

# Les autres hormones

Ospemifene oral  
Tibolone oral  
Prasterone local

Christian Jamin Paris

Gynecole.com

Nice juin 2019

Liens d'intérêt consultant CCD Théramex



# Ospemifene 60 mg Senshio

SERM

traitement oral

Non commercialisé en France



## Effacité versus placebo phase 3

- ▶ Étude 12 semaine âge 40-80 ans, n=631 vs 315
- ▶ Augmentation des cellules parabasales  $p < 0,0001$ ; Ph vaginal sévérité sècheresse vaginale
- ▶ Amélioration dès 4 semaines
- ▶ Dyspareunie  $p < 0,001$ ; index de maturation  $p < 0,0001$ ; Female Sexual Function Index  $p < 0,05$
- ▶ Répondeuses 31,5 versus 6%  $p < 0,0001$ ; satisfaction 49,2 vs 33,8  $p < 0,0007$



## Efficacité comparaison indirecte versus estrogènes locaux

- ▶ Comparaison d'études doubles aveugles versus placebo pas de comparaison directe
- ▶ Ph<5,0 et 5,5 meilleur avec Ospemifene versus 10µg E<sup>2</sup> local comparable à estriol anneaux et gel
- ▶ Index de maturation identique vs 10 µg E<sup>2</sup> local et estriol



# sécurité

- ▶ Méta analyse de 6 études phases 2 et 3 études doubles aveugles versus placebo
- ▶ Effets secondaires Osp 67,6% versus PI 54,1% faibles à modérés
- ▶ Bouffées de chaleur 8,5 vs 3,3%
- ▶ Infections urinaires 6,5 vs 4,8%
- ▶ Arrêt traitements 7,6 vs 3,8%
- ▶ Dus à effets secondaires bouffées de chaleur, crampes, céphalées, pertes vaginales,
- ▶ Effet secondaires graves 2,6 vs 1,8 en général non liés aux traitements
- ▶ Problèmes mammaires id 2,5 vs 2,2 thromboses veineuses id 0,3 vs 0,1%



# Tibolone

Doses 2,5 mg et 1,25

## La pharmacologie

Progestatif norstéroïde avec des métabolites actifs estrogéniques et androgéniques.



Stéroïde à Action  
Sélective SAS

Se transforme au niveau  
hépatique en 3 $\alpha$ -OH-tibolone et  
3 $\beta$ -OH-tibolone à activité  
**estrogénique,**  
Et en  $\Delta$ 4 isomère de la tibolone  
**à activité progestative et  
androgénique.**

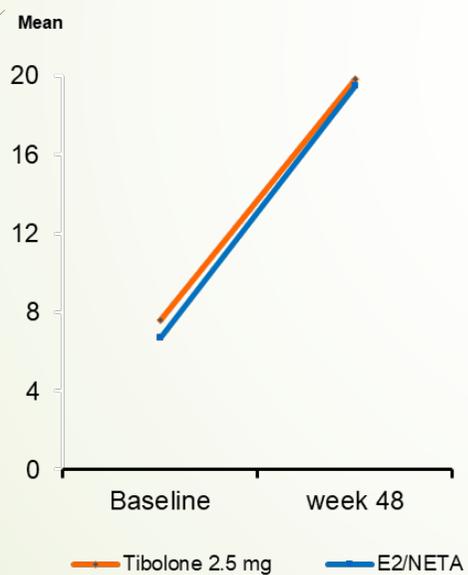
# L'étude TOTAL

## Tolerability Trial Activelle vs tibolone

Etude randomisée double aveugle n=572 versus E<sup>2</sup>-NETA Activel®

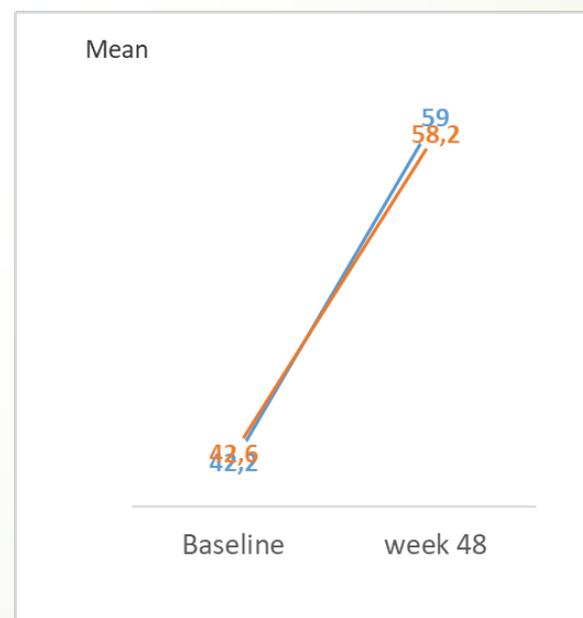
### Principaux résultats

Indice karyopyknotic

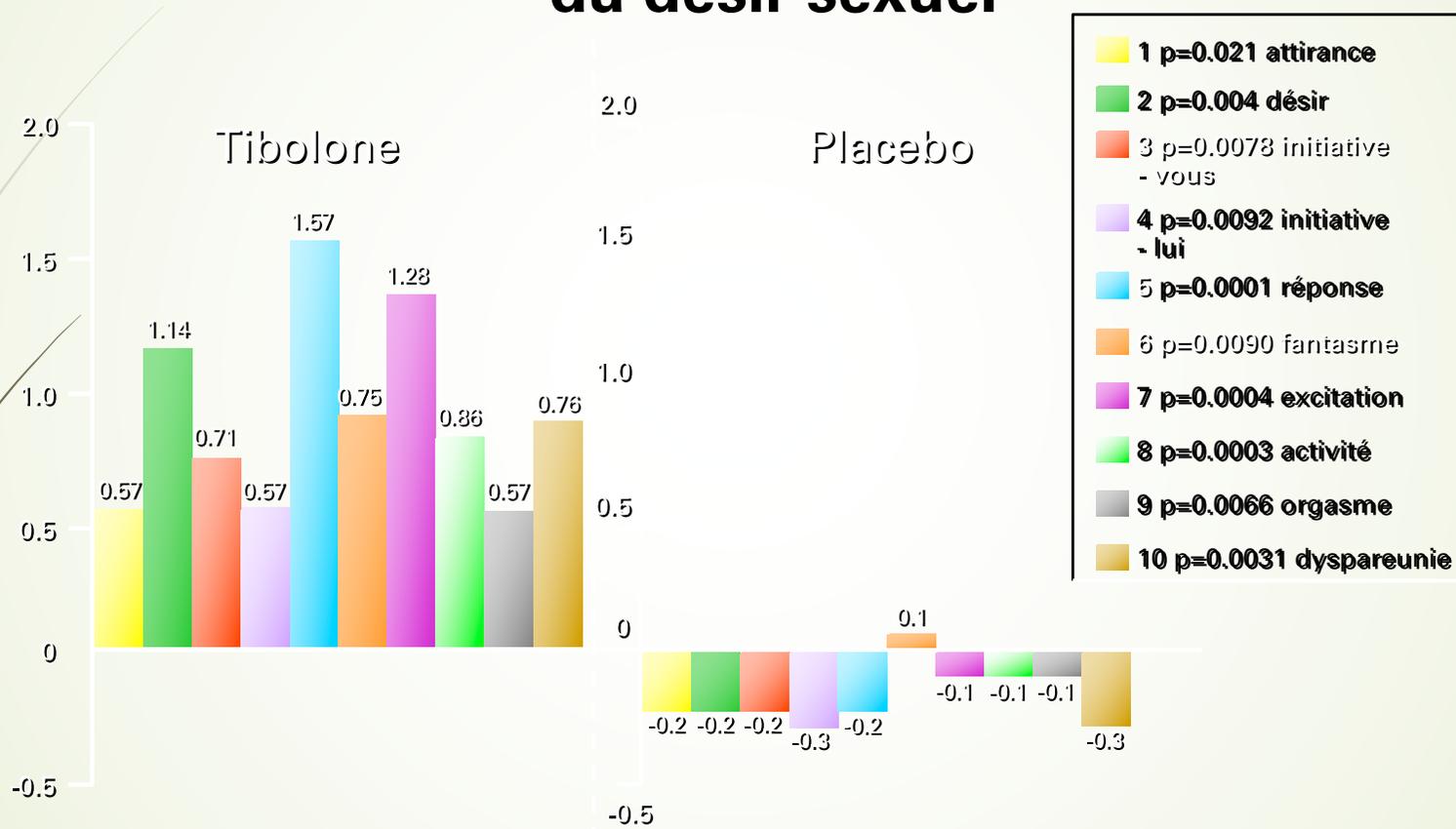


Trophicité vaginale

Indice de maturation



# Tibolone: Influence sur les items du désir sexuel



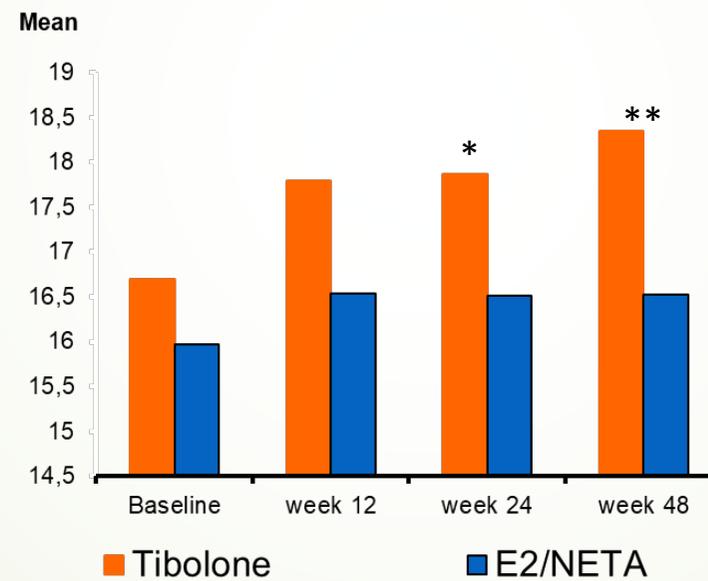
Palacio, Maturitas, 1995

# L'étude TOTAL

Tolerability Trial Activelle vs tiboLone

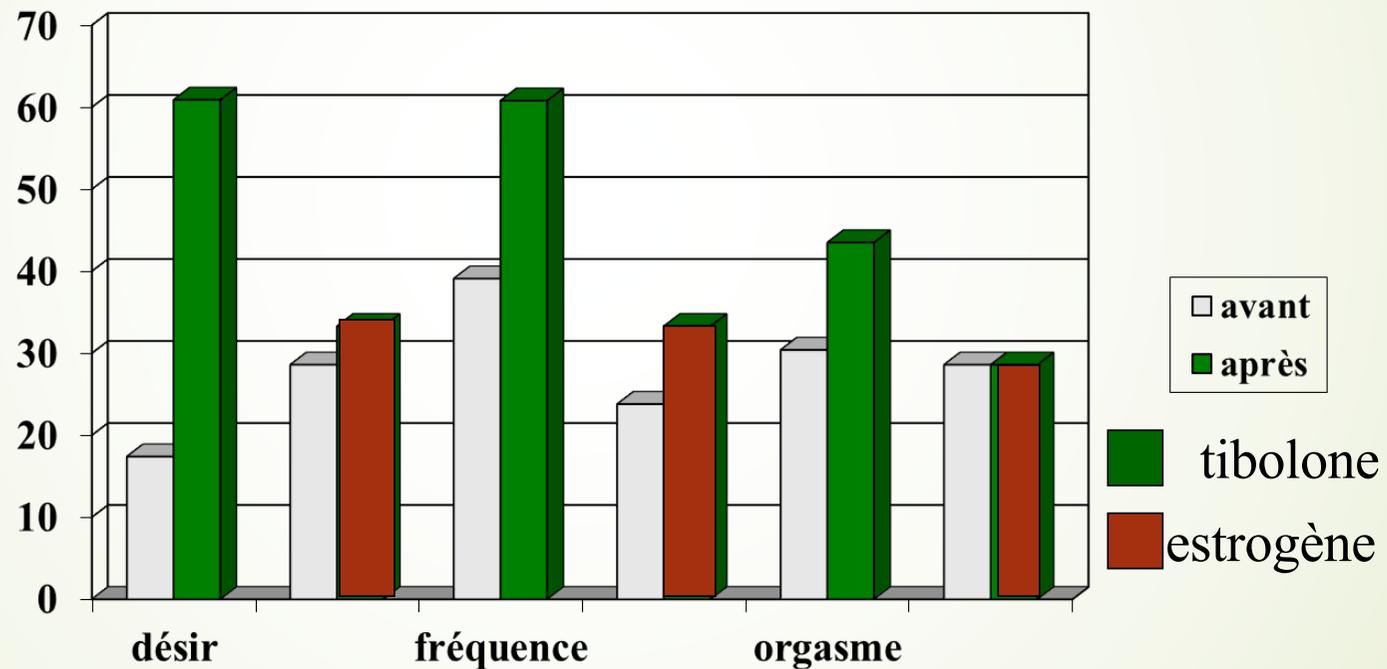
## ◆ Principaux résultats

### Intérêt sexuel



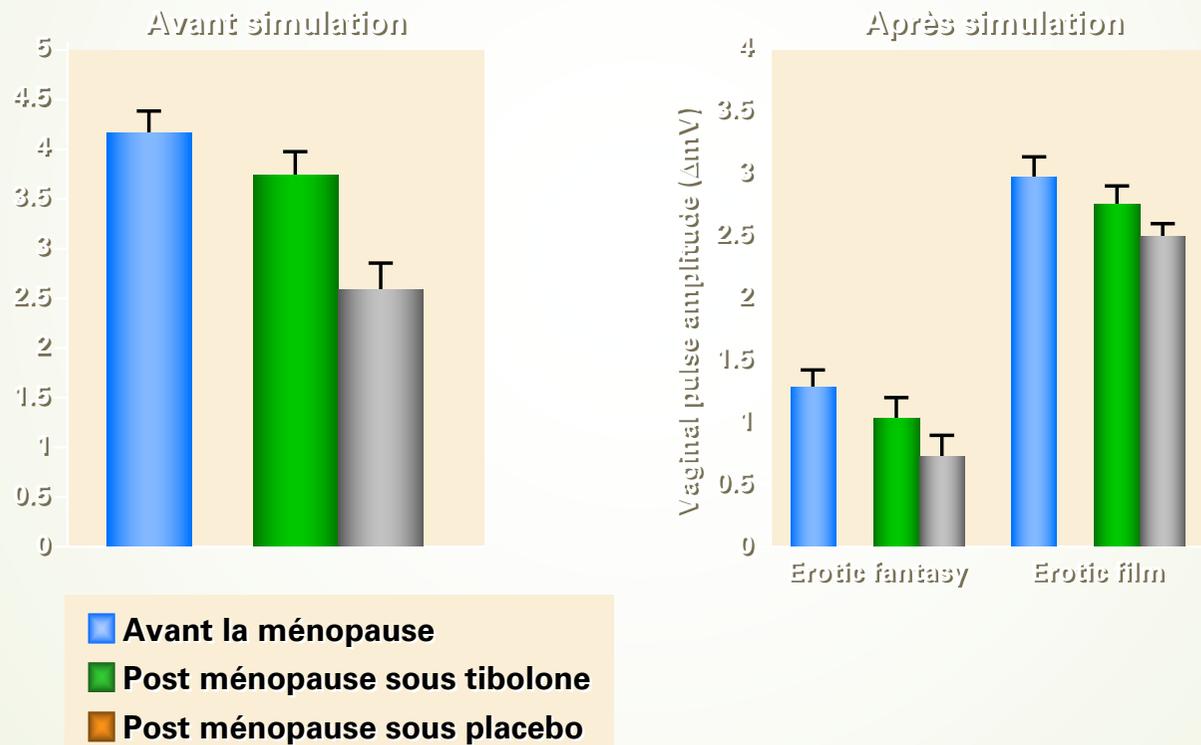
\* $p < 0.05$  entre les 2 groupes de Tt, \*\* $p = 0.003$  entre les 2 groupes de Tt

# Libido évolution en % de population vers le quartile supérieur



# Flux vaginal sous tibolone versus placebo

n = 38 étude randomisée en cross-over

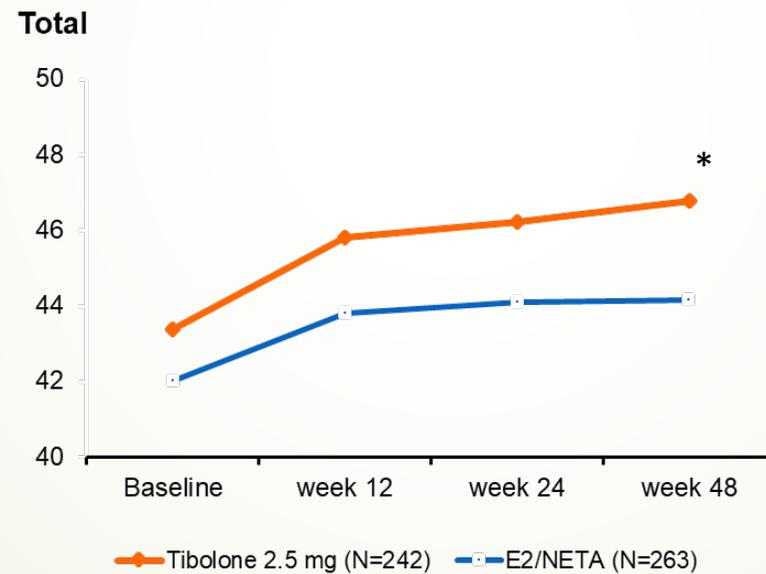


# L'étude TOTAL

Tolerability Trial Activelle vs tiboLone

## ◆ Principaux résultats

McCoy : questionnaire spécifique sur la sexualité  
(Intérêt sexuel, orgasme, satisfaction sexuelle ...)



\*p<0.05 différence significative entre les 2 groupes



# Effets supérieurs de la Tibolone versus THS EP

- ▶ Augmentation de la fréquences des rapports
- ▶ Amélioration du désir
- ▶ Le plaisir sexuel
- ▶ La fréquence des orgasmes chez les femmes sans problèmes sexuel et les femmes avec dysfonction sexuelle
- ▶ Augmentation de la vascularisation clitoridienne et de la vaso congestion vaginale

# Conclusions Tibolone

- ▶ La tibolone a une efficacité reconnue **équivalente** au THM à dose classiques, sur le syndrome climatérique, sur la perte osseuse post ménopausique et sur le risque fracturaire
- ▶ La tibolone a un profil de tolérance clinique **meilleur** que le THM sur certains paramètres et des effets supérieurs sur l'humeur, la libido et le muscle
- ▶ Préférer tibolone chez femmes endométriosiques adénomoyosiques? Et en add-back therapy
- ▶ Pas d'effet sur le risque d'hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre (étude Thebe)
- ▶ La tibolone a des effets sur les risques de cancer du sein et du colon **très positifs** dans l'étude Lift mais ne doit pas être utilisé après un cancer du sein
- ▶ La tibolone, comme le THM (WHI), ne doit pas être utilisée chez les femmes âgées et/ou ayant des facteurs de risque artériels (AVC)



# DHEA

Intrarosa® 6,5 mg prastérone

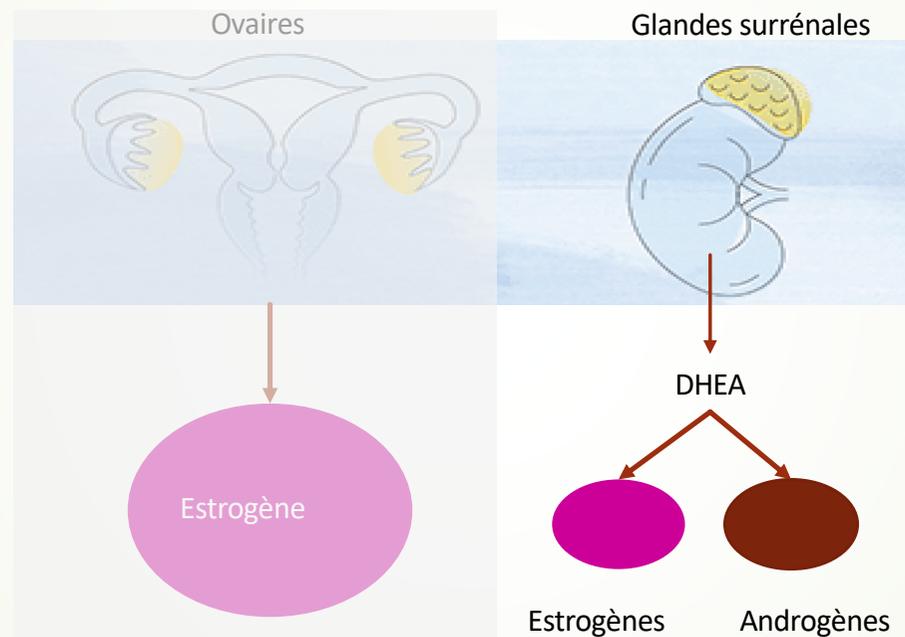
Traitement local



## Prastérone Intrarosa®

- ▶ Ovules 6,5 mg de DHEA précurseur des androgènes et des estrogènes
- ▶ 3 essais cliniques randomisées versus placebo chez des femmes avec atrophie VV +/-dyspareunie score de dyspareunie avant 2,6 (nl de 0 à 3) amélioré -1,4 versus placebo -0,9
- ▶ Pas de comparaison directe avec estrogènes locaux ni avec hydratants
- ▶ Augmentation du taux sanguin de DHEA d'androgènes et estrogènes (FDA)

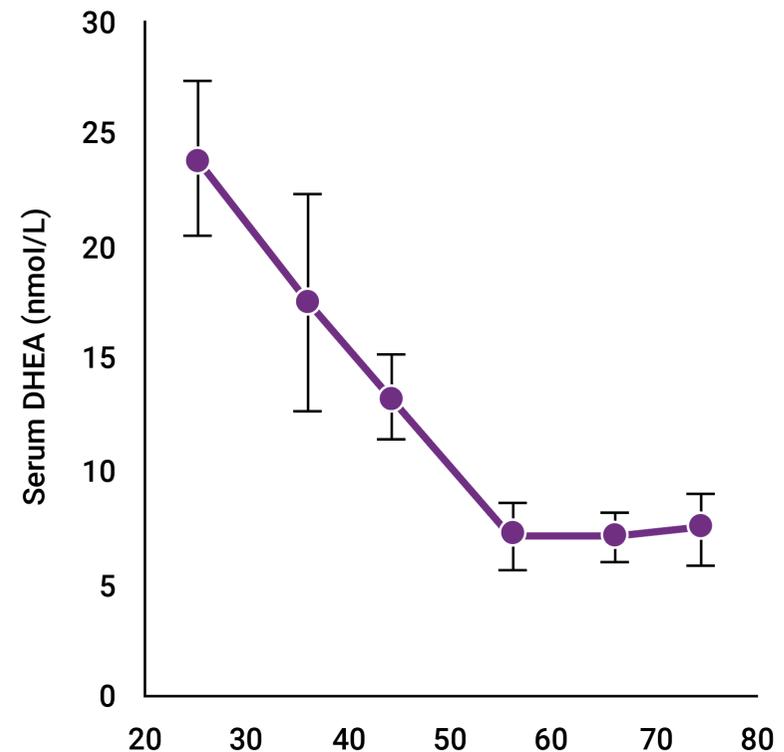
APRES LA MENOPAUSE, la DHEA continue d'être produite et devient la source primitive naturelle d'estrogènes et d'androgènes<sup>1, 2</sup>



# Les taux de DHEA déclinent avec l'âge<sup>1</sup>

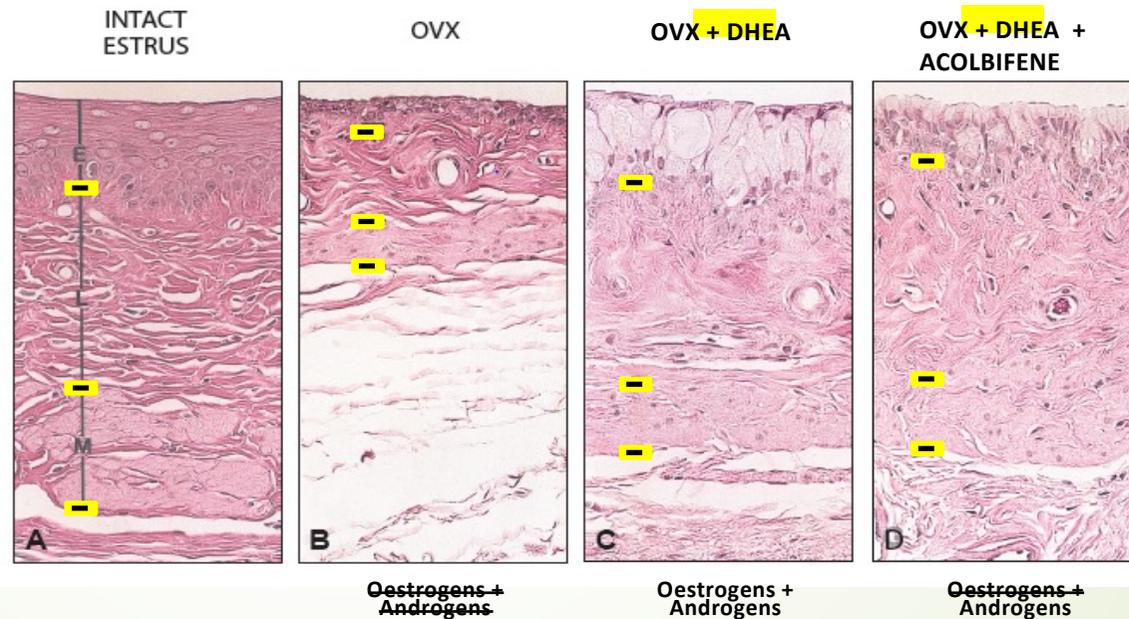
- Les taux sériques de DHEA commencent à diminuer à l'âge de 30 ans chez la femme<sup>1</sup>
- À 50 ans, les taux sériques de DHEA ont diminué en moyenne de 60%<sup>1</sup>

Taux de DHEA chez la femme<sup>1</sup>



# La Santé vaginale est maintenue à la fois par les androgènes et les estrogènes<sup>1</sup>

Microscopie de vagin de rate: A) intact, B) après ovariectomie, C) après ovariectomie mais traitée par DHEA D) après ovariectomie mais traitée par DHEA et le composé anti-estrogénique acolbifène<sup>1</sup>



Adapté de Berger L *et al*, 2005.

Microphotographies de 3 compartiments vaginaux: (E) épithélium, (L) lamina propria and (M) muscularis, au niveau du 5ème segment du vagin de la rate, avec un focus sur l'épaisseur musculaire relative dans les différents groupes. La séparation des 3 couches avec des barres indique la meilleure estimation de la répartition de l'épaisseur dans les différents groupes.

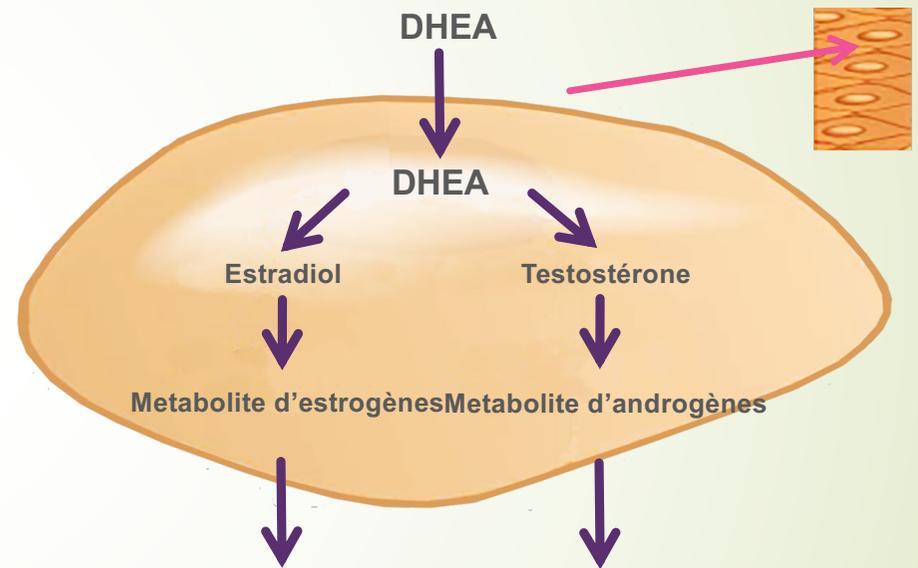
L'acolbifène est un SERM qui inhibe l'activité du récepteur aux estrogènes  $\alpha$  et  $\beta$ .

OVX, ovariectomie

1. Berger J *Ster Biochem Mol Biol* 2005;96:201-15

# L'intracrinologie de la DHEA<sup>1</sup>

- L'intracrinologie est le mécanisme qui permet la production spécifique et locale de stéroïdes sexuels pour une action strictement locale, sans libération significative de stéroïdes sexuels actifs dans la circulation
- A l'inverse des estrogènes, qui sont libérées en tant qu'hormones actives, la DHEA est libérée par les glandes surrénales en tant que précurseur inactif
- La DHEA inactive est convertie au niveau intracellulaire en hormone active qui peut exercer son activité spécifique de la cellule
- La quantité d'hormone active créée est spécifique aux besoins de la cellule

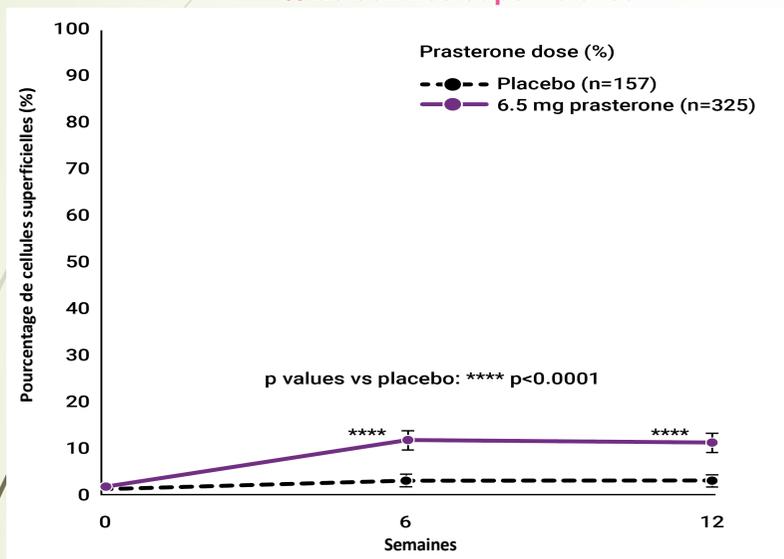


Adapté de Labrie F *et al*, 2017.

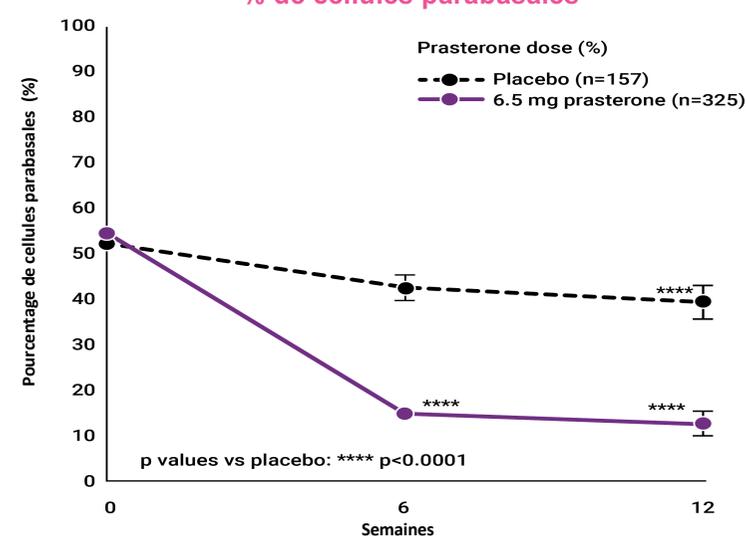
# ERC-238 / Résultats des co-critères principaux<sup>1</sup>

Effets bénéfiques cliniquement et statistiquement significatifs sur les 4 critères principaux

% de cellules superficielles



% de cellules parabasales



Graphiques adaptés de Labrie F *et al.*, 2016.

Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  écart type; valeur de p pour la prastérone comparée au placebo à tous les intervalles de temps. Utilisation du modèle ANCOVA le groupe traitement étant le facteur principal et la valeur à l'inclusion la covariable

pH vaginal: à l'inclusion les participantes devaient avoir un pH vaginal >5

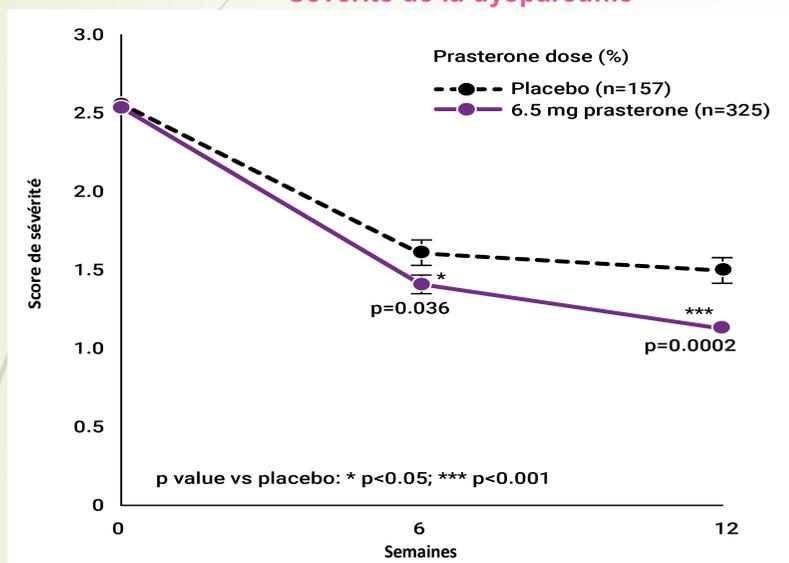
Compte des cellules parabasales et superficielles : les frottis vaginaux étaient collectés à l'inclusion (jour 1), semaine 6 et semaine 12 (ou à une visite de sortie d'étude, si applicable). Un compte à 100 cellules a été réalisé pour classer les types de cellules squameuses comme parabasales (P) (incluant les basales), intermédiaires (I), et superficielles (S) (un nombre supérieur à 100 cellules est souvent compté et le nombre obtenu pour chacun des types de cellules est divisé pour être reporté à un total de 100). Les participantes devaient avoir  $\leq$ 5% of cellules superficielles sur leurs frottis vaginal à la sélection et à l'inclusion.

1. Labrie F *et al.* Menopause 2016;23(3):243–56.

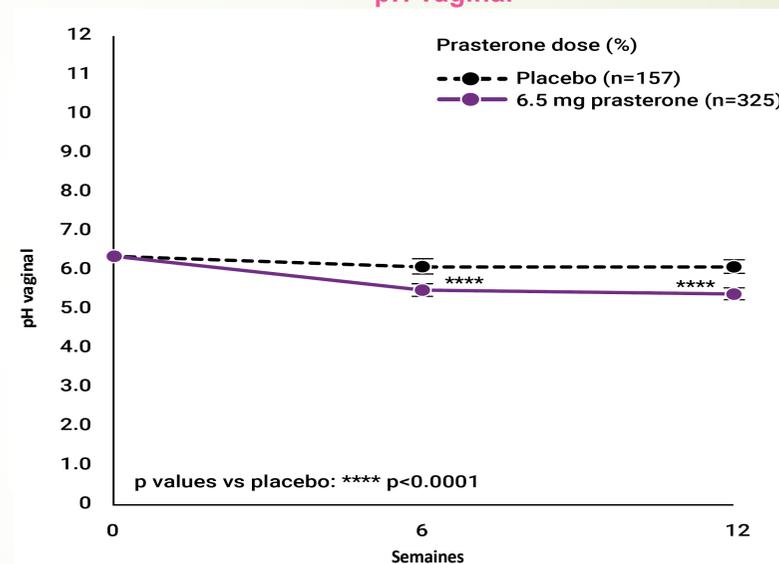
# ERC-238 / Résultats des co-critères principaux<sup>1</sup>

Effets bénéfiques cliniquement et statistiquement significatifs sur les 4 critères principaux

## Sévérité de la dyspareunie



## pH vaginal



Graphiques adaptés de Labrie F *et al*, 2016.

Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  écart type; valeur de p pour la prastérone comparée au placebo à tous les intervalles de temps. Utilisation du modèle ANCOVA le groupe traitement étant le facteur principal et la valeur à l'inclusion la covariable.

pH vaginal: à l'inclusion les participants devaient avoir un pH vaginal >5

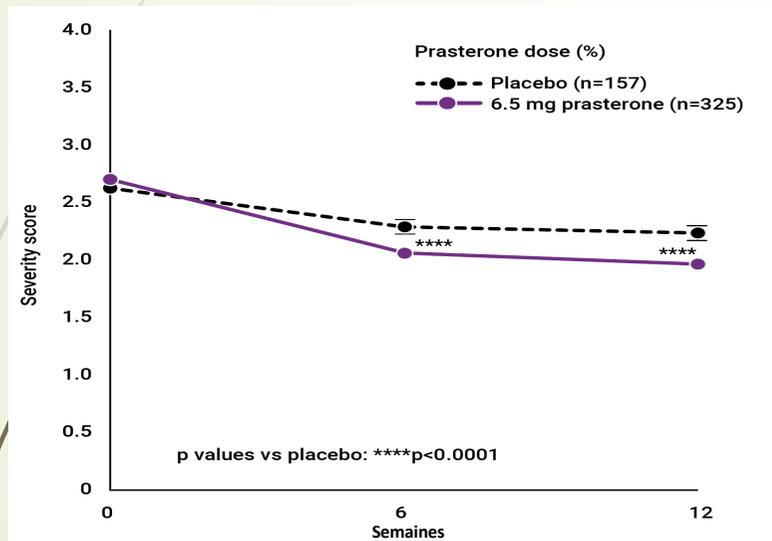
Score de sévérité de la Dyspareunie : Score d'autoévaluation avec les valeurs suivantes: 0=aucune, 1=légère, 2=modérée >5

1. Labrie F *et al*. Menopause 2016;23(3):243-56.

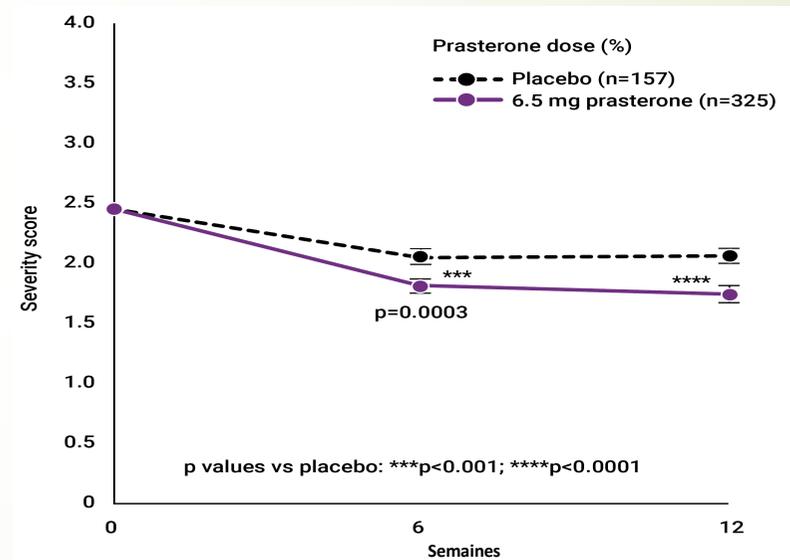
# ERC-238 / Résultats des critères secondaires<sup>1</sup>

Effets bénéfiques cliniquement et statistiquement significatifs sur la muqueuse vaginale

## Sécrétions vaginales



## Intégrité de l'épithélium vaginal



Graphiques adaptés de Labrie F *et al*, 2016..

Résultats exprimés en moyenne  $\pm$  écart type; valeur de p pour la prastérone comparée au placebo à tous les intervalles de temps. Utilisation du modèle ANCOVA le groupe traitement étant le facteur principal et la valeur à l'inclusion la covariable.

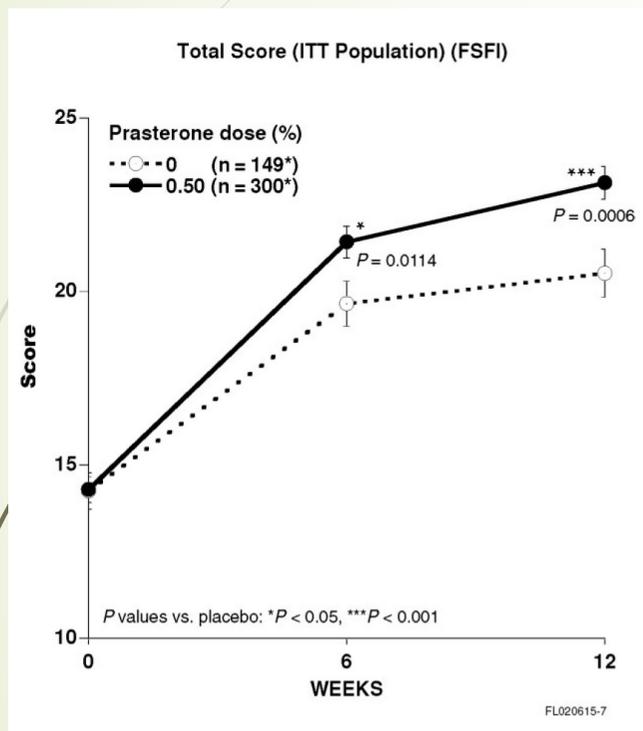
Les sécrétions vaginales, l'intégrité de l'épithélium vaginal, l'épaisseur de la surface de l'épithélium vaginal et la couleur vaginale étaient évaluées par examen gynécologique réalisé par les investigateurs au jour 1, semaine 6 et semaine 12 (ou à la visite de sortie d'essai si applicable).

Les paramètres de l'examen vaginal étaient classés comme atrophique selon la numérotation suivante : 1=non, 2=léger, 3= modéré ou 4=sévère

1. Labrie F *et al*. Menopause 2016;23(3):243-56.

# ERC-238 / Dysfonction sexuelle de la femme<sup>1</sup>

Le score global du FSFI était amélioré avec la prastérone comparé au placebo



## Score global FSFI

- Amélioration du score global de 41,3% avec la prasterone versus placebo (p = 0.0006 over placebo)

Graphiques adaptés de Labrie F *et al*, 2015.

Les données sont exprimées en moyenne + écart type; la valeur de p pour la prastérone est comparée avec le placebo pour tous les intervalles de temps

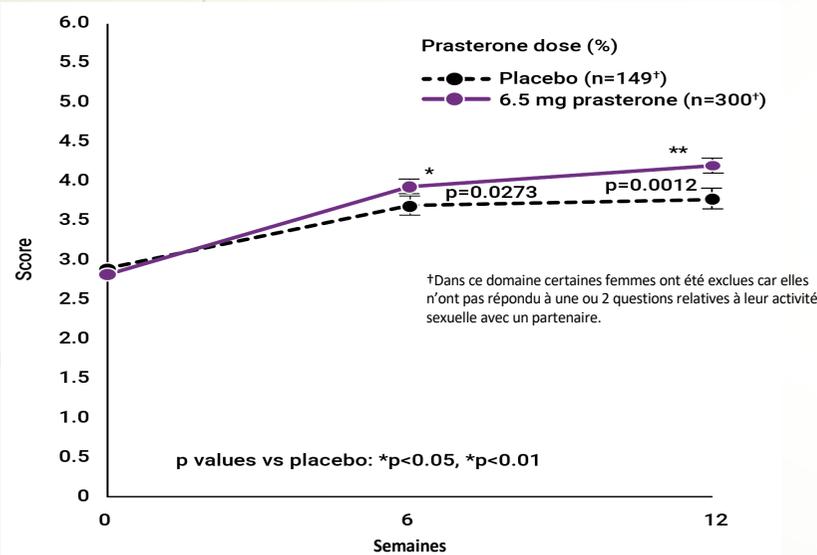
19 items multidimensionnels autodéclarés (qui définissent la dysfonction sexuelle de la femme comme ayant un score total <26.55)

1. Labrie F *et al*, J Sex Med 2015;12:2401–12

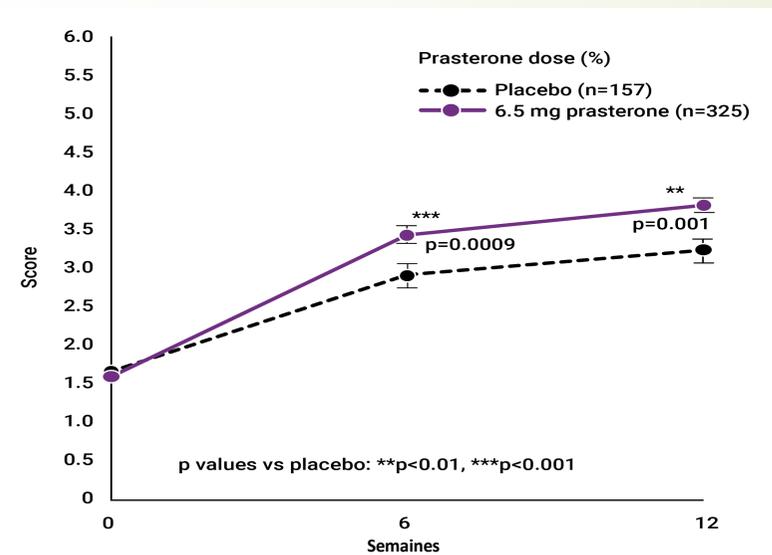
# ERC-238 / Dysfonction sexuelle de la femme<sup>1</sup>

L'ensemble des 6 domaines du FSFI étaient améliorés avec la prastérone comparé au placebo

## Satisfaction



## Amélioration de la Douleur



Graphiques adaptés de Labrie F *et al*, 2015.

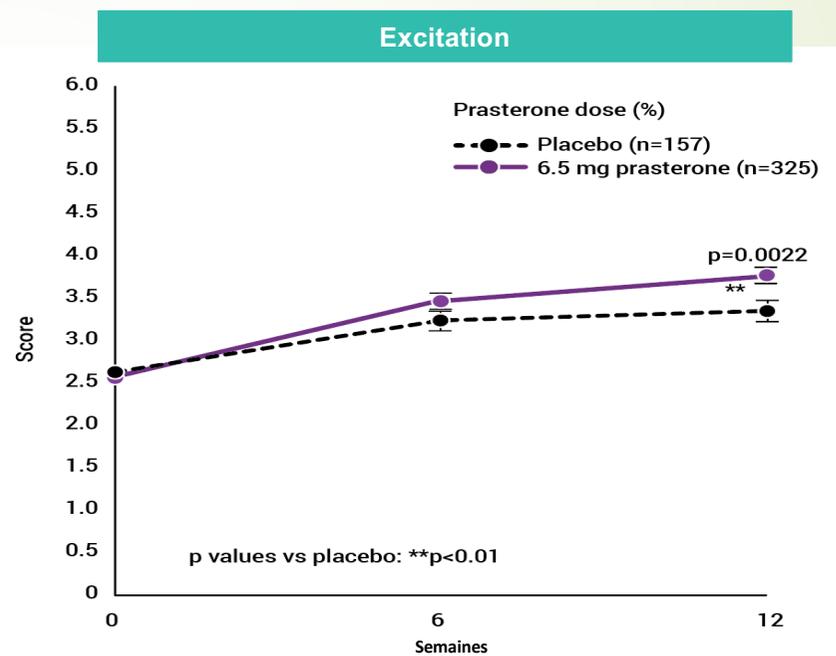
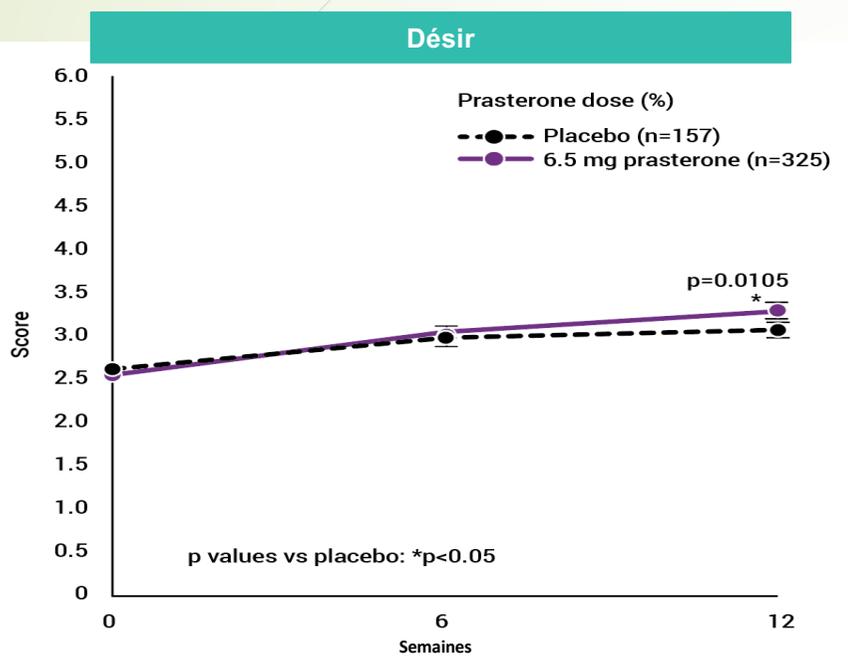
Les données sont exprimées en moyenne + écart type; la valeur de p pour la prastérone est comparée avec le placebo pour tous les intervalles de temps

19 items multidimensionnels autodéclarés (qui définissent la dysfonction sexuelle de la femme comme ayant un score total <26.55)

1. Labrie F *et al*, J Sex Med 2015;12:2401–12

# ERC-238 / Dysfonction sexuelle de la femme<sup>1</sup>

L'ensemble des 6 domaines du FSFI étaient améliorés avec la prastérone comparé au placebo



Graphiques adaptés de Labrie F *et al*, 2015.

Les données sont exprimées en moyenne + écart type; la valeur de p pour la prastérone est comparée avec le placebo pour tous les intervalles de temps

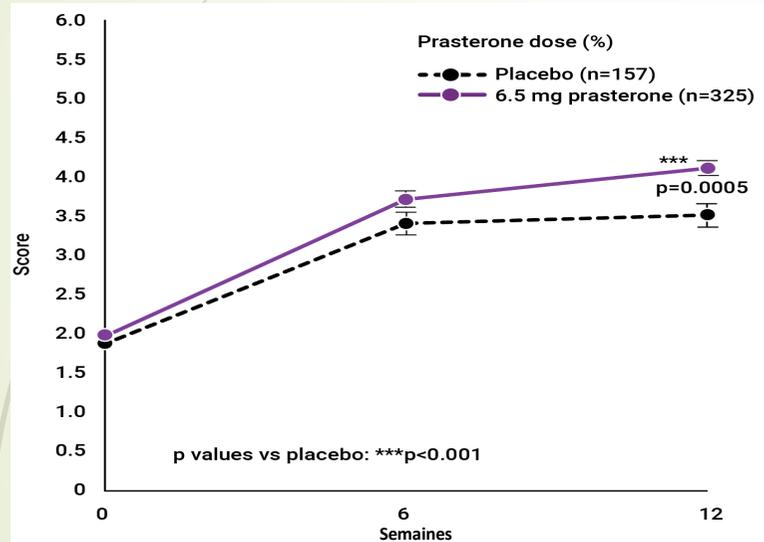
19 items multidimensionnels autodéclarés (qui définissent la dysfonction sexuelle de la femme comme ayant un score total <26.55)

1. Labrie F *et al*, J Sex Med 2015;12:2401–12

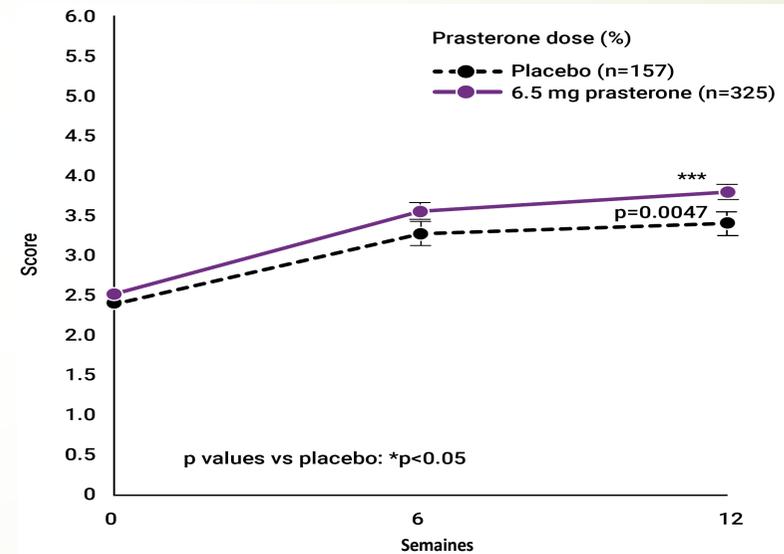
# ERC-238 / Dysfonction sexuelle de la femme<sup>1</sup>

L'ensemble des 6 domaines du FSFI étaient améliorés avec la prastérone comparé au placebo

## Lubrification



## Orgasme



Graphiques adaptés de Labrie F *et al*, 2015.

Les données sont exprimées en moyenne + écart type; la valeur de p pour la prastérone est comparée avec le placebo pour tous les intervalles de temps

19 items multidimensionnels autodéclarés (qui définissent la dysfonction sexuelle de la femme comme ayant un score total <26.55)

1. Labrie F *et al*, J Sex Med 2015;12:2401–12

- 
- ▶ Augmentation du % de cellules superficielles et baisse du % de cellules parabasales baisse du ph vaginal
  - ▶ Amélioration du score d'intégrité vaginal
  - ▶ Amélioration de la dyspareunie, lubrification ,orgasmes, satisfaction sexuelle, désir, excitation, douleurs
  - ▶ Amélioration du score FSFI dysfonction sexuelle

# Prasterone Efficacité et Tolérance dans les essais cliniques de phase III

## ERC-231 et ERC-238:1-3

- Amélioration cliniquement et statistiquement significative des signes de maturation vaginale, PH, atrophie, douleurs pendant les rapports sexuels et caractéristiques de la muqueuse vaginale jusqu'à 12 semaines ( $p < 0.05$ )
- Bien toléré, seule les pertes au site d'application étant considérées comme liées au traitement
- ERC-238 – amélioration de la fonction sexuelle

## ERC-230<sup>4-7</sup>

- Le traitement jusqu'à 52 semaines n'a pas entraîné de stimulation endométriale ou d'augmentation des taux d'estradiol et de testostérone au dessus des valeurs normales chez la femme ménopausée
- Amélioration cliniquement et statistiquement significative de la maturation vaginale, PH, atrophie, douleur lors des rapports sexuels et muqueuse vaginale jusqu'à 52 semaines ( $p < 0.0001$ )



# Conclusions

- ▶ Ces trois traitements sont efficaces sur le confort sexuel lié à un effet vaginal
- ▶ Ospemifene et DHEA pas d'études sur la persistance
- ▶ Seule la tibolone a démontré un effet sur le désir sexuel et la libido au sens large versus estrogènes donc versus effet local pur et sur le versant urinaire
- ▶ Les études contre placebo ne permettent pas d'avoir une approche coût efficacité tolérance
- ▶ Ceci est vrai pour tous les traitements visant à traiter le SGU hors estrogènes
- ▶ Il faudrait des études versus acide hyaluronique ou autre hydratant