



Traitements médicamenteux locaux de l'atrophie vulvovaginale

Christian Jamin

Paris

Les sécrétions vaginales

- L'hydratation humidification participe à la bonne trophicité vaginale
- La lubrification adaptée aux rapports sexuels
- 3 types de sécrétion vaginales
 - > Sécrétions provenant des cellules sécrétoires blanchâtres onctueuses
 - > Sécrétions provenant du col utérins glaire cervicale
 - > Sécrétions provenant des glandes de Bartholin et des glandes de Skène produites lors du coït

Atrophie vulvo-vaginale

Atrophie vulvo-vaginale :

- **Complication de la carence œstrogénique post-ménopausique**
- **De l'âge**
- **De l'hypo activité sexuelle**

Intensité

Délai d'installation

Localisation



**Variable selon les femmes
(importance de la carence E2 ?)**

Prévalence : 40-60%

(1) Utian WH, Menopause 1994; (2) Van Geelen JM et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2000; (3) Stenberg A et al Maturitas 1996

SYMPTOMES

ANATOMOPATHOLOGIQUES

- Il y a perte du tissu conjonctif avec :
- Diminution des grandes lèvres
- Les petites lèvres peuvent complètement disparaître
- Rétrécissement du vestibule
- Rétrécissement du canal vaginal
- L'épithélium vaginal est aminci, pâle avec souvent des hémorragies pétéchiiales sous muqueuses.
- Le pH vaginal est à 5, favorisant les infections
- L'index de maturation des cellules vaginales montrent une prédominance des cellules basales.

EPIDEMIOLOGIE



Fig. 2. Prevalence of genitourinary menapausal syndrome (GSM) stratified by years since menopause.

Palma F et al, Maturitas, 2015, in press

Trophicité vulvo-vaginale

Rôle pH < 4,5

- Favorise le lactobacille
- Facilite l'adhésion des lactobacilles à l'épithélium
- Inhibe l'adhérence des bactéries pathogènes à l'épithélium
- Inhibe la croissance des anaerobies
- Réduit les facteurs de virulence responsable du rôle pathogène de quelques micro-organismes résidents ou exogènes ...

Les femmes de 50 ans et plus restent sexuellement actives

- **Women Initiative Study:**

94 000 femmes post ménopausées de 50 à 79 ans:52% ont eu des rapports sexuels dans l'année

McCall-Hosenfeld and col,WHI J Gen Intern Med 2008 23::2000-9

- **Revue de la littérature:**

22% des femmes mariées de 70-79 ans ont toujours des rapports sexuels

Scneidewind-Skibbe aand col.J sex Med 2008;5:301--35

La dyspareunie

- La lubrification composante très importante du confort sexuel et du plaisir
- Participation des sécrétions vaginales de la transsudation d'origine vasculaire (rôle du VEGF, VIP, NO, de la phosphodiesterase de type 5)
- Rôle des œstrogènes avec effet dose
- Rôle très probable des androgènes
- Générée par l'excitation sexuelle
- Génère aussi le plaisir de la femme et de son partenaire
- Pré requis à une sexualité vaginale satisfaisante

Atrophie vulvo-vaginale

Principes du traitement :

- Rétablir la flore
- Rétablir la sensation de lubrification
- Retrouver le confort

Moyens du traitement :

- Traitement hormonal:
 - local : estradiol, estriol, promestriène, DHEA
 - Systémique THM
- Hygiène de vie : hygiène locale; ↑act. sexuelle; ↓tabac
- Prise en charge globale

Quelles solutions?

- Association estroprogestative général + locale *lors des carences œstrogéniques*
- Traitement œstroprogestatif général + gel lubrifiant lors des rapports *lors des carences œstrogéniques*
- Traitement œstrogénique local et/ou gel hydratant et lubrifiant lors des situations d'hypo œstrogénies (pilules, psychotropes...) avec *sécrétion œstrogénique persistante ou lors des carences*
- Gel hydratant et lubrifiant seul si contre indication aux œstrogènes et/ souhait de la femme *lors des carences œstrogéniques*

LUBRIFIANTS VAGINAUX

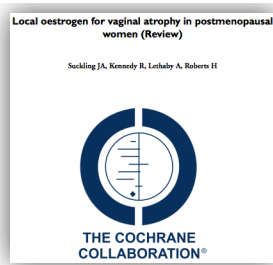
- Utile lors des rapports sexuels.
- Aucun effet à long terme démontré.
- On peut retrouver des substances irritantes ou allergisantes: propylène glycol, conservateurs, parabens, aloe vera.
- Les lubrifiants gras fragilisent le latex.
- Plus de vaginose bactérienne chez les femmes utilisant de la vaseline comme lubrifiant.
- **Sous utilisés**

La logique du traitement estrogénique général mais

- Effet dose
- Les doses nécessaires au traitement du syndrome climatérique et à la prévention de l'ostéoporose souvent insuffisantes (dans 55% des cas) Lynch J Women's Health 2009;18:1595-606 Al-Baghdadi Climateric;2009;12:91-105
- Souvent refusé post WHI, mode écolo, refus du médicament
- Parfois contre indiqué en particulier lorsqu'il est le plus nécessaire (ovariectomie, chimiothérapie, tamoxifène, inhibiteurs aromatase...)
- Problèmes liés à la galénique répétition, écoulements nocturnes, intermittents, doses, acceptation des anneaux...
- Peut aggraver les symptômes urinaires (WHI, Hers)

Traitement œstrogénique local non moins logique mais

- Effet dose: le traitement devient vite systémique
- Absorption hormonale dans le tiers supérieur du vagin: effet de premier passage utérin Cicinelli Best Practice Res Clin Obstet Gynecol 2007;22:391-405
- Nécessité d'un traitement progestatif associé? Chollet Menopause 2009;16:978-83
- Mauvaise observance en particulier pour l'administration quotidienne nécessaire à l'effet dose



Cochrane 2006

- **19 études retenues sur 37; 4162 femmes**
- **Objectif** : Comparer l'efficacité, la sûreté, l'acceptabilité de différentes préparations oestrogéniques locales dans le VVA
- **Résultats** :
 - Pas de différences d'efficacité sur le GSM en fonction de la forme galénique : crème, pessaire, ovules, anneau
 - Amélioration significative des symptômes par rapport au placebo ou aux gels non hormonaux
 - En terme d'acceptabilité, meilleurs scores de l'anneau
 - Plus d'effets secondaires avec ECE comparé à l'estradiol pour saignement, douleur pelvienne ou mammaire ($RR= 0,18 (0,07-0,5)$); pour l'épaississement de l'endomètre ($OR=0,29 (0,11-0,78)$), pour l'hyperplasie (+4%)
 - → intérêt d'éviter les produits ECE
 - → intérêt de prescrire des faibles doses d'oestrogènes

O.L. ET CANCER DE L'ENDOMETRE

- Le risque est faible et ne nécessite pas d'administration de progestatif.
- Dans les études, c'est l'oestradiol qui a été le plus étudié.
- Pas d'augmentation du risque d'hyperplasie ou d'adénocarcinome de l'endomètre (10 microg d'oestradiol vaginal pendant 1 an)
- Pas de consensus sur la surveillance échographique chez les femmes ayant un traitement par O.L.

Influence d'Estring® sur les paramètres endométriaux

<i>Baseline (mean ± SD) Difference 12–0 mo mean diff (95% CI) P value</i>		
Endometrial thickness (mm)		
• Estring group	1.08 ± 0.78 –0.14 (–0.35, 0.07)*	.54†
• Untreated group	1.36 ± 1.08 –0.18 (–0.52, 0.16)*	
Uterine diameter (mm)		
• Estring group	24.7 ± 5.2 –0.15 (–1.31, 1.02)*	.24†
• Untreated group	24.8 ± 4.6 +1.66 (0.07, 3.24)*	
Estrone sulfate‡ (nmol/L)		
• Estring group	1.26 ± 0.74 0.23 (0.02, 0.43)§	.32¶
• Untreated group	1.39 ± 0.87 0.09 (–0.12, 0.29)§	
Estradiol# (pmol/L)		
• Estring group	13.5 ± 3.02 1.88 (–0.04, 3.80)*	.15†
• Untreated group	15.3 ± 6.53 –0.30 (–2.09, 1.49)*	
SHBG (nmol/L)		
• Estring group	69.3 ± 25 1.73 (–2.1, 5.6)§	.85†
• Untreated group	64.4 ± 31 2.5 (–2.2, 7.1)*	

E.L. ET CANCER DU SEIN

- A ce jour, aucune étude de sécurité contrôlée et randomisée n'a évalué les effets des OL sur le risque de cancer du sein.
- Chez les patientes ne présentant pas d'antécédent de cancer du sein, on peut prescrire sans surveillance particulière, puisque la diffusion systémique est extrêmement limitée.
- Il n'existe aucune donnée suggérant une augmentation du risque de récurrence d'un cancer du sein avec les EG vaginaux mais il n'y en a pas non plus pour attester leur innocuité et ceux-ci restent CI par l'ensemble des cancérologues.
- Nécessité de discussion en concertation pluridisciplinaire.

Rappel Embryologique

- L'urètre et le trigone vésical sont dérivés du même tissu embryologique, le sinus urogénital, riche en récepteurs en estrogènes ainsi que la vulve, le vestibule et le vagin.
- Il en est de même pour les récepteurs aux androgènes.
- Ainsi, une patiente qui a des symptômes du bas appareil urinaire a beaucoup plus de risques de dyspareunie qu'une patiente indemne de ces symptômes.

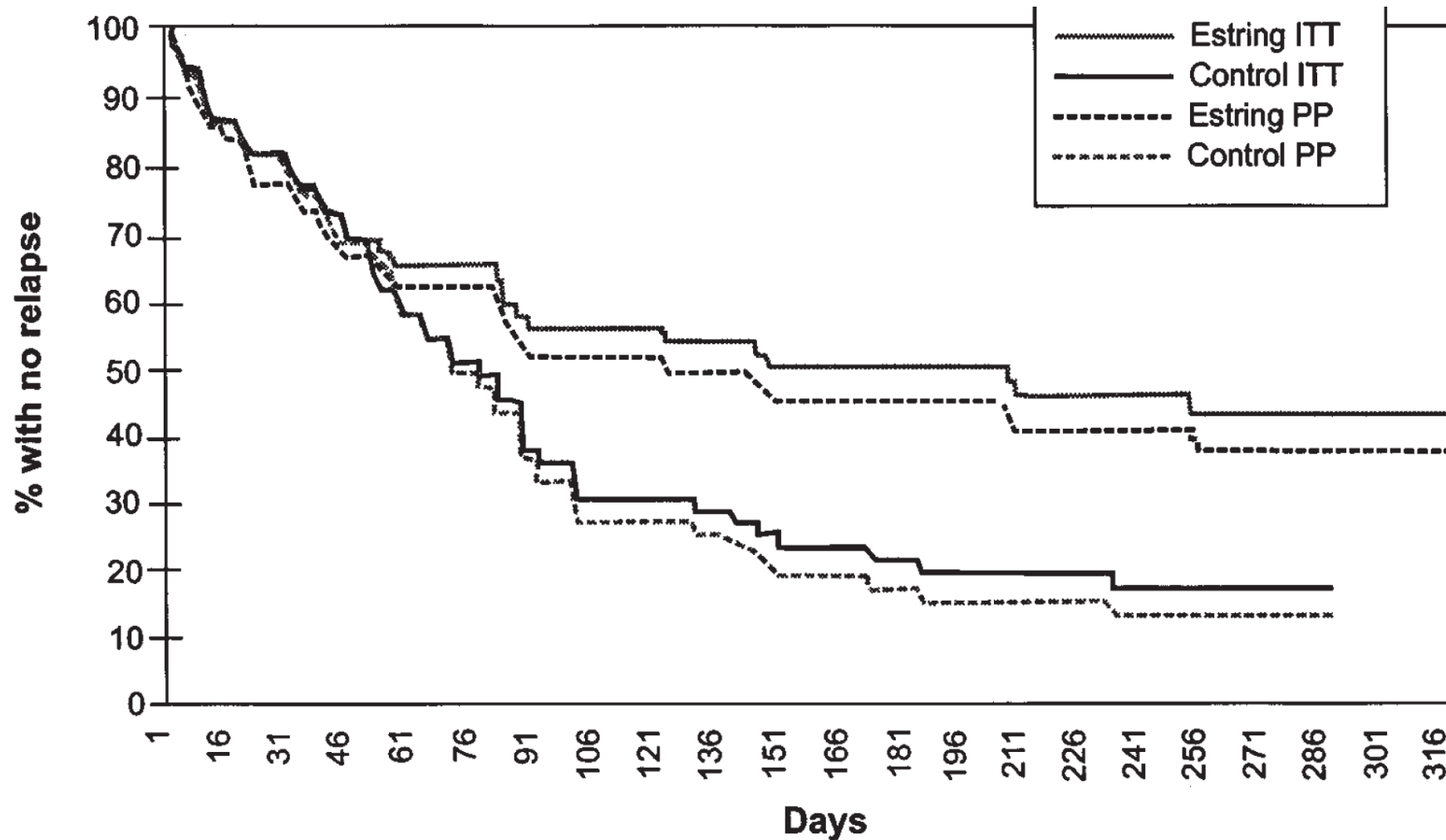


Fig 1. Time to first recurrence curves for control and Estring-treated subjects by intent-to-treat (*ITT*) and per-protocol (*PP*) groupings. Kaplan-Meier analysis shows that cumulative proportion of subjects remaining free of urinary tract infection was significantly higher in vaginal ring group than in control group ($P = .008$ by log-rank test).

Estrogènes et incontinences urinaires

- Les estrogènes ont un rôle important dans la fonction dans les mécanismes de continence
- 37% des femmes notent une détérioration de la continence en prémenstruel
- Amélioration subjective des urgences sous estrogénothérapie mais pas sur les données urodynamiques
- Pas d'amélioration des pertes d'urines avec THM oral avec même aggravation UI effort et urgences
- Les estrogènes locaux améliorent les urgences
- Pas de différence entre anneau et ovule

Le traitement local est supérieur au tt général

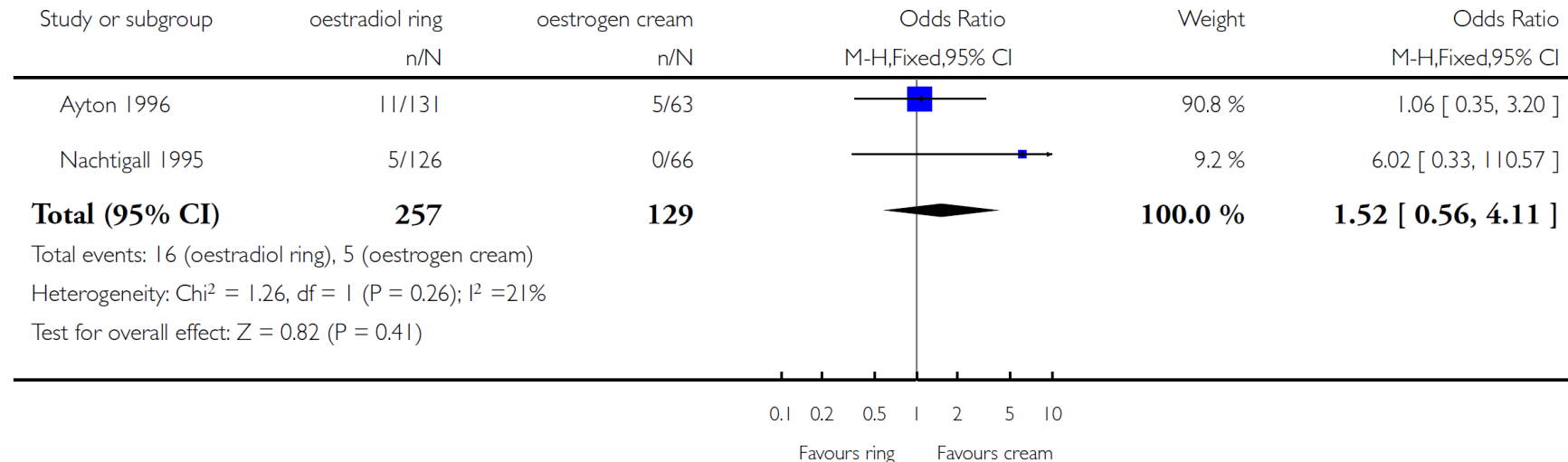
Arret de traitement pour effets secondaires

Analysis 1.7. Comparison 1 Oestrogen ring versus oestrogen cream, Outcome 7 Withdrawal because of adverse events.

Review: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women

Comparison: 1 Oestrogen ring versus oestrogen cream

Outcome: 7 Withdrawal because of adverse events



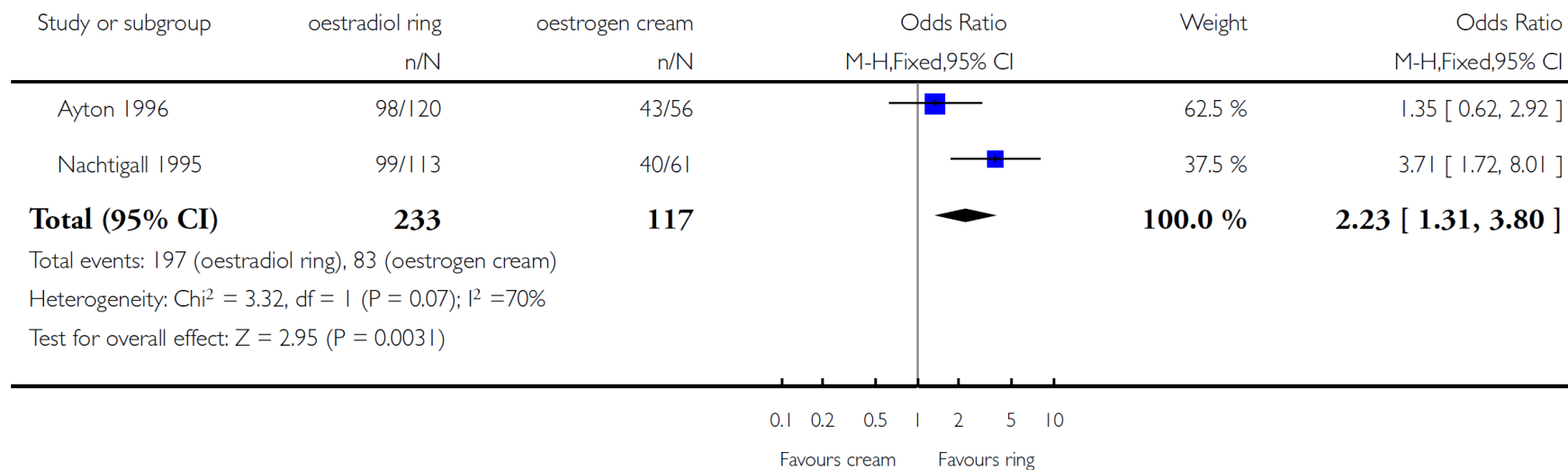
Persistence anneau versus crème

Analysis 1.6. Comparison 1 Oestrogen ring versus oestrogen cream, Outcome 6 Adherence to treatment, participation levels.

Review: Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women

Comparison: 1 Oestrogen ring versus oestrogen cream

Outcome: 6 Adherence to treatment, participation levels



Anneau vaginal



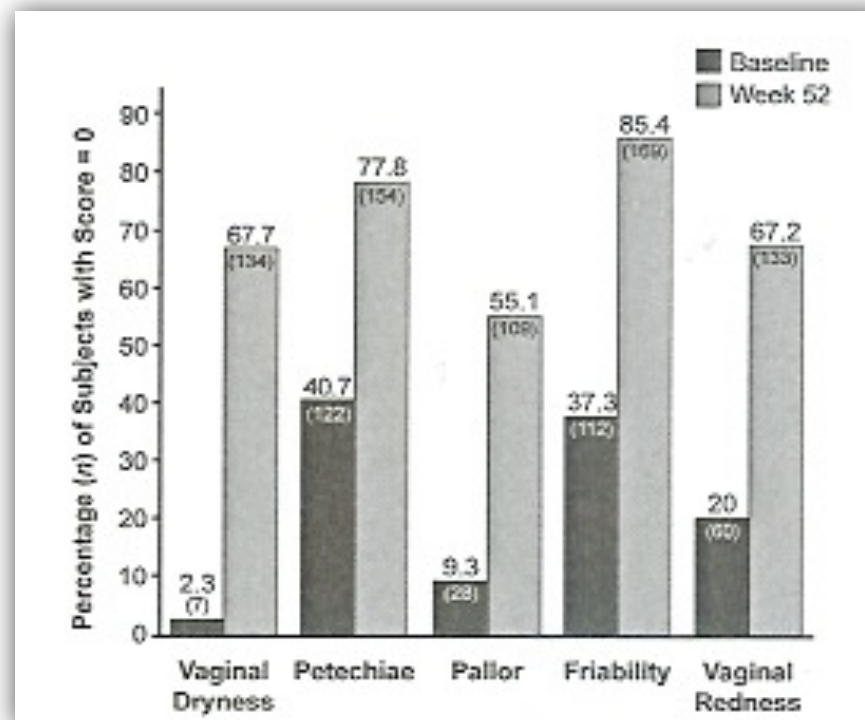
- Système de diffusion vaginal
- Anneau vaginal délivrant 2 mg d'estradiol h
- Traitement de la vaginite atrophique chez la femme ménopausée.
- Libération de 7,5 microgrammes/jour.
- Taux plasmatiques d'E2: 10 picog/ml avec un pic Tmax a 3 H à 55 pg/ml.
- Insertion dans le 1/3 supérieur du vagin pour une durée de 90 jours.
- Études avec l'élastomère de silicone: aucune réaction toxique ni de formation de tumeur.

OSPEMIFENE

- Un traitement par voie orale, une alternative aux thérapeutiques précédentes.
- SERMs avec un effet positif au niveau de l'épithélium vaginal avec des effets neutres ou minimes au niveau des organes estrogénodépendants (endomètre).
- Approuvé par la FDA.
- 60 mg/jour.
- Traitement de la dyspareunie chez les femmes ayant une AVV due à la ménopause.

Climateric 2014;17:173-182

OSPEMIFENE



Simon J et al, Maturitas, 2014, 77, 274-281

DHEA Ovules

- Nouvelle thérapeutique du SGU, en cours d'essai (essai de phase 3).
- Hormone qui est transformée en hormones mâles et féminines.
- Délivrée dans le vagin, la DHEA est convertie dans les tissus les plus proches en estradiol sans augmentation importante du taux d'estrogènes plasmatiques.
- Dosée à 6,5 mg DHEA/ovule.
- En cours d'études mais certainement une alternative prometteuse pour nos patientes qui ne peuvent ou ne veulent pas prendre d'estrogènes.

Conclusions

- Symptômes uro génitaux composante importante du syndrome de carence en estrogène
- Prise en charge très insuffisante, contre indications aux estrogènes, arrêt des THM, la composante sexuelle mal prise en charge par les estrogènes seuls
- problème de dose et d'adhésion
- Traitements locaux efficaces mais peu suivis des formes ovules et gels

Conclusions 2

- Les problèmes urinaires touchent une femme sur deux
- Traitements généraux oraux peu efficaces et même aggravent
- Traitements locaux efficaces mais réels problèmes d'observance et de persistance
- Pas de différence d'efficacité entre les différentes formes galéniques
- Anneau apporte un plus observance par son effet LP et surtout améliore la persistance indispensable à efficacité urinaire