

Estrogènes, hydratants, lubrifiants, acide hyaluronique pour y voir clair



Christian Jamin Paris

Nice Juin 2019

Liens d'intérêt consultant CCD, HRA, Iprad

Atrophie vulvo-vaginale

Atrophie vulvo-vaginale :

- Complication de la carence œstrogénique post-ménopausique ou iatrogène
- 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% en post ménopause

EPIDEMIOLOGIE



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

Palma F et al, *Maturitas*, 2015, in press

- 
- Altération de la qualité de vie
 - Symptômes locaux: **Sécheresse vaginale (27-55%)⁽¹⁻³⁾**
Irritation, démangeaisons, brûlures
 - Dyspareunie **(32-41%)** en réalité le symptôme dominant
 - Associée à des altération de l'appareille urinaire:
Dysurie, incontinence d'effort, urgences mictionnelles,
infections récidivantes
 - Très souvent sous diagnostiquée et mal traitée



Les sécrétions vaginales

- ▶ L'hydratation, humidification participent à la bonne trophicité vaginale
- ▶ La lubrification adaptée aux rapports sexuels
- ▶ 3 types de sécrétion vaginales
 - > Sécrétions provenant des cellules sécrétoires blanchâtres onctueuses Participation de la transsudation d'origine vasculaire (rôle du VEGF, VIP, NO, de la phosphodiesterase de type 5)
 - > 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

Principes du traitement :

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

Moyens du traitement :

- Traitement local :
 - Hormonal : estradiol, estriol, promestriène, ECE, DHEA, androgènes
 - Topique : hydratants, acide hyaluronique
- Hygiène de vie : hygiène locale; ↑activité sexuelle; ↓tabac
- Prise en charge globale

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, phobie des hormones
- Parfois refusé, en particulier lorsqu'il est le plus nécessaire (ovariectomie, chimiothérapie, tamoxifène, inhibiteurs aromatase...)
- Peut aggraver les symptômes urinaires (WHI, Hers)

Traitement œstrogénique local non moins logique mais

- Effet dose: le traitement devient vite systémique Nécessité d'un traitement progestatif associé? Chollet Menopause 2009;16:978-83
- Absorption hormonale dans le tiers supérieur du vagin: effet de premier passage utérin Cicinelli Best Practice Res Clin Obstet Gynecol 2007;22:391-405
- Mauvaise observance en particulier pour l'administration quotidienne nécessaire à l'effet dose
- Souvent refusé post WHI, mode écolo, refus du médicament, phobie des hormones
- Parfois refusé ou contre indiqué, en particulier lorsqu'il est le plus nécessaire (ovariectomie, chimiothérapie, tamoxifène, inhibiteurs aromatasase...)
- Peut aggraver les symptômes urinaires (WHI, Hers)

Atrophie vulvo-vaginale :

Effets de l'estrogénothérapie locale

L'estrogénothérapie locale diminue les symptômes de l'atrophie vulvo-vaginale et améliore la dyspareunie associée à une atrophie vulvo-vaginale post ménopausique

- Amélioration de la maturation cellulaire
- Diminution du pH (niveaux pré-ménopausiques)
- Augmentation de la vascularisation vaginale
transsudation
- Facilitation de la recolonisation par les lactobacilles
- Amélioration de l'élasticité et de l'épaisseur vaginale



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

Estrogénothérapie locale ET CANCER DE L'ENDOMETRE

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

Estrogénothérapie locale ET récidive de cancer du sein

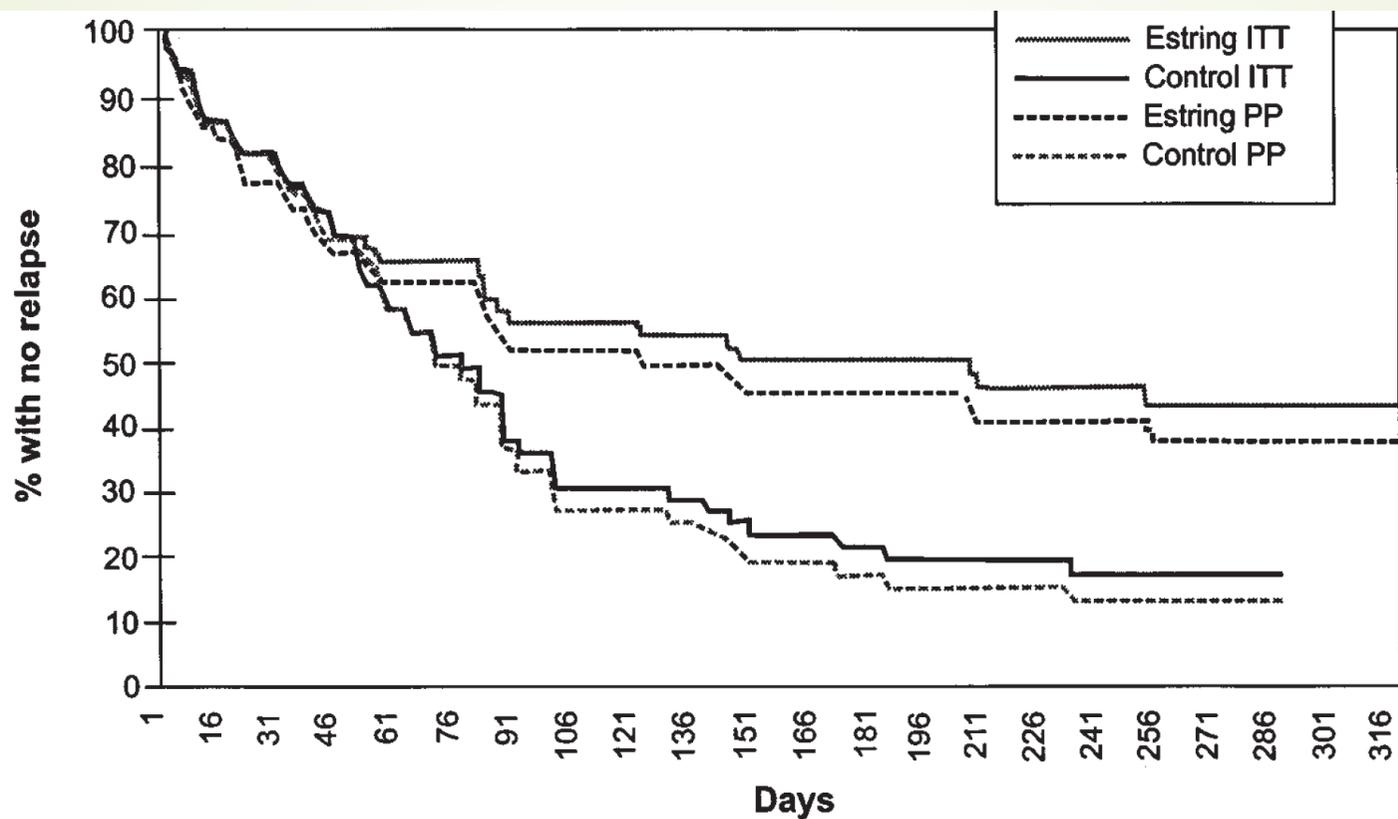


Fig 1. Time to first recurrence curves for control and Estring-treated subjects by intent-to-treat (*ITT*) and per-protocol (*PP*) groupings. Kaplan-Meier analysis shows that cumulative proportion of subjects remaining free of urinary tract infection was significantly higher in vaginal ring group than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

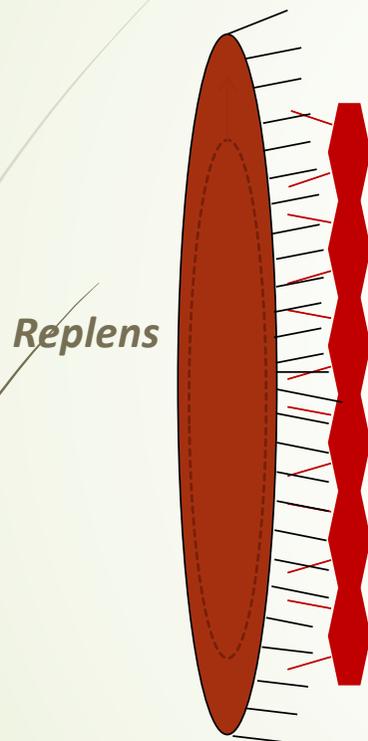
Riksen Am J Obstet Gynecol 1999;180:1072-9

Hydratants polycarbophile



mode d'action du polycarbophile

Muco-adhésion et hydratation de la muqueuse vaginale

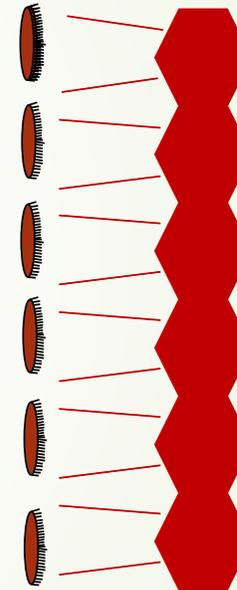


Fixation polymère-mucine
par des liaisons ioniques
(polymère : charge +,
mucine : charge -) :
fixation forte et durable

3 jours d'action



Relargage de l'eau
par le polymère :
hydratation
des cellules muqueuses



Libération du polymère
par rupture de la liaison
polymère - mucine

Diminution du pH vaginal

Effet tampon avec acidification du pH vaginal :

- significativement supérieur au gel lubrifiant ($p < 0,05$)
- maintenu en dessous de 5

	Moisturizer	Jelly	Baseline
Elasticity	2.9 ± 0.8	3.0 ± 0.8	2.9 ± 0.8
Secretions	$2.8 \pm 1.1^{\infty\partial}$	2.4 ± 1.1	2.4 ± 1.0
pH	$4.9 \pm 1.1^{\infty\partial}$	5.7 ± 1.0	5.6 ± 1.1
Epithelial Integrity	$3.9 \pm 0.9^{\infty}$	3.7 ± 1.1	3.4 ± 1.3
Moisture	$3.3 \pm 0.8^{\infty}$	$3.0 \pm 0.9^{\infty}$	2.8 ± 0.9

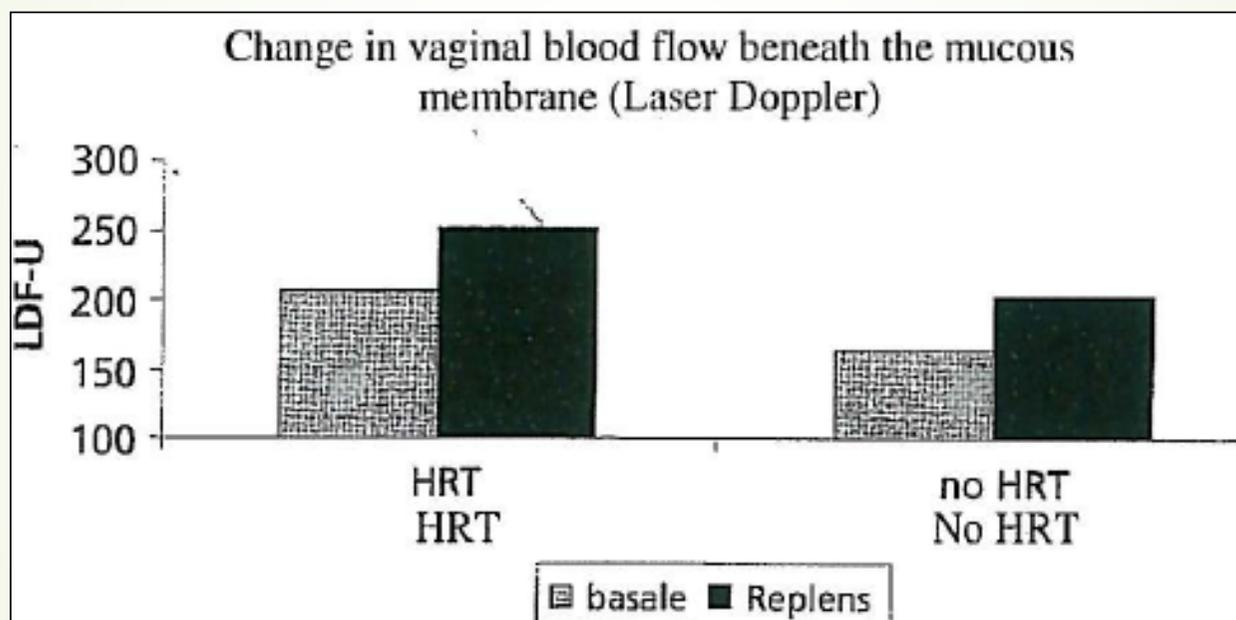
∞ $p < 0.05$ versus baseline
 ∂ $p < 0.05$ versus jelly

D'après Bachmann GA, et al. *Clinical Practice in Sexuality* 1991

Amélioration de la vascularisation vaginale

Effet sur la microcirculation (↑ du flux sanguin) vaginale

Augmentation de 25% du flux sanguin validée par doppler



Effet synergique avec le THM

Effet comparatif polycarbophile et Tt E2 local sur les paramètres vaginaux

Table 2 Results of Vaginal Therapies*

	Baseline	Week 4	Week 12
Vaginal moisture			
Replens	2.63 ± 0.78	3.55 ± 0.50†	3.67 ± 0.60†
Estrogen	2.13 ± 0.78	4.15 ± 0.66†	4.71 ± 0.45†
Vaginal fluid volume			
Replens	2.25 ± 0.75	3.36 ± 0.64‡	3.67 ± 0.70‡
Estrogen	1.81 ± 0.63	3.85 ± 0.66‡	4.71 ± 0.45‡
Vaginal elasticity			
Replens	2.69 ± 0.68	3.36 ± 0.64	3.40 ± 0.71§
Estrogen	2.31 ± 0.58	3.92 ± 0.62§	4.50 ± 0.50§
Vaginal pH			
Replens	5.8 ± 0.18	4.8 ± 0.25‡	4.8 ± 0.26‡
Estrogen	6.3 ± 0.20	4.7 ± 0.18‡	4.4 ± 0.17‡

* Values are means ± SD.

† P < 0.005 compared with baseline.

‡ P < 0.05 compared with baseline.

§ P < 0.02 compared with baseline.



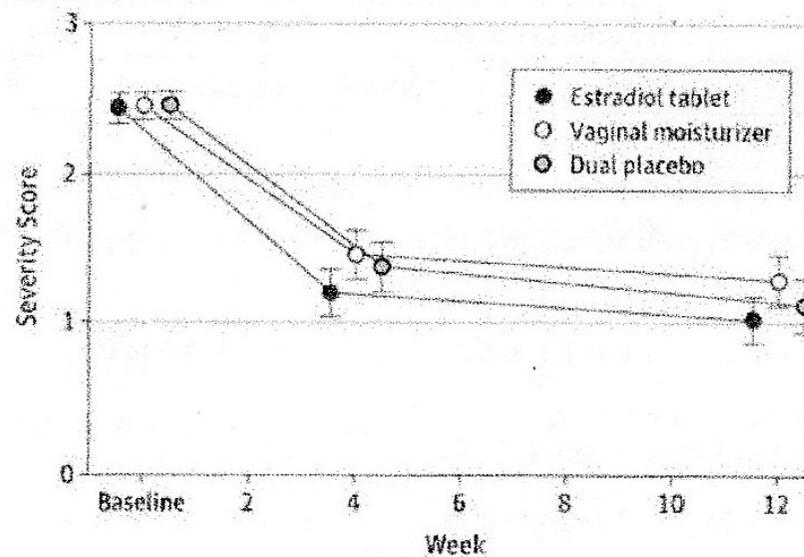
Acide Hyaluronique

Comparaison crème acide hyaluronique versus estrogènes locaux

- ▶ Étude randomisée double aveugle n=56
- ▶ Les symptômes d'atrophie vaginale améliorés dans les deux groupes mais de manière plus importante avec HA de même que la dyspareunie, l'index de maturation vaginale et l'incontinence par urgences mictionnelles Jokar IJCBNM 2016;4:69-78
- ▶ Deux études randomisées ouvertes gels d'acide hyaluronique versus estriol crème: Effets identiques

Stute Arch Gynecol Obstet 2013;288:1199-201 Chen J Sex Med 2013;10:1575-84

Figure 2. Most Bothersome Symptom Severity Score Change Over 12 Weeks



No. at risk			
Estradiol tablet	99	97	96
Vaginal moisturizer	100	97	99
Dual placebo	99	97	95

Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief?

In a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group trial hyaluronic acid vaginal gel (Hyalofemme) was compared to estriol vaginal cream (Ovestin) in women with vaginal dryness due to various causes. A total of 144 supposedly postmenopausal women below age 70 years were randomized in a 1:1 ratio to either receive hyaluronic acid vaginal gel (5 g per application) or estriol vaginal cream (0.5 g cream per application = 0.5 mg estriol) every 3 days for a total of ten applications, respectively. 49 % of women using hyaluronic acid vaginal gel, and by 53 % of women using estriol vaginal cream ($p = 0.31$). At V2, the percentage improvement rates were 84 and 89 % ($p = 0.13$), respectively. Improvement rates for vaginal itching, burning, and dyspareunia at V2 were about 86, 85, and 57 % for hyaluronic acid vaginal gel, and 82, 87, and 62 % for estriol vaginal cream ($p < 0.05$), respectively. After treatment, vaginal pH was significantly lower in estriol-treated women compared to those having received hyaluronic acid. The authors concluded that hyaluronic acid vaginal gel was not inferior to estriol vaginal cream in women presenting with vaginal dryness. They suggest using hyaluronic acid vaginal gel not only as an alternative treatment to vaginal estrogens, but also to consider its general use in women presenting with vaginal dryness of any cause

Un essai qui interpelle

- ▶ Étude de 12 semaines n=100x3 multicentrique randomisée femmes ménopausées 61 ans avec sècheresse vaginale dyspareunie ... 81% actives sexuellement
- ▶ Étude 3 bras double placebo vs ovule hydratant (polycarbophile)
- ▶ Objectif: amélioration des symptômes (vaginal score MBS), des scores de sexualité FSFI, de l'index de maturation, signes urinaires

Mitchell C JAMA Intern Med. 2018;178:681-90

- 
- Amélioration identique entre placebo et estradiol -1,4 hydratant -1,2 et placebo -1,3 pour MBS de même pour FSFI
 - Le hic: le placebo est un gel d'hydroethylcellulose qui est un lubrifiant!
 - Hypothèse: l'amélioration identique est liée aux rapports sexuels! Dont la qualité est améliorée de manière identique dans les 3 groupes chez ces femmes **sexuellement** actives

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

Quelles solutions? tout est possible sans supériorité démontrée

- Association **estroprogestative général** + locale *lors des carences œstrogéniques*
- Traitement **œstroprogestatif général** + gel lubrifiant *lors des rapports lors des carences œstrogéniques*
- Traitement **œstroprogestatif général**+ gel hydratant et lubrifiant *lors des carences œstrogéniques*
- **Traitement œstrogénique local ou gel hydratant et lubrifiant** lors des situations d'hypo œstrogénies (pilules, psychotropes...) avec *sécrétion œstrogénique persistante*
- **Gels hydratants et/ou lubrifiant seuls (si activité sexuelle)** si contre indication aux œstrogènes et/ souhait de la femme lors des carences estrogéniques et même en dehors de celle-ci
- En préparation gel acide hyaluronique + acide lactique
- *Encourager l'activité sexuelle et la masturbation avec sex toys*