

Prise en charge de l'Atrophie Vulvo Vaginale

CGVDL

30/09/2022 Brigitte Letombe

Liens d'intérêt

Interventions ponctuelles :

laboratoires Astellas, Exeltis, Théramex, Viatrix, Vichy, CCD.

Collège de Gynécologie CVL

REVIEW

Multidisciplinary Overview of Vaginal Atrophy and Associated Genitourinary Symptoms in Postmenopausal Women

Irwin Goldstein, MD,* Brian Dicks, MD,* Noel N. Kim, PhD,[†] and Rose Hartzell, PhD, EdS*

*San Diego Sexual Medicine, San Diego, CA, USA; [†]Institute for Sexual Medicine, San Diego, CA, USA

DOI: 10.1002/sm2.17

Vulvovaginal symptoms

- Dryness
- Itching
- Irritation
- Burning
- Dyspareunia

Urinary symptoms

- Urgency
- Increased frequency
- Nocturia
- Dysuria
- Incontinence
- RUTI

Clinical signs

- Pale, dry vulvar and vaginal mucosae
- Reduction in volume of the labia
- Scarcity of pubic hair
- Shortened and narrowed vagina
- Reduced or nonexistent rugae
- Erythema indicative of inflammation
- Petechiae
- Psychosocial signs (e.g., decreased quality of life)

RUTI = recurrent urinary tract infection

SGM

Genitourinary syndrome of menopause:
new terminology for vulvovaginal atrophy
from the International Society for the
Study of Women's Sexual Health and
The North American Menopause Society

D. J. Portman and M. L. S. Gass on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel

Sous estimation et « abandon » des femmes

Gène, honte, fatalité pour les unes

crainte pour les autres (temps; compétence)

et pour les deux absence de solutions ou risque / hormones

Globalement > 50% femmes ménopausées en souffrent en silence

INTOLERABLE car solutions simples sans danger permettant une AMELIORATION incontestable du SGM et de la Qualité de vie

Reco IMS NAMS CNGOF GEMVI

nécessité de lutter / CI EL identiques au THM!!

RPC GNGOF GEMVI 2021

Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. Climacteric 2010;13:509-22

NAMS Position Statement. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause society. Menopause 2013;20:888-902

Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S, Kingsberg SA. The Women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. J Sex Med. 2017;14(3):425-433. doi:10.1016/j.jsxm.2017.01.011

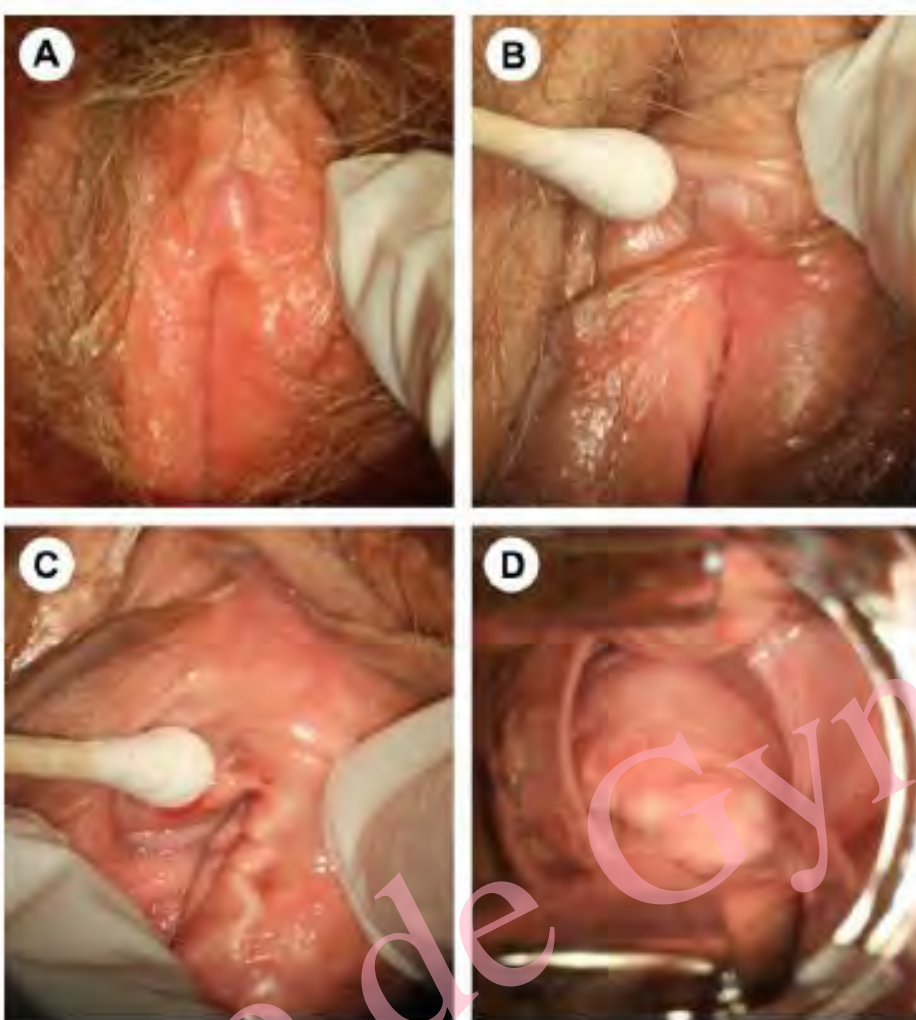


Figure 1 Atrophy of the vulva, clitoris, and vagina. (A) Vaginal atrophy is associated with pale, dry, shiny vulvar tissue and loss of adipose tissue in the labia majora and labia minora. (B) The prepuce and clitoris are often pale and reduced in size, while examination shows that (C) the introitus may be narrowed and friable. (D) In vaginal atrophy, the vaginal walls lack rugae and may be pale and/or erythematous.



Perte de tissu graisseux, de volume PL, GL
 de fibres collagène, d'élasticité,
 Fragilité, exiguïté, sténose, fissures
 Rétrécissement vestibule
 Pâleur par absence de vascularisation
 Saignements, leucorrhées
 Vaginose PH > 4,5
 Perte masse et force musculaire
 du plancher pelvien

INDEX DE SANTÉ VAGINALE

Bachmann GA. Vulvo-vaginal complaints. In: Lobo K, editor. Treatment of the post-menopausal woman. New York: Raven Press; 1994.


Vaginal health index^a

| Overall elasticity | Fluid secretion type and consistency | pH | Epithelial mucosa | Moisture |
|--------------------|--------------------------------------|---------|--------------------------------|---------------------------|
| 1. None | None | 6.1 | Petechiae noted before contact | None, mucosa inflamed |
| 2. Poor | Scant, thin yellow | 5.6–6.0 | Bleeds with light contact | None, mucosa not inflamed |
| 3. Fair | Superficial, thin white | 5.1–5.5 | Bleeds with scraping | Minimal |
| 4. Good | Moderate, thin white | 4.7–5.0 | Not friable, thin mucosa | Moderate |
| 5. Excellent | Normal (white flocculent) | ≤4.6 | Not friable, normal mucosa | Normal |

Lower score corresponds to greater urogenital atrophy.

Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of Women's Health
26 July 2013



Abstract: Several recent, large-scale studies have provided valuable insights into patient perspectives on postmenopausal vulvovaginal health. Symptoms of vulvovaginal atrophy, which include dryness, irritation, itching, dysuria, and dyspareunia, can adversely affect interpersonal relationships, quality of life, and sexual function. While approximately half of postmenopausal women report these symptoms, far fewer seek treatment, often because they are uninformed about hypoestrogenic postmenopausal vulvovaginal changes and the availability of safe, effective, and well-tolerated treatments, particularly local vaginal estrogen therapy. Because women hesitate to seek help for symptoms, a proactive approach to conversations about vulvovaginal discomfort would improve diagnosis and treatment.

Keywords: health care professional, hypoactive sexual desire disorder, local vaginal estrogen therapy, quality of life, urinary tract infection, vulvovaginal atrophy

Title: Female sexual dysfunction (FSD): prevalence and impact on quality of life (QoL)

**Authors: Prof. Rossella E. Nappi MD, PhD Laura Cucinella
Silvia Martella Margherita Rossi Lara Tiranini Ellis Martini**



Abstract

Female sexual dysfunction (FSD) and quality of life (QOL) are both multidimensional and have a bidirectional relationship across the reproductive life span and beyond. Methodological difficulties exist in estimating the real prevalence of FSD because it is hard to determine the level of distress associated with sexual symptoms in a large-scale survey. Approximately 40–50% of all women report at least one sexual symptom, and some conditions associated with hormonal changes at menopause, such as vulvovaginal atrophy (VVA) and hypoactive sexual desire disorder (HSDD), have a significant impact on sexual function and QOL. Sexual distress peaks at midlife, declines with age and is strongly partner-related. Many postmenopausal women are still sexually active, especially if they are in a stable partnership. Even though sexual functioning is impaired, a variety of psychosocial factors may maintain sexual satisfaction. That being so, health care providers (HCPs) should proactively address sexual symptoms at midlife and in older women, from a balanced perspective. Adequate counselling should be offered. Women with distressing symptoms may benefit from tailored hormonal and non-hormonal therapies, whereas women without distress related to their sexual experiences should not receive any specific treatment.

Keywords: female sexual dysfunction; quality of life, prevalence; distress, vulvovaginal atrophy; hypoactive sexual desire disorder.



Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper

J. A. Simon, S. R. Davis, S. E. Althof, P. Chedraui, A. H. Clayton, S. A. Kingsberg, R. E. Nappi, S. J. Parish & W. Wolfman

To cite this article: J. A. Simon, S. R. Davis, S. E. Althof, P. Chedraui, A. H. Clayton, S. A. Kingsberg, R. E. Nappi, S. J. Parish & W. Wolfman (2018): Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper, *Climacteric*, DOI: [10.1080/13697137.2018.1482647](https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1482647)

ABSTRACT

Sexual well-being frequently declines following the menopause transition and can be associated with significant personal and relationship distress. This distress is the hallmark of female sexual dysfunction (FSD). FSD is highly prevalent in postmenopausal women. The prevalence of sexual problems increases with age, but conversely this is associated with decreasing distress with advancing age. This pattern has been seen across multiple international populations with varied cultural norms. While the etiology of FSD is multifactorial, the physiological changes of sex hormone insufficiency and postmenopausal symptoms, such as dyspareunia, are primary factors contributing to FSD at mid-life. The International Menopause Society is working to increase awareness of FSD and to provide a framework for practitioners to address sexual medicine concerns. This White Paper aims to review the process of care for female sexual well-being following menopause, from initially approaching the discussion of FSD, to identifying clinical signs and symptoms, and ultimately determining the best available biopsychosocial therapies. As with most processes of care, the first step is often the most difficult. Health-care practitioners need to broach the topic of sexuality in the clinical setting. Lack of information on, comfort with, and biases about the topic of sexuality after menopause are significant hurdles that the International Menopause Society addresses in this document. Each member of the Writing Group remains committed to continued advocacy for the validity of FSD as a diagnosis, the need for therapies for women to be both available and included in health insurance coverage, and continued therapeutic research to provide evidence-based solutions.

Santé Sexuelle est du domaine médical

- **Santé Sexuelle**: « état de bien-être physique émotionnel, mental et sociétal relié à la sexualité. » Elle ne saurait être réduite à l'absence de maladies, de dysfonctions ou d'infirmités» *Droit essentiel humain OMS 2011*
- **Son évaluation par le médecin fait partie intégrante des soins à offrir** *(SOGC 2003)*
- Effet néfaste de la carence oestrogénique et du Syndrome climaterique : évolution de sa (non) prise en charge (spectre des méfaits / THM) est pour partie responsable de DSF (Dyspareunie ET troubles de l'orgasme) notamment du SGM
- 1 femme / 2 SGM et 30% arrête toute sexualité
- *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 29, No. 6, pp. 654-663*



COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS

Recommandation

- Grade B. Le diagnostic du SGUM est clinique, un seul symptôme est suffisant pour affirmer le syndrome (*vulvo-vaginal, sexuel ou urinaire*). Il est recommandé de ne pas faire d'examens complémentaires pour affirmer le diagnostic.
- Avis d'expert. Le maintien d'une activité sexuelle régulière permet l'augmentation de la vascularisation vaginale, un apport de prostaglandines, d'acides gras et contribue à maintenir la souplesse du vagin.

Le Syndrome Génito-Urinaire de la Ménopause

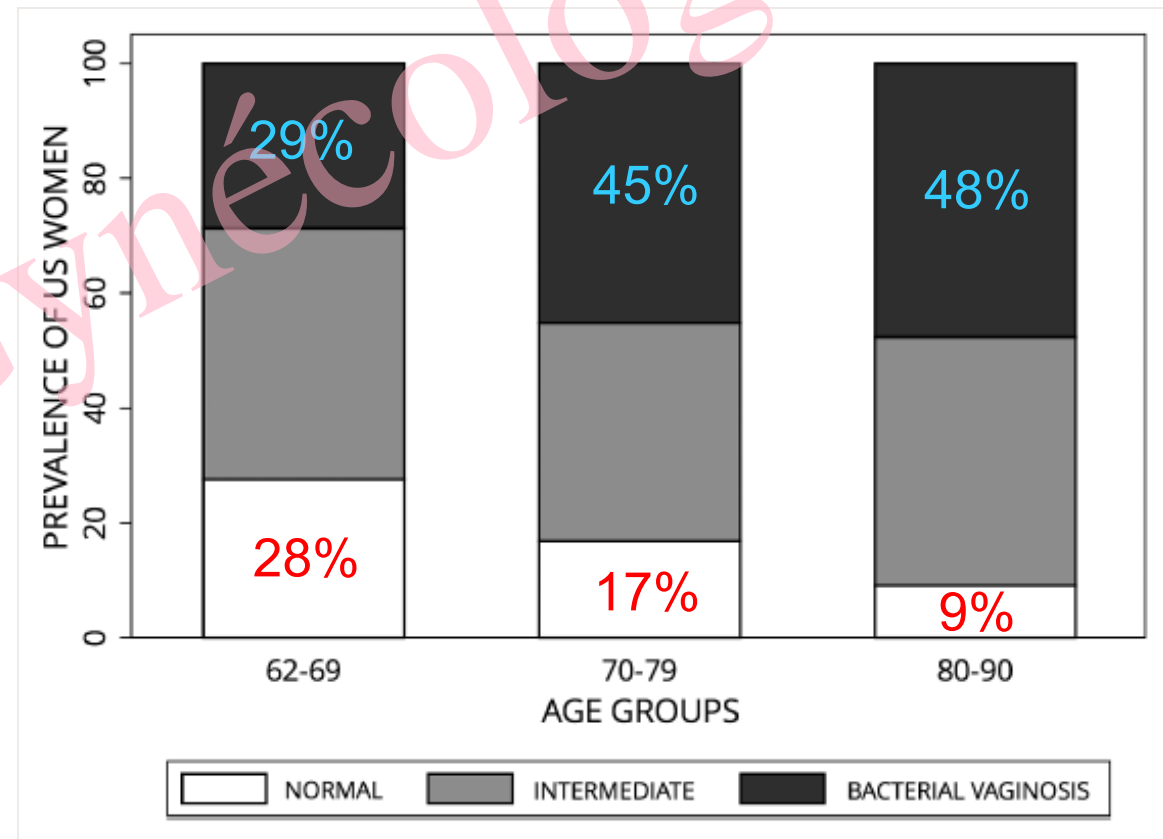
- Sécheresse génitale
- ↓ de la lubrification lors des rapports
- Inconfort ou douleur si activité sexuelle
- Saignement post coïtal
- ↓ de l'excitation, désir, orgasme
- Irritation, brûlure, démangeaison
de la vulve ou du vagin
- Dysurie,
- Pollakiurie, urgences, IU

- ↓ Humidité
- ↓ Elasticité
- Résorption des petites lèvres
- Pâleur/erythème
- Pertes des crêtes vaginales
- Fragilité tissulaire/erythème/pétéchies
- Rétraction de l'orifice vaginal
- Infections urinaires récurrentes

PH>5 Vaginose Bactérienne (VB) et Ménopause

Suivi prospectif à 5 ans d'une cohorte de 1016 femmes « tout venant » américaines

1. La prévalence de la vaginose **augmente avec l'âge**
2. Une VB initiale, **perdure** le plus souvent après 5 ans
RR 10 (4,4-25) $p < 0,01$
3. La VB est **asymptomatique** dans 50% des cas
4. La prévalence d'une **Candidose** est faible (5%)
et diminue avec le temps



Des symptômes particulièrement difficiles à vivre avec repercussions sur le couple

ORIGINAL RESEARCH—WOMEN'S SEXUAL HEALTH

The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) Survey: Implications of Vaginal Discomfort in Postmenopausal Women and in Male Partners

Rossella E. Nappi, MD, PhD,* Sheryl Kingsberg, PhD,[†] Ricardo Maamari, MD, NCMP,[‡] and James Simon, MD, CCD, NCMP, FACOG[§]

Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, Nappi RE. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. Menopause. 2013 Oct;20(10):1043-8.

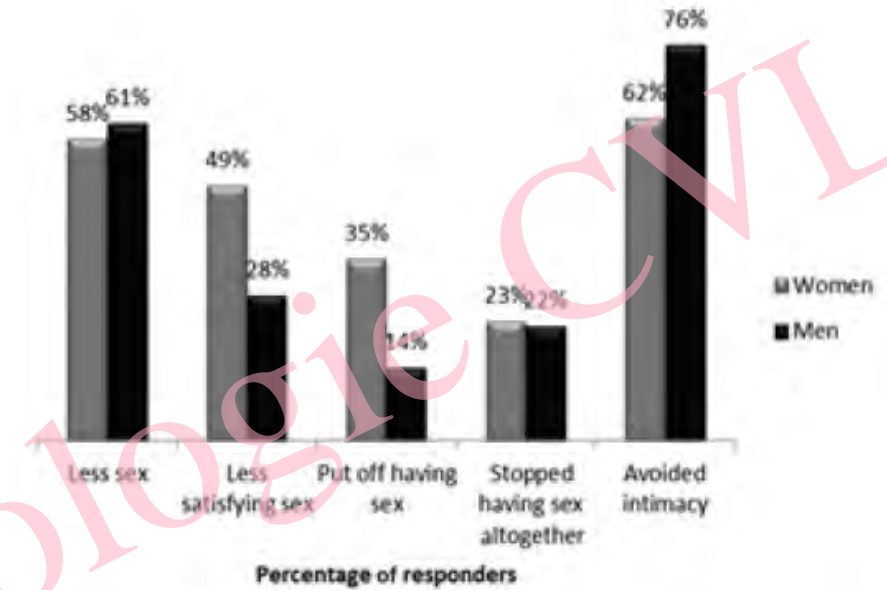


Figure 2 Impact of vaginal atrophy in women and men

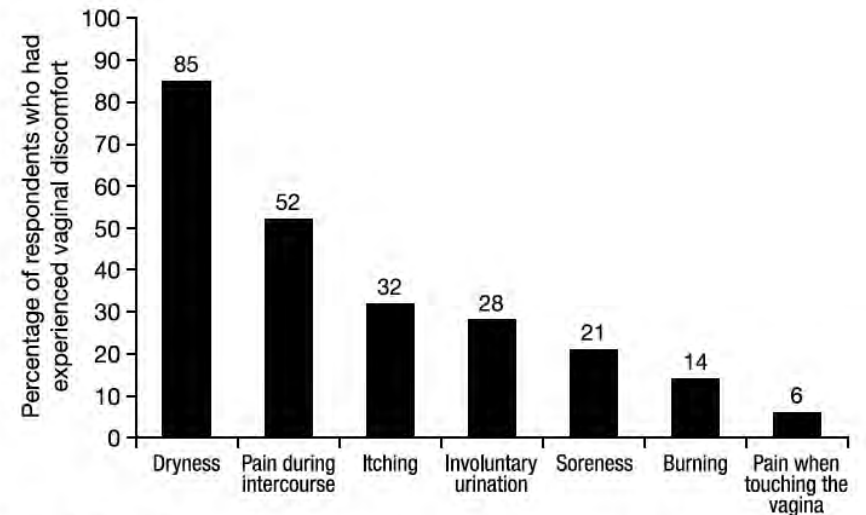


FIG. 1. Specific symptoms experienced by women who reported vaginal discomfort after they had stopped menstruating.

Répercussions sur le couple

- Closer Study, Nappi et al, 2013 (4000 femmes 55-65 ans et 4000 partenaires)
 - Moins de désir d'intimité (47% à 75%)
 - Distanciation affective (18%)
 - Moins envie d'une relation amoureuse (33%)
 - Moins de satisfaction sexuelle (28%)
- **Difficultés conjugales** (Nappi et al, 2013, Kingsberg et al, 2013)

56%-62%

Distanciation affective qui régresse après traitement de l'inconfort vaginal (Domoney et al, 2013, Nappi et al, 2010 2012)

CLOSER Study, Nappi et al, 2013, (4000 femmes 55-65 ans) VIVA study, Simon et al, 2013, (2520 femmes 55-65 ans)
REVIVE study, Kingsberg et al, 2013 (3046 femmes 45-75 ans) AGATA study, Palma et al, 2016, (913 femmes 55-65 ans)
Dibonaventura et al, 2015 (12,200 Femmes 40-75 ans)

Silence des Femmes

Quelque chose dont on ne parle pas

- 61% le cachent y compris à leur partenaire (Cumming et al, 2007)
- 28% ont attendu > 1 an pour en parler à un médecin (VIVA study, 3,520 F, Nappi et al, 2012)
- 72% aimeraient en parler à leur partenaire ou à leur médecin (Nappi et al, 2013)
- **66% pensent qu'elles ont besoin de l'aide d'un professionnel mais la moitié ne s'y résoud pas** (Franck et al, 2012)
- 8200 femmes vivant en couple, 55-65 ans (Domoney et al, 2013)
 - 73% des femmes disent ne pas obtenir d'informations valables sur la santé vulvo-vaginale
 - 60% ont consulté un médecin pour avoir plus d'informations
- **33% pensent que la guérison est impossible** (Nappi et al, 2013)

« Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy »

| Symptômes vasomoteurs | Sécheresse vaginale |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• L'hormonothérapie est le traitement le plus efficace pour atténuer les symptômes vasomoteurs associés à la ménopause, quel que soit l'âge• Les bienfaits l'emportent probablement sur les risques pour les femmes symptomatiques de moins de 60 ans ou dans les 10 ans suivant la ménopause | <ul style="list-style-type: none">• Une estrogénothérapie vaginale à faible dose est préférable lorsque les symptômes se limitent à la sécheresse vaginale ou aux rapports sexuels douloureux |

Cancers du sein : gare aux traitements de la ménop

ONCOLOGIE - Un surrisque de tumeur persiste des décennies après l'arrêt de la prise d'hormones substitutives

C'est sans doute l'épilogue d'une longue histoire. De nouvelles données publiées dans *The Lancet*, vendredi 29 août, confirment que les femmes qui suivent un traitement hormonal de substitution (THS) pour la ménopause ont un risque accru de développer un cancer du sein. Ce n'est pas nouveau, mais il est aussi montré que tous les types de THS sont associés à un surrisque de cancer du sein, sauf les traitements locaux. Cinq années de THS à partir de l'âge de 50 ans accroissent le risque de cancer du sein d'un cas supplémentaire pour 50 femmes traitées avec le traitement combinant œstrogènes et progestatifs en continu. Surtout, l'étude démontre qu'il existe un risque résiduel qui persiste jusqu'à dix ans après l'arrêt du traitement.

L'augmentation est moins forte avec le traitement combiné avec des progestatifs intermittents (un cas supplémentaire pour 70 femmes traitées) et plus faible avec les œstrogènes seuls. « Le type d'hormonothérapie des troubles de la ménopause présentant l'accroissement de risque le plus faible sont les œstrogènes seuls, mais ce traitement est réservé aux femmes chez lesquelles l'utérus a été retiré, ce qui n'est pas le cas de la



Lancet 2019 V Béal. CGHFBK THM et R K sein

Méta analyse 58 études

Recommandations de l'IMS sur les hydratants vaginaux

- Atténuent la sécheresse vaginale subjective
 - Cela pourrait n'être qu'une réaction placebo non durable au lubrifiant
- Améliorent le volume de liquide vaginal (lubrification)
- N'inversent pas la cytologie du vagin ou de l'appareil urogénital
- Sont moins efficaces qu'une estrogénothérapie locale

Représentent une option pour les femmes qui ne peuvent pas prendre d'hormonothérapie

Hydratants vaginaux

- Efficacité parfois satisfaisante, avec peu de risques.
- Compositions très diverses, en général à base d'eau et de substances hydrophiles (acide hyaluronique +/-liposomé , gel polycarbophile, Aloe vera, vitamine E, Isoflavones (Phyto Soya), Glycérine
- Replens®, Monasens®, Oxens®, Vea Olio®, Mucogyne®, Gynofit®, etc...
- Hydrophiles et insolubles ils adhèrent à l'VE „retiennent l'eau et diminuent le PH c'est rapide mais bref.
- Hydratation, élasticité vaginale, pH préménopausique.
- Même efficacité / E (sécheresse, incontinence U) pour certaines études mais à court terme (Problème de l'observance)
- Intérêt en préparation avant EG locaux sur AVV sévère
- **Les lubrifiants et hydratants pourront être proposés chez les femmes ayant des symptômes modérés du SGUM, l'efficacité étant inférieure à celle de l'oestrogénothérapie locale. (NP3)**
- **L'acide hyaluronique par voie vaginale est associé à une amélioration significative des symptômes du SGUM. (NP3)**



COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS

Stratégie de prise en charge initiale

- Les traitements hydratants et/ou lubrifiants peuvent être prescrits en traitement symptomatique chez toutes les femmes souffrant d'un SGUM.
- **Grade A.** Pour la prise en charge du syndrome génito-urinaire de la ménopause, le **traitement local** par voie vaginale est recommandé en **1^{ère} intention** .
- **Avis d'expert.** Pour la prise en charge du syndrome génito-urinaire de la ménopause, il est recommandé de prescrire **lubrifiants et hydratants en première intention** et de prendre le relais avec un **traitement hormonal vaginal à faible dose en 2^{ème} intention** en fonction de l'évolution clinique.

Prise en charge de l'AVU

- **Précoce** surtout suite à une IOP brutale iatrogène (ovariectomie, radiothérapie , chimiothérapie)
- Prise en charge globale
 - muqueuse +vascularisation +sangle musculaire +écosystème vaginal

Traitement d'entretien souvent nécessaire sinon aggravation inéluctable et répercussion ++ sur la qualité de vie .

Impact of Topical Interventions on the Vaginal Microbiota and Metabolome in Postmenopausal Women A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Sujatha Srinivasan, PhD; Xing Hua, PhD; Michael C. Wu, PhD; Sean Proll, BS; D. J. Valint, MS; Susan D. Reed, MD, MPH; Katherine A. Guthrie, PhD; Andrea Z. LaCroix, PhD; Joseph C. Larson, MS; Robert Pepin, PhD; Shalender Bhasin, MB, BS; Daniel Raftery, PhD; David N. Fredricks, MD; Caroline M. Mitchell, MD, MPH JAMA Network Open. 2022;5(3):e225032. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.5032 (Reprinted) March 30, 2022

- vaginal estradiol tablets resulted in substantial changes in the vaginal microbiota and metabolome with a lowering in pH, particularly in women with high-diversity bacterial communities at baseline.
- Estradiol use may offer additional genitourinary health benefits to postmenopausal women.
- **Les Probiotiques locaux (lactobacilles) restaurent le microbiote diminuent le Ph et sont synergiques avec les EL**

Traitements Médicaux

- **Hydratants +/- Probiotiques**
- **Lubrifiants action temporaire** (osmolalité < 1 200 mOsm/kg est considérée comme acceptable. Le pH devrait être compris entre 3,8 et 4,5)

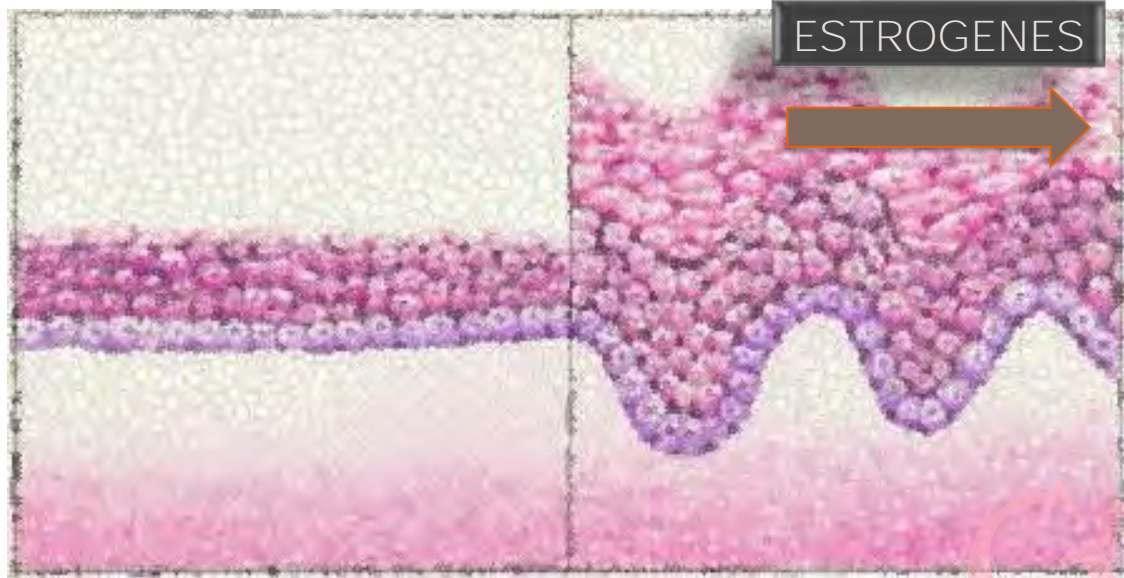
Traitements Hormonaux

- **Systémiques (THM, Tibolone)** Bien que pouvant être efficace sur les symptômes du SGUM, le THM a un effet partiel et inconstant. (NP2) En cas de persistance des symptômes malgré le traitement, un traitement local pourra être associé. (NP3)
- **Surtout EG locaux**
- **Prastérone® (DHEA vaginale)**
- Duavive®, (BZA+ECE)
- Ospémifène Androgènes vaginaux (Testostérone)



COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIEUX FRANÇAIS

Rôle des estrogènes et du microbiote dans la protection de l'équilibre de l'écosystème uro génital



- E2 → prolifération des cellules épithéliales
- Lactobacilles → métabolisme du glycogène

↓
acide lactique + peroxyde

↓
pH vaginal ↓ 3,5-4,5

Menopause – S.R. Davis, I. Lambrinoudaki, M. Lumsden,
G.D. Mishra, L. Pal, M. Rees, N. Santoro and T. Simoncini,
Nature Reviews Disease Primers - 2015

Sécrétion d'acide lactique et de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂):
inhibe la prolifération des germes, effet bactéricide et virucide.

L'arginine désaminase prive les germes pathogènes d'arginine,
acide aminé nécessaire à leur prolifération.

Formation d'un « biofilm » constitué par la flore vaginale:
barrière limitant l'adhésion des germes pathogènes.

Lepargneur JP. Lcrispatus, biomarqueur de l'écosystème vaginal sain. Ann. Biol. Clin. 2016;74(4)

Symptômes du tractus urinaire

- L'estrogénothérapie **systemique** n'améliore pas l'incontinence urinaire et peut augmenter **l'incontinence de stress**
 - Estrogène seul: RR 1.32 IC 1.17-1.48
- **L'estrogénothérapie locale** peut avoir des bénéfices
 - Prévention des **infections urinaires récurrentes**
 - Diminution des symptômes de **vessie hyperactive et de l'incontinence d'urgence** : RR 0.74 IC 0.64-0.86

Cody JD Cochrane database Syst Review 2012;10:CD001405

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.

Menopause. 2017;24(7):728-753.



Différents E.L. disponibles en France

Colpotrophine^o ovules: promestriène 10mg/ovule

Gydrelle^o crème vaginale à 0.1%: estriol 30mg/30g (*estriol E3 < E2 100 fois moins NON convertible en E2 E faible à affinité sélective et action courte uro-génitale bien >> / à activité sur autres organes estrogène-sensibles*)

_Physiogyne[®] crème vaginale à 0.1%: estriol 15mg/15g

Physiogyne[®] ovules vaginaux: estriol 0.5 mg/ovule

Trophicrème[®] crème vaginale à 0.1%: estriol 30mg/30g

_Blissel[®] canule 5mg /10g

Trophigil[®] gélules vaginales: bacille de Döderlein, estriol (0.2mg) et progestérone (2mg)

Florgynal[®] gélules vaginales: bacille de Döderlein, estriol(0.2mg) et Progestérone (2mg)

Anneau Estring[®] depuis 2016 : silicone et Libération de 7,5 microgrammes/jour.

Estring®

Système de diffusion vaginal

Anneau vaginal délivrant 2 mg d'estradiol hémihydraté./3mois (elastomère de silicone)

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 à 3 H à 55 pg/ml.

Insertion dans le 1/3 supérieur du vagin pour une durée de 90 jours.

Pas d'écoulement, d'inconfort

Non Remboursé SS



Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. Climacteric. 2015;18(2):121-134.

L'estrogénothérapie vaginale

Traitement le plus efficace

- Revue Cochrane 2006
- Amélioration de > 90 % de la dyspareunie, ou guérison
- Renversement des modifications atrophiques cytomorphologiques et du pH vaginal
- Efficacité durable à 12 mois
- Efficacité thérapeutique ÉQUIVALENTE pour la crème d'EEC, l'anneau d'estradiol et les comprimés vaginaux d'estradiol micronisé
- Revue Cochrane 2016: aucune différence d'efficacité entre les produits disponibles

Suckling JA et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD001500

Lethaby A et al, *Cochrane Database Systematic Review*, 2016 ;8:CD001500

Santen RJ *Climateric* 2015;18:121-340

L'absorption systémique

- Le passage plasmatique (surtout de l'estriol # pas de passage du promestriène) est mesurable au début alors que la paroi vaginale est encore très fine
- L'absorption diminue avec la restauration de l'épaisseur vaginale
- Intérêt de l'utilisation préalable d'hydratants sur une muqueuse très atrophique

L'estrogénothérapie vaginale **Traitement le plus efficace**

- La NAMS (North American Menopause Society) et l'ACOG (American College of Obstetrician and Gynecologist) et l'EMAS ont déclaré l'oestrogénothérapie locale préférable à la thérapie systémique par œstrogènes en raison de son innocuité et de son efficacité.
- **Les Oestrogènes utilisés par voie locale à faible dose sont efficaces sur l'ensemble des symptômes du SGUM. (NP2)**
- **Les données de tolérance à 1 an ne montrent pas d'effet indésirable important mais les données disponibles actuellement ne permettent pas de conclure pour les traitements de longue durée. (NP2)**



COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS

Estrogènes locaux et CANCER DE L'ENDOMETRE

- Pas d'augmentation du risque d'hyperplasie ou d'adénocarcinome de l'endomètre (10 microg d'oestradiol vaginal pendant 1 an)
- D'après l'EMAS et la NAMS il n'y a donc pas d'indication de protection de l'endomètre par adjonction de progestérone lors de la prescription d'œstrogènes vaginaux à faible dose.
- Il n'y a pas d'argument pour préconiser une surveillance endométriale annuelle systématique sous estrogènes vaginaux en cas d'AVV symptomatique (grade C) l'estrogénothérapie vaginale peut être poursuivie aussi longtemps que persistent les symptômes, sous couvert d'une surveillance clinique appropriée (grade C)
- Chez les femmes aux antécédents de cancer du sein ou de l'endomètre, la prise en charge dépend des préférences, des besoins, de la compréhension des risques potentiels de la femme ainsi que de l'avis de son oncologue (grade C)

Suckling J et al. Local estrogen for vaginal atrophy in post menopausal women. The Cochrane Database of systematic reviews. 2006:CD001500.

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24(7):728-753.

Estrogènes locaux ET RISQUE THROMBOTIQUE

- Par l'étude ESTHER, nous avons appris le moindre risque de la voie percutanée et le rôle de la fenêtre d'intervention.
- De là à extrapoler aux estrogènes locaux ... (taux plasmatiques $< 20 \text{ pg/ml}$ sauf Premiers jours sur AVV sévère)
- Aucune étude avec les E.L. utilisés. (IMS)
- MAIS pour TOUS les EL (même le promestriène) existe dans la monographie Vidal tous les risques du THM même s'il est mentionné:

« après application vaginale, il n'a jamais pu être décelé d'effet hormonal systémique, notamment sur les organes estrogéno-sensibles situés à distance du vagin »

Oestrogènes locaux faible dose

- Les œstrogènes locaux à faible dose sont efficaces quelque soit le type d'œstrogène et la voie d'administration (*crème, ovule, anneau*) sur tous les symptômes du SGUM (NP2) *Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 31 août 2016;(8):CD001500.*
 - Les plus utilisés en France sont le promestriène, l'estriol et l'oestradiol si anneau
 - La combinaison d'estriol et de lactobacilles semble démontrer des effets synergiques (NP2)
- Il n'est pas décrit d'évènement indésirable grave (*en particulier sur l'endomètre*) à 1 an lors de l'utilisation d'une faible dose (NP1)
- L'oestrogénothérapie locale est préférable à la thérapie systémique par œstrogènes en raison de son innocuité et de son efficacité

Effets « adverses » des estrogènes locaux

- « Boite noire » : passage systémique existe même à faible dose !!

Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al. Effect of one-week treatment with

vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. Menopause 2009;16:30-36

Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 microg 17beta-estradiol vaginal tablets. Climacteric 2010;13:219-227.

Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients?

Lino Del Pup^a, Raffaele Di Francia^d, Carla Cavaliere^e, Gaetano Facchini^e,
Giorgio Giorda^a, Paolo De Paoli^c and Massimiliano Berretta^b

Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society

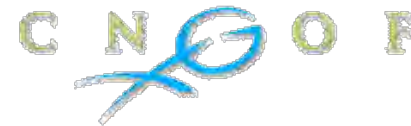
Vol. 23, No. 3, pp. 243-256

DOI: 10.1097/GME.0000000000000571

© 2016 by The North American Menopause Society

Prasterone (déhydroépiandrosterone, DHEA) intrarosa[®] F Labrie

- Produit Québécois, ovule dosé à 6,5mg/j
- Transformation **androgénique**/estrogénique varie selon les cellules (intracrinologie) = précurseur de stéroïdes
- Pas d'effet systémique (dérivés inactifs pl)
- Index de maturation vaginale amélioré
- Ph normalisé, f collagène > fibres nerveuses > FSFI >
- Stimule la formation de collagène. *Labrie F. 2016, Menopause; 23(3): 243-256*
- **L'agence européenne des médicaments (EMA) a rendu un avis favorable en novembre 2017 pour une autorisation de mise sur le marché de la Prastéronne 6,5mg commercialisé en France (2019) sous le nom d'Intrarosa[®] dans le cadre du traitement des symptômes du SGUM.**
- **Ce produit est efficace sur les symptômes du SGUM et peut être proposé chez les patientes symptomatiques. (NP2)**



COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS

Alternatives thérapeutiques

- **En cas de persistance des dyspareunies** la **Prastérone (DHEA)** a démontré une amélioration de la dyspareunie et fonction sexuelle (**NP2**)
- La **phytothérapie** n'a pas démontrée son efficacité pour la prise en charge du SGUM (**NP3**)
- **Grade C.** Dans l'attente d'une évaluation plus complète, il n'est pas recommandé d'utiliser un **laser** en 1^{ère} intention (**QS**)

OSPEMIFENE

- Un traitement par voie orale, une alternative aux thérapeutiques précédentes.
- SERM avec un effet positif au niveau de l'épithélium vaginal avec des effets neutres ou minimes au niveau des organes estrogénodépendants (endomètre). 60mg/j Approuvé par la FDA. *Barnes KN Ann Pharmacother 2014;48:752-7Wurtz GT Clin Interv Aging 2014;9:1939-50Nappi RE Climateric 2015;18:233-40Smith CL Breast Cancer Res 2014;16:212*
- Amélioration des BVM₁, sommeil, humeur sans effet délétère CV et risque thrombotique *Effect of Ospemifene on Cardiometabolic Risk J Womens Health Gyn 2021 / Vol 8: 301*
- **Ce traitement a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en 2015 pour le traitement du SGUM modéré à sévère chez les femmes ménopausées qui ne sont pas candidates à un traitement par œstrogène vaginal (NP2).**
- **Un avis favorable a été émis par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour une autorisation d'AMM en 2014 mais il n'est toujours pas commercialisé.**

gemv 


COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIEUX FRANÇAIS

Etude observationnelle dérivée de la WHI

- 45 663 femmes de 50 à 79 ans, sans THS (Suivi médian 7.2 ans)
- Comparaison avec et sans estrogènes vaginaux
- Pas de différence d'incidence de cancer du sein, colorectal, endométrial
- ni TVP/EP, AVC
- *Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. Menopause. 2018;25(1):11-20.*
- **Pas de sur-risque dans la méta-analyse du Lancet** *Lancet 2019 V Béral.*
CGHFBK THM et R K sein
 - Méta analyse 58 études

Estrogènes locaux ET CANCER DU SEIN

- A ce jour, aucune étude de sécurité contrôlée et randomisée n'a évalué les effets des EL 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 (concertation multidisciplinaire)

Rueda C Climateric 2017 vol 20,N4,321-330

Lyytinen H Obstet Gynecol 2006;108:1354-60

Baber R IMS 2016 Climateric 2016; 19:109-50

MAIS DEPUIS LANCET 2019

Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence



Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*

Summary

Background Published findings on breast cancer risk associated with different types of menopausal hormone therapy (MHT) are inconsistent, with limited information on long-term effects. We bring together the epidemiological evidence, published and unpublished, on these associations, and review the relevant randomised evidence.

Methods Principal analyses used individual participant data from all eligible prospective studies that had sought information on the type and timing of MHT use; the main analyses are of individuals with complete information on this. Studies were identified by searching many formal and informal sources regularly from Jan 1, 1992, to Jan 1, 2018. Current users were included up to 5 years (mean 1·4 years) after last-reported MHT use. Logistic regression yielded adjusted risk ratios (RRs) comparing particular groups of MHT users versus never users.

Findings During prospective follow-up, 108 647 postmenopausal women developed breast cancer at mean age 65 years (SD 7); 55 575 (51%) had used MHT. Among women with complete information, mean MHT duration was 10 years (SD 6) in current users and 7 years (SD 6) in past users, and mean age was 50 years (SD 5) at menopause and 50 years (SD 6) at last MHT use. Every MHT type, except vaginal oestrogens, was associated with excess breast cancer risks, which increased steadily with duration of use and were greater for oestrogen-progestagen than oestrogen-only preparations. Among current users, these excess risks were definite even during years 1–4 (oestrogen-progestagen RR 1·60, 95% CI 1·52–1·69; oestrogen-only RR 1·17, 1·10–1·26), and were twice as great during years 5–14 (oestrogen-progestagen RR 2·08, 2·02–2·15; oestrogen-only RR 1·33, 1·28–1·37). The oestrogen-progestagen risks during years 5–14 were greater with daily than with less frequent progestagen use (RR 2·30, 2·21–2·40 vs 1·93, 1·84–2·01; heterogeneity $p < 0·0001$). For a given preparation, the RRs during years 5–14 of current use were much greater for oestrogen-receptor-positive tumours than for oestrogen-receptor-negative tumours, were similar for women starting MHT at ages 40–44, 45–49, 50–54, and 55–59 years, and were attenuated by starting after age 60 years or by adiposity (with little risk from oestrogen-only MHT in women who were obese). After ceasing MHT, some excess risk persisted for more than 10 years; its magnitude depended on the duration of previous use, with little excess following less than 1 year of MHT use.



Published Online
August 29, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31709-X)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31901-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31901-4)

See Online/Correspondence
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32033-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32033-1)

*Collaborators listed in the appendix

Correspondence to:
Secretariat, Cancer Epidemiol
Unit, Nuffield Department of
Population Health, University
Oxford, Oxford OX37LF, UK.
ceu.collaborations@ndph.ox.ac.uk

See Online for appendix

Promestriene, a specific topic estrogen. Review of 40 years of vaginal atrophy treatment: is it safe even in cancer patients?

Lino Del Pup^a, Raffaele Di Francia^d, Carla Cavaliere^e, Gaetano Facchini^e,
Giorgio Giorda^a, Paolo De Paoli^c and Massimiliano Berretta^b

Anti-Cancer Drugs 2013, 24:999-1008

Keywords: absorption, cancer, promestriene, systemic effects, vaginal atrophy, vaginal estrogens

©, systemic effects, vaginal

Conclusion

Promestriene used vaginally to relieve vaginal atrophy is a locally effective estrogen that has not shown systemic estrogenic effects; consequently, it could be used as a first-line option for patients necessitating a minimal or ideally no vaginal absorption, particularly in symptomatic cancer patients. There are few randomized-controlled studies and most of the literature includes small, open-label, short-duration studies. After a worldwide (34 countries) and long-term market experience (almost 40 years), and millions of pieces prescribed, very rare side effects have been reported in pharmacovigilance data, whereas the effectiveness to relieve atrophy was good.

Moreover, to improve its safety, a very low dose of vaginal promestriene could be used at the beginning of treatment, starting with half or less of the usual dose, and then gradually increased till the minimum effective dose, to reduce its already minimal vaginal absorption.



There are even fewer reports regarding the safety of vaginal ET in women with breast cancer. In a case-control study, patients receiving endocrine treatment such as tamoxifen and AIs for breast cancer did not show increase of recurrence with local estrogen use compared with nonuse.¹¹⁴ Vaginal estrogen treatment by ring or tablet, however, did result in elevated circulating estrogen levels initially in this population of breast cancer survivors, although elevated levels did not appear to be sustained.¹¹⁵ An initial increase in systemic estrogen levels during the first weeks of vaginal ET use, with levels decreasing after 1 month, has been noted.⁹⁵ Because the efficacy of AIs is based on their ability to reduce estrogen levels below those typically seen in postmenopausal women, even the small increases in circulating estrogen levels seen with low-dose vaginal estrogen therapies may render AI therapy less effective.

Breast cancer survivors using adjuvant therapy with the AIs and, to a lesser degree, tamoxifen have been reported to have increased complaints of dyspareunia.^{47,48,51} Because of the effect of moderate or severe symptomatic VVA on QOL,



patients with breast cancer who do not respond to nonhormonal therapies may want to discuss the risks and benefits of low-dose vaginal ET in consultation with their oncologist. In some cases, a short course of low-dose vaginal ET may be all that is required to allow resumption of sexual activity. Regular sexual activity or vaginal stimulation then may prevent recurrence of symptoms and signs of atrophy.



REVIEW ARTICLE

Local hormone therapy for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer patients: is it safe?

María Fernanda Garrido Oyarzún¹ and Camil Castelo-Branco²

Conclusions

The beneficial effects of vaginal estrogen therapy for women with GSM without response to non-hormonal therapies could outweigh the risks and provide an overall improvement in QoL. Alternatives as promestriene and ospemifene must be considered as a better choice, although knowing that still lack evidence of long-term safety in patients with BC.

ESTROGÉNOTHÉRAPIE VAGINALE (EL) À FAIBLE DOSE CHEZ LES SURVIVANTES DE CANCER DU SEIN AVEC SYMPTÔMES INCOMMODANTS DE SGUM

- EL à faible dose peut être une option si échec des options non hormonales et après avis oncologique
 - Absorption systémique minimale
 - Niveaux sanguins similaires aux taux retrouvés chez les femmes ménopausées
 - Risque minime de récurrence de cancer du sein (basé sur des données limitées). Niveau II
 - Non sous IA ? Niveau III

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.
Menopause. 2017;24(7):728-753.



ESTROGÉNOTHÉRAPIE VAGINALE (EL) À FAIBLE DOSE CHEZ LES SURVIVANTES DE CANCER DU SEIN AVEC SYMPTÔMES INCOMMODANTS DE SGUM

- Les données actuelles à court terme ne semblent pas montrer de risque de récurrence de cancer du sein lors de l'administration d'œstrogènes locaux faible dose. Il n'est cependant pas possible de conclure à l'innocuité d'un tel traitement puisque la majorité des études concernent seulement l'effet du traitement sur le taux d'œstradiol circulant. (NP3)
- La prescription des œstrogènes locaux est envisageable pour les femmes avec antécédent de cancer du sein ayant une persistance des symptômes malgré un traitement non hormonal, en tenant des facteurs de risques propre à la maladie. (NP3)
- En l'état actuel des connaissances, la prescription de DHEA ne peut pas être recommandée chez les femmes avec antécédent de cancer du sein. (NP3)
-
-



COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS

Traitements physiques

- **LASER VAGINAL** (effet thermique micro ablatif ou non) en stimulant fibroblastes et neocollagenese pourrait remodeler le tissu conjonctif vaginal et augmenter le stockage en glycogène dans l'épithélium comme un apport estrogénique avec même un effet bénéfique sur le microbiote
- Le traitement par lasers (Erbium :YAG ou CO2 fractionné) des symptômes d'AVV a fait l'objet de publications multiples. La majorité de ces publications semble conclure à un effet bénéfique notamment sur la sécheresse vaginale, les sensations de brûlure et de prurit vulvaire ainsi que sur la dyspareunie avec une amélioration des scores de qualité de vie globale et sexuelle (études observationnelles)
- alternative intéressante chez les patientes contre-indiquées à ces traitements comme le suggèrent les recommandations de la North American Menopause Society et de l'International Society for the Study of Women's Sexual Health
- **Nécessité d'études comparatives prospectives**, de protocoles, d'indications, de suivi au long cours, de consentement « Primum non nocere » (VELA)
- **Avertissement de la FDA 2018** et en janvier 2019 les sociétés savantes International continence society (ICS) et International society for the study of vulvovaginal disease (ISSVD) PAS en traitement de routine de l'AVV en dehors d'essais cliniques

Laser : Aujourd'hui en France

- Avis demandé à l'HAS
- Avis du Conseil National Professionnel (CNP GOGM) de gynécologie Obstétrique et Gynécologie Médicale :
 - «Susceptible d'apporter une amélioration médicale dans certaines situations, notamment après cancer où les traitements locaux (hormonothérapie, microbiote vaginal) sont soit contre-indiqués, soit sans efficacité. Ne doit pas être utilisée en première intention (dans l'état des connaissances d'aujourd'hui). Les modalités techniques ne sont pas encore stabilisées. Donc technique encore expérimentale qui doit n'être utilisée qu'avec un objectif de recherche. »
- Ex Pitié : signature d'un consentement

Traitements physiques

- Radio Fréquence (TECARthérapie) monopolaire vaginale (3 seances / 4 à 6 semaines) (42 à 45°)ondes électro-magnétiques qui stimulent la production naturelle de collagène et des fibres élastiques du derme +/-Ultrasons , Luminothérapie ..(études observationnelles non comparatives)
- Photobiomodulation à base de LED, de lumières à large spectre.aurait une action directe au niveau des mitochondries et la production d'ATPet restaurerait l'homeostasie des tissus
- Injection d'acide Hyaluronique vestibulaire .C'est un produit de comblement dermique (filler) glycosaminoglycane, substance naturelle, dans les tissus conjonctifs importante pour l'hydratation
- Mais aussi l'injection locale de graisse autologue (lipofilling) et de plasma riche en plaquettes (PRP) ???
- Quelques séries observationnelles sur de faibles effectifs ...
- Depuis 2020 étude observationnelle prospective au CHU de Nimes sur ces nouvelles technologies OTTAPE
- Laser treatment for genitourinary syndrome of menopause. Scientific Impact Paper No. 72 (July 2022) BJOG [Christian Phillips, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists](#)
- JAMA Network Open. 2022 Yeu-Chai Jang, 6 RCT Laser idem / EL

Traitements physiques

- 1) Le laser CO2 ou ERBIUM:YAG n'a pas démontré sa supériorité face à l'oestrogénothérapie locale. (NP3)

Le laser CO2 ou ERBIUM:YAG n'est pas le traitement à proposer en premier intention dans l'AVV. (Grade C)

Le traitement par laser améliore les symptômes génitaux du SGUM. (NP3)

Chez les patientes présentant une contre-indication aux traitements hormonaux locaux, un traitement par laser pourrait s'envisager après information des risques (brûlure, douleur). (Avis d'experts)

Des études sont nécessaires pour préciser la place du laser dans cette situation-là.

- 2) La radiofréquence

Des études sont en cours d'évaluation et les données restent insuffisantes pour donner des conclusions définitives.

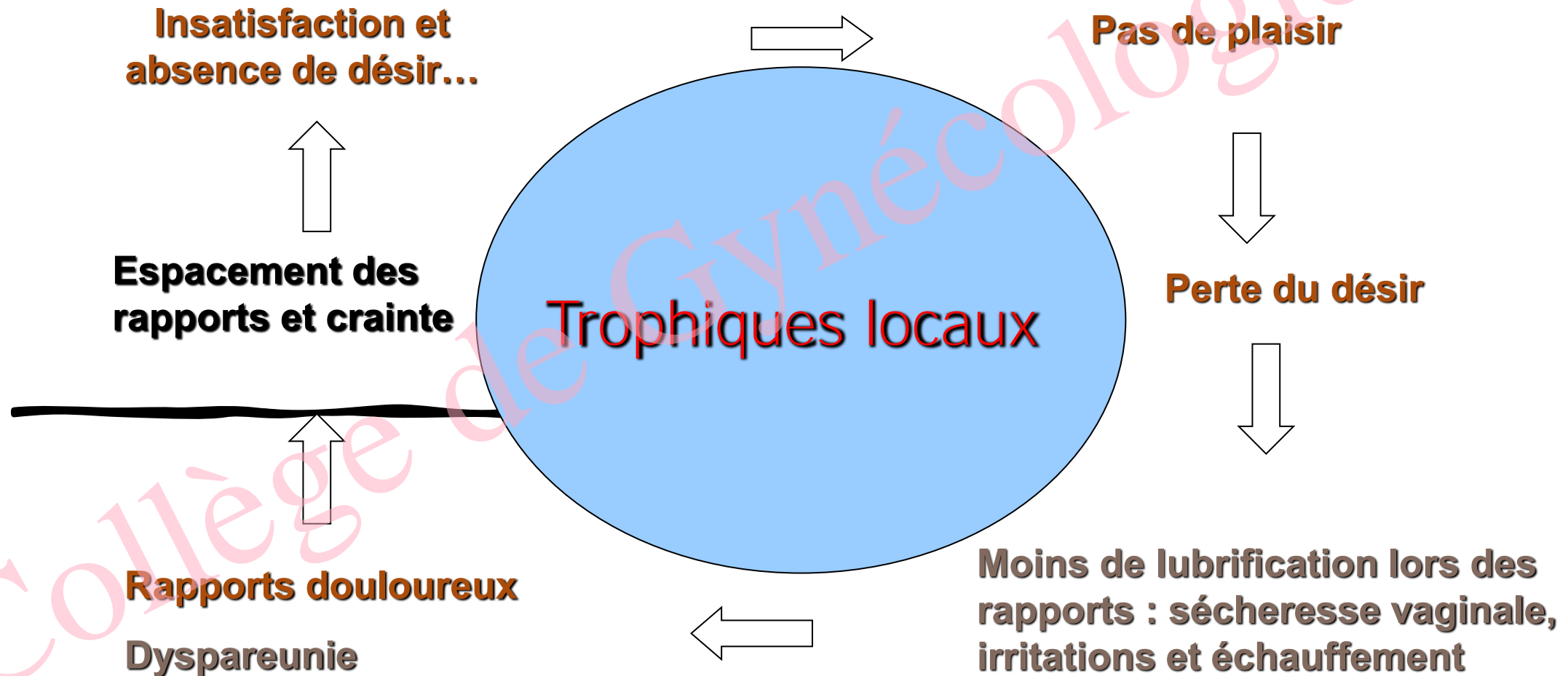
- 3) La photobiomodulation ou LED :

Cette technique reste en cours d'évaluation mais différentes publications et les similitudes entre les épithéliums vaginaux et buccaux semblent encourageantes.



Prise en charge thérapeutique Approche psychosomatique

Désir et plaisir sont liés en boucle



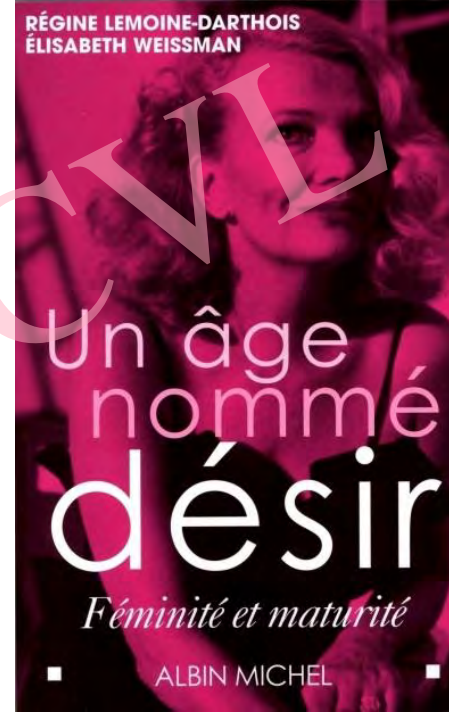
En finir avec le SGM

Messages-clés

- Le SGM cause des symptômes importants qui peuvent affecter ++ la qualité de vie des femmes ménopausées..
- la sécheresse vaginale , la dyspareunie et les troubles urinaires ne doivent plus être tabou
- Les professionnels de santé doivent être proactifs : **dépister, informer et traiter**
- Des thérapies médicales voire hormonales locales sont disponibles et doivent être plus largement prescrites
- La co-thérapie avec progestatif n'est pas requise
- Le traitement doit être prescrit aussi longtemps que nécessaire.
- **Lutter contre cette "EPIDEMIE SILENCIEUSE"**



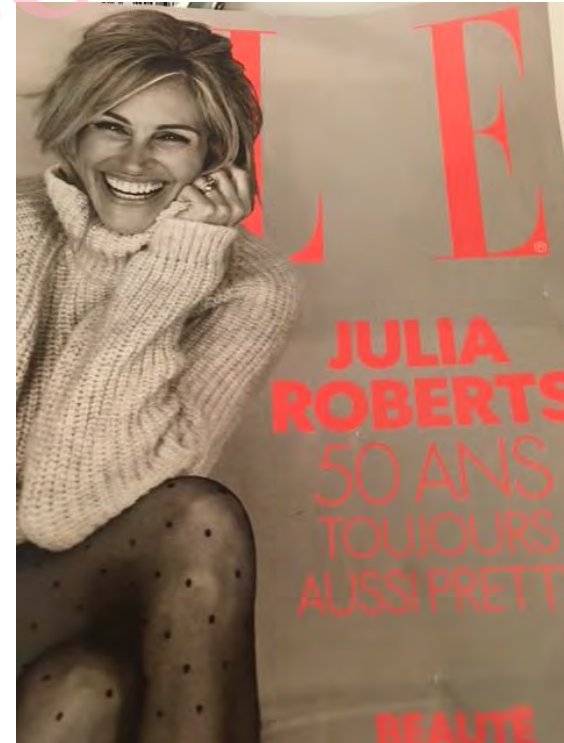
« La Vie devant Soi » Vivre et NON Survivre



« Plus d'exaltation à 60 ans qu'à 30 ! »

Sexygénaires toujours verts

Les baby-boomers font sauter les tabous. Leur mot d'ordre : il n'y a pas d'âge pour le plaisir



MÉNOPAUSE NE VEUT PAS DIRE
PAUSE POUR LES MEN...



FRAPAR.

Collège

de Biologie et Ecologie CVL