 % : 16,46 - 30,97]; $p < 0,001$) et du score ($DMP = 27,26$ [IC 95 % : 21,24 - 33,29]; $p < 0,001$) des bouffées de chaleur. Ces patientes avaient également un plus grand risque de présenter des étourdissements (risque relatif (RR) = 6,94 [IC 95 % : 3,19 - 15,13]; $p < 0,001$) et de la fatigue ou de la somnolence (RR = 4,78 [IC 95 % : 2,23 - 10,25]; $p < 0,001$).

Nelson *et al.* ont publié en 2006 une méta-analyse ayant comme objectifs d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables de divers traitements non hormonaux utilisés pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées (données probantes de niveau I) [56]. Un total de 24 études randomisées a été inclus [28, 32, 33, 38, 42, 49, 75, 78-93]. De ce nombre, quatre concernaient la clonidine [38, 83, 91, 92] et deux concernaient la gabapentine [42, 84]. Deux des études sur la clonidine ont inclus des femmes présentant un antécédent de cancer du sein [38, 83]. Spécifiquement pour ces deux études, les résultats de la méta-analyse ont rapporté une diminution statistiquement significative de la fréquence des bouffées de chaleur à la suite du traitement ($DMP = -1,00$ [IC 95 % : -1,51 à -0,49]). Les deux études ayant évalué l'efficacité de la gabapentine ont inclus des femmes présentant un antécédent de cancer du sein. Les résultats de la méta-analyse ont montré que l'utilisation de la gabapentine entraîne une diminution statistiquement significative des bouffées de chaleur comparativement aux valeurs initiales ($DMP = -2,05$ [IC 95 % : -2,80 à -1,30]; valeur p non disponible).

¹² La différence de moyenne pondérée (DMP) représente la différence entre la moyenne pondérée après le traitement et celle avant le traitement.

Tableau 12. Sommaire des principaux résultats - antihypertenseurs et anticonvulsivants.

Études	Traitement	n	Durée	Variations des bouffées de chaleur				Effets indésirables
				Fréquence (%)	Valeur p*	Score (%)	Valeurs p*	
Comparaison clonidine - placebo								
Pandya <i>et al.</i> 2000 [38]	Clonidine 0,1 mg	99	8 sem.	- 37 %	0,006	- 50 %	0,006	Troubles du sommeil
	Placebo (c)	99		- 17 %		- 26 %		----
Comparaisons gabapentine – autres médicaments (venlafaxine, vitamine E ou placebo)								
Bordeleau <i>et al.</i> 2010 [39] (<i>crossover</i>)	Gabapentine 900 mg	34	28 jours	----	----	- 66 % (global pour les deux médicaments)	----	Étourdissements, augmentation de l'appétit
	Venlafaxine 75 mg (c)	32		----				Nausées, perte d'appétit, constipation, difficulté à atteindre l'orgasme
Biglia <i>et al.</i> 2009 [40]	Gabapentine 900 mg	60	12 sem.	- 57 %	----	- 67 %	----	Somnolence, étourdissements, sécheresse buccale, nervosité, gain de poids
	Vitamine E 800 IU (c)	55		- 10 %		- 7 %		----
Loprinzi <i>et al.</i> 2007 [41]	Gabapentine 900 mg	55	28 jours	- 49 %	0,61	- 60 %	0,37	Étourdissements, nervosité, augmentation de l'humeur négative
	Antidépresseurs + Gabapentine 900 mg (c)	58		- 54 %		- 56 %		----
Pandya <i>et al.</i> 2005 [42]	Gabapentine 300 mg	139	8 sem.	- 28 %	0,0002	----	----	Changements au niveau de l'appétit, douleur
	Gabapentine 900 mg	144		- 41 %		----		
	Placebo (c)	137		- 18 %		----		----
Comparaison prégabaline - placebo								
Loprinzi <i>et al.</i> 2010 [43]	Prégabaline 150 mg	69	6 sem.	- 59 %	0,007	- 65 %	0,009	Étourdissements, troubles de concentration
	Prégabaline 300 mg	69		- 61 %	0,007	- 71 %	0,007	Étourdissements, troubles cognitifs, gain de poids, somnolence, problèmes de coordination, troubles de concentration, troubles de vision
	Placebo (c)	69		- 36 %	----	- 50 %	----	----

*valeur p de la comparaison entre le traitement étudié et le comparateur.

c : comparateur; mg : milligramme; n : nombre de patients; sem. : semaine; U : unité.

4.1.3. Produits de santé naturels

Dans cette section, les études sont présentées en fonction du produit de santé naturel étudié. De façon générale, la plupart des patientes incluses dans les études sélectionnées avaient reçu un diagnostic de cancer du sein non métastatique et rapportaient un minimum de quatorze bouffées de chaleur incommodes par semaine. Généralement, tout traitement concomitant pour le cancer du sein ou le contrôle des bouffées de chaleur était proscrit. Cependant, une thérapie concomitante avec du tamoxifène, des inhibiteurs de l'aromatase ou des analogues de la gonadolibérine (LHRH) était tolérée si celle-ci avait été initiée avant le début de l'étude et qu'il était planifié de la poursuivre pendant l'étude. Un résumé comparatif des études sélectionnées est présenté au Tableau 14.

4.1.3.1. Phytoestrogènes

Pruthi *et al.* ont publié en 2011 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la fréquence et le score des bouffées de chaleur suivant la prise de graines de lin (données probantes de niveau II) [45]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'interférence des bouffées de chaleur dans les activités quotidiennes (questionnaire HFRDIS), l'humeur (questionnaire POMS), la qualité de vie (questionnaire MENQOL), l'impression globale de bénéfice et les événements indésirables.

Les patientes devaient être âgées de 18 ans et plus, être ménopausées, ne pas souhaiter recevoir de thérapie à base d'œstrogènes, ne pas avoir d'allergie à la graine de lin et ne pas avoir de problèmes gastro-intestinaux ou de diabète incontrôlé.

Entre octobre et décembre 2009, 188 patientes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › une barre par jour contenant 7,5 g de graines de lin pendant 6 semaines (n = 94);
- › une barre placebo par jour pendant 6 semaines (n = 94).

Les niveaux de base de tous les paramètres ont été évalués une semaine avant le début du traitement. Dix patientes ont été exclues de l'étude à ce moment (sept ont annulé leur participation et trois n'étaient pas admissibles), portant le nombre de patientes à l'étude à 178. Au total, 91 patientes (51 %) avaient un antécédent de cancer du sein, 73 patientes (41 %) prenaient une thérapie à base d'anti-œstrogènes et 40 patientes (22 %) prenaient un traitement contre la dépression (ISRS, 65 %).

Les données de 146 patientes étaient disponibles après six semaines de traitement. Aucune différence n'a été observée entre la graine de lin et le placebo concernant la réduction de la fréquence (29 % contre 25 %; $p = 0,90$) et du score (4,9 points contre 3,5 points; $p = 0,29$) des bouffées de chaleur. Un peu plus du tiers des patientes de chaque groupe ont présenté une réduction de 50 % du score des bouffées de chaleur (n = 53). Aucune différence concernant l'adhésion au traitement n'a été observée.

Une plus grande proportion de patientes du groupe placebo ont eu un prurit de grade 1 comparativement à celles prenant les graines de lin (8 % contre 1 %; $p = 0,04$). Aucune différence n'a été observée entre les groupes au niveau de l'humeur ou de la qualité de vie des patientes. De même, aucune différence n'a été observée au niveau de l'interférence des bouffées de chaleur sur les activités quotidiennes, à l'exception des loisirs où une diminution de l'interférence a été observée chez les patientes prenant les graines de lin ($p = 0,03$). Globalement, 33 % des patientes des deux groupes ont rapporté une amélioration de leurs symptômes à la suite du traitement.

MacGregor et al. ont publié en 2005 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30) et le contrôle des bouffées de chaleur chez des patientes survivantes d'un cancer du sein bénéficiant d'un traitement à base de comprimés de soya (données probantes de niveau II) [46]. L'objectif secondaire était la toxicité.

Les patientes devaient être âgées de 18 ans et plus, présenter des symptômes de ménopause (bouffées de chaleur et sueurs) correspondant à un score d'évaluation supérieur à 1 sur une grille d'évaluation des symptômes de la ménopause¹³, ne pas prendre de produits de soya, ne pas présenter de maladie autre que leur cancer et être aptes à donner un consentement éclairé. Toute médication concomitante ou adjuvante reliée au diagnostic de cancer du sein était permise.

Entre 1999 et 2002, 72 patientes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › 2 comprimés de soya (17,5 mg isoflavones/comprimé) *po bid* pendant 12 semaines (n = 36);
- › 2 comprimés placebo *po bid* pendant 12 semaines (n = 36).

Au total, 56 patientes prenaient du tamoxifène, 9 patientes présentaient une suppression de leur fonction ovarienne, 44 patientes recevaient une chimiothérapie adjuvante et 25 patientes avaient reçu antérieurement une hormonothérapie de substitution. De plus, 28 patientes (14 dans chaque groupe) ont été exclues en cours d'étude; certaines ont été perdues de vue et d'autres se sont retirées de l'étude. Les résultats ont été analysés selon le principe en intention de traiter.

Aucune différence n'a été observée entre le traitement avec les capsules de soya et le placebo au niveau des symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur et sueurs) ($p = 0,806$) et de la qualité de vie ($p = 0,84$). Aucune toxicité spécifique n'a été observée chez les patientes traitées avec les capsules de soya. La plupart des effets indésirables rapportés ont été légers et ont inclus majoritairement des effets gastro-intestinaux (constipation, flatulences, nausées) et des maux de tête.

Nikander et al. ont publié en 2003 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité des phytoestrogènes dans le traitement des symptômes vasomoteurs (index de Kupperman, questionnaire M-VAS, index des bouffées de chaleur) et la qualité de vie (index d'habileté au travail) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [47]. Les concentrations sanguines de différentes hormones sexuelles ont aussi été évaluées.

Les patientes devaient être ménopausées, avoir un niveau sanguin d'hormone folliculo-stimulante (FSH) ≥ 30 U/l, ne pas utiliser d'hormonothérapie (incluant le tamoxifène), de produits de santé naturels à effet œstrogénique ou de médicaments affectant les symptômes de la ménopause, le métabolisme ou l'absorption des phytoestrogènes, et ne pas avoir d'antécédent d'événement thromboembolique ou hépatique.

Entre septembre 1999 et octobre 2000, 64 femmes ont été évaluées pour leur admissibilité à l'étude. De ce nombre, 62 ont été sélectionnées et aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › traitement A : 3 comprimés de 19 mg de phytoestrogènes (isoflavones de soya, glycétine, génisteine, daidzein) *po bid* pendant 3 mois (114 mg), suivis d'une période d'élimination de 2 mois, puis de la prise de 3 comprimés placebo *po bid* pendant 3 mois (n = 32);

¹³ Le score de symptômes à la ménopause est basé sur quatre questions précises concernant les sueurs nocturnes, les bouffées de chaleur, la qualité du sommeil et l'interférence de ces symptômes sur les activités quotidiennes. Chaque question est évaluée sur une échelle de 4 points. Plus le pointage est élevé, plus le symptôme est présent et inconfortable.

- › traitement B : 3 comprimés placebo *po bid* pendant 3 mois, suivis d'une période d'élimination de 2 mois, puis de la prise de 3 comprimés de 19 mg de phytoestrogènes *po bid* pendant 3 mois (n = 30).

Six femmes se sont retirées de l'étude au cours de la première période de traitement, diminuant le nombre de patientes incluses dans les analyses à 56 (n = 28 dans chaque groupe).

Au début de l'étude, l'index de Kupperman était similaire entre les deux groupes (A : 27,0 et B : 27,5). Une réduction statistiquement significative de l'index de Kupperman a été démontrée au cours de la première période des deux traitements comparativement aux valeurs de base (phytoestrogènes : p = 0,002 et placebo : p = 0,001). Aucune différence n'a été observée entre les traitements A et B au niveau de la réduction de l'index de Kupperman global (15,5 % contre 14,7 %; p = 0,992), ni de ses composantes individuelles, ni au niveau du questionnaire M-VAS (p = 0,851) et de l'index des bouffées de chaleur (p = 0,470). Comparativement au placebo, le traitement avec les phytoestrogènes n'a eu aucun effet sur les divers éléments de qualité de vie mesurés : l'aptitude au travail (p = 0,261), la dépression (p = 0,663), l'anxiété (p = 0,370) et la confiance en soi (p = 0,619). L'utilisation des phytoestrogènes et du placebo n'a eu aucun impact significatif sur les concentrations sanguines de diverses hormones sexuelles (hormone folliculostimulante, hormone lutéinisante, œstradiol et globuline liant les hormones sexuelles (SHBG); valeurs p variant de 0,261 à 0,851).

Van Patten et al. ont publié en 2002 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer le score des bouffées de chaleur suivant l'ingestion d'un breuvage de soya chez des femmes présentant un antécédent de cancer du sein (données probantes de niveau II) [48]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'adhésion au traitement (taux de consommation et acceptabilité), la fréquence des effets indésirables, la concentration sérique d'isoflavones et les réponses au questionnaire de sortie de l'étude.

Les patientes devaient être ménopausées, ne pas avoir utilisé d'hormonothérapie de substitution depuis au moins quatre mois, souffrir de dix bouffées de chaleur incommodes ou plus par semaine, ne pas présenter de facteurs pouvant influencer le métabolisme des œstrogènes ou des phytoestrogènes (tabagisme, prise d'antibiotiques, maladie inflammatoire de l'intestin, dysfonction hépatique, récurrence du cancer du sein), ne pas avoir d'allergie au soya et ne pas avoir consommé régulièrement de produits du soya.

Entre août 1998 et février 2000, 659 femmes ont été évaluées pour leur admissibilité. De ce nombre, 157 patientes ont été sélectionnées et aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › breuvage de soya : 250 ml (45 mg isoflavones) *bid* pendant 12 semaines (n = 78);
- › breuvage placebo (riz) : 250 ml *bid* pendant 12 semaines (n = 79).

Un total de 34 patientes ont été exclues à la suite de la randomisation (9 étaient non éligibles et 25 ont retiré leur consentement), portant le nombre de patientes à 59 dans le groupe isoflavones et à 64 dans le groupe placebo. Au total, 47 patientes avaient bénéficié d'une hormonothérapie de substitution antérieurement. L'utilisation de traitements complémentaires (vitamine E, huile d'onagre, actée à grappe noire, trèfle rouge, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, crèmes à base d'igname sauvage) en cours d'étude a été rapportée par un certain nombre de femmes.

Les deux traitements ont entraîné une diminution du score des bouffées de chaleur tout au long de la journée comparativement aux valeurs de base observées au moment de la randomisation (isoflavones : -30 % et placebo : -40 %). Aucune différence n'a toutefois été observée entre les deux groupes.

Davantage de problèmes gastro-intestinaux (ballonnement, flatulences, constipation, gastrite, diarrhée, nausées, vomissements et reflux gastrique) ont été observés chez les femmes assignées au breuvage de soya; ces derniers ont été souvent la cause de l'abandon de l'étude. Un gain de poids de plus de 5 % a été observé chez cinq patientes du groupe isoflavones et chez quatre du groupe placebo. À la fin de l'étude, une réduction de la fréquence des bouffées de chaleur a été rapportée par 54 % des patientes assignées au breuvage de soya et 58 % de celles assignées au placebo, et une réduction du score des bouffées de chaleur, par 50 % et 56 % de ces patientes, respectivement. Le taux d'acceptabilité du traitement a été similaire dans les deux groupes (1,9/5 et 2/5). À la fin de l'étude, environ 50 % des patientes ont été en mesure de déterminer la nature de leur traitement (soya ou placebo).

Après six semaines de traitement, la concentration sanguine moyenne d'isoflavones a été évaluée. Une augmentation significative de genistéine a été observée chez les patientes ayant consommé la boisson de soya comparativement à celles assignées au placebo ($p = 0,02$).

Quella *et al.* ont publié en 2000 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la fréquence et le score quotidiens des bouffées de chaleur à la suite d'un traitement à base de phytoestrogènes chez des femmes présentant un antécédent de cancer du sein (données probantes de niveau II) [49]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité et la préférence des patientes.

Les patientes devaient avoir une espérance de vie d'au moins six mois et un statut de performance de l'ECOG de 0 ou 1.

Entre mars et mai 1998, 182 patientes ont été évaluées pour leur admissibilité à l'étude. De ce nombre, 175 ont été recrutées et aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › traitement A : comprimé de soya (50 mg phytoestrogènes) *po tid* pendant 4 semaines suivi d'un comprimé placebo *po tid* pendant 4 semaines ($n = 87$);
- › traitement B : comprimé placebo *po tid* pendant 4 semaines suivi d'un comprimé de soya (50 mg phytoestrogènes) *po tid* pendant 4 semaines ($n = 88$).

Les patientes ont documenté quotidiennement leurs bouffées de chaleur et les effets indésirables ressentis. Au total, 136 patientes bénéficiaient d'un traitement avec le tamoxifène.

Aucune différence n'a été démontrée au niveau de la diminution du score des bouffées de chaleur entre les deux groupes (Tableau 13). Par contre, davantage de patientes assignées au placebo ont rapporté que la fréquence des bouffées de chaleur avait diminué de moitié à la suite du traitement comparativement à celles assignées aux comprimés de soya (36 % contre 24 %; $p = 0,01$). L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulences) était similaire dans les deux groupes. La préférence en regard des divers traitements était partagée : 33 % des patientes ont préféré le soya, 37 % ont préféré le placebo et 31 % ont été indécises.

Tableau 13. Sommaire des principaux résultats de l'étude de Quella *et al.* [49].

Diminution relative du score des bouffées de chaleur	Phytoestrogènes (% patientes)	Placebo (% patientes)	Valeurs p (phytoestrogènes contre placebo)
Diminution entre 0 % et 25 %	44 %	40 %	0,78
Diminution entre 26 % et 50 %	21 %	22 %	0,78
Diminution entre 51 % et 100 %	35 %	38 %	0,78

4.1.3.2. Actée à grappes noires

Pockaj *et al.* ont publié en 2006 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer le score des bouffées de chaleur à la suite d'un traitement à base d'actée à grappes noires (données probantes de niveau II) [50]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité, la qualité de vie et la préférence des patientes.

Les patientes devaient consentir au traitement, ne pas avoir consommé d'actée à grappes noires et ne pas avoir pris d'antidépresseurs au cours des deux dernières semaines. La prise de vitamine E ou de suppléments de soya était tolérée si le traitement était poursuivi à la même dose tout au long de l'étude.

Entre octobre 2003 et mars 2004, 132 femmes ont satisfait aux critères d'inclusion. Une patiente a retiré son consentement avant le début du traitement, de sorte que 131 patientes ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › traitement A : 1 capsule contenant l'équivalent de 20 mg d'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*, extraits de rhizomes, standardisé à 1 mg triterpènes (27-déoxyactéine)) *po bid* pendant 4 semaines suivi de 1 capsule placebo *po bid* pendant 4 semaines (n = 66);
- › traitement B : 1 capsule placebo *po bid* pendant 4 semaines suivi de 1 capsule contenant l'équivalent de 20 mg d'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*, extraits de rhizomes) *po bid* pendant 4 semaines (n = 65).

Une semaine avant le début du traitement, les patientes devaient consigner chaque jour le nombre et l'intensité des bouffées de chaleur dans un journal personnel. Seize patientes (incluant celle qui s'était retirée de l'étude) n'ont pas fourni de données relatives à leurs symptômes. Au total, 64 % des patientes avaient un diagnostic de cancer du sein et 44 % bénéficiaient d'un traitement avec du tamoxifène, du raloxifène ou des inhibiteurs de l'aromatase.

Les deux traitements ont entraîné une diminution du score des bouffées de chaleur au cours des deux premières semaines, qui a été suivie d'une stabilisation pour le reste de la durée de l'étude. Les patientes traitées avec l'actée à grappes noires ont rapporté une moins grande diminution moyenne du score des bouffées de chaleur que celles traitées avec le placebo (15 % contre 31 %; p = 0,10). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes lorsque l'efficacité a été évaluée selon l'échelle *Greene Climacterics* (p ≥ 0,18). L'analyse du *crossover* à la cinquième semaine de l'étude n'a pas démontré de bénéfice associé à l'administration de l'actée à grappes noires (p = 0,98).

Aucune différence concernant la toxicité et la qualité de vie n'a été observée entre les groupes. Globalement, les patientes n'ont pas démontré de préférence en regard d'un traitement en particulier; 32 % ont préféré l'actée à grappes noires, 37 % ont préféré le placebo et 31 % n'ont eu aucune préférence.

Jacobson et al. ont publié en 2001 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur à la suite d'un traitement avec l'actée à grappes noires chez des survivantes d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [51]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité, les taux d'hormones sanguins (FSH et LH) et l'adhésion au traitement.

Les patientes devaient être âgées de 18 ans et plus, ne pas avoir utilisé d'hormonothérapie de substitution, ne pas être enceintes et ne pas présenter de problèmes psychiatriques.

Un total de 85 patientes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › un comprimé contenant l'équivalent de 20 mg d'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*, extraits de rhizomes) *po bid* pendant 2 mois (n = 42)¹⁴;
- › un comprimé placebo *po bid* pendant 2 mois (n = 43).

Au total, 59 patientes bénéficiaient d'un traitement avec le tamoxifène. Les données de 69 patientes étaient disponibles à la fin de l'étude. Les analyses ont été effectuées selon le principe en intention de traiter.

Après deux mois de traitement, la fréquence des bouffées de chaleur a diminué d'environ 27 % chez toutes les patientes comparativement aux valeurs initiales. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes (p = 0,86), de même que chez les patientes prenant du tamoxifène (p = 0,44). L'intensité des bouffées de chaleur a diminué chez toutes les patientes durant le premier mois de traitement. Cependant, aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes.

Les patientes des deux groupes ont rapporté une amélioration des symptômes de la ménopause¹⁵. Les patientes traitées avec l'actée à grappes noires ont rapporté une plus grande diminution de la sudation comparativement à celles ayant reçu le placebo (p = 0,04). Un total de trois événements indésirables sérieux ont été constatés pendant l'étude (recours à une hystérectomie, récurrence du cancer du sein, recours à une appendicectomie), dont deux sont survenus dans le groupe prenant l'actée à grappes noires. De la constipation, de l'arythmie, un gain de poids, de l'hyperplasie endométriale, le recours à une dilatation et un curetage, des crampes, des indigestions et des saignements vaginaux ont aussi été observés chez les patientes traitées avec l'actée à grappes noires.

Dans tous les groupes de patientes (traitement, placebo, avec ou sans tamoxifène), aucun changement des taux de FSH et de LH n'a été observé à la suite du traitement.

4.1.3.2.1 Actée à grappes noires en combinaison avec le tamoxifène

Hernandez-Munoz et Pluchino ont publié en 2003 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur suivant un traitement d'actée à grappes noires (CR BNO 1055) combiné ou non avec le tamoxifène chez des survivantes d'un cancer du sein (données probantes de niveau II) [52]. L'objectif secondaire était d'évaluer la toxicité.

¹⁴ Selon l'information obtenue d'une communication personnelle avec les auteurs de cette publication (Dre Judith S. Jacobson) entre le 26 et le 29 novembre 2010, les patientes ont pris un produit nommé Remifemin selon les recommandations du manufacturier.

¹⁵ Palpitation cardiaque, sudation excessive, mauvaise qualité du sommeil, dépression, irritabilité et nervosité.

Les patientes devaient être âgées de 35 ans et plus, être considérées comme pré-ménopausées, avoir une tumeur positive pour les récepteurs de l'œstrogène, ne pas avoir d'antécédent d'un autre cancer et ne pas avoir de maladie chronique.

Entre mai 1999 et décembre 2001, 150 patientes ont été recrutées. De ce nombre, 14 se sont retirées de l'étude, de sorte que 136 patientes ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › un comprimé de 20 mg d'actée à grappes noires *po bid* donné en concomitance avec le tamoxifène 20 mg *po die* pendant 60 jours (n = 90);
- › tamoxifène 20 mg *po die* pendant 60 jours (n = 46).

L'étude a duré douze mois. Les investigateurs ont demandé aux patientes de noter le nombre et l'intensité des bouffées de chaleur ainsi que les effets indésirables qu'elles ont ressentis tout au long de l'étude. À cet égard, un contrôle a été effectué tous les deux mois. Six mois après le début de l'étude, plusieurs femmes assignées au groupe tamoxifène seul ont pris une thérapie sous ordonnance pour le traitement des bouffées de chaleur. Aucune différence au niveau de la fréquence des bouffées de chaleur n'a été observée avec le tamoxifène seul (diminution de 5 à 9 %; $p = 0,71$). Au total, 46,7 % des patientes traitées avec l'actée à grappes noires n'ont rapporté aucune bouffée de chaleur à la suite du traitement. Des bouffées de chaleur sévères ont été rapportées chez 24,4 % des patientes traitées avec l'actée à grappes noires et chez 73,9 % des patientes traitées avec le tamoxifène seul ($p < 0,01$).

Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté par les patientes. Cependant, onze effets indésirables mineurs¹⁶ (sept chez les patientes traitées avec le tamoxifène seul et quatre chez celles traitées avec la combinaison actée à grappes noires et tamoxifène) ont été rapportés.

4.1.3.3. Millepertuis

Al-Akoum et al. ont publié en 2009 les résultats d'une étude randomisée de phase III dont l'objectif principal était d'évaluer la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur suivant l'utilisation du millepertuis chez des femmes ménopausées (données probantes de niveau II) [53]. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la toxicité, la qualité de vie (questionnaire MENQOL) et la qualité du sommeil (questionnaire *15-items Multi-dimensional Fatigue Inventory* et échelle *Sleep Problem Scale*).

Les patientes devaient être âgées de 40 à 65 ans, avoir un taux sérique de FSH de plus de 40 mU/jour, n'avoir eu aucune menstruation pendant au moins six mois durant la dernière année, avoir reçu un résultat normal à un test de mammographie depuis au moins deux ans, ne pas avoir utilisé de millepertuis ou des antidépresseurs dans les six mois précédant l'étude, ne pas avoir ingéré des produits de soya ou des phytoestrogènes sur une base régulière, ne pas avoir reçu une hormonothérapie dans les trois mois précédant l'étude et ne pas avoir eu de problème thyroïdien non contrôlé ou psychiatrique.

Entre octobre 2003 et septembre 2005, 106 patientes ont été évaluées. Au total, 47 patientes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été aléatoirement assignées à l'un des traitements suivants :

- › un comprimé de 300 mg millepertuis *po tid* pendant 3 mois (n = 22);
- › un comprimé placebo *po tid* pendant 3 mois (n = 25).

Au total, 26 femmes avaient reçu un diagnostic de cancer du sein et 15 recevaient du tamoxifène. Tous les critères d'évaluation ont été testés trois mois suivant le début de l'étude. Comparativement aux

¹⁶ Les effets indésirables mineurs observés ne sont pas décrits dans la publication.

valeurs de base, une diminution statistiquement significative de la fréquence des bouffées de chaleur a été observée chez les patientes traitées avec le millepertuis ($p = 0,01$) et le placebo ($p = 0,04$); aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes (2,3 contre 1 bouffées de chaleur par jour; $p = 0,11$). Aucune différence entre les deux groupes n'a été observée quant à la réduction de l'intensité des bouffées de chaleur ($p = 0,10$). Cependant, une tendance vers une diminution de la fréquence des bouffées de chaleur de plus de 30 % a été observée chez les patientes traitées avec le millepertuis comparativement à celles ayant reçu le placebo (50 % contre 22,7 %; $p = 0,07$).

Une amélioration statistiquement significative de la qualité de vie a été observée après trois mois chez les patientes traitées avec le millepertuis comparativement au placebo (scores MENSQOL : 2,9 contre 3,7; $p = 0,01$). Plus spécifiquement, une amélioration statistiquement significative des fonctions vasomotrices ($p = 0,03$) et psychosociales ($p = 0,01$) a été observée en faveur du millepertuis. Une diminution statistiquement significative des troubles du sommeil a été constatée chez les patientes traitées avec le millepertuis comparativement aux valeurs initiales ($p = 0,009$). Cette amélioration a été significativement supérieure à celle observée chez les patientes traitées avec le placebo ($p = 0,05$). Aucune différence n'a été rapportée entre les deux groupes concernant la fatigue.

Un total de 29 événements indésirables ont été rapportés, le plus fréquent étant la constipation (millepertuis : $n = 5$ et placebo : $n = 4$). L'incidence de fatigue, de sécheresse buccale et de sudation anormale a été plus élevée chez les patientes prenant le placebo comparativement au millepertuis.

4.1.3.4. Méta-analyses

Howes et al. ont publié en 2006 les résultats d'une méta-analyse ayant comme objectif de déterminer l'efficacité des isoflavones pour la réduction de la fréquence quotidienne des bouffées de chaleur (données probantes de niveau I) [54]. Un total de dix-sept études ont été analysées [48, 80, 82, 85-93, 98-102]. Une seule étude incluait des patientes atteintes d'un cancer du sein [48]. Une réduction moyenne de 29 % de la fréquence des bouffées de chaleur a été observée chez les patientes ayant reçu un placebo. Malgré l'importante hétérogénéité des études ($p = 0,001$), l'utilisation d'isoflavones a été associée à une réduction statistiquement significative de la fréquence des bouffées de chaleur comparativement au niveau de base (ampleur de l'effet = -0,28 [IC 95 % : -0,39 à -0,18]; $p < 0,0001$). Le taux de réduction des bouffées de chaleur a été significativement associé au nombre quotidien de bouffées de chaleur mesuré à la base et à la dose d'isoflavones administrée ($p = 0,001$).

Nelson et al. ont publié en 2006 les résultats d'une méta-analyse ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables de divers traitements non hormonaux utilisés pour les bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées (données probantes de niveau I) [56]. Au total, 24 études randomisées ont été incluses [28, 32, 33, 38, 42, 48, 49, 75, 78-93]. Parmi ces études, 12 ont porté sur les produits de santé naturels, incluant six études portant sur les isoflavones extraites du trèfle rouge [80, 87, 89, 91, 92, 103] et six études portant sur les isoflavones extraites du soya [49, 81, 82, 85, 86, 88]. Une seule de ces études, portant sur les isoflavones extraites du soya, incluait des patientes atteintes d'un cancer du sein [49]. L'utilisation d'isoflavones extraites du soya n'a pas été associée à une diminution significative du nombre de bouffées de chaleur après 4 à 6 semaines de traitement (DMP = -1,15 [IC 95 % : -2,33 à 0,03]). Toutefois, une diminution statistiquement significative des bouffées de chaleur a été démontrée en faveur des isoflavones extraites du soya après 12 à 16 semaines de traitement (DMP = -0,97 [IC 95 % : -1,82 à -0,12]) et après plus de 6 mois de traitement (DMP = -1,22 [IC 95 % : -2,02 à -0,42]).

Tableau 14. Sommaire des principaux résultats - produits de santé naturels.

Étude	Traitement	n	Durée	Variations des bouffées de chaleur				Effets indésirables
				Fréquence	Valeur p*	Score	Valeurs p*	
Comparaisons phytoestrogènes - placebo								
Pruthi <i>et al.</i> 2012 [45]	Graines de lin 7,5 g	94	6 sem.	- 29 %	0,90	- 4,9 U/jour	0,29	Distorsion abdominale, flatulences, nausées (p = ns)
	Placebo (c)	94		- 25 %		- 3,5 U/jour		----
MacGregor <i>et al.</i> 2005 [46]	Isoflavone 70 mg	36	12 sem.	----	0,806 ^a	----	----	Constipation, flatulence, nausées et maux de tête (p ≤ 0,357)
	Placebo (c)	36		----		----		----
Nikander <i>et al.</i> 2003 [47]	Phytoestrogènes 114 mg	32	3 mois	----	0,992 ^b	----	----	----
	Placebo (c)	32		----		----		----
Van Patten <i>et al.</i> 2002 [48]	Isoflavones 90 mg	78	12 sem.	- 30 %	ns	----	----	Gonflement, flatulences, constipation, gastrite, diarrhée, nausées, vomissements, reflux gastrique, gain de poids
	Placebo (c)	79		- 40 %		----		----
Quella <i>et al.</i> 2000 [49]	Phytoestrogènes 150 mg	87	8 sem.	----	----	- 44 % ^c , -21 % ^d , - 35 % ^e	0,78	----
	Placebo (c)	88		----		- 40 % ^c , -22 % ^d , - 35 % ^e		----
Comparaisons actée à grappes noires - placebo								
Pockaj <i>et al.</i> 2006 [50]	Actée à grappes noires 40 mg	66	8 sem.	----	----	- 15 %	0,10	----
	Placebo (c)	65		----		- 31 %		---
Jacobson <i>et al.</i> 2001 [51]	Actée à grappes noires 40 mg	42	2 mois	----	----	- 27 % global	0,86	Constipation, arythmie, gain de poids, hyperplasie endométriale, recours à une dilatation et un curetage, crampes, indigestion, saignements vaginaux
	Placebo (c)	43		----		----		----
Comparaisons tamoxifène en combinaison avec de l'actée à grappes noires – tamoxifène seul								
Hernandez et Pluchino 2003 [52]	Tamoxifène 20 mg + actée à grappes noires 40 mg	90	60 jours	46,7 % ^f	----	----	----	Effets indésirables mineurs observés, mais non rapportés
	Tamoxifène 20 mg (c)	46		----		----		
Comparaison millepertuis - placebo								
Al-Akoum <i>et al.</i> 2009 [53]	Millepertuis 900 mg	22	3 mois	- 2,3 bouffées/jour	0,11	- 3,8 U/jour	0,10	Constipation, sécheresse buccale, sudation anormale
	Placebo (c)	25		- 1 bouffées/jour		- 1,8 U/jour		----

*valeur p de la comparaison entre le traitement étudié et le comparateur.

c : comparateur; mg : milligramme; n : nombre de patients; ns : non statistiquement significatif; sem. : semaine; U : unité.

^a Comparativement au placebo, le traitement avec les isoflavones n'a pas entraîné de différence sur les symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur et sueurs).

^b Une réduction de l'indice de Kuppermann a été observée à la suite de la prise des deux traitements; aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

^c Réduction ≤ 25 % du score des bouffées de chaleur; ^d réduction entre 25 % et 50 % du score des bouffées de chaleur; ^e réduction ≥ 50 % du score des bouffées de chaleur.

^f Pourcentage de patientes n'ayant plus de bouffées de chaleur suivant le traitement.

4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique et des consensus d'experts

4.2.1. Recommandations pour la pratique clinique

4.2.1.1. American Association of Clinical Endocrinologists

L'AACE a publié en 2011 des recommandations de pratique clinique concernant le diagnostic et le traitement de la ménopause [57]. L'AACE recommande :

- › que des médicaments sous ordonnance tels que la clonidine, les antidépresseurs et la gabapentine puissent être considérés pour le traitement des symptômes de la ménopause chez certains types de patientes (recommandation de grade B¹⁷);
- › que les femmes qui présentent une histoire personnelle ou familiale de cancer du sein ne devraient pas utiliser de thérapie à base de soya pour soulager leurs symptômes ménopausiques (recommandation de grade D¹⁸).

4.2.1.2. National Institute for Clinical Excellence

En 2009, NICE a publié un guide portant sur le diagnostic et le traitement du cancer du sein précoce et localement avancé dans lequel des recommandations sur le traitement des symptômes de la ménopause sont mentionnées [58]. Sur la base des meilleures preuves disponibles, les recommandations à l'égard du traitement de ces symptômes sont :

- › qu'une hormonothérapie de substitution (incluant une combinaison d'œstrogène et de progestérone) ne soit pas offerte aux femmes présentant un antécédent de cancer du sein et des symptômes de la ménopause;
- › que la paroxétine ou la fluoxétine puisse être offerte aux femmes atteintes d'un cancer du sein afin de soulager leurs symptômes de la ménopause si celles-ci ne prennent pas de tamoxifène;
- › que la venlafaxine, la clonidine et la gabapentine soient uniquement offertes aux femmes atteintes d'un cancer du sein après qu'elles aient été adéquatement informées des effets indésirables significatifs que ces traitements peuvent engendrer;
- › les phytoestrogènes, les isoflavones, l'actée à grappes noires, la vitamine E et les traitements magnétiques ne sont pas recommandés pour le traitement des symptômes de la ménopause chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

4.2.1.3. Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada

La SOGC a publié en 2009 des recommandations pour la pratique clinique concernant la prise en charge de la ménopause et de l'ostéoporose chez les femmes [59]. Dans ce guide, la SOGC recommande :

- › que les thérapies non hormonales, incluant certains antidépresseurs, la gabapentine, la clonidine et le bellergal, puissent être considérées pour le soulagement des bouffées de chaleur lorsque

¹⁷ Recommandation de grade B : basée sur des évidences comprenant au moins une grande étude clinique, une étude de cohorte ou une méta-analyse bien conçue.

¹⁸ Recommandation de grade D : basée sur des évidences non gradées ou des évidences non concluantes concernant le bénéfice d'un traitement ou des évidences concluantes démontrant un plus grand risque relié à l'utilisation d'un traitement.

l'hormonothérapie de substitution est contre-indiquée ou non désirée (recommandation de niveau 1b¹⁹);

- › que les thérapies complémentaires et alternatives pour le traitement des bouffées de chaleur soient considérées avec prudence, puisqu'un nombre limité de preuves scientifique démontrant l'efficacité et la sécurité de ces thérapies existe (recommandation de niveau 1b).

4.2.1.4. American Society of Clinical Oncology

L'ASCO a publié en 2009 des recommandations concernant la prise en charge des symptômes de la ménopause destinée aux femmes atteintes de cancer [60]. Il est mentionné que des médicaments antidépresseurs (venlafaxine et paroxétine) et antihypertenseurs (clonidine), ainsi que les suppléments de vitamine E peuvent aider à soulager les bouffées de chaleur. Par ailleurs, l'efficacité des suppléments de soya n'a pas été démontrée pour le soulagement de ce symptôme.

4.2.1.5. European Society of Medical Oncology

L'ESMO a publié en 2008 des lignes directrices pour l'évaluation et la prise en charge des symptômes de la ménopause chez les patientes en rémission d'un cancer du sein [61]. Il est mentionné que :

- › l'utilisation de la vitamine E ou les modifications du mode de vie pourraient être appropriées pour les femmes présentant des symptômes de la ménopause légers ou modérés qui ne souhaitent pas utiliser de thérapie pharmacologique;
- › les IRSN/ISRS et la gabapentine sont des options de traitement raisonnables en première intention pour les patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des symptômes de la ménopause modérés ou sévères;
- › la paroxétine et la fluoxétine devraient être évitées pour le traitement des symptômes de la ménopause chez les patientes traitées avec du tamoxifène;
- › les IRSN/ISRS sont contre-indiqués pour le soulagement des symptômes de la ménopause chez les patientes traitées avec des inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou présentant des problèmes psychiatriques tels que les désordres bipolaires et des symptômes maniacodépressifs;
- › la gabapentine semble être une alternative efficace aux IRSN/ISRS;
- › la clonidine pourrait être utile pour le traitement des symptômes légers ou modérés de la ménopause.

4.2.1.6. New Zealand Guidelines Group

Le NZGG a publié en 2004 des recommandations pour la pratique clinique concernant la thérapie hormonale de remplacement [62]. Le NZGG mentionne que :

- › l'utilisation de la tibolone²⁰ est efficace pour soulager les bouffées de chaleur (recommandation de grade A²¹);

¹⁹ Recommandation 1b : basée sur une évidence obtenue d'au moins une étude randomisée bien exécutée.

²⁰ La tibolone n'est pas commercialisée au Canada.

²¹ Recommandation de grade A : basée sur des évidences comprenant au moins une grande étude clinique randomisée ou une méta-analyse bien conçue montrant des résultats consistants.

- › aucune recommandation ne peut être émise concernant l'efficacité des extraits d'actées à grappes noires, des progestogènes de synthèse, de la clonidine, des phytoestrogènes ou de tout autre produit de santé naturel (recommandation de grade 1²²).

4.2.2. Revues systématiques

Rada *et al.* ont publié en 2010 une revue systématique ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité des thérapies non hormonales dans le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes avec un antécédent de cancer du sein [63]. Une revue de la littérature des études randomisées publiées avant 2008 a été effectuée. Seize études ont été répertoriées [27, 28, 32, 33, 35, 38, 42, 104-110]. L'analyse des données montre que l'utilisation d'IRSN/ISRS, de clonidine ou de gabapentine entraîne une réduction statistiquement significative de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur tout en induisant des effets indésirables. Les auteurs ont conclu que, bien que le coût du traitement et la préférence de chaque femme doivent être pris en considération, le bénéfice des IRSN et des ISRS pour le traitement des bouffées de chaleur est prometteur. Malgré un nombre limité de preuves scientifiques, l'utilisation de la clonidine semble apporter des bénéfices significatifs, même si son utilisation induit des effets indésirables importants. Enfin, une dose élevée (900 mg/jour) de gabapentine semble aussi être efficace pour le contrôle des bouffées de chaleur. L'utilisation de la vitamine E et des autres méthodes de médecine complémentaire est associée à peu de bénéfice significatif et n'est pas recommandée pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes présentant un antécédent de cancer du sein.

Carroll *et al.* ont publié en 2009 une revue systématique ayant comme objectif d'évaluer l'utilisation des antidépresseurs dans la prise en charge des bouffées de chaleur [64]. Une revue de la littérature publiée avant le mois de mai 2009 a été effectuée. Tous les types d'études utilisant des antidépresseurs pour le traitement des bouffées de chaleur ont été retenus. Trente études ont été incluses dans cette revue [27, 28, 31-33, 35, 37, 75-79, 111-127]. Cinquante-trois pourcent (53 %) des études ont inclus des patientes présentant un antécédent de cancer du sein. L'analyse des données montre que la venlafaxine et la paroxétine sont les médicaments antidépresseurs les plus efficaces pour réduire la fréquence (venlafaxine : entre 30 % et 58 % et paroxétine : entre 25 % et 27 %) et la sévérité (venlafaxine : entre 37 % et 61 % et paroxétine : entre 29 % et 65 %) des bouffées de chaleur. Les autres types d'antidépresseurs sont recommandés comme traitement de deuxième ou de troisième intention pour les patientes chez qui la venlafaxine ou la paroxétine n'a pas soulagé les symptômes de la ménopause. Les auteurs recommandent de commencer les traitements en utilisant de faibles doses (doses recommandées) d'antidépresseurs et d'attendre de une à deux semaines avant d'augmenter ou de cesser le traitement.

Antoine *et al.* ont publié en 2007 une revue systématique dont l'objectif était d'évaluer si les traitements alternatifs pour le traitement des symptômes de la ménopause ont un effet délétère sur le risque de mortalité et de récurrence chez les patientes en rémission d'un cancer du sein [65]. Une revue de la littérature a permis d'identifier cinq publications pour lesquelles les conséquences du traitement administré ont été étudiées [128-132]. Les études sélectionnées portent sur le tibolone (n = 4) et sur les antihistaminiques et les antidépresseurs (n = 1). Aucune différence n'a été observée entre les patientes des groupes traitements et contrôle concernant le risque de récurrence et la mortalité. Toutefois, les

²² Recommandation de grade 1 : absence d'évidence en quantité et qualité suffisante pour faire une recommandation.

auteurs mentionnent que la faible puissance statistique de ces études ne permettait pas de détecter de différences significatives. Les auteurs recommandent que les patientes soient informées de l'absence de données solides concernant la sécurité de ces traitements.

Walji et al. ont publié en 2007 une revue systématique ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'actée à grappes noires chez les patients cancéreux [66]. Une revue de la littérature publiée avant le mois de mars 2007 a été effectuée. Seules les études précliniques (n = 21) et cliniques (n = 5) portant sur l'utilisation du médicament pour le traitement des bouffées de chaleur ont été incluses [50-52, 133, 134]. Deux études randomisées n'ont montré aucune amélioration des symptômes de la ménopause, tandis qu'une étude randomisée et une étude pilote ont montré que l'actée à grappes noires était efficace pour réduire les bouffées de chaleur. Bien qu'aucune conclusion ne soit émise quant à l'efficacité de l'actée à grappes noires pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, les auteurs mentionnent que son utilisation est sans risque.

Nedrow et al. ont publié en 2006 une revue systématique ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité des thérapies complémentaires et alternatives dans la prise en charge des symptômes de la ménopause [67]. Une revue de la littérature publiée avant le mois de mars 2005 a été effectuée. Seules les études randomisées et les méta-analyses comparant l'efficacité d'une thérapie alternative ou complémentaire à celle d'un placebo ont été retenues. Un total de 70 études ont été incluses (phytoestrogènes/isoflavones : n = 31 [47-49, 81, 82, 85, 86, 88, 90, 98-102, 135-146]; produits de santé naturels : n = 17 [51, 52, 104, 147-160]). Les auteurs concluent que l'efficacité des phytoestrogènes et des isoflavones pour le traitement des symptômes de la ménopause est inconsistante. Bien que certaines études montrent une diminution statistiquement significative des bouffées de chaleur en faveur de ces traitements comparativement à un placebo, la plupart ne montrent aucun bénéfice. Parmi toutes les études sur les autres produits de santé naturels, seule une étude employant l'actée à grappes noires a montré une amélioration statistiquement significative sur les symptômes de la ménopause.

Sicat et Brokaw ont publié en 2004 une revue systématique ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité de différents médicaments (clonidine, venlafaxine, ISRS et gabapentine) pour le traitement des bouffées de chaleur [68]. Une revue de la littérature publiée avant le mois de juillet 2003 a été effectuée. Les études contrôlées ou non ont été retenues. Vingt (20) études ont été incluses (clonidine : n = 10; ISRS : n = 4; venlafaxine : n = 3; gabapentine : n = 3) [28, 33, 38, 78, 83, 84, 96, 111, 118, 126, 127, 161-168]. Tous les médicaments ont démontré une efficacité pour la réduction des bouffées de chaleur. Les résultats des études portant sur la venlafaxine, la paroxétine et la gabapentine suggèrent que ces agents ont une meilleure efficacité quant à la réduction de la fréquence et de la sévérité des bouffées de chaleur comparativement à la clonidine. L'utilisation de la fluoxétine semble moins efficace que la paroxétine. Les auteurs concluent que la clonidine, la venlafaxine, la paroxétine, la fluoxétine et la gabapentine sont efficaces pour réduire les bouffées de chaleur et devraient être considérées pour le traitement des symptômes reliés à la ménopause chez les patientes présentant une contre-indication pour l'hormonothérapie de substitution. Il est mentionné que des études comparatives seront nécessaires pour déterminer si une option est supérieure à une autre et s'il y a des effets additifs lorsqu'on les associe.

Krebs *et al.* ont publié en 2004 une revue systématique ayant comme objectif d'évaluer l'efficacité et la toxicité des phytoestrogènes pour le traitement des symptômes reliés à la ménopause [69]. Une revue de la littérature publiée entre 1966 et 2004 a été effectuée. Les études randomisées étaient éligibles si elles incluaient des femmes en ménopause ou péri-ménopause symptomatiques, comparaient un traitement avec des phytoestrogènes à un placebo ou un traitement contrôle, rapportaient la fréquence ou le score des bouffées de chaleur et avaient une durée de plus de quatre semaines. Un total de 22 études ont été incluses [47-49, 82, 85-92, 98-103, 137, 139, 146, 169]. Seulement trois études incluaient des patientes atteintes d'un cancer du sein. Les preuves scientifiques disponibles suggèrent qu'un traitement avec des phytoestrogènes n'est pas supérieur à un placebo pour le soulagement de la fréquence et de la sévérité des symptômes de la ménopause, bien que les phytoestrogènes soient bien tolérés par les patientes (faible prépondérance d'intolérance gastro-intestinale).

Huntley *et al.* ont publié en 2003 une revue systématique ayant comme objectif d'évaluer le bénéfice des produits de santé naturels pour le traitement des symptômes de la ménopause [70]. Une revue de la littérature des études randomisées publiées avant décembre 2002 a été effectuée. Dix-huit (18) études ont été incluses (actée à grappes noires : n = 4; isoflavones extraites du trèfle rouge : n = 4; kava : n = 3; dong quai : n = 1; huile d'onagre : n = 1; ginseng : n = 1; combinaison de produits : n = 4) [51, 89, 91, 92, 103, 141, 152, 153, 170-179]. Seulement une étude incluait des patientes atteintes d'un cancer du sein. Aucune preuve scientifique démontrant l'efficacité de ces produits pour le soulagement des symptômes de la ménopause n'a été présentée. Les auteurs notent que l'actée à grappes noires et les isoflavones extraites du trèfle rouge semblent être les options thérapeutiques les plus prometteuses. Bien que des données semblent appuyer l'efficacité du kava pour le soulagement des symptômes de la ménopause, ce produit ne peut pas être considéré comme une option thérapeutique valable, puisque des doutes sur sa sécurité ont été soulevés²³. Les preuves disponibles ont été non concluantes pour les autres produits de santé naturels étudiés.

4.2.3. Consensus d'experts

4.2.3.1. National Comprehensive Cancer Network

Le NCCN a publié en 2011 la deuxième version de ses lignes directrices concernant le traitement du cancer du sein [71]. Le NCCN mentionne que :

- › la prise en charge des symptômes chez les femmes traitées avec une thérapie endocrine adjuvante requiert souvent le traitement des bouffées de chaleur et des symptômes de la dépression (recommandation de niveau 2a²⁴);
- › la venlafaxine est un traitement efficace pour réduire les bouffées de chaleur (recommandation de niveau 2a);
- › certains antidépresseurs comme la paroxétine ou la fluoxétine peuvent interférer avec le métabolisme du tamoxifène (recommandation de niveau 2a);

²³ Le kava a été lié à certaines toxicités hépatiques anecdotiques qui lui ont valu d'être retiré de plusieurs marchés, notamment le Canada. Plus tard, il a été rapporté qu'il ne s'agissait pas de toxicités inhérentes au kava, mais plutôt liées à un procédé d'extraction utilisant de l'acétone. Même si le produit induit des effets indésirables similaires à un placebo, son utilisation n'est toujours pas permise au Canada.

²⁴ Recommandation de niveau 2a : basée sur un consensus uniforme du NCCN soutenue par des évidences de faibles niveaux.

- › le citalopram, l'escitaloram, la fluvoxamine, la gabapentine, la sertraline et la venlafaxine affectent peu ou pas le métabolisme du tamoxifène (recommandation de niveau 2a).

4.2.3.2. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists

Le RANZCOG a publié en 2011 des recommandations concernant la prise en charge des symptômes de la ménopause chez les patientes en rémission d'un cancer du sein [72]. Il est mentionné que :

- › les femmes qui ont eu un cancer du sein pourraient avoir besoin d'une aide supplémentaire et des conseils concernant leur ménopause, incluant une discussion sur le rapport risque et bénéfice incertain de l'hormonothérapie dans le cancer du sein ;
- › les options de traitements non hormonaux supportées par des données probantes devraient être considérées en premier pour la prise en charge des symptômes de la ménopause chez les femmes en rémission d'un cancer du sein;
- › des thérapies individuelles telles la venlafaxine ou la clonidine peuvent améliorer les symptômes vasomoteurs de la ménopause;
- › la paroxétine et le tamoxifène ne devraient pas être prescrits conjointement;
- › les thérapies de médecine complémentaire pour lesquelles aucune preuve scientifique établie n'est disponible ne sont pas recommandées.

4.2.3.3. North American Menopause Society

La NAMS a publié en 2005 un énoncé de position concernant le traitement des symptômes vasomoteurs associés à la ménopause [73]. Sur le site Internet de la Société, il est mentionné que ce dernier a été retiré puisqu'il est considéré ne plus être à jour. Toutefois, la NAMS mentionne dans cet énoncé que :

- › des modifications au mode de vie accompagnées ou non d'un traitement sans prescription (isoflavones, actée à grappes noires, vitamine E) peuvent être considérés pour le soulagement des symptômes vasomoteurs légers;
- › les options de traitement pour les femmes présentant une contre-indication à l'utilisation d'œstrogènes incluent la venlafaxine, la paroxétine, la fluoxétine, la gabapentine et les progestogènes;
- › la clonidine et le méthyl dopa peuvent être considérés comme une option de traitement chez certaines patientes; ces médicaments ont démontré une efficacité modérée et un taux relativement élevé d'effets indésirables.

4.2.3.4. Royal College of Obstetricians and Gynecologists

Le RCOG a publié en 2004 les résultats du 47^e groupe d'étude sur la ménopause et les hormones de remplacement [74]. Le RCOG mentionne que :

- › les progestogènes seuls peuvent être efficaces pour le traitement des bouffées de chaleur et peuvent être considérés comme une option thérapeutique pour les femmes qui ne veulent pas ou qui ne peuvent pas être traitées avec de l'œstrogène;
- › les antidépresseurs venlafaxine, paroxétine et fluoxétine sont des options thérapeutiques pour les femmes présentant des bouffées de chaleur et qui ne sont pas candidates à une thérapie à base d'œstrogène. Ces agents ne sont pas contre-indiqués pour les femmes atteintes d'un cancer du sein et pourraient aussi être bénéfiques pour celles qui souffrent également d'un trouble de l'humeur.

5. DISCUSSION

La ménopause constitue une réalité à laquelle toute femme ne peut échapper. Commençant généralement au début de la cinquantaine, la ménopause se manifestera par l'apparition de bouffées de chaleur chez 50 % à 88 % des femmes [180]. Chez la majorité d'entre elles, l'intensité des bouffées de chaleur diminuera graduellement au cours des quatre à cinq premières années suivant le début de la ménopause.

Une des options de traitement de la ménopause consiste en l'administration d'une hormonothérapie. Il n'existe actuellement aucune étude qui différencie la prise d'hormonothérapie de substitution aux traitements non hormonaux pour contrôler les bouffées de chaleur chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (hormonodépendant ou non hormonodépendant). La pratique médicale promeut de s'abstenir d'utiliser une hormonothérapie même chez les patientes présentant une tumeur négative pour les récepteurs hormonaux. De plus, peu d'études distinguent les bouffées de chaleur provoquées par la chimiothérapie, une ovariectomie ou la prise de goseréline. La ménopause chez les femmes traitées pour un cancer du sein peut survenir de façon prématurée et accentuée selon l'âge. Un sondage sur la prévalence et la sévérité des symptômes de la ménopause chez les survivantes d'un cancer du sein a montré que des sueurs nocturnes et des bouffées de chaleur surviennent des femmes traitées avec le tamoxifène (52 % et 78 %, respectivement) [181]. L'apparition de ces symptômes peut affecter significativement la qualité de vie générale des patientes [182]. Après le gain de poids, les bouffées de chaleur constituent le deuxième symptôme de la ménopause le plus inconfortable [180]. Elles sont aussi reconnues pour influencer la prévalence et l'intensité des autres symptômes climatiques [180].

Le présent guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente concernant l'efficacité et l'innocuité des interventions pharmacologiques et non hormonales pour le traitement des bouffées de chaleur chez les femmes traitées pour un cancer du sein ou présentant un antécédent de cancer du sein.

5.1. IRSN et ISRS

Les IRSN et les ISRS sont principalement utilisés pour 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 [183].

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 retenues et analysées [27-37]. Il est toutefois difficile de comparer les résultats des études entre eux puisque les critères d'inclusion et d'exclusion des patientes varient d'une étude à l'autre. Certaines faiblesses méthodologiques ont été observées notamment la faible puissance, la fréquence élevée d'abandon en cours de traitement et l'adhésion non-optimale dans la complétion des journaux personnels. Peu d'études ont évalué l'effet additif ou synergique de ces agents et aucune n'a comparé l'efficacité des antidépresseurs entre eux. Les études sélectionnées 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) [27-37].

Une seule étude a évalué l'efficacité du 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 [33]. Toutefois, à la suite d'un *crossover*,

de modestes réductions de la fréquence et du score des bouffées de chaleur ont été observées avec la prise de fluoxétine (variant de 19 % à 24 %). Comme cette étude a été de courte durée, qu'il n'y a pas d'indications que la demi-vie du métabolite actif a été prise en considération et qu'aucune période d'élimination n'a été prévue, l'analyse du *crossover* a pu être biaisée par la présence d'un effet résiduel du métabolite actif [184].

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 [34, 35].

Quatre études ont comparé l'efficacité de la venlafaxine à la clonidine ou à la gabapentine [30, 31, 39, 41]. 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 [31].

La plupart des études sélectionnées 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 [2].

L'utilisation d'antidépresseurs induit des effets indésirables non négligeables tels la sécheresse buccale, les nausées, la constipation et la perte d'appétit. Comme les études sélectionnées étaient pour la plupart de courte durée (4 à 18 semaines), aucune donnée à long terme sur les toxicités n'est disponible.

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 [185]. 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 [186-190]. 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 [185].

Au cours des dernières années, des sous-analyses de l'étude ATAC ont démontré que la présence d'un polymorphisme sur le gène de l'enzyme du CYP2D6 n'aurait aucun impact sur le risque de récurrence du cancer du sein [191, 192]. Les investigateurs ont émis la recommandation qu'il n'y avait pas de preuve permettant de conclure qu'il faudrait éviter les médicaments inhibant l'activité du CYP2D6 chez les femmes traitées avec le tamoxifène [193]. Le recours au génotypage du gène CYP2D6 pour sélectionner les patientes répondant au tamoxifène constitue une pratique controversée. Il est difficile de cibler adéquatement les patientes à risque de moins répondre au tamoxifène suivant la prise d'un inhibiteur du CYP2D6, à moins d'être en présence de patientes présentant des antécédents d'intolérances multiples à divers médicaments. Comme chaque patiente doit être considérée comme une bonne répondante au tamoxifène, l'utilisation de médicaments pouvant inhiber l'activité du CYP2D6 doit être évitée. Certains guides de recommandations pour la pratique clinique et consensus d'experts s'orientent en ce sens et recommandent que la fluoxétine et la paroxétine ne soient pas prescrites aux femmes traitées avec le tamoxifène [58, 61, 71]. Cependant, la prise de fluoxétine ou de paroxétine n'est pas à éviter lors de la prise d'inhibiteurs des aromatasés.

Finalement, le traitement des bouffées de chaleur avec la prise d'antidépresseurs peut survenir plus rapidement que l'effet antidépresseur-même [64]. Il est donc conseillé d'attendre au moins deux semaines avant d'augmenter la dose ou de cesser la médication pour cause d'échec thérapeutique [64].

5.2. Antihypertenseurs et anticonvulsivants

Une seule étude randomisée évaluant l'efficacité d'un antihypertenseur, la clonidine, a été répertoriée [38]. Les données ont montré que la clonidine (0,1 mg/jour) entraîne des réductions significatives de la fréquence et du score des bouffées de chaleur comparativement à un placebo (36,7 % et 50,2 %, respectivement). Malgré une amélioration significative de la qualité de vie, une augmentation des troubles du sommeil a été rapportée par les patientes traitées avec la clonidine.

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 [39-43]. 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 survivantes d'un 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 [41]. Dans une étude comparant la gabapentine à la venlafaxine, la préférence des patientes s'est portée vers la venlafaxine malgré que ces deux agents aient diminué les symptômes des bouffées de chaleur d'environ 66 % [39].

Les principales toxicités observées 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 toxicités pourraient être liées aux doses élevées utilisées dans les études. Les études sélectionnées ont été de courte durée (4 à 12 semaines) et aucune donnée à long terme n'est disponible.

Considérant l'hétérogénéité des populations incluses dans les études, il n'est pas possible de comparer l'efficacité des agents l'un par rapport à l'autre. Des études randomisées seront nécessaires pour répondre à cette question. Les guides de pratique clinique et les consensus d'experts recommandent l'utilisation de ces médicaments pour les traitements de première [57, 59] ou de seconde intention [61].

5.3. Produits de santé naturels

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 été répertoriées [45-53]. Les produits évalués ont été les phytoestrogènes (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 (diminution de 25 % à 40 % de la fréquence des bouffées de chaleur).

Les phytoestrogènes sont reconnus pour posséder des capacités œstrogéniques ou antioœstrogéniques, dépendamment de la quantité de produits ingérée [194]. Les capacités œstrogéniques des phytoestrogènes mettent un doute sur leur usage sécuritaire. 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 [195]. Aucune étude répertoriée n'a évalué l'impact de l'utilisation des phytoestrogènes sur le risque de récurrence du cancer du sein. Bien que cliniquement pertinent, ce sujet est peu abordé dans la littérature. Des études observationnelles ont montré une diminution significative du risque de mortalité et de récurrence chez des survivantes d'un cancer du sein qui consommaient beaucoup de phytoestrogènes comparativement à celles qui n'en consommaient pas ou peu [196-198]. Ces diminutions étaient spécifiquement remarquées chez les survivantes ménopausées, présentant une tumeur du sein positive pour les récepteurs hormonaux ou sous hormonothérapie

(tamoxifène ou anastrozole). Néanmoins, les données relatives aux bénéfices des phytoestrogènes sur la survie et la récurrence sont non concordantes en raison des différences importantes dans les populations étudiées, dans la conception des études ainsi que la présence de facteurs confondants [199-201].

Le profil d'innocuité des phytoestrogènes a été récemment évalué dans une méta-analyse incluant 174 études randomisées [195]. Aucune différence de l'incidence générale des toxicités n'a été démontrée entre les groupes phytoestrogènes et contrôle (36,7 % contre 38 %, $p = 0,2$). Aucune différence n'a été observée quant aux toxicités gynécologiques, mais une incidence statistiquement plus élevée de toxicités gastro-intestinales a été observée chez les patientes traitées avec les phytoestrogènes (17,8 % contre 13,4 %, $p = 0,003$).

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. Une étude *in vitro* suggère que l'actée à grappes noires pourrait interférer avec l'activité du tamoxifène, alors que d'autres études concluent que ce produit est un traitement raisonnable et sécuritaire pour les survivantes d'un cancer du sein [202-206]. Le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec suggèrent de surveiller les patientes utilisant l'actée à grappes noires [207].

La constipation, la sécheresse buccale et une sudation anormale ont été observées chez les patientes utilisant le millepertuis. Ce produit pourrait diminuer l'efficacité de médicaments comme le tamoxifène [207]. 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). De même, le Collège des médecins du Québec et l'Ordre des pharmaciens du Québec suggèrent une surveillance étroite des patientes utilisant le millepertuis [207].

Les produits de santé naturels, en particulier ceux provenant de plantes médicinales, ont des compositions très complexes, ce qui est dû notamment aux variations dans les procédés d'extraction, leur composition et les doses à administrer. Les preuves scientifiques portent souvent sur des produits dont la composition n'a pas été décrite ou n'a pas été validée par des études *in vivo* ou *in vitro*, et pour lesquels les relations doses-réponses sont rarement disponibles. Certaines études utilisent des produits de pharmacie pour lesquels aucune preuve d'efficacité n'a été démontrée alors que d'autres utilisent un produit de façon sous-dosée.

5.4. Considérations cliniques

Différents facteurs doivent être pris en considération lorsque vient le temps de proposer une thérapie aux survivantes d'un cancer du sein incommodées par des bouffées de chaleur. Ceux-ci incluent la fréquence, la sévérité et l'intensité des symptômes ressentis, l'interférence des symptômes avec les activités quotidiennes et la qualité de vie, les antécédents médicaux, les médications actuellement prises, le profil de toxicité engendré par la médication proposée et les préférences de la patiente. Les avantages et les inconvénients des options thérapeutiques disponibles doivent être discutés individuellement. L'utilisation de questionnaires validés pour l'évaluation des symptômes de la ménopause (p. ex. : questionnaires HFRDIS, MENQOL, MRS ou M-VAS) ou d'un journal personnel, dans lequel sont notées la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur, pourraient s'avérer utile lors de la prise de décision thérapeutique. De plus, il est connu que l'effet bénéfique d'une thérapie contre les bouffées de chaleur dépend aussi de l'horaire de la prise de la médication. Il est ainsi possible de moduler certains effets indésirables de la médication comme le sommeil agité ou les bouffées de chaleur nocturnes. Avant de pouvoir évaluer l'efficacité d'un traitement, il est recommandé de se conformer à la prescription pendant un minimum de deux semaines.

6. CONCLUSION

Pour les survivantes 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. L'approche hormonale traditionnelle étant contre-indiquée, d'autres modalités thérapeutiques doivent être considérées chez ces patientes.

Très peu d'études sur les bouffées de chaleur ne s'adressent exclusivement qu'aux femmes atteintes d'un cancer du sein. Les données probantes actuellement disponibles démontrent que l'utilisation d'antidépresseurs (venlafaxine, paroxétine, citalopram et fluoxétine), d'antihypertenseurs (clonidine) et d'anticonvulsivants (gabapentine et prégabaline) permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur. Cependant, l'interaction de ces produits avec la médication prise par la patiente et l'induction de toxicités importantes sont à prendre en considération avant de proposer l'une de ces thérapies. De plus, les preuves évaluées n'ont pas permis de déterminer la supériorité d'une ou l'autre des modalités évaluées.

Les preuves présentement disponibles ne soutiennent pas l'utilisation des produits de santé naturels tels les phytoestrogènes, l'actée à grappes noires et le millepertuis pour le traitement des bouffées de chaleur. Peu d'études ont été répertoriées à cet égard et aucune n'a démontré d'impact significatif sur la fréquence ou la sévérité des bouffées de chaleur. De plus, l'utilisation de certains produits de santé naturels tels 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.

L'évaluation de la fréquence, de la sévérité et de la durée des bouffées de chaleur, ainsi que l'interférence sur les activités quotidiennes et la qualité de vie sont des paramètres importants à prendre en compte lorsque vient le temps de proposer une modalité thérapeutique aux patientes atteintes ou survivantes d'un cancer du sein. Le recours à un journal personnel ou à des questionnaires d'évaluation validés pourrait s'avérer utile. Il est important de se conformer à la prescription pendant un minimum de deux semaines afin d'évaluer l'utilisation d'une option de traitement pharmacologique et non hormonale.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande :

1. chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées avec le tamoxifène :
 - a. que l'utilisation de la venlafaxine, du citalopram, de la clonidine, de la gabapentine ou de la prégabaline soit considérée comme traitement efficace des bouffées de chaleur (recommandation de grade B);
 - b. que l'utilisation de la paroxétine et de la fluoxétine soit évitée puisqu'elle risque de réduire l'efficacité du tamoxifène (recommandation de grade D);
2. chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et non traitées avec le tamoxifène :
 - a. que l'utilisation de la venlafaxine, de la paroxétine, du citalopram, de la clonidine, de la gabapentine ou de la prégabaline soit considérée comme traitement efficace des bouffées de chaleur (recommandation de grade B);
 - b. que la fluoxétine ne soit pas utilisée pour le traitement des bouffées de chaleur puisque les preuves sont insuffisantes pour conclure à une efficacité thérapeutique (recommandation de grade D);
3. chez les survivantes d'un cancer du sein, que la sertraline, les phytoestrogènes, l'actée à grappes noires et le millepertuis ne soient pas utilisés pour le traitement des bouffées de chaleur (recommandation de grade A).

Une description détaillée des posologies recommandées pour chacun des médicaments ainsi qu'une description sommaire de l'efficacité et des effets indésirables observés sont présentées à l'Annexe IV.

8. RÉFÉRENCES

1. Comité directeur de la Société canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Toronto, Société canadienne du cancer.
2. Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. *Oncologist* 2006;11(6):641-654.
3. Moore HC. Impact on quality of life of adjuvant therapy for breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2007;9(1):42-46.
4. 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):183-190.
5. 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.
6. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2010 (CPS). Association des pharmaciens du Canada.
7. Love RR, Cameron L, Connell BL, Leventhal H. Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991;151(9):1842-1847.
8. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, Ashley SE, Francis S, Boeddinghaus I, Walsh G. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5108-5116.
9. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Boes 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.
10. AstraZeneca Canada Inc. NOVALDEX-D - Monographie de produit, 2010. Mississauga, Ontario, Canada.
11. AstraZeneca Canada Inc. ARIMIDEX - Monographie de produit, 2009. Mississauga, Ontario, Canada.
12. Corporation NP. FEMARA - Monographie de produit, 2010. East Hanover, New Jersey, États-Unis.
13. Pfizer Canada Inc. AROMASIN - Monographie de produit, 2009. Kirkland, Québec, Canada.
14. Loprinzi CL, Barton DL, Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol* 2001;2(4):199-204.
15. Hoda D, Perez DG, Loprinzi CL. Hot flashes in breast cancer survivors. *Breast J* 2003;9(5):431-438.
16. Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of hot flashes. *J Support Oncol* 2006;4(7):315-320,325.
17. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19(23):4280-4290.
18. Singer CF. Climacteric complaints after breast cancer - Is HRT an option? *Breast Care (Basel)* 2008;3(3):204-209.
19. 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.
20. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
21. 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.
22. 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.
 23. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):475-482.
 24. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(7):533-535.
 25. Pilsakova L, Rieckansky I, Jagla F. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiol Res* 2010;59(5):651-664.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. Kalay AE, Demir B, Haberal A, Kalay M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on climacteric symptoms. *Menopause* 2007;14(2):223-229.
38. 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.
39. 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.
40. Biglia N, Sgandurra P, Peano E, Marengo D, Moggio G, Bounous V, Tomasi Cont N, Ponzone R, Sismondi P. Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: gabapentin vs. vitamin E. *Climacteric* 2009;12(4):310-318.
41. 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.
42. 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 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9488):818-824.
43. 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.
44. 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.
45. Pruthi S, Qin R, Terstreip 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.
46. 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.
47. 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.
48. Van Patten CL, Olivetto 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.
49. 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.

50. Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, Lvasseur 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.
51. 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.
52. Hernandez Munoz G, Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003;44(Suppl 1):S59-S65.
53. 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.
54. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006;55(3):203-211.
55. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B, Kimmick G, Lovato J, Gordon P, Pandya K, Guttuso T Jr, Barton D, Novotny P. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2831-2837.
56. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295(17):2057-2071.
57. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnostic and Treatment of Menopause, 2011.
58. National Institute for Clinical Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009. National Collaborating Centre for Cancer. p.167.
59. Reid RL, Blake J, Abramson B, Khan A, Senikas V, Fortier M. Menopause and osteoporosis update 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;(222):S1-S47.
60. American Society of Clinical Oncology. Menopausal Symptoms: Women - ASCO curriculum. 2009.
61. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(10):1669-1680.
62. New Zealand Guideline Group. Evidence-based Best Practice Guidelines: Hormone Replacement Therapy, Summary update 2004.
63. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalan J, Moreno G, Letelier LM, Vera C. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD004923.
64. Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy* 2009;29(11):1357-1374.
65. Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Safety of alternative treatments for menopausal symptoms after breast cancer: a qualitative systematic review. *Climacteric* 2007;10(1):23-26.
66. Walji R, Boon H, Guns E, Oneschuk D, Younus J. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa* [L.] Nutt.): safety and efficacy for cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15(8):913-921.
67. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166(14):1453-1465.
68. Sicut BL, Brokaw DK. Nonhormonal alternatives for the treatment of hot flashes. *Pharmacotherapy* 2004;24(1):79-93.

69. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):824-836.
70. Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause* 2003;10(5):465-476.
71. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2011 Breast cancer. 2011.
72. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of the menopause after breast cancer (C-Gyn 15), mise à jour novembre 2011. Consulté en ligne <http://www.ranzcog.edu.au/womens-health/statements-a-guidelines/new-a-revised-statements-and-guidelines/472-management-of-the-menopause-after-breast-cancer-c-gyn-15.html>.
73. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11(1):11-33.
74. Royal college of obstetricians and gynecologists. Menopause and Hormone replacement - study group statement - RCOG: consensus views arising from the 47th Study Group 2004.
75. 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(1):161-166.
76. 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(4):568-575.
77. 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(4):823-830.
78. 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(21):2827-2834.
79. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, Bloigu R, Karjalainen E, Haiva-Mallinen L, Tapanainen JS. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12(1):18-26.
80. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, Runswick S, Day NE, Bingham SA. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R170-R179.
81. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. Effects of genistein on hot flashes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004;11(4):400-404.
82. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002;9(5):329-334.
83. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, Michalak JC, Dose AM, Rowland KM Jr, Burnham NL. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12(1):155-158.
84. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kieburtz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101(2):337-345.
85. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flashes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril* 2003;79(5):1112-1117.

86. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000;7(2):105-111.
87. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(2):207-214.
88. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000;7(4):236-242.
89. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002;42(3):187-193.
90. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):6-11.
91. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999;2(2):79-84.
92. Jeri AR. The use of an isoflavone supplement to relieve hot flashes. *Female Patient* 2002;27:47-49.
93. Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Franciscis P, Fortunato N, Cirillo M, Fornaro F. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecol* 2004;56(5):407-412.
94. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, Guzick DS. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(1):41-48.
95. Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2008;15(2):310-318.
96. Loprinzi L, Barton DL, Sloan JA, Zahasky KM, Smith DA, Pruthi S, Novotny PJ, Perez EA, Christensen BJ. Pilot evaluation of gabapentin for treating hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77(11):1159-1163.
97. Pandya KJ, Thummala AR, Griggs JJ, Rosenblatt JD, Sahasrabudhe DM, Guttuso TJ, Morrow GR, Roscoe JA. Pilot study using gabapentin for tamoxifen-induced hot flashes in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;83(1):87-89.
98. Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, Leggett K, Washburn SA, Vitolins MZ. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003;10(2):147-153.
99. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002;99(3):389-394.
100. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001;4(1):13-18.
101. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21(3):189-195.
102. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001;8(1):17-26.
103. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999;2(2):85-92.
104. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, Fidler P, Stella PJ, Swan DK, Vaught NL, Novotny P. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16(2):495-500.

105. Carpenter JS, Johnson D, Wagner L, Andrykowski M. Hot flashes and related outcomes in breast cancer survivors and matched comparison women. *Oncol Nurs Forum* 2002;29(3):E16-E25.
106. Deng G, Vickers A, Yeung S, D'Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, Sugarman S, Troso-Sandoval T, Seidman AD, Hudis CA, Cassileth B. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5584-5590.
107. Fenlon D. Relaxation therapy as an intervention for hot flushes in women with breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 1999;3(4):223-231.
108. Fenlon DR, Corner JL, Haviland JS. A randomized controlled trial of relaxation training to reduce hot flashes in women with primary breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(4):397-405.
109. Jacobs J, Herman P, Heron K, Olsen S, Vaughters L. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2005;11(1):21-27.
110. Thompson EA, Montgomery A, Douglas D, Reilly D. A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of individualized homeopathy for symptoms of estrogen withdrawal in breast-cancer survivors. *J Altern Complement Med* 2005;11(1):13-20.
111. Barton D, La Vasseur B, Loprinzi C, Novotny P, Wilwerding MB, Sloan J. Venlafaxine for the control of hot flashes: results of a longitudinal continuation study. *Oncol Nurs Forum* 2002;29(1):33-40.
112. Barton DL, Loprinzi CL, Novotny P, Shanafelt T, Sloan J, Wahner-Roedler D, Rummans TA, Christensen B, Dakhil SR, Martin LS. Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol* 2003;1(1):47-51.
113. Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P, Ponzzone R, Marengo D, Peano E, Sismondi P. Mirtazapine for the treatment of hot flushes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J* 2007;13(5):490-495.
114. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, Viguera AC, Somley BL, Koch JK, Cohen LS. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6):943-950.
115. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005;22(2):94-97.
116. Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, Atherton P, Barton DL, Shanafelt TD, Rummans TA, Sloan JA, Adjei AA, Mincey BA, Fitch TR, Collins M. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med* 2005;8(5):924-930.
117. Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, Sloan JA, Dakhil SR, Nikcevic DA, Bearden JD 3rd, Mailliard JA, Tschetter LK, Fitch TR, Kugler JW. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1409-1414.
118. Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R, Sloan JA, Zahasky KM, Quella SK, Novotny PJ, Rummans TA, Dumesic DA, Perez EA. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2377-2381.
119. Mariani L, Quattrini M, Atlante M, Galati M, Barbati A, Giannarelli D. Hot-flashes in breast cancer survivors: effectiveness of low-dosage fluoxetine. A pilot study. *J Exp Clin Cancer Res* 2005;24(3):373-378.
120. Oishi A, Mochizuki Y, Otsu R, Inaba N. Pilot study of fluvoxamine treatment for climacteric symptoms in Japanese women. *Biopsychosoc Med* 2007;1:12.
121. Oktem M, Eroglu D, Karahan HB, Taskintuna N, Kescu E, Zeyneloglu HB. Black cohosh and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized trial. *Adv Ther* 2007;24(2):448-461.

122. Perez DG, Loprinzi CL, Barton DL, Pockaj BA, Sloan J, Novotny PJ, Christensen BJ. Pilot evaluation of mirtazapine for the treatment of hot flashes. *J Support Oncol* 2004;2(1):50-56.
123. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo LF, Cohen LS. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006;13(5):780-786.
124. Soares CN, Joffe H, Viguera AC, Petrillo L, Rydzewski M, Yehezkel R, Somley B, Cohen LS. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation. *Am J Med* 2008;121(2):159-162.
125. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):77-87.
126. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis MJ, Kramer R, Lawrence W, Hanfelt JJ, Hayes DF. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000;11(1):17-22.
127. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB, Minton S. A pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(4):337-345.
128. Dimitrakakis C, Keramopoulos D, Vourli G, Gaki V, Bredakis N, Keramopoulos A. Clinical effects of tibolone in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for breast cancer. *Climacteric* 2005;8(4):342-351.
129. Ginsburg J, Prelevic G. Tibolone in post-menopausal women with a historic of breast carcinoma. *J Br Menopause Soc* 1995;24-25.
130. Kroiss R, Fentiman IS, Helmond FA, Rymer J, Foidart JM, Bundred N, Mol-Arts M, Kubista E. The effect of tibolone in postmenopausal women receiving tamoxifen after surgery for breast cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG* 2005;112(2):228-233.
131. O'Brien M, Montes A, Powles TJ. Hormone replacement therapy as treatment of breast cancer-a phase II study of Org OD 14 (tibolone). *Br J Cancer* 1996;73(9):1086-1088.
132. Weiss SR, McFarland BH, Burkhart GA, Ho PT. Cancer recurrences and secondary primary cancers after use of antihistamines or antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(5):594-599.
133. Pockaj BA, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Barton DL, Hagenmaier A, Zhang H, Lambert GH, Reeser KA, Wisbey JA. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest* 2004;22(4):515-521.
134. Rebbeck TR, Troxel AB, Norman S, Bunin GR, DeMichele A, Baumgarten M, Berlin M, Schinnar R, Strom BL. A retrospective case-control study of the use of hormone-related supplements and association with breast cancer. *Int J Cancer* 2007;120(7):1523-1528.
135. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, De Aloysio D, Morton MS. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet Gynecol* 1999;94(2):229-231.
136. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, DeFerrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9(4):238-242.
137. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rosier A, Shmueli A, Tanos V, Schenker J. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997;4(2):89-94.
138. Carranza-Lira S, Barahona OF, Ramos D, Herrera J, Olivares-Segura A, Cardoso G, Posadas-Romero C. Changes in symptoms, lipid and hormone levels after the administration of a cream with phytoestrogens in the Climacteric--preliminary report. *Int J Fertil Womens Med* 2001;46(6):296-299.

139. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G, Ayton R, Strauss BJ. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998;1(2):124-129.
140. Duffy R, Wiseman H, File SE. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75(3):721-729.
141. Komesaroff PA, Black CV, Cable V, Sudhir K. Effects of wild yam extract on menopausal symptoms, lipids and sex hormones in healthy menopausal women. *Climacteric* 2001;4(2):144-150.
142. Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause* 2003;10(3):196-202.
143. Russo R, Corosu R. The clinical use of a preparation based on phyto-oestrogens in the treatment of menopausal disorders. *Acta Biomed* 2003;74(3):137-143.
144. Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(1):45-49.
145. Secreto G, Chiechi LM, Amadori A, Miceli R, Venturelli E, Valerio T, Marubini E. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas* 2004;47(1):11-20.
146. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999;6(1):7-13.
147. Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA, Rader DJ, Sammel M, Kapoor S, Nestler JE. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):3896-3902.
148. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol* 2001;36(2):297-310.
149. Blatt MH, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome; failure of effective control as measured by menopausal index. *AMA Arch Intern Med* 1953;91(6):792-799.
150. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23(3):259-263.
151. Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, Zanni AL, Malmusi S, Volpe A. Kava-Kava administration reduces anxiety in perimenopausal women. *Maturitas* 2003;44(2):103-109.
152. Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, O'Brien PM, Moss MY, Morse PF. Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. *BMJ* 1994;308(6927):501-503.
153. Hudson TS, Standish L, Breed C, Bettenburg R, Dalen C, Noe J, O'Donnell T, Dibble E. Clinical Endocrinological Effects of a Menopausal Botanical Formula. *J Naturopathic Med*. 1998;7:73-77.
154. Makkonen M, Simpanen AL, Saarikoski S, Uusitupa M, Penttila I, Silvasti M, Korhonen P. Endocrine and metabolic effects of guar gum in menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1993;7(2):135-141.
155. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994;61(1):178-180.
156. Osmers R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005;105(5Pt1):1074-1083.

157. Rachev E, Nalbansky B, Kolarov G, Agrosi M. Efficacy and safety of phospholipid liposomes in the treatment of neuropsychological disorders associated with the menopause: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2001;17(2):105-110.
158. Salmaggi P, Bressa GM, Nicchia G, Coniglio M, La Greca P, Le Grazie C. Double-blind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women. *Psychother Psychosom* 1993;59(1):34-40.
159. Stomati M, Rubino S, Spinetti A, Parrini D, Luisi S, Casarosa E, Petraglia F, Genazzani AR. Endocrine, neuroendocrine and behavioral effects of oral dehydroepiandrosterone sulfate supplementation in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1999;13(1):15-25.
160. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003;44(Suppl 1):S67-S77.
161. Bolli P, Simpson FO. Clonidine in menopausal flushing: a double-blind trial. *N Z Med J* 1986;144:369-370.
162. Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *Br Med J* 1974;1(5905):409-412.
163. Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J* 1980;123(1):23-26.
164. Laufer LR, Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982;60(5):583-586.
165. Lindsay R, Hart DM. Failure of response of menopausal vasomotor symptoms to clonidine. *Maturitas* 1978;1(1):21-25.
166. Nagamani M, Kelter ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(3):561-565.
167. Salmi T, Punnonen R. Clonidine in the treatment of menopausal symptoms. *Int J Gynaecol*. 1982;60:583-586.
168. Wren BG, Brown LB. A double-blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flushes. *Med J Aust* 1986;144(7):369-370.
169. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;3(3):161-167.
170. Davis SR, Briganti EM, Chen RQ, Dalais FS, Bailey M, Burger HG. The effects of chinese medicinal herbs on postmenopausal vasomotor symptoms of Australian women: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 2001;174(2):68-71.
171. De Leo V, La Marca A, Lanzetta D, Palazzi S, Torricelli M, Facchini C, Morgante G. Assessment of the association of Kava-Kava extract and hormone replacement therapy in the treatment of postmenopause anxiety. *Minerva Ginecol* 2000;52(6):263-267.
172. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, Small R, Ettinger B. Does dong quai have estrogenic effects in postmenopausal women? A double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1997;68(6):981-986.
173. Lehmann-Willenbrock VE, Reiedel HH. [Clinical and endocrinologic studies of the treatment of ovarian insufficiency manifestations following hysterectomy with intact adnexa]. *Zent bl gynakol* 1988;110:611-618.
174. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches vaginales Epithel: Doppelblindversuch Cimicifuga versus Östrogenpräparat. *Therapeutikon* 1987:1-15.
175. Warnecke G. Beeinflussung klimakterischer Beschwerden durch ein Phytotherapeutikum: erfolgreiche Therapie mit Cimicifuga Monoextrakt. *Medwelt* 1985;36:871-874.

176. Warnecke G. Psychosomatische dysfunktionen im weiblichen klimakterium, klinische wirksamkeit und verträglich von kava-extrakt. *Fortschr. Med.* 1991;4:3-7.
177. Warnecke G, Pfaender H, Gerster G, Gracza E. Wirksamkeit von kava-kava-extrakt beim klimakterischen syndrom. *Zeitschrift Phytotherapie* 1990;11:81-86.
178. Wirklund IK, Mattson LA, Lindgren R, Limoni C. Effects of a standardized ginseng on the quality of life and psychosocial parameters in a symptomatic postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pharm Res* 1999;XIX:88-89.
179. Boblitz N, Schrader E, Henneicke-von Zepelin HH, Wustenberg P. Benefit of a fixed drug combination containing St-John wort and Black cohosh for climacteric patients - results of a randomized clinical trial. *Focus Altern Complement Ther* 1999;5:85.
180. 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.
181. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2737-2744.
182. Loibl S, Lintermans A, Dieudonne AS, Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011;68(2):148-154.
183. Kontos M, Agbaje OF, Rymer J, Fentiman IS. What can be done about hot flushes after treatment for breast cancer? *Climacteric* 2010;13(1):4-21.
184. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 7th ed 2008: McGraw Hill Medical.
185. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009;70(12):1688-1697.
186. 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 metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80(1):61-74.
187. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1):30-39.
188. Stearns V, Johnson MD, Rae JM, Morocho A, Novielli A, Bhargava P, Hayes DF, Desta Z, Flockhart DA. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1758-1764.
189. Goetz MP, Kamal A, Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(1):160-166.
190. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(10):1171-1179.
191. Rae JM, Drury S, Hayes DF, Stearns V, Thibert JN, Haynes BP, Salter JSP, Cuzick J, Dowsett M. Lack of correlation between gene variants in tamoxifen metabolizing enzymes with primary endpoints in the ATAC trial. *San Antonio Breast Symposium* 2010;S1-S7.
192. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, Forbes JF. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11(12):1135-1141.
193. Pal. CYP2D6 testing falls short as predictor of adjuvant tamoxifen efficacy 2010 [cited 2012 30 janvier]; Available from : <http://www.cancernetwork.com/conference-reports/sabcs2010/content/article/10165/1756542>.

194. Chang YC, Parker J, Dooley WC. Hot flash therapies in breast cancer survivors. *Support Cancer Ther* 2006;4(1):38-48.
195. 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.
196. Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X, Jin S. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* 2010;182(17):1857-1862.
197. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, Lu W. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009;302(22):2437-2443.
198. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(2):395-405.
199. Velentzis LS, Woodside JV, Cantwell MM, Leathem AJ, Keshtgar MR. Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know. *Eur J Cancer* 2008;44(13):1799-1806.
200. Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):119-127.
201. Duffy C, Cyr M. Phytoestrogens: potential benefits and implications for breast cancer survivors. *J Womens Health (Larchmt)* 2003;12(7):617-631.
202. Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch HH. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(10):844-848.
203. Al-Akoum M, Dodin S, Akoum A. Synergistic cytotoxic effects of tamoxifen and black cohosh on MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cells: an in vitro study. *Can J Physiol Pharmacol* 2007;85(11):1153-1159.
204. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(1):1-10.
205. Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res* 2008;58(1):8-14.
206. Huntley A. The safety of black cohosh (*Actaea racemosa*, *Cimicifuga racemosa*). *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(6):615-623.
207. Collège des médecins du Québec and Québec Odpd. Les produits de santé naturels: Pour mieux conseiller vos patients. document de référence 2004;1-25.
208. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992;102(4Suppl):305S-311S.

ANNEXE I. DÉTAILS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE AVEC L'OUTIL PUBMED

# de la recherche	Détails de la recherche	Nombre de publication répertoriée (janvier 2000-décembre 2011)
1	"Hot Flashes/therapy"(Mesh) AND "Hot Flashes"(Mesh) AND ("2000/01/01"(PDAT) : "2011/12/01"(PDAT))	1134
2	"Breast Neoplasms/therapy"(Mesh) AND ("2000/01/01"(PDAT) : "2011/12/01"(PDAT))	42843
3	#1 and #2	114
4	("breast neoplasms"(MeSH Terms) OR ("breast"(All Fields) AND "neoplasms"(All Fields)) OR "breast neoplasms"(All Fields) OR ("breast"(All Fields) AND "cancer"(All Fields)) OR "breast cancer"(All Fields) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("2000/01/01"(PDAT) : "2011/12/01"(PDAT)))	120567
5	("hot flashes"(MeSH Terms) OR ("hot"(All Fields) AND "flashes"(All Fields)) OR "hot flashes"(All Fields) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("2000/01/01"(PDAT) : "2011/12/01"(PDAT)))	2076
6	#4 and #5	535
7	"Hot Flashes/therapy"(Mesh) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("2000/01/01"(PDAT) : "2011/12/01"(PDAT)))	1090
8	#4 and #7	270
9	(vasomotor(All Fields) AND ("diagnosis"(Subheading) OR "diagnosis"(All Fields) OR "symptoms"(All Fields) OR "diagnosis"(MeSH Terms) OR "symptoms"(All Fields))) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("2000/01/01"(PDAT) : "2011/12/01"(PDAT)))	2869
10	#4 and #9	209
11	((("menopause"(MeSH Terms) OR "menopause"(All Fields) OR "climacteric"(All Fields) OR "climacteric"(MeSH Terms)) AND ("diagnosis"(Subheading) OR "diagnosis"(All Fields) OR "symptoms"(All Fields) OR "diagnosis"(MeSH Terms) OR "symptoms"(All Fields))) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("2000/01/01"(PDAT) : "2011/12/01"(PDAT)))	14633
12	#4 and #11	3468
13	("menopause"(MeSH Terms) OR "menopause"(All Fields) OR "menopausal"(All Fields) AND ("diagnosis"(Subheading) OR "diagnosis"(All Fields) OR "symptoms"(All Fields) OR "diagnosis"(MeSH Terms) OR "symptoms"(All Fields)) AND ((English(lang) OR French(lang)) AND ("2000/01/01"(PDAT) : "2011/12/01"(PDAT)))	16612
14	#4 and #13	4172
15	#6 and #8 and #10 and #12 and #14	38

ANNEXE II. NIVEAUX DE DONNÉES PROBANTES ET ÉCHELLE DE RECOMMANDATIONS TRADUITE DE L'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹Adapté de Cook *et al.* [208].

ANNEXE III. ÉCHELLES D'ÉVALUATION UTILISÉES DANS LES PUBLICATIONS SÉLECTIONNÉES

Questionnaire	Nombre d'item évalué	Paramètres évalués	Interprétation
<i>Sexual Activity Questionnaire</i> (SAQ)	3 sections	statut hormonal, raison d'inactivité sexuelle, fonction sexuelle	Plus le pointage est élevé, moins il y a d'inconfort lors des activités sexuelles.
<i>Groningen Sleep Quality Scale</i> (GSQ)	14	Dérangement et qualité du sommeil	Plus le pointage est élevé, moins le sommeil est considéré comme de bonne qualité.
<i>Hospital Anxiety and Depression scale</i> (HADS)	14	Anxiété (7 items), dépression (7 items)	Plus le pointage est élevé, plus le patient est en situation d'anxio-dépression.
<i>Hot Flash Related Daily Interference Scale</i> (HFRDIS)	10 sphères	Travail, activités sociales, loisirs, sommeil, humeur, concentration, relation interpersonnelle, sexualité, plaisir de vivre, qualité de vie	Plus le pointage est élevé, moins les bouffées de chaleur interfèrent avec les activités quotidiennes.
<i>Short-Form Health Survey</i> (SF-36)	8	Vitalité, fonction physique, douleur, perception de la santé en générale, fonctionnement physique, fonctionnement émotionnel, fonctionnement social, santé mentale	Plus le pointage est élevé, moins la qualité de vie du patient est affectée.
<i>Zung self-rating depression scale</i>	20	Symptômes affectifs, psychologiques et somatiques associés à la dépression	Plus le pointage est élevé, plus le patient est considéré comme en dépression sévère.
<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i> (CES-D)	20	Symptômes affectifs, psychologiques et somatiques associés à la dépression	Plus le pointage est élevé, plus le patient est considéré comme en dépression.
<i>MOS-sleep index</i>	6 ou 12	Initiation du sommeil, insomnie, quantité de sommeil, somnolence, problèmes respiratoires	Plus le pointage est élevé, moins la qualité de vie du patient est affectée par le sommeil.
MOS-Sexual problem index	4	Items reliés à l'impact de la sexualité sur la qualité de vie	Plus le pointage est élevé, plus les problèmes sexuels du patient sont susceptibles d'affecter sa qualité de vie.
EuroQOL-LRS	----	Santé globale	Plus le pointage est élevé, mieux est la santé globale du patient.
<i>Beck Depression Inventory</i>	21	Symptômes affectifs, psychologiques et somatiques associés à la dépression	Plus le pointage est élevé, plus les symptômes de la dépression sont sévères
<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> (FACIT)	4 domaines	Bien-être physique, bien-être social, bien-être émotionnel, bien-être fonctionnel	Plus le pointage est élevé, plus la qualité de vie est affectée.
<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast</i> (FACT-B)	4 domaines	Bien-être physique, bien-être social, bien-être émotionnel, bien-être fonctionnel	Plus le pointage est élevé, plus la qualité de vie est affectée.
<i>Profile of mood state</i> (POMS)	65	Anxiété-tension, colère-hostilité, confusion-perplexité, dépression-découragement, fatigue-inertie, vigueur-activité et les relations interpersonnelles	Plus le pointage est élevé, moins l'humeur du patient est affectée.
<i>Menopause-specific Quality of Life Questionnaire</i> (MENQOL)	4 domaines	Sexualité, aspect psychosocial, aspect physique, symptômes vasomoteurs	Plus le pointage est élevé, plus la ménopause affecte la qualité de vie de la patiente.
<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI)	7 domaines	Durée et dérangement du sommeil, insomnie, impact du sommeil sur les activités quotidiennes, efficacité du sommeil, évaluation subjective de la qualité du sommeil, usage de médicaments hypnotiques	Plus le pointage est élevé, moins le sommeil est considéré comme de bonne qualité.
<i>Menopause Rating Scale</i> (MRS)	3 domaines	Impacts des symptômes psychosociaux, somato-végétatifs et urogénitaux de la ménopause	Plus le pointage est élevé, plus les symptômes de la ménopause sont incommodants.
EORTC QLQ-C30	9	Fonctions physique, de rôle, social, cognitive, émotionnel, fatigue, douleur, nausée, vomissement, qualité de vie globale	Plus le pointage est élevé, plus la qualité de vie est affectée.

Questionnaire	Nombre d'item évalué	Paramètres évalués	Interprétation
<i>Menopause visual analogue scale (M-VAS)</i>	----	Sévérité globale des symptômes de la ménopause	Plus le pointage est élevé, plus les symptômes sont sévères.
Index d'habileté au travail	7 questions	Santé au travail	Plus le pointage est élevé, plus le patient est apte au travail.
<i>15-items multidimensionnel fatigue Inventory</i>	5 domaines	Fatigue générale, fatigue physique, fatigue mentale, diminution de la motivation, diminution des activités	Plus le pointage est élevé, plus le patient est considéré comme étant fatigué.
Échelle d'évaluation des problèmes du sommeil	4	Problèmes lors de l'endormissement, problème à rester endormis, épisode de réveil pendant la nuit, sensation de fatigue au réveil	Plus le pointage est élevé, plus le patient est considéré comme ayant un problème de sommeil.

ANNEXE IV. MÉDICAMENTS ET POSOLOGIES RECOMMANDÉES PAR LE CEPO POUR LE TRAITEMENT DES BOUFFÉES DE CHALEUR CHEZ LES FEMMES ATTEINTES OU SURVIVANTES D'UN CANCER DU SEIN

Posologies recommandées	Résultats observés	Effets indésirables observés	Références
Citalopram			
10 mg <i>po die</i> X 14 jours minimum <u>ou</u> 10 mg <i>po die</i> X 7 jours suivi de 10 mg <i>po bid</i> X 14 jours minimum <u>ou</u> 10 mg <i>po die</i> X 7 jours suivi de 10 mg <i>po bid</i> X 7 jours suivi de 10 mg <i>po tid</i> X 14 jours minimum	10 mg : • ↓46 % de la fréquence des BDC • ↓49 % du score des BDC 20 mg : • ↓43 % de la fréquence des BDC • ↓37 % à 50 % du score des BDC 30 mg : • ↓50 % de la fréquence des BDC • ↓55 % du score des BDC	Sécheresse buccale, transpiration anormale, problèmes sexuels, sédation	Barton <i>et al.</i> 2010 (n = 248; ECR) Kalay <i>et al.</i> 2007 (n = 100; ECR)
Clonidine			
0,1 mg <i>po die</i> X 14 jours minimum	0,1 mg : • ↓37 % de la fréquence des BDC • ↓26 % à 50 % du score des BDC	Troubles du sommeil	Pandya <i>et al.</i> 2000 (n = 198; ECR) Boekhout <i>et al.</i> 2011 (n = 102; ECR) Buijs <i>et al.</i> 2009 (n = 100; ECRc) Loibl <i>et al.</i> 2007 (n = 80; ECRc)
Gabapentine*			
300 mg <i>po die</i> X 14 jours minimum <u>ou</u> 300 mg <i>po die</i> X 3 jours suivi de 300 mg <i>po bid</i> X 3 jours suivi de 300 mg <i>po tid</i> X 14 jours minimum	300 mg : • ↓28 % de la fréquence des BDC 900 mg : • ↓41 % à 57 % de la fréquence des BDC • ↓60 % à 67 % du score des BDC	Changements au niveau de l'appétit, douleur, étourdissements	Pandya <i>et al.</i> 2005 (n = 420; ECR) Bordeleau <i>et al.</i> 2010 (n = 66; ECRc) Biglia <i>et al.</i> 2009 (n = 115; ECR) Loprinzi <i>et al.</i> 2007 (n = 113; ECR)
Paroxétine**			
10 mg <i>po die</i> X 14 jours minimum <u>ou</u> 20 mg <i>po die</i> X 14 jours minimum	10 mg : • ↓41 % de la fréquence des BDC • ↓46 % du score des BDC 20 mg : • ↓52 % de la fréquence des BDC • ↓56 % du score des BDC	Fatigue, maux de tête, gain de poids, constipation, faiblesse, augmentation de l'appétit, pertes vaginales, sécheresse buccale, vision altérée, étourdissement	Stearns <i>et al.</i> 2005 (n = 151; ECRc)
Prégabaline*			
50 mg <i>po die</i> X 7 jours suivi de 50 mg <i>po bid</i> X 7 jours suivi de 75 mg <i>po bid</i> X 14 jours minimum <u>ou</u> 50 mg <i>po die</i> X 7 jours suivi de 50 mg <i>po bid</i> X 7 jours suivi de 75 mg <i>po bid</i> X 7 jours suivi de 150 mg <i>po bid</i> X 14 jours minimum	150 mg : • ↓59 % de la fréquence des BDC • ↓65 % du score des BDC 300 mg : • ↓61 % de la fréquence des BDC • ↓71 % du score des BDC	Étourdissements, trouble de la concentration, gain de poids, somnolence, trouble de coordination, trouble de la vision	Loprinzi <i>et al.</i> 2010 (n = 207; ECR)
Venlafaxine			
37,5 mg <i>po die</i> X 14 jours minimum <u>ou</u> 37,5 mg <i>po die</i> X 7 jours suivi de 37,5 mg <i>po bid</i> X 14 jours minimum	37,5 mg : • ↓22 % à 30 % de la fréquence des BDC • ↓37 % du score des BDC 75 mg : • ↓14 % à 57 % de la fréquence des BDC • ↓41 % à 61 % du score des BDC	Constipation, sécheresse buccale, nausées, perte d'appétit, trouble du sommeil	Carpenter <i>et al.</i> 2007 (n = 52; ECRc) Loprinzi <i>et al.</i> 2000 (n = 221; ECR) Boekhout <i>et al.</i> 2011 (n = 102; ECR) Buijs <i>et al.</i> 2009 (n = 100; ECRc) Loibl <i>et al.</i> 2007 (n = 80; ECRc)

↓ : diminution; BDC : bouffées de chaleur; *bid* : deux fois par jour; *die* : une fois par jour; ECR : essai comparatif randomisé; ECRc : ECR contrôlé; mg : milligramme; n : nombre de patients; *po* : *per os*; *tid* : trois fois par jour.

* : Ajustement posologique nécessaire en présence d'insuffisance rénale; ** : ne pas utiliser en concomitance avec du tamoxifène.

Les références en gras sont celles qui sont les plus pertinentes à consulter. L'ordre de présentation des médicaments ne correspond pas à une quelconque trajectoire de traitement.

La posologie recommandée ne doit pas être substituée au jugement du clinicien ou d'autres professionnels de la santé impliqués dans le traitement des bouffées de chaleur.

ANNEXE V. CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune personne impliquée dans la rédaction ou la révision externe de ce guide n'a de conflit d'intérêt concernant tous produits discutés.