

Congrès – GEMVI

Nouveautés dans le syndrome génito-urinaire de la ménopause, un mal-être négligé chez la femme ménopausée

Compte rendu rédigé par le Dr F. Trémollières
Centre de Ménopause, Hôpital Paule de Viguier, TOULOUSE

C'est dans le cadre du 7^e congrès annuel du Groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement hormonal (GEMVI) que le laboratoire Pfizer a organisé un symposium consacré au syndrome génito-urinaire de la ménopause. Ce symposium a été présidé par C. Hocké (Bordeaux) et P. Lopès (Nantes). Nous rapportons dans les lignes qui suivent les points forts des présentations de P. Lopès, B. Letombe (Lille) et G. André (Strasbourg).

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM, ou GSM pour *Genitourinary syndrome of menopause*) correspond à la nouvelle terminologie de l'atrophie vulvo-vaginale (VVA) décidée en 2014 à l'issue d'une réunion de la *North American Menopause Society* (NAMS) et de l'*International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) [1]. Il comprend une collection de symptômes en rapport avec le vieillissement (pas forcément pathologiques) et des signes associés à la décroissance des estrogènes et autres stéroïdes (**tableau I**):

- symptômes vulvo-vaginaux : sécheresse, brûlures, irritation;
- symptômes sexuels : dyspareunie (par manque de lubrification);
- symptômes urinaires : dysurie, urgenturie, infections urinaires à répétition, prolapsus pelvien.

Ces symptômes ne sont pas toujours présents chez une même femme, ce qui ne remet pas en cause le diagnostic. L'évolution du SGUM est progressive et chronique, corrélée à l'âge, à l'ancien-

Symptômes	Signes
<ul style="list-style-type: none"> • Sécheresse vaginale • Défaut de lubrification lors de l'activité sexuelle • Inconfort ou douleur si activité sexuelle • Saignements post-coïtaux • Diminution de l'excitation, de l'orgasme et du désir • Irritation locale, brûlures, démangeaisons de la vulve ou du vagin • Dysurie • Urgenturie, instabilité vésicale, pollakiurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'humidité • Diminution de l'élasticité • Résorption des petites lèvres • Pâleur/érythème • Perte des crêtes vaginales • Fragilité tissulaire/érythème/pétéchies • Pertes des restes hyménaux • Proéminence du méat urétral et prolapsus • Rétraction de l'orifice vaginal • Infections urinaires récurrentes

Tableau I : Le syndrome génito-urinaire de la ménopause : symptômes et signes (d'après [1]).

neté de la ménopause et à l'importance de la carence estrogénique. Le tabac, les traitements par anti-aromatase aggravent les symptômes vulvo-vaginaux et sont des pourvoyeurs du SGUM.

Réalité et perception du SGUM en postménopause

La prévalence du SGUM est très variable selon les études; elle est souvent sous-estimée alors que le SGUM touche plus de 50 à 60 % des femmes

après la ménopause. Dans l'enquête téléphonique réalisée par le CSA sous l'égide des laboratoires Boiron et du GEMVI auprès d'une population de 1 000 femmes âgées de 45 à 65 ans ménopausées ou en périménopause, une sécheresse vaginale tout comme des troubles urinaires (infections à répétition, dysurie) étaient rapportés chez environ 40 % des femmes [2]. Dans différentes études épidémiologiques (études VIVA [3], SWAN [4], REVIVE [5], CLOSER [6]), la prévalence des symptômes varie de 45 à 65 %.

De manière constante, ces symptômes sont souvent ignorés des praticiens, les patientes n'osant pas aborder cette question ou, notamment pour les symptômes urinaires, ne faisant pas le lien avec la ménopause. Dans l'enquête REVIVE [5] – et alors que les troubles du SGUM étaient présents chez 40 % des femmes ménopausées interrogées – la question de la vie sexuelle n'avait été abordée par le médecin que dans 19 % des cas (et dans 13 % des cas pour la problématique spécifique des troubles urinaires). De plus, les troubles sexuels sont parfois vécus comme "normaux" avec l'âge et non toujours rattachés à des problèmes locaux.

Même s'ils sont susceptibles d'impliquer de nombreux facteurs – tels l'âge, les problèmes de santé chroniques, certains traitements ou différentes conditions socio-économiques – les femmes ont 4 fois plus de troubles sexuels lorsqu'une VVA est présente. En outre, ces troubles peuvent contribuer à une véritable souffrance psychique avec diminution de l'estime de soi et de la qualité de vie. Dans l'enquête CLOSER, réalisée auprès de 4 000 femmes âgées de 55 à 65 ans et présentant une VVA [6], une dyspareunie et une baisse de la libido étaient rapportées chez 64 % des femmes et 58 % d'entre elles indiquaient éviter toute intimité sexuelle avec leur partenaire. Dans l'enquête MIROIR d'Opinion Way réalisée en avril 2016 auprès de 405 femmes âgées de 45 à 65 ans, 62 % d'entre elles indiquaient que la sécheresse vaginale était quelque chose dont on ne parlait pas et 59 % reconnaissaient leur ignorance quant à ses conséquences. Parmi celles qui souffraient de ce symptôme, 39 % n'en n'avaient jamais parlé (notamment à leur compagnon pour 34 % d'entre elles) et 51 % n'avaient jamais pris de traitement.

Les causes en sont multiples mais révèlent de manière générale les difficultés à évoquer les troubles sexuels : 32 % indiquent qu'en parler est gênant et 25 % disent que cela relève de l'intime. 21 % des femmes interrogées souffrant

de VVA ont peur de déranger leur médecin et 18 % ignorent les possibilités de traitement. Les sources d'information [7] vont davantage concerner les recherches sur le web, la consultation de sites internet dédiés ainsi que les forums de patients avec toutes les limites associées à une information non contrôlée. Du côté des praticiens, la même enquête d'Opinion Way réalisée auprès de 100 gynécologues français révèle que le sujet est peu abordé par peur de gêner la patiente pour 68 % d'entre eux, par manque de solution thérapeutique pour 64 %, par manque de temps pour 61 % et, enfin, par manque de formation pour 51 % des praticiens.

Les modifications physiologiques et anatomiques de la sphère urogénitale

Elles sont la conséquence directe de la carence estrogénique. Du fait d'une origine embryologique commune, les récepteurs aux estrogènes sont exprimés dans le vagin, tout comme dans le tractus urinaire et la vessie. La carence estrogénique va entraîner des modifications anatomiques résultant de la diminution du contenu en collagène et en élastine des tissus, d'un amincissement de l'épithélium superficiel et de la baisse de la vascularisation locale. Les conséquences en sont une réduction de taille des petites et grandes lèvres, du clitoris, du vestibule à l'origine d'une dyspareunie d'intromission. On retrouve une pâleur de la vulve, une résorption des petites lèvres avec rétraction de l'orifice vaginal et augmentation de la taille du méat urétral qui apparaît proéminent par rapport à l'orifice du vagin, devenant ainsi plus vulnérable aux irritations locales et aux infections urinaires récidivantes.

La réduction du flux vasculaire est de plus à l'origine d'une diminution de la lubrification et de l'élasticité du vagin. L'amincissement de l'épithélium superficiel vaginal contribue à la modification de la flore vaginale, avec une réduction

des lactobacilles (par la baisse de la production du glycogène local) responsable d'une augmentation du pH vaginal qui va favoriser les infections. La diminution de la résistance tissulaire facilite les lésions d'irritation, de brûlures, les fissures rendant la pénétration vaginale douloureuse (**tableau I**).

La prise en charge thérapeutique

Le traitement doit être précoce, avant que les anomalies d'atrophie deviennent irréversibles. Il doit être poursuivi longtemps car la pathologie est chronique.

1. Les thérapeutiques hormonales

● Le traitement hormonal de la ménopause (THM)

Le THM systémique est associé à une amélioration de la sécheresse vaginale comme de la plupart des manifestations climactériques. Dans l'étude WHI, une diminution de la sécheresse vaginale était notée chez 75 % des femmes. Néanmoins, un pourcentage non négligeable de femmes (environ 25 %) prenant un THM systémique présentait toujours des symptômes locaux nécessitant d'y adjoindre un traitement complémentaire par voie locale.

Par ailleurs, toujours dans l'étude WHI, le THM était associé à une aggravation des symptômes urinaires, notamment des incontinences urinaires, ce qui est retrouvé dans l'analyse de la *Cochrane* [8] regroupant 33 études concernant plus de 19 000 femmes. Le risque relatif d'incontinence urinaire associé aux estrogènes systémiques était de 1,35 (IC 95 % : 1,17-1,48) alors qu'il était significativement diminué avec les estrogènes locaux : 0,74 (IC 95 % : 0,64-0,86).

● Les estrogènes locaux

Les recommandations de l'IMS (*International Society of Menopause*) pré-

Congrès – GEMVI

conisaient en 2010 de privilégier le traitement local lorsque le THM n'était pas indiqué pour une autre raison. En raison d'un passage plasmatique 10 fois inférieur à celui de la voie systémique, les estrogènes locaux n'ont pas les effets secondaires de la voie systémique et sont plus efficaces sur les signes vaginaux et urinaires (notamment les incontinences par urgenturie, l'hyperactivité vésicale et les infections urinaires à répétition). Ils augmentent le pH vaginal, l'index de maturation de l'épithélium superficiel et restaurent la flore vaginale.

Il existe de multiples formes galéniques (**tableau II**) d'efficacité équivalente et significativement supérieure à celle des gels non hormonaux et du placebo [9]. En France, les produits contiennent de faibles doses d'estrogènes, essentiellement l'estriol (0,2-0,5 mg) ou le promestriène. Malgré un passage systémique, les taux plasmatiques d'estradiol restent inférieurs à 20 pg/mL, ce qui est cohérent avec la période postménopausique. Pour l'anneau vaginal Estring, récemment commercialisé en France, les taux d'estradiol, après un pic à la 3^e heure, sont en moyenne égaux à 10 pg/mL sur l'ensemble des 3 mois de traitement.

L'association de l'estriol vaginal à des lactobacilles apparaît plus efficace que l'estriol seul sur l'incontinence urinaire (76 % vs 41 % ; $p < 0,01$), la lubrification vaginale, la VVA et la dyspareunie. Une amélioration de la pression de clôture du sphincter urétral et de la transmission abdominale ainsi qu'une diminution significative de la bactériurie (de 8 % à 3 %) et du pH vaginal étaient également notées. L'utilisation de probiotiques par voie orale, mais surtout par voie vaginale, permet une augmentation des lactobacilles et un effet immuno-modulateur et anti-inflammatoire favorable [10].

L'observance au traitement local est souvent médiocre [11] du fait de l'inconfort de certaines préparations rapporté par beaucoup de femmes (pertes vaginales). Il faudra discuter avec la patiente des différentes formes galéniques pour privilégier l'adhésion et la persistance du traitement. Une étude randomisée [12], comparant les effets de l'anneau vaginal Estring à ceux de l'estriol vaginal administré 1 jour sur 2 chez 251 femmes âgées en moyenne de 66 ans et présentant des signes de SGUM, montre une meilleure adhésion des patientes à l'anneau vaginal (60 % vs 14 % ; $p < 0,0001$).

Noms commerciaux	DCI	Forme galénique
Colpotrophine®	Promestriène	Capsules (10 mg) Crème retirée du marché depuis 2016
Gydrelle®	Estriol	Crème vaginale à 0,1 %
Trophicrème®	Estriol	Crème vaginale à 0,1 %
Physiogine®	Estriol	Crème vaginale à 0,1 % Ovules à 0,5 mg Comprimés à 1 mg
Trophigil®	Estriol Progestérone Bacilles de Döderlein	Gélules vaginales (0,2 mg d'estriol)
Florgynal®	Estriol Progestérone Bacilles de Döderlein	Gélules vaginales (0,2 mg d'estriol)
Estring®	Estradiol	Anneau vaginal de 90 jours Estradiol 2 mg (diffusion systémique : 10 pg/mL)

Tableau II : Thérapeutiques hormonales locales en France.

• Les autres traitements hormonaux

>>> La tibolone a des effets estrogéniques favorables sur le vagin et la vessie.

>>> L'ospemifène est un SERM (*Selective estrogen receptor modulator*) oral (60 mg/j) autorisé par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis depuis 2013 et proposé comme traitement de la VVA modérée à sévère (en particulier la dyspareunie) chez la patiente non candidate à une thérapeutique locale. Il n'est pas encore disponible en France.

>>> Les ovules de déhydroépiandrostérone (6,5 mg/j pendant 12 semaines), non disponibles en France, ont une efficacité supérieure à celle du placebo sur tous les paramètres de la VVA et peuvent également sur la libido. Ils n'entraînent pas d'augmentation des taux plasmatiques d'estradiol et leur action résulterait d'une métabolisation locale au niveau de l'épithélium vaginal.

>>> Les TSEC (association d'estrogènes conjugués équins et de bazedoxifène) ont été récemment commercialisés en France avec l'indication des troubles de la ménopause. Leur efficacité a été démontrée sur les symptômes de la VVA.

2. Les traitements non hormonaux

Il s'agit essentiellement d'hydratants (en traitement de fond) ou de lubrifiants (à la demande) qui sont à prescrire en première intention en cas de SGUM. Il n'existe pas d'études comparatives concernant ces produits utilisant des composants variés (eau, huile, silicone, acide hyaluronique, polymère polycarbonate bio-adhésif retenant l'eau).

Recommandations pratiques

Un traitement local doit être proposé à toutes les femmes ménopausées présentant un SGUM. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que neces-

saire pour amender les symptômes. Un THM même bien adapté n'empêche pas la persistance d'un SGUM qui doit être recherché à l'interrogatoire et à l'examen clinique.

Les estrogènes vaginaux améliorent une VVA persistante et sont plus efficaces que la voie orale pour tous les symptômes urinaires (hyperactivité vésicale, incontinence urinaire, infections urinaires récidivantes). Une activité sexuelle régulière permet d'améliorer la trophicité vaginale (en augmentant la vascularisation vaginale, la distension vaginale, l'apport de prostaglandines et d'acides gras). Elle doit être recommandée de même que l'arrêt du tabac. Les lubrifiants à la demande et les hydratants (tous les jours pendant 2 à 3 semaines, puis 2 à 3 fois par semaine) sont à utiliser en 1^{re} intention. Ils sont souvent recommandés seuls quelques semaines pour préparer la muqueuse vaginale et diminuer d'autant l'inconfort souvent rencontré au début d'un traitement par les estrogènes vaginaux (particulièrement en cas de sécheresse vaginale importante). Ils peuvent être associés aux estrogènes locaux. En cas d'effet insuffisant, les traitements estrogéniques locaux sont les plus efficaces.

Il faut insister sur l'intérêt d'une prise en charge du SGUM le plus tôt possible, avant une atrophie vulvo-vaginale trop avancée, et informer sur la nécessité d'un traitement de longue durée en expliquant que les symptômes reviennent le plus souvent à l'arrêt du traitement. L'observance est souvent médiocre et il faudra discuter avec la femme des différentes formes galéniques pour privilégier l'adhésion et la persistance du traitement. Les effets secondaires sont exceptionnels et aucune démonstration n'a été faite d'une augmentation du risque thromboembolique. Aucune étude n'a montré un surcroît d'hyperplasie ou de cancer de l'endomètre, bien que nous ne disposions pas d'étude de suivi de

plus de 1 an. Une échographie systématique de l'épaisseur endométriale n'est pas recommandée. Néanmoins, il est important d'informer sur le fait que tout saignement vaginal après la ménopause doit conduire à consulter

L'utilisation des anti-aromatases chez les femmes ayant un cancer du sein augmente la fréquence du SGUM. Le premier conseil est d'utiliser des hydratants et des lubrifiants. Le traitement estrogénique local est en principe contre-indiqué compte tenu d'un passage systémique, même faible. De plus, celui-ci est essentiellement retrouvé en début de traitement avec l'estradiol vaginal (aux posologies de 10 à 25 µg/j) et particulièrement lorsque la muqueuse vaginale est fine. L'absorption diminue avec la restauration de l'épaisseur vaginale [13]. En cas d'échec des traitements non hormonaux, les estrogènes locaux à faibles doses (promestriène) peuvent être discutés avec l'accord de l'oncologue.

Conclusion

Le SGUM est une cause de détresse pour des millions de femmes à travers le monde. Un effort d'information et d'éducation auprès des femmes et des professionnels de santé est nécessaire pour améliorer la reconnaissance et la prise en charge de cette "épidémie silencieuse" pour laquelle les estrogènes locaux sont le meilleur et le plus logique des traitements. Aux doses utilisées, il n'est pas nécessaire de rajouter un progestatif et de faire un suivi échographique. Il n'y a pas de durée prédéfinie du traitement et la VVA récidive souvent à l'arrêt du traitement local.

Chez une patiente prenant des inhibiteurs de l'aromatase et présentant des symptômes de VVA, les traitements de première ligne sont les hydratants et lubrifiants, car les données sur la sécurité des topiques estrogéniques à faibles doses sont peu nombreuses.

BIBLIOGRAPHIE

1. PORTMAN DJ *et al.* Consensus Conference Panel. 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. *Climacteric*, 2014;17:557-563.
2. Enquête Boiron-CSA-GEMVi. <http://www.gemvi.org/membres/actumbr-article-33.php>
3. SIMON JA *et al.* Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes Survey. *Menopause*, 2013;20:1043-1048.
4. AVIS NE *et al.* Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, 2009;16:442-452.
5. FREEDMAN MA. Perceptions of dyspareunia in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Womens Health*, 2014;10:445-454.
6. NAPPARE *et al.* The CLOSER survey: Implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med*, 2013;10:2232-2241.
7. CASTELO-BRANCO C *et al.* Characteristics of post-menopausal women with genitourinary syndrome of menopause: Implications for vulvovaginal atrophy diagnosis and treatment selection. *Maturitas*, 2015;81:462-469.
8. CODY JD *et al.* Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;4:CD001405.
9. SUCKLING J *et al.* Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;4:CD001500.
10. BISANZ JE *et al.* A systems biology approach investigating the effect of probiotics on the vaginal microbiome and host responses in a double blind, placebo-controlled clinical trial of post-menopausal women. *PLoS One*, 2014;9:e104511.
11. PORTMAN D *et al.* One-year treatment persistence with local estrogen therapy in postmenopausal women diagnosed as having vaginal atrophy. *Menopause*, 2015; 22:1197-1203.
12. LOSE G *et al.* Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestrial vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG*, 2000;107:1029-1034.
13. NOTELOVITZ M *et al.* Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 2002;99:556-562.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : honoraires ponctuels pour conférences ou expertise (Lilly France, Séréllys Pharma, MSD, TEVA) ; invitations à des congrès (Besins Healthcare France, Expanscience) ; intérêts indirects : membre du bureau du GEMVI et de l'IMS.