

Introduction

Selon les estimations, entre 25 et 75% des femmes ménopausées présentent des symptômes du syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM), aussi connu sous le nom d'atrophie vulvo-vaginale, d'atrophie vaginale et/ou d'atrophie génito-urinaire. Les principaux symptômes sont la sécheresse vaginale (incidence d'env. 75%), la dyspareunie (douleurs de type brûlures ou crampes lors des rapports sexuels) (~ 38%), de même qu'un prurit, des pertes et des douleurs au niveau du vagin (~ 15% chacun). Contrairement à la sécheresse vaginale occasionnelle, qui se manifeste à la périménopause déjà en tant que symptôme précoce du déficit en œstrogènes, les symptômes atrophiques au niveau du vagin et des voies urinaires basses (vessie, urètre) se déclarent en général après la ménopause et leur intensité augmente au fil du temps (contrairement aux troubles vasomoteurs qui, même sans traitement, diminuent après la ménopause). L'atrophie vaginale est objectivable 2 à 3 ans seulement après la ménopause et, à l'exception de la sécheresse vaginale et de la dyspareunie qui lui est liée, cliniquement manifeste 4 à 5 ans seulement après la ménopause. Les altérations atrophiques favorisent l'apparition de blessures et d'infections. La vessie et l'urètre peuvent aussi être concernés, avec des symptômes tels que dysurie, incontinence d'effort (ou de stress) et infections urinaires récurrentes. Suite à l'atrophie vaginale, l'activité sexuelle est souvent perturbée et la qualité de vie fortement affectée.^{1,2} Il arrive aussi que les femmes ressentent des troubles génito-urinaires avant la ménopause, p. ex. après une salpingectomie avec ou sans hystérectomie, suite à la prise d'agonistes de la GnRH pour le traitement de l'endométriose, en cas d'aménorrhée hypothalamique, lors de troubles du comportement alimentaire, dans le cadre d'un traitement anticancéreux, etc.

Physiopathologie

En renforçant la circulation sanguine dans les tissus, les œstrogènes assurent l'hydratation et la prolifération cellulaire des muqueuses; ils ont aussi un effet trophique direct sur la muqueuse vaginale et le tissu conjonctif, fibres élastiques comprises. La baisse des taux d'œstrogènes rend les muqueuses sensiblement plus sèches, plus sensibles et plus minces. Le vagin perd de son élasticité et devient plus court et plus étroit. L'atrophie peut aussi concerner l'urètre et la vessie.¹ A la préménopause, la flore vaginale se compose de nombreux lactobacilles qui abaissent le pH vaginal à 3,5-4,5 par dégradation du glucose en acide lactique et acide acétique. Ce pH acide protège les muqueuses d'une colonisation par des pathogènes. Inversement, à la ménopause, le pH alcalin de la flore vaginale entraîne un glissement en faveur de davantage de coliformes au détriment des lactobacilles si bénéfiques. Le pH passe à un niveau ≥ 5 et le risque de propagation de pathogènes augmente, tout comme celui d'infections vaginales ou des voies urinaires. Moins il y a de lactobacilles dans la flore vaginale, plus la muqueuse se dessèche.^{1,2}

Traitement

L'objectif du traitement est de rétablir l'équilibre physiologique dans la zone génito-urinaire et d'atténuer ainsi les symptômes liés à l'atrophie. Il serait faux de sous-estimer les effets positifs du traitement de l'atrophie vaginale sur la sexualité et la qualité de vie. Selon les données actuellement disponibles, les options de traitement topique tant hormonal que non hormonal peuvent être considérées comme dénuées de risques ou d'effets secondaires majeurs.

Lubrifiants (p. ex. K-Y® gel)

Ils sont utilisés principalement pour remédier à la sécheresse vaginale lors des rapports sexuels. Leur action ne repose sur aucun mécanisme physiologique particulier; ils apportent un soulagement temporaire mais ne constituent pas une solution à long terme en cas de sécheresse vaginale.

Produits hydratants

Ils sont constitués de polymères réticulés hydrophiles non solubles. Ces polymères bioadhésifs adhèrent aux mucines et aux cellules épithéliales de la paroi vaginale et lient des molécules d'eau. Les effets bénéfiques des hydratants sur les symptômes de l'atrophie vaginale sont surtout liés à leurs propriétés tampon qui conduisent à une réduction du pH vaginal alcalin. Comme les lubrifiants et contrairement aux œstrogènes, les préparations hydratantes non hormonales ne procurent qu'un bénéfice temporaire. Les hydratants sont autorisés en tant que dispositifs médicaux et sont vendus sans ordonnance en pharmacie. Ils ne sont pas remboursés par l'assurance obligatoire des soins. Le **tableau 1** donne un aperçu des préparations commercialisées.

Tableau 1: Sélection de produits hydratants non hormonaux indiqués lors de SGUM

Spécialité	Composition
Delima® Feminin ovules vaginaux	Huile de pépins de raisin et de grenade, α -tocophérol
Gynofit® gel hydratant	Glycérine, propylène glycol, hydroxyéthylcellulose
Hyalofemme® gel vaginal	Hydeal-D (dérivé de l'acide hyaluronique)
Ialuna® ovules vaginaux	Hyaluronate de sodium, extrait de <i>Centellae asiatica</i> (herbe du tigre), extrait de camomille, α -tocophérol
Isay® gel vaginal	Cranberry-active™
Multi-Gyn® LiquiGel	Complexe actif 2QR (composant naturel de la plante <i>Aloe barbadensis</i> Miller), glycérine, bétaïne
Premeno® ovules vaginaux	Hyaluronate de sodium, acide lactique, lactate de sodium
Vagisan® crème vaginale	Acide lactique, divers lipides

Un RCT (niveau de preuve 1) mené chez 86 femmes souffrant de troubles postménopausiques après un traitement contre le cancer du sein (chimiothérapie ou pharmacothérapie hormonale) a examiné l'effet d'un gel hydratant à base d'acide lactique (pH 4,0) versus un gel placebo (sans acide lactique, pH 7,2) sur les symptômes de l'atrophie vaginale. Après 12 semaines, les femmes du groupe de traitement (utilisation du gel 3 fois par semaine) bénéficiaient d'une amélioration significative de la sécheresse vaginale et de la dyspareunie. Le pH vaginal a passé de 6,49 à 5,00 dans le groupe de traitement (de 6,22 à 5,69 dans le groupe placebo) et les indices de maturation vaginale et de santé vaginale (Vaginal Health Index) se sont significativement améliorés par rapport au groupe placebo.³ Deux études plus anciennes, de moindre envergure et de faible niveau de preuve (niveau 4) ont révélé que les préparations vaginales à visée hydratante amélioreraient l'atrophie vaginale de manière significative, mais sans pour autant rivaliser avec les effets des préparations vaginales à base d'œstrogènes.^{4,5} Des irritations locales sont les principaux effets secondaires

de ces produits. Avant l'application intravaginale, il est recommandé aux femmes sensibles de tester préalablement le gel en l'appliquant sur une petite surface de peau. Dans le cadre de l'entretien-conseil, on rappellera aussi aux femmes que les lubrifiants et les hydratants à base de composants huileux comme la vaseline peuvent dissoudre le latex des préservatifs et annuler leur effet protecteur.

Traitement vaginal topique par œstrogènes

L'efficacité des préparations œstrogéniques appliquées dans le vagin pour lutter contre les symptômes du SGUM a été démontrée dans de nombreuses études. Ces études ont porté sur les symptômes subjectifs et objectifs tels que l'état de la muqueuse vaginale, le pH de la zone intime, le nombre de lactobacilles, le nombre d'infections des voies urinaires, etc. Ces produits se sont aussi avérés efficaces contre la vessie hyperactive mais pas contre l'incontinence d'effort.^{1,2} Une revue Cochrane arrive à la conclusion que les préparations intravaginales à base d'œstrogènes améliorent les symptômes du SGUM de manière significative et que l'effet des différentes formes galéniques (anneau, comprimés, crème, ovules) est comparable. En l'absence d'études à long terme, les auteurs considèrent toutefois que le niveau de preuve est faible.⁶ Chez les femmes dont la ménopause est survenue à un moment normal et qui souffrent d'atrophie vaginale symptomatique, la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique recommande de préférer l'application topique d'œstrogènes à faible dose à une thérapie hormonale de substitution par voie systémique (niveau de preuve 1b). Dans son avis d'experts, la même Société signale aussi que l'application topique d'œstrogènes diminue l'incidence des infections des voies urinaires récidivantes et les symptômes de la vessie hyperactive (niveau de preuve 1b).⁷

Le **tableau 2** donne une vue d'ensemble des préparations topiques vaginales à base d'œstrogènes disponibles en Suisse dans l'indication SGUM. Elles sont toutes soumises à ordonnance et remboursées par l'assurance obligatoire des soins. Leur mode d'emploi prévoit en général une application quotidienne pendant les 2 à 3 premières semaines, puis une application bihebdomadaire. L'anneau vaginal Estrin® constitue une exception puisqu'il reste en place dans le vagin pendant 3 mois et libère 7,5µg d'estradiol quotidiennement. Il peut aussi rester dans le vagin lors des rapports sexuels. Pour les autres préparations, il convient de respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre la dernière application vaginale et un rapport sexuel afin d'exclure tout risque d'absorption d'œstrogène chez le partenaire.

Tableau 2: Préparations vaginales d'œstrogènes indiquées pour le traitement du SGUM (liste non exhaustive)

Spécialité	Composition par dose
Blissel® crème	0,05mg d'estradiol
Estring® anneau vaginal	0,075mg/j d'estradiol
Oestro-Gynaedron® crème	0,5mg d'estradiol
Ovestin® crème	1mg d'estradiol
Ovestin® ovules	0,5mg d'estradiol
Vagifem® comprimé vaginal	0,01mg d'estradiol

Le profil de risque d'un traitement topique vaginal d'œstrogènes à faible dose est considéré comme faible car les quantités d'œstrogène absorbées sont inférieures au taux sérique moyen d'œstrogène durant la ménopause.² Récemment publiée, l'étude observationnelle prospective Women's Health Initiative menée auprès de 45'000 femmes âgées entre 50 et 79 ans et avec une durée moyenne de

suivi supérieure à 6 ans a révélé que l'utilisation topique vaginale de préparations d'œstrogènes, même hautement dosées, n'accroît pas le risque de cancer du sein, ni chez les femmes ayant un utérus intact, ni chez celles ayant subi une hystérectomie. Chez les femmes ayant un utérus intact, il n'y avait pas de différence significative en termes de risque d'accident vasculaire cérébral, de cancer du sein invasif, de carcinome colorectal, de carcinome de l'endomètre, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde entre le groupe utilisant une préparation vaginale d'œstrogènes et le groupe de non utilisatrices. Par contre, le risque de cardiopathies coronariennes, de fractures et de mortalité générale était significativement plus bas dans le groupe des utilisatrices que dans celui des non utilisatrices. Chez les femmes ayant subi une hystérectomie, aucune différence significative n'a été observée pour aucun de ces risques entre utilisatrices et non utilisatrices (niveau de preuve 2b).⁸ S'agissant de la protection de l'endomètre, autant les organes spécialisés américains que la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique conseillent de ne pas ajouter de progestatif au traitement vaginal topique par œstrogènes à (très) faible dose chez les femmes ayant un utérus intact. Le niveau de preuve de cette recommandation est toutefois faible (niveau de preuve 4).^{1,7} Cette recommandation est étayée par les résultats d'une étude observationnelle au cours de laquelle l'application d'un comprimé vaginal de 10µg d'œstrogène pendant 52 semaines chez 336 femmes ayant un utérus intact n'a entraîné aucun cas d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre.⁹

Conclusion

La moitié environ des femmes ménopausées sont concernées par le SGUM et présentent des symptômes d'intensité très variable parmi lesquels sécheresse des muqueuses, prurit et douleurs dans la zone intime et lors des rapports sexuels, baisse de la libido et augmentation des infections vaginales et des cystites. En présence de symptômes légers, l'équipe officinale peut recommander des produits hydratants exempts d'hormones. Si les symptômes sont d'intensité moyenne à sévère, il convient de recourir à un traitement disponible sur ordonnance comprenant l'application vaginale d'œstrogènes à faible dose, car les symptômes ont plutôt tendance à augmenter au fil du temps. Plusieurs études ont confirmé l'efficacité d'un tel traitement contre le SGUM, lequel est d'ailleurs aussi recommandé par la Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique. Des données récentes confirment que le traitement vaginal topique par œstrogènes n'accroît pas le risque de cancer du sein ni le risque cardiovasculaire, ce qui parle en faveur de sa sécurité.

Références

- Gandhi J et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. Am J Obstet Gynecol 2016 ; 216 : 704-711
- Position Statement : Management of symptomatic vulvovaginal atrophy : 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2013 ; 20 : 888-902
- Lee YK et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2011 ; 117 : 922-7
- Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. Fertil Steril 1994;61:178-80 (nur Abstract)
- Bygdeman M et al. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas 1996;23:259-63 (nur Abstract)
- Lethaby A et al. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database of Syst Rev 2016;CD001500.
- Birkhäuser M et al. Recommendations actuelles pour le traitement hormonal de la ménopause (THM). Avis d'experts N° 42. http://www.sgsg.ch/fileadmin/user_upload/Formulardaten/42_Menopausale_Hormon-Therapie_2015.pdf (consulté en dernier lieu le 14.11.2017)
- Crandall CJ 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)
- Ulrich LS et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. Climact ric 2010 Jun;13(3):228-37



Editeur: Pharmaceutical Care Research Group, Universität Basel

Auteur: Verena Renggli, dipl. pharm.

Review: Prof. em. Martin Birkhäuser, ehem. Leiter Gynaekologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital BE

Données scrupuleusement contrôlées, toutefois sans garantie

© Pharmaceutical Care Research Group

www.imal-offizin.ch