



# Docteur, j'ai chaud!

## Gestion des effets de la ménopause chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

Rev Med Suisse 2015; 11: 1138-43

**N. Lang**  
**L. Favet**  
**A. Bodmer**

Dr Noémie Lang  
Av. Rond-Point 21, 1006 Lausanne

Drs Noémie Lang, Laurence Favet  
et Alexandre Bodmer  
Service d'oncologie médicale  
HUG, 1211 Genève 14  
noemie.lang@hcuge.ch  
noemilang@gmail.com  
laurence.favet@gmail.com  
alexandre.bodmer@hcuge.ch

### Doctor, I'm hot! Managing the effects of menopause in patients with breast cancer

The incidence of breast cancer is rising up, but the mortality rate is decreasing, leading to a growing number of survivors. Most of these women are postmenopausal at diagnosis or will reach menopause following anti-cancer treatments. Most of them have hormone-sensitive tumors and will receive an anti-hormonal treatment. Endocrine therapy is associated with many adverse effects, including a worsening of climacteric symptoms with a negative impact on quality of life and therefore a suboptimal therapeutic adherence. Some supportive therapies can alleviate these adverse effects and should be offered to patients.

L'incidence du cancer du sein est croissante, mais sa mortalité diminue, un double phénomène entraînant une augmentation du nombre des survivantes. La plupart de ces femmes sont ménopausées au moment du diagnostic ou le deviendront suite aux différentes modalités thérapeutiques oncologiques qui leur seront proposées. La majorité présentent des tumeurs hormono-sensibles et devront bénéficier d'un traitement antihormonal. L'hormonothérapie est associée à de nombreux effets indésirables, dont une aggravation des symptômes climactériques avec un impact négatif sur la qualité de vie et en conséquence une adhérence thérapeutique sous-optimale. Certaines thérapies peuvent permettre d'améliorer ces effets adverses et doivent être proposées aux patientes.

### INTRODUCTION

En Suisse, on compte plus de 5200 nouveaux diagnostics de cancer du sein par année dont le pic d'incidence survient à la ménopause. La prévalence des survivantes est estimée pour 2015 à environ 32000 patientes, dont 60% sont à plus de dix ans de leur diagnostic.<sup>1</sup> 75% des cancers du sein expriment des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone. Le traitement de choix est alors l'hormonothérapie. En situation adjuvante, elle permet d'éviter entre un tiers et un quart des récurrences et des décès.<sup>2,3</sup> Elle est indiquée aussi en prévention (risque familial), et en situation métastatique, avec un taux de réponses entre 30 et 75%. L'hormonothérapie n'est pas dénuée

d'effets indésirables qui, souvent mal vécus par les patientes, créent un climat propice à une mauvaise adhérence thérapeutique, voire un arrêt du traitement avec une répercussion négative sur le pronostic de la maladie. Dans cet article, nous discuterons dans un premier temps des indications et des dernières avancées dans le domaine de l'hormonothérapie. Puis nous parlerons de la gestion des symptômes de la ménopause chez les patientes sous traitement antihormonal.

### HORMONOTHÉRAPIE

#### Quelles molécules?

Il existe plusieurs types de traitement antihormonal (tableau 1):

1. Le *tamoxifène* est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM, *Selective estrogen receptor modulators*). Il est métabolisé par les cytochromes hépatiques en endoxifène antagoniste compétitif des récepteurs.
2. La famille des *inhibiteurs de l'aromatase (IA)*, qui comprennent les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole, anastrozole) et un inhibiteur stéroïdien irréversible (exémestane), agit en inhibant la transformation des androgènes sur-rénaliens en œstrogènes, dans les tissus périphériques et les cellules tumorales.
3. Le *fulvestrant* est uniquement indiqué en situation métastatique. C'est un antagoniste des récepteurs œstrogéniques (injection mensuelle).



**Tableau 1. Molécules utilisées comme traitement antihormonal dans le cancer du sein**

IA: inhibiteurs de l'aromatase; LHRH: hormone de libération de la lutéinostimuline.

Molécules	Marques	Posologies	Préménopausées	Ménopausées
Tamoxifène	• Nolvadex • Tamoxifène • Tamec	20 mg 1 x/j PO	Oui	Oui
IA stéroïdien: anastrozole	Arimidex	1 mg 1 x/j	Oui avec agonistes LHRH	Oui
IA non stéroïdiens:			Oui avec agonistes LHRH	Oui
Létrozole	Femara	2,5 mg 1 x/j PO		
Exémestane	Aromasin	25 mg 1 x/j PO		
Fulvestrant	Faslodex	2x250 mg 1 x/m IM	Métastatique	Métastatique
Agonistes LHRH	Zoladex	3,6 mg 1 x/m ou 10,8 mg 1 x/3m SC	Oui	Non
	Lucrin	3,75 mg 1x/m ou 11,25 mg 1 x/3m SC		

4. La suppression ovarienne peut être définitive par ovariectomie ou radiothérapie pelvienne, ou temporaire par l'administration d'agonistes LHRH (hormone de libération de la lutéinostimuline) (injections mensuelles) qui agissent en hyperstimulant l'hypophyse, puis par feedback négatif entraînant une suppression de la fonction ovarienne.

#### Pour quelles patientes (pré/postménopause)?

- *Patientes ménopausées (80% des patientes): antiaromatases ou tamoxifène (2<sup>e</sup> choix).* On considère une femme comme ménopausée si elle a plus de 60 ans, si elle a subi une suppression ovarienne ou en présence d'une aménorrhée de plus de douze mois. En cas de doute, un dosage hormonal peut confirmer la ménopause. Les IA sont le traitement de choix en situation adjuvante, permettant une diminution significative du taux de récurrences et un bénéfice de survie par rapport au tamoxifène, en cas d'atteinte ganglionnaire. L'efficacité des différents IA est considérée comme équivalente.<sup>4,5</sup> Il existe différentes stratégies d'administration du traitement: en général, l'IA est proposé pour une durée de cinq ans, ou faisant suite à deux à trois ans de tamoxifène.
- *Patientes préménopausées (20% des patientes): tamoxifène ou suppression ovarienne + AI/tamoxifène.* En situation adjuvante, jusqu'à récemment, le standard était cinq ans de tamoxifène associé ou non à une suppression ovarienne. Deux études randomisées, récentes, semblent montrer un bénéfice du traitement de l'association des IA avec les agonistes LHRH en comparaison au tamoxifène avec agonistes LHRH, principalement chez des patientes jeunes à haut risque de récurrence.<sup>6</sup> Si un traitement d'IA est proposé, il doit absolument être associé à une suppression ovarienne.

#### Pendant combien de temps?

Il existe un bénéfice à poursuivre le tamoxifène pour dix ans au lieu de cinq ans, avec une diminution significative du risque de mortalité relative au cancer (29%) au-delà de la dixième année indépendamment de l'âge.<sup>7,8</sup> Ceci se vérifie d'autant plus pour les patientes qui présentent un mauvais pronostic, soit une atteinte ganglionnaire, grade et indice de prolifération élevés (consensus de St Gall 2015, Suisse). Cependant, la poursuite du traitement après cinq ans devra être discutée par l'oncologue avec la pa-

tiente en fonction de ses facteurs de risque oncologiques et de ses comorbidités.

#### Quels effets indésirables?

Les effets indésirables prépondérants des traitements antihormonaux sont de types vasomoteurs (SVM: bouffées de chaleur, sudations nocturnes) et génito-urinaires (SGU), dont la fréquence est répertoriée dans le [tableau 2](#).<sup>10</sup> Le tamoxifène entraîne un risque accru d'événements thromboemboliques (1,5/1000/an, risque quasi similaire qu'en cas de contraception hormonale orale) et de cancer de l'endomètre (2/1000/an), soit 2 à 3 fois plus que dans la population générale pour ces deux paramètres. Les IA provoquent fréquemment des poly-myarthralgies (20 à 60%) et aggravent le risque d'ostéoporose et d'événements fracturaires (10 à 25%). L'aspect de prise ou de perte pondérale semble survenir de manière équivalente pour les deux catégories de traitement (30%). On objective aussi de manière fréquente une perte de cheveux (30%), des troubles de la vision (25%), des vertiges (18%), des céphalées (15%), de la dyspnée

**Tableau 2. Fréquence des effets indésirables du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase (IA) en pourcentage**

(Adapté de réf.<sup>10</sup>).

Effets indésirables	Tamoxifène	Inhibiteurs de l'aromatase
Bouffées de chaleur (BC)	> 50	> 50
Sécheresse vaginale	8 à 20	18 à 42
Pertes vaginales	5 à 17	1 à 3
Saignements vaginaux	6 à 10	3 à 5
Dyspareunie	8 à 35	17 à 61
Incontinence urinaire	4	2
Infection urinaire	10	3 à 8
Diminution de la libido	26	34
Insomnie	20	20
Changement de l'humeur	17	19



(15%), des nausées et une perte d'appétit (10%). Il est possible que la déprivation œstrogénique affecte les fonctions cognitives, il existe toutefois peu de données sur ce sujet.<sup>11,12</sup> Rappelons que toute patiente sous IA doit bénéficier d'une substitution quotidienne en calcium et vitamine D3 et qu'un traitement protecteur de dénosumab doit être discuté, ceux-ci entraînant fréquemment une accélération de la déperdition osseuse. Il est nécessaire de stopper le tamoxifène une semaine avant des événements à risque thrombo-embolique (chirurgie, voyage).

## MÉNOPAUSE ET HORMONOTHÉRAPIE

Les symptômes climatiques surviennent lors de la déprivation rapide en œstrogènes qu'elle soit physiologique ou provoquée par l'arrêt d'un traitement hormono-substitutif lors du diagnostic de tumeur mammaire ou de traitements oncologiques (hormonothérapie, suppression ovarienne, chimiothérapie). En effet, il semblerait que les œstrogènes jouent un rôle dans la thermorégulation. L'hypothalamus, le système nerveux autonome et l'action de nombreux neurotransmetteurs (norépinéphrine et sérotonine) seraient impliqués dans ce processus.

Les SVM sont présents chez 80 à 95% des patientes et rapportés comme sévères par 30% d'entre elles. Ils entraînent une fatigue (20%) et des perturbations du sommeil interférant avec les activités de la vie quotidienne et diminuant significativement la qualité de vie dans 30 à 40% des cas. Les SGU sont attribuables principalement à une vaginite atrophique et on les observe chez 50 à 75% des patientes. Les IA sont le plus souvent incriminés, le tamoxifène l'est moins en raison de son activité agoniste œstrogénique partielle sur les muqueuses génitales. La sexualité est également affectée (70%) avec un impact sur l'estime de soi et sur les relations interpersonnelles.<sup>10,13</sup>

## QUELLES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES POUR LUTTER CONTRE LES EFFETS CLIMATÉRIQUES CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN?

Comme lors d'une ménopause physiologique, la reconnaissance de stimuli déclencheurs (nourriture épicée, utilisation du sèche-cheveux, situations de stress) et leur éviction peut être bénéfique. Certaines mesures générales simples, conseils vestimentaires notamment peuvent être utiles.

Le traitement hormono-substitutif (œstrogénique et/ou progestatif) visant à diminuer les symptômes climatiques, qu'il soit administré de manière systémique ou en utilisation topique est contre-indiqué chez les patientes aux antécédents de cancer du sein.

En ce qui concerne les traitements symptomatiques non hormonaux, l'interprétation de la littérature est difficile, d'une part, en raison de l'absence de consensus par rapport aux paramètres mesurés et d'autre part, en raison de la qualité limitée de nombreuses études, rendant impossible leur comparaison en termes de tolérance et d'efficacité. Il existe de plus un effet placebo important de tout traitement des SVM évalué entre 30 et 70% dans certaines études.

Le **tableau 3** récapitule les traitements non hormonaux

des SVM.<sup>10,14</sup>

Les *inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine* (ISRS et IRSN) permettent de pallier la diminution de la sérotonine liée à la ménopause. Leur efficacité est entre 40 et 60%. Leur effet antidépresseur est un avantage pour certaines patientes. Certains sont des inhibiteurs du CYP2D6 et peuvent diminuer l'efficacité du traitement de tamoxifène. Des *antiépileptiques* tels que la gabapentine ou la prégabaline ont montré un bénéfice similaire. La *clonidine* agit au niveau du système nerveux autonome avec un impact modéré sur les SVM. Elle présente de nombreux effets indésirables, raison pour laquelle on ne la recommande pas en première intention. D'autres agents pharmacologiques évoqués dans la littérature tels que la méthyl dopamine, le Bellergal (mélange de belladone et phénobarbital) et la vitamine E (augmentation de mortalité globale aux doses proposées) ne sont pas recommandés.

Bien qu'utilisées par 86% des patientes, il existe peu de données fondées sur l'évidence scientifique concernant les thérapies non pharmacologiques.<sup>14</sup> Par conséquent, on ne peut pas les recommander formellement.

Les *phytoestrogènes* contenus dans certains aliments tels que le soja n'ont pas montré de bénéfice significatif sur la réduction des SVM chez les patientes atteintes de cancer du sein et leur effet sur la croissance tumorale est incertain. Il n'y a pas assez de données pour conclure à l'efficacité de l'actée à grappe (*Cimifuga racemosa*). Son administration ne semble pas avoir d'influence négative sur le risque de récurrence mais il existe quelques cas recensés d'hépatotoxicité. D'autres thérapies telles que la déhydroépiandrostérone (DHEA), les extraits de plantes (dong quai, ginseng...), la supplémentation en oméga 3, l'homéopathie ou les thérapies dites «magnétiques» n'ont pas montré de bénéfices.

L'*acupuncture* traditionnelle montrerait un bénéfice, celui-ci est à modérer toutefois car les études présentent de nombreux biais. Il n'a pas été démontré avec l'acupuncture dite «sham» (points de ponctions aléatoires). L'*hypnose* et le *blocage du ganglion stellaire* par bupivacaïne semblent être des options intéressantes avec une diminution des SVM de 68 à 80% et de 52% respectivement, les collectifs de ces études sont néanmoins trop faibles pour en tirer des conclusions. La *thérapie cognitivo-comportementale* montre de bons résultats avec une amélioration à six mois des SVM, du sommeil, de l'humeur, de la sexualité et de la qualité de vie.

D'autres prises en charge dites «comportementales» de type relaxation, réflexologie, yoga, exercices anaérobiques ont fait l'objet de séries ou de petites études, dont les méta-analyses ne permettent pas de tirer des conclusions satisfaisantes quant à leur efficacité. Un effet placebo est par contre toujours possible. Au vu de l'absence de toxicité de ces «thérapeutiques», il ne faut certainement pas décourager les patientes qui les choisissent.

La prise en charge des SGU est symptomatique. Des dérivés de l'acide hyaluronique en ovules permettent une amélioration de la sécheresse vaginale. Le recours à des gels lubrifiants ou des crèmes vaginales lors des rapports sexuels peut également s'avérer utile.

En cas d'échec, il reste possible de discuter avec l'oncologue d'un changement de traitement antihormonal (changement d'IA, passage d'IA à tamoxifène).

**Tableau 3. Options thérapeutiques testées dans le contrôle des symptômes vasomoteurs (SVM) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein<sup>10,14</sup>**

Molécules	Posologies (mg)	Efficacité (~ %)	Effets indésirables (EI)	Recommandations Evidence
<b>ISRS/IRSN</b>	1 x/j		<b>Sécheresse buccale, nausées, constipation, perte de l'appétit</b>	Oui
Venlafaxine	37,5 à 75	22-60	Céphalées, diminution de la libido	
Desvenlafaxine	50* 100	50-65	Somnolence, insomnie, vertiges	
Paroxétine **	10 (év. 20)	40-65	Céphalées	
Fluoxétine **	20	20	Fatigue, insomnie	
Citalopram	10 à 20	45-50	Bonne tolérance, palpitations	
Escitalopram	10 à 20	50-60	Bonne tolérance	
Sertraline	50	35		Non (pas significatif)
Mirtazapine	30	55		Pas assez d'évidence
<b>Antiépileptiques (GABAergiques)</b>				Oui
Gabapentine	100* 300 3 x/j max 900 3 x/j	45-80	Bonne tolérance, vertiges, somnolence, rash, œdèmes périphériques	
Prégabaline	25* 75 2 x/j	60-70	Insomnie, vertiges, prise pondérale, troubles cognitifs	
<b>Autres agents centraux</b>				
Clonidine (agoniste α2-adrénergique)	0,1 mg 1 x/j	20 à 40	Sécheresse buccale, nausée, constipation, fatigue, insomnie	Peu recommandé en raison des EI
MéthylDopa Bellergal (belladone et phénobarbital)		De courte durée ou minime		Non
<b>Autres</b>				
Vitamine E ****	800 UI 1 x/j	Minime		Non
Phytoestrogènes (soja)		Aucun		Non
<i>Cimifuga racemosa</i> (Cimifemine) **/****		Possible		Pas assez d'évidence
Ginseng, dong quai, autres extraits de plantes		Aucun		Non
Déhydroépiandrostérone (DHEA)		Aucun		Non
Acupuncture traditionnelle		Possible		Oui
Acupuncture Sham		Aucun		Non
Hypnose		Possible 68 à 80		Pas assez d'évidence
Blocage du ganglion stellaire (bupivacaïne)		52		Pas assez d'évidence

\* Posologie de départ à tirer en quelques jours selon la tolérance jusqu'à la dose recommandée; \*\* Inhibiteurs du CYT2D6, ne sont pas recommandés en association avec le tamoxifène; \*\*\* Risque d'hépatotoxicité; \*\*\*\* Augmentation du risque de mortalité globale à cette posologie. ISRS/IRSN: inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/de la norépinéphrine.

## QUAND DÉBUTER UN TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE?

Avant de débuter un traitement symptomatique, il est important de comprendre les attentes de la patiente et de lui expliquer que le résultat n'est pas garanti. Les bénéfices mais également les potentiels effets indésirables doivent être explicités. La plupart des patientes estiment qu'une diminution de 50% de leur symptomatologie est acceptable mais seulement 20% d'entre elles bénéficient d'un traitement symptomatique.<sup>14</sup>

## ADHÉRENCE THÉRAPEUTIQUE

On remarque que l'adhérence thérapeutique à l'hormonothérapie diminue au fil du temps. Parmi les patientes sous traitement, 20% sont non compliantes à leur traitement, 25 à 50% arrêteront précocement leur traitement, dont 20% au cours de la première année. Les facteurs de risque d'une moindre adhésion sont le jeune âge (< 45 ans) ou l'âge très avancé (> 75 ans). La raison de l'arrêt la plus fréquemment évoquée concerne les toxicités (50 à 60%). Une mauvaise adhérence (< 80%) augmente le risque de



mortalité globale. On note aussi une augmentation du risque de récidive et de mortalité relative et totale en cas d'arrêt précoce du traitement.<sup>15,16</sup>

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## CONCLUSION

L'hormonothérapie a une place prépondérante dans la prévention de la récidive chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et sa durée tend à être prolongée. La majorité de ces femmes sont ménopausées et souffrent de symptômes climatiques, aggravés par le traitement antihormonal. Bien que la prise en charge de ceux-ci ne soit pas facile, au vu des conséquences d'une mauvaise adhérence thérapeutique sur le pronostic, il est recommandé d'encourager au maximum les patientes à prendre leur thérapie de manière régulière et de leur proposer des traitements symptomatiques afin de diminuer l'impact des effets indésirables de l'hormonothérapie sur leur qualité de vie. Nous espérons vous avoir donné quelques clés afin d'y parvenir.

### Implications pratiques

- > L'hormonothérapie diminue considérablement le risque de récidive de cancer du sein, les données montrent qu'une mauvaise adhérence thérapeutique compromet le bénéfice du traitement et augmente le risque de mortalité globale
- > Les traitements hormono-substitutifs systémiques ou topiques sont formellement contre-indiqués en cas d'antécédents de cancer du sein
- > Les symptômes climatiques ont un impact sur la qualité de vie des patientes et bien que limités, les options thérapeutiques symptomatiques non hormonales doivent leur être proposées

## Bibliographie

- 1 www.nicer.org
- 2 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84.
- 3 Forbes JF, Dowsett M, Bradley R, et al. Patient-level meta-analysis of randomised trials of aromatase inhibitors (AI) versus tamoxifen (Tam). *J Clin Oncol* 2014;32:5s, (Suppl.; abstr 529).
- 4 Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27 – a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1398.
- 5 Higgins M, Liedke P, Goss PE, et al. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone dependent breast cancer: The paradigm of the NCIC-CTG MA.17/BIG 1-97 trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;86:23-32.
- 6 \* Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107.
- 7 \* Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
- 8 Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl.): abstr 5.
- 9 Jin H, Tu D, Zhao N, et al. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: Analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718.
- 10 \* Vincent AJ. Management of menopause in women with breast cancer. *Climacteric* 2014;23:1-39.
- 11 Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-41.
- 12 Aiello Bowles E, Boudreau D, Chubak J, et al. Patient-reported discontinuation of endocrine therapy and related adverse effects among women with early-stage breast cancer. *J Oncol Pract* 2012;8:e149-57.
- 13 Hickey M, Saunders C, Partridge A, et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1669-80.
- 14 Sideras K, Loprinzi C. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1171-9.
- 15 \* Pagani O, Gelber S, Colleoni M, et al. Impact of SERM adherence on treatment effect: International Breast Cancer Study Group Trials 13-93 and 14-93. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:455-9.
- 16 Makubate B, Donnan PT, Dewar JA, et al. Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality. *Br J Cancer* 2013;108:1515.

\* à lire

\*\* à lire absolument