Journal für
Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie · Kontrazeption · Menopause · Reproduktionsmedizin

Recommandations pour la prise en charge de l'atrophie vaginale post ménopausique, 1er Octobre 2010

Sturdee DW, Panay N

pour le Groupe de Rédaction de la Société Internationale de Ménopause

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2011; 5 (1) (Ausgabe für Schweiz), 20-31

Offizielles Organ der Österreichischen IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ07Z037636M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig

Recommandations pour la prise en charge de l'atrophie vaginale post ménopausique, 1er Octobre 2010*

D. W. Sturdee[1], N. Panay[2], pour le Groupe de Rédaction de la Société Internationale de Ménopause

Résumé

Les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes survenant en période périménopausique s'améliorent et peuvent disparaître spontanément avec le temps. En revanche, les symptômes liés à l'atrophie vaginale et aux voies urinaires inférieures sont souvent d'apparition progressive et nécessitent souvent un traitement. La prévalence de la sécheresse vaginale augmente alors que la femme avance en âge, responsable de brûlures, d'irritations et de douleurs au moment des rapports (dyspareunie), et l'activité sexuelle est souvent difficile, voire compromise. Cependant, malgré différentes possibilités de traitement, efficaces et sans risque, seule une minorité de femmes (environ 25 % dans les pays occidentaux, et probablement considérablement moins ailleurs) va demander une aide médicale. Certaines de ces réticences sont dues à la publicité négative qui a été faite au traitement hormonal de la ménopause (THM) depuis quelques années, qui a suggéré une augmentation de risque de cancer du sein, de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral. Mais, sans parler de ces craintes et de leur justification, le traitement local de l'atrophie vaginale n'est associé à aucun des risques possibles du traitement systémique. L'autre raison du silence des femmes qui souffrent, peut être culturelle et lié à une difficulté à en parler, particulièrement avec un médecin homme; la profession médicale doit aussi être mise en cause car elle ne pose pas systématiquement la question aux femmes ménopausées de possibles symptômes liés à l'atrophie vaginale.

La sécheresse vaginale peut être améliorée par l'utilisation de lubrifiants, mais le traitement le meilleur et le plus logique de l'atrophie urogénitale est l'utilisation d'œstrogènes locaux. Celui-ci est sans risque, efficace, peu coûteux et a très peu de contre-indications. Nous espérons que ces conseils et recommandations aideront à mettre en lumière ce qui est une cause de souffrance et qui réduit la qualité de vie de nombreuses femmes ménopausées. Ceci permettra aux femmes et à leurs conseillers médicaux, partout dans le monde, de demander et de leur fournir une aide sur ce sujet.

Publication de la version française avec la permission de la Société Internationale de la Ménopause © 2010.

*) Texte traduit par Pr. A. Gompel, Unité de Gynécologie Endocrinienne, Université Paris Descartes, APHP, Hôtel-Dieu de Paris, France.

Groupe de Rédaction de la Société Internationale de Ménopause: D. F. Archer, R. Baber, C. Castelo Branco, T. J. de Villiers, A. Gompel, F. Guidozzi, K.-E. Huang, M. Kandil, S. Khandelwal, R. Lobo, R.M. Mostafa, R. E. Nappi, S. Palacios, N. Panay, A. Pines, J. A. Simon, S. O. Skouby, C. A. Stuenkel, D. W. Sturdee, L. Ulrich, P. Villaseca.

[1]Department of Obstetrics & Gynaecology, Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Solihull and [2]Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, London, UK

Correspondance: Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser, CH-4052 Basel, Gartenstraße 67; E-Mail: martin.birkhaeuser@balcab.ch

Introduction

La ménopause, liée à l'arrêt du fonctionnement ovarien, a des conséquences multiples et peut atteindre presque tous les organes du corps. Alors que les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes sont reconnues universellement comme étant les signes les plus fréquents dans les pays occidentaux, d'autres symptômes peuvent être plus prévalents ailleurs. Le tractus urogénital est particulièrement sensible à la baisse des œstrogènes, et environ une femme ménopausée sur deux aura des signes liés à cette atrophie urogénitale, affectant la fonction sexuelle et la qualité de vie.

L'atrophie vaginale devient cliniquement visible 4 à 5 ans après la ménopause, et des modifications objectives aussi bien que des plaintes subjectives sont présentes chez 25 à 50 % des femmes ménopausées.

Physiologie vaginale liée à la carence en œstrogènes

Les taux d'œstradiol plasmatique chez la femme non ménopausée se situent entre 147 et 1468 pmol/l (40 à 400 pg/ml), et tombent à moins de 73 pmol/l (20 pg/ml) après la ménopause [1]. Cette modification dans les taux circulants d'œstrogènes est reflétée par la physiologie vaginale et les symptômes. Le vagin est un indicateur biologique accessible et sensible de cette diminution du taux d'œstradiol circulant chez la femme ménopausée. La disparition de la production d'œstradiol par l'ovaire est associée à l'atrophie vaginale qui survient progressivement, mais la réponse vaginale au traitement œstrogènique est rapide et maintenue.

Les femmes ménopausées ayant une activité sexuelle auraient moins de symptômes et une atrophie vaginale moins prononcée, et des taux un tout petit peu plus élevés d'androgènes plasmatiques [2]. La perte des plis vaginaux et l'amincissement de l'épithélium vaginal deviennent apparents 2–3 ans après la ménopause, et le délai d'apparition des ces signes est variable. La perte de la rugosité est liée à la disparition du support de collagène de l'épithélium vaginal. Le turnover du collagène est augmenté chez la femme qui vieillit sans traitement hormonal; ces modifications peuvent aussi jouer un rôle dans le prolapsus [3–5].

La sécheresse du vagin apparait plus tôt dans la période postménopausique et est plus apparente chez les femmes ayant une activité sexuelle, chez lesquelles surviennent des douleurs spontanées ou associées aux rapports [1, 6]. Les femmes ménopausées ont un volume du fluide vaginal total estimé à 0,0825 g pour 15 minutes de recueil, comparé à 0,214 g chez les femmes

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

en période d'activité génitale. Chez les femmes ménopausées, la majorité du fluide vaginal provient de l'épithélium vaginal [7].

Le pH vaginal des femmes non ménopausées est inférieur à 4,5, et reflète la production d'acide lactique par les organismes de type lactobacilles. Le pH vaginal augmente au-dessus de 6 chez les femmes ménopausées, lié à une diminution de la colonisation du vagin par les bacilles de Doderlein (lactobacilles) secondaire à une diminution des cellules superficielles, une diminution du glycogène produit et un amincissement de l'épithélium vaginal [1, 8]. Pour ces raisons, le vagin des femmes ménopausées est plus sujet au risque d'infection et d'inflammation, bien que les preuves pour une augmentation de l'incidence d'infections vaginales soient limitées [8–10]. L'urètre et la vessie se développent avec l'ébauche vaginale chez l'embryon. L'urètre a des taux élevés de récepteur de l'œstradiol car il a la même origine que la partie distale du vagin [1]. Après la ménopause apparait l'atrophie de l'urètre, avec une augmentation relative des cellules de transition de l'épithélium urétral, et une diminution parallèle des cellules superficielles et intermédiaires [11]. Les cellules musculaires lisses du tractus urogénital bas s'atrophient progressivement avec le vieillissement, avec une diminution brutale lors de la transition post-ménopausique. Cette modification brutale avec la survenue de la ménopause atteint les couches superficielles musculaires du trigone vésical, l'urètre proximal distal et le vagin, et la lamina propria du trigone et de l'urètre proximal [12].

– La diminution des œstrogènes circulants lors de l'installation de la ménopause est étroitement corrélée avec: la diminution de la flore saprophyte du vagin (bacilles de Doderlein), l'augmentation du pH, une modification de la morphologie de l'épithélium, une diminution de la vascularisation et une diminution des secrétions vaginales.

Fonction sexuelle, trophicité du tractus urinaire et qualite de vie

La trophicité vaginale joue un rôle crucial pour la sexualité, et les œstrogènes modulent le processus hémodynamique impliqué dans le cycle de la réponse sexuelle. Quand une atrophie vaginale est évidente, les femmes ménopausées peuvent souffrir de sécheresse vaginale, et quand elles sont sexuellement actives peuvent rencontrer des anomalies douloureuses de leur sexualité, c'est-à-dire une dyspareunie. Lors de l'activité sexuelle et hors de l'activité sexuelle, les femmes peuvent se plaindre de modifications des sensations génitales, de congestion, de troubles de la lubrification, qui peuvent être cause d'autres symptômes sexuels comme une baisse de la libido, une difficulté de la survenue de l'excitation et de l'orgasme aboutissant à une perte du plaisir sexuel. De plus, la trophicité du tractus urinaire est fortement associée à ce qui survient au niveau du tractus vaginal, spécialement en l'absence d'œstrogènes. Des symptômes urinaires comme des mictions trop fréquentes, des mictions impérieuses, des mictions nocturnes, une dysurie, une incontinence ou des infections suivant les rapports sont souvent rapportés quand l'atrophie vaginale est présente [13].

Les femmes qui présentent des symptômes sexuels et urinaires secondaires à l'atrophie vaginale doivent être diagnostiquées et traitées sans délai, afin d'éviter une cascade d'évènements qui ne se résoudront pas spontanément. Cependant, l'expérience des symptômes sexuels est unique à chaque femme et est influencée non seulement par l'âge et la ménopause mais aussi par une interaction complexe de facteurs personnels qui affectent la qualité de vie et les relations dans le couple [14].

Non seulement il y a des modifications hormonales, mais aussi la perte de la fonction de reproduction peut être associée à une redéfinition du rôle féminin [15]. Ceci a pour conséquence une modification de la perception de l'image du corps et de l'estime de soi. De plus, l'expérience de symptômes climatériques et de plaintes liées peut affecter négativement le bien-être physique et mental, ceci avec des modifications contextuelles des relations avec la famille et dans la vie sociale. La santé physique, mentale et sexuelle du partenaire et l'existence de relations satisfaisantes peuvent conditionner le niveau de souffrance associé aux symptômes sexuels, et la motivation à consulter un médecin pour des signes liés à l'atrophie vaginale.

– L'atrophie vaginale est l'un des déterminants les plus importants de la fonction sexuelle et de la trophicité urogénitale, avec un impact important sur la qualité de vie.

Attitudes vis-à-vis de l'atrophie vaginale à travers le monde

La plupart des données présentées proviennent du monde occidental (essentiellement l'Amérique du Nord, l'Australie et l'Angleterre); afin d'apporter une perspective plus internationale, des données d'autres régions sont présentées dans cette section.

Europe

La trophicité vaginale des femmes européennes ménopausées a été étudiée à partir d'une cohorte européenne afin de connaître les opinions, attitudes et perceptions des femmes ménopausées sur la ménopause en général et le traitement des symptômes ménopausiques [16]. Les femmes incluses avaient entre 45 et 59 ans (n = 4201). La prévalence des douleurs vaginales et/ou sécheresse lors des cinq dernières années était de 29 %, variant de 19 % en Allemagne à 40 % en Espagne. Une étude anglaise portant sur des femmes âgées de 55 à 85 ans (n = 2045) a observé que, en réponse à une question sur la sécheresse vaginale, 42 % des femmes ne demandaient pas ce traitement, le considérant comme n'étant pas important, 36 % préféraient des préparations sans prescription médicale, 13 % considéraient que c'était peut-être quelque chose qu'il fallait envisager, et 10 % étaient trop embarrassées pour en discuter avec leur médecin [17].

Dans une autre étude européenne [18], le bien-être mental et sexuel, de même que l'inconfort vaginal, interféraient avec l'image de soi et le plaisir de la vie. Dans cette étude, les données suggéraient que les femmes européennes d'âge moyen envisageaient la ménopause comme un processus qui modifiait la sexualité et l'humeur, et qui pouvait retentir sur la vie sexuelle.

– Les femmes européennes méritent une information de meilleure qualité et une éducation sur les conséquences de l'atrophie vaginale et sur leur qualité de vie.

Asie

Il est bien connu que les femmes asiatiques sont plus timides, plus réservées, sur l'expression de leurs opinions et de leurs besoins, comparées aux femmes occidentales. C'est particulièrement vrai en ce qui concerne les problèmes liés aux organes génitaux et à la fonction sexuelle. L'atrophie vaginale est une des modifications inévitables chez les femmes ménopausées et il en résulte assez souvent des vaginites et une dysfonction sexuelle. Une étude multinationale récente [19] montre que la plupart des femmes ménopausées asiatiques ne se plaignent pas de problèmes vaginaux auprès de leur médecin, bien que souffrant de dysfonction sexuelle. A l'opposé, quand ces femmes ménopausées étaient interrogées à propos des raisons de demande d'un traitement, respectivement 17 et 13 % indiquaient une difficulté lors des relations sexuelles et des douleurs vaginales. Ces chiffres sont plus élevés que ceux de l'étude européenne [16] qui indiquaient respectivement 7 et 8 %. Dans l'étude asiatique, 71 % des femmes avaient une diminution de la fonction sexuelle et/ou de la libido, et 75 % un inconfort lors des rappels sexuels; 68 % et 64 % respectivement étaient satisfaites de la qualité de leurs relations sexuelles actuelles et de leur fonction sexuelle; 63 % indiquaient qu'elles ne souhaitaient pas de traitement car elles pensaient que les problèmes vaginaux étaient naturels après la ménopause. La majorité des femmes croyaient qu'améliorer leur trophicité vaginale pourrait améliorer leur qualité de vie, et auraient aimé pouvoir en discuter si les médecins avaient initié la discussion.

– Les médecins en Asie devraient évaluer le point de vue des femmes et leurs besoins en ce qui concerne l'atrophie vaginale.

Inde

En Inde, les conséquences psychologiques et une attitude négative vis-à-vis de l'atrophie vaginale sont assez prévalentes. Les problèmes associés à l'atrophie vaginale, particulièrement la dysfonction sexuelle, sont peu rapportés par les femmes ayant un niveau d'éducation bas et une ignorance vis-à-vis des symptômes de la ménopause, ceci associé avec des convictions personnelles profondes à propos de leurs propres problèmes. Même dans les zones urbaines éduquées, les femmes ont une inhibition liée à leur culture. Elles ont du mal à admettre ces difficultés et demandent peu d'aide sur leurs problèmes sexuels. Cependant, ces femmes, bien qu'hésitant à discuter de leurs problèmes sexuels, sont soulagées si leur médecin prend l'initiative de leur poser la question et leur offre son aide.

Etant donné que l'atrophie vaginale est une conséquence qui peut être évitée après la ménopause, un diagnostic et une intervention précoces peuvent la prévenir. En Inde, le traitement substitutif de la ménopause est offert, en plus de stratégies alternatives. Les femmes sont encouragées à améliorer leur hygiène personnelle pour une meilleure santé vaginale et reçoivent le conseil de rester sexuellement actives, comme une possibilité non pharmacologique de prévenir l'atrophie vaginale et le rétrécissement du vagin. De plus, ceci améliore le bien-être psychologique et physique, à la fois dans les zones rurales et urbaines, conduisant à une attitude positive.

– Les femmes indiennes nécessitent une plus grande attention des conséquences de l'atrophie vaginale et des bénéfices d'un traitement précoce.

Amérique Latine

En Amérique Latine, il y a une attitude culturelle négative vis-à-vis de la ménopause qui est associée au vieillissement et à la perte de la féminité. Les femmes expriment très souvent une inquiétude sur la façon dont la ménopause peut changer leur vie sexuelle et, bien qu'elles puissent demander de l'aide pour ces symptômes, elles utilisent assez peu les lubrifiants ou les traitements œstrogéniques locaux.

Le Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC) a analysé un index de fonction sexuelle féminine (FSFI) chez 7243 femmes âgées de 40 à 59 ans dans 11 pays d'Amérique Latine, et décrit une prévalence élevée de dysfonction sexuelle (56,8 %). Le FSFI a évalué différents domaines de la fonction sexuelle: le désir, l'excitation, l'orgasme, la douleur, la lubrification et le plaisir. Dans la population étudiée, le facteur de risque le plus important pour la dysfonction sexuelle était la sécheresse vaginale (odd ratio: 3,86, 95 % intervalle de confiance, 3,37–4,43) [20]. Une étude réalisée chez des femmes Boliviennes Movima a montré que les symptômes associés à l'atrophie vaginale étaient parmi les plaintes les plus fréquentes exprimées par les femmes ménopausées: dyspareunie (40 %), irritation génitale (40,8 %) et baisse de la libido (51 %). Les bouffées de chaleur existaient chez 45 % des femmes étudiées [21].

– Chez les femmes d'Amérique Latine, l'atrophie vaginale est une cause importante de symptômes de la ménopause, altérant la fonction sexuelle et la qualité de vie.

Afrique Sub-Saharienne

Toute discussion sur la santé des femmes ménopausées en Afrique devrait se faire dans le contexte des statistiques de population de la République d'Afrique du Sud en 2010 [22], sans doute le pays le plus développé de la région. La population totale de 50 millions d'habitants inclut seulement 2 millions de femmes âgées de plus de 60 ans; alors que l'âge de la ménopause pour les femmes africaines en Afrique du Sud est comparable à celui des européennes, c'est-à-dire d'environ 50 ans [23] l'espérance de vie à la naissance est seulement de 55 ans. La prévalence de la séropositivité VIH et du SIDA est de 10,5 %. En termes de priorité en matière de santé, ceci peut être une explication à l'absence d'articles scientifiques sur le sujet de la ménopause en général et de la trophicité vaginale en particulier chez les femmes africaines noires.

Bien que les mythes et les traditions concernant la ménopause en Afrique soient largement inconnus et supposés être différents selon les origines ethniques, il n'y a pas de raison de penser que les symptômes de la ménopause incluant l'atrophie vaginale devraient être significativement différents. L'âge de la ménopause peut être plus précoce dans d'autres parties de l'Afrique, comme résultant d'une parité élevée sur des périodes de temps rapproché [24]. La perception de la ménopause peut différer entre la fin bienvenue de la fertilité dans les classes de statut social élevé, ou, à l'inverse, comme quelque chose de très négatif chez les femmes nullipares et infertiles. Aucune référence spécifique n'a pu être trouvée sur l'attitude des femmes africaines vis-à-vis du traitement hormonal substitutif ou de l'utilisation locale d'œstrogènes pour le traitement de l'atrophie vaginale post-ménopausique. Une expérience récente concer-

nant l'utilisation de microbiocides vaginaux pour la prévention des maladies sexuellement transmissibles chez les femmes africaines jeunes ne révèle pas d'opposition culturelle particulière pour l'utilisation de gels appliqués au niveau vaginal.

- Les praticiens ne devraient pas négliger les besoins des femmes ménopausées de l'Afrique Sub-Saharienne, et en particulier en matière d'atrophie vaginale.
- La recherche dans ce domaine devrait être une priorité, mais nécessite de prendre en compte le caractère multiethnique de ces vastes zones de territoires différents.
- La diminution de leur espérance de vie, fait que peu de femmes seront ménopausées et vont être confrontées à l'atrophie vaginale.

Moyen-Orient

Les tabous religieux et culturels du Moyen-Orient concernant la vie sexuelle et ce qui lui est relié inhibent certaines femmes, spécialement celles des classes socioéconomiques basses, et rendent difficile la discussion avec les soignants au sujet de la sécheresse vaginale et de la sexualité. Il est tout à fait peu commun de voir une femme ménopausée consultant se plaignant de dyspareunie ou de sécheresse vaginale.

Ces symptômes sont habituellement diagnostiqués chez une femme ménopausée lors d'une consultation gynécologique pour un autre problème, par exemple pour des mictions impérieuses, une incontinence urinaire ou des saignements. Comme conclusion à l'examen, il est habituellement possible de commencer à ouvrir la discussion sur l'atrophie génitale post-ménopausique avec ces femmes, et la plupart d'entre elles vont répondre de manière tout à fait satisfaisante au questionnaire concernant leur vie sexuelle et leur trophicité vaginale.

Après avoir éliminé une contre-indication, on leur offre habituellement un traitement hormonal local de courte durée avec un suivi régulier, mais seules les femmes de classe socio-économique moyenne ou élevée sont capables de poursuivre et de maintenir ce traitement relativement cher.

Evaluation avant traitement

Symptômes

Bien qu'il n'y ait pas clairement de différence de mécanisme entre les symptômes liés au déficit œstrogénique et à l'atrophie urogénitale et les symptômes liés au vieillissement, une liste des symptômes liés à l'atrophie vulvaire, vaginale et du tractus urinaire est fournie dans le Tableau 1. Les symptômes les plus communs de l'atrophie vaginale incluent la sécheresse vaginale (estimée à 75 %), la dyspareunie (estimée à 38 %), les brûlures vaginales, les leucorrhées et douleurs (estimées à 15 %). Alors que la fréquence relative des deux symptômes les plus communs (dyspareunie et sécheresse) peut changer, dépendant de la fréquence des relations sexuelles avec pénétration vaginale dans l'échantillon étudié, ces deux symptômes sont actuellement les plus communs. La dyspareunie peut affecter la qualité de vie sexuelle des femmes ménopausées ou aggraver des anomalies de la sexualité préexistantes [25]. Il est à noter que la sécheresse vaginale dans ce contexte n'est pas nécessairement associée à une activité sexuelle. C'est un symptôme en lui-même (i.e. la sensation d'avoir «une sécheresse, du papier de verre entre mes jambes»). Malgré la prévalence importante et la diversité des symptômes associés à l'atrophie urogénitale (Tableau 1), seulement environ 25 % des femmes qui en souffrent vont rechercher volontairement une information auprès de leur médecin, et 70 % disent que les professionnels impliqués dans la santé les interrogent rarement ou jamais à propos de problèmes comme la sécheresse vaginale [26]. Il semblerait que les patients et les praticiens attribuent ces symptômes à un vieillissement normal et inévitable.

Diagnostic différentiel

Alors que la plupart des dystrophies vulvaires, infections et cancers peuvent partager quelques-uns des symptômes déjà mentionnés ou rapportés dans le Tableau 1, une revue de ces diagnostics n'entre pas dans le cadre de ce document. D'autres

Tableau 1: Symptômes urogénitaux liés au déficit en oestrogènes, modifications physiologiques et anatomiques

Vulve
- Perte du contenu graisseux des lèvres
- Perte du relief des lèvres et de la séparation entre les grandes et les petites lèvres
- Raccourcissement du prépuce et exposition plus importante du clitoris
- Susceptibilité aux substances irritantes chimiques et physiques, aux traumatismes mécaniques aux infections
- Perte des poils pubiens

Vagin
- Sécheresse et hydratation insuffisante
- Diminution du flux sanguin
- Dyspareunie
- Prurit
- Sensation de brûlures
- Douleurs
- Perte d'élasticité
- Amincissement des tissus vaginaux er altération de la kératinisation
- Anomalies muqueuses incluant des pétéchies, des microfissures, ulcération et inflammation
- Raccourcissement, fibrose fermeture de la cavité vaginale et/ou amincissement de l'entrée du vagin
- Perte du relief du fornix et des plis vaginaux
- Susceptibilité aux blessures mécaniques
- Difficultés à cicatriser
- Index de maturation vaginale anormal: diminution du pourcentage des cellules superficielles et augmentation des cellules parabasales
- Diminution du contenu en glycogène des cellules de l'épithélium vaginal
- Modification de la flore vaginale au profit des micro-organismes pathogènes
- Augmentation de pH vaginal au-dessus de 5
- Leucorrhées et/ou pertes louches
- Infiltration des couches sous-muqueuses par des lymphocytes et des cellules plasmatiques

Vessie et urètre
- Augmentation du résidu vésical post-mictionnel
- Diminution de la capacité de la vessie
- Diminution de la pression maximale du détrusor pendant la miction
- Diminution du seuil de sensibilité à l'extension de la vessie (seuil du sentiment de la nécessité d'uriner)
- Diminution de la pression de fermeture urétrale
- Diminution de la perfusion du plexus veineux péri-urétral
- Diminution du flux d'urine au niveau de l' urètre
- Diminution de l'index de maturation urétrale: diminution du pourcentage des cellules superficielles et augmentation des cellules parabasales
- Symptômes de dysurie, de nycturie et des mictions impérieuses
- Incontinence urinaire
- Infections urinaires récidivantes
- Anomalies de la biosynthèse du collagène dans le tissu de soutien péri-urétral

maladies touchant des femmes non ménopausées peuvent être associées avec un état d'hypo-œstrogénie et peuvent être associées à ces symptômes. Une courte liste de ces états de déficit œstrogénique sans relation avec la ménopause et les traitements qui peuvent en être cause inclut: un allaitement exclusif prolongé, des thérapeutiques hormonales utilisant des SERMs, des agonistes/antagonistes du GnRH, des inhibiteurs de l'aromatase et des progestatifs utilisés à fortes doses pendant longtemps. Les femmes diabétiques peuvent aussi avoir une diminution de la lubrification vaginale et ressentir une sécheresse vaginale sans doute liée à une neuropathie diabétique et à des anomalies de la microvascularisation.

Signes physiques

Avec la baisse des œstrogènes, l'épithélium cervical, vaginal et de la vulve devient plus fin et plus susceptible aux blessures (Figure 1). Les plis vaginaux s'amincissent, conduisant à une apparence lisse des parois vaginales qui s'associe à une perfusion sanguine diminuée. L'ensemble de ces modifications aboutit à un aspect pâle des muqueuses vaginales qui peuvent aussi contenir de petites pétéchies ou d'autres signes inflammatoires. Alors que l'acidité normale du vagin œstrogénisé est habituellement dans la zone acide modérée (zone normale du pH 3,5–5, favorisant la présence de bacilles de Doderlein), ce pH augmente avec la chute de la secrétion œstrogénique (zone de pH 6–8, favorisant le développement éventuel d'organismes pathogènes, incluant les mycoses et les bactéries). Ce pH plus alcalin conduit à une modification de la flore vaginale vers une flore plus coliforme et, ceci avec d'autres modifications liées à l'atrophie, est responsable d'une susceptibilité accrue aux infections, à des pertes malodorantes [27], aussi bien qu'à des saignements liés à de petits traumatismes, notamment lors des rapports sexuels ou après l'insertion d'un speculum pendant les examens gynécologiques de routine. Des ulcérations micro- et macroscopiques peuvent apparaître au niveau de l'épithélium vaginal spontanément ou après un traumatisme mineur. Chez les femmes qui ne sont pas sexuellement actives ou qui ont des relations intra-vaginales rares, une atrophie sévère peut résulter en un rétrécissement du vagin, un raccourcissement, voire une occlusion partielle [28]. Ces situations extrêmes sont plus fréquentes chez les femmes nullipares où les sténoses de l'orifice inférieur du vagin ou les dyspareunies d'intromission sont plus fréquentes.

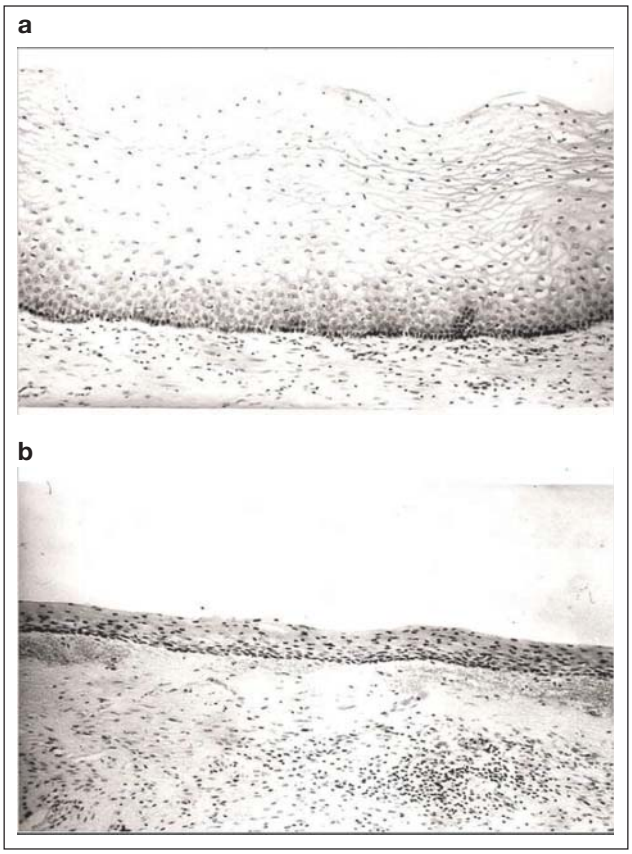

Figure 1: Préparations histologiques du vagin colorées par l'hémotoxyline et l'éosine (grossissement × 10). Avant la ménopause **(a)**, l'épithélium est bien œstrogénisé, contient plusieurs couches avec une bonne perfusion sanguine, et les cellules superficielles sont riches en glycogène. Après la ménopause **(b)**, il y a une carence en œstrogènes responsable d'atrophie avec un amincissement marqué de l'épithélium, une perfusion sanguine réduite et une perte du glycogène. Reproduction avec la permission de la Société Internationale de la Ménopause, Sturdee DW and Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy, Climacteric 2010; 13: 509–22.

Bien que les signes physiques d'atrophie vulvovaginale soient plus faciles à voir lors de l'examen gynécologique, des modifications anatomiques et physiologiques liées à la carence œstrogénique peuvent affecter aussi le tractus urinaire, ce qui peut être responsable ou accentuer une dysurie, augmenter la fréquence des mictions, des mictions nocturnes, aussi bien qu'une incontinence d'effort ou des mictions impérieuses, ou des formes associées de ces types d'incontinence [28]. Le déficit en œstrogènes est responsable d'une atrophie du trigone de la vessie, d'une diminution de la tension des fibres musculaires et du tissu de soutien au niveau du diaphragme urogénital, d'anomalies du métabolisme du collagène et d'une activité diminuée du système α-adrénergique innervant à la fois le col vésical et le sphincter urétral [29]. Les muqueuses urétrales, également sensibles aux œstrogènes, s'amincissent le long du plexus vasculaire sous-muqueux. L'ensemble de ces modifications contribue à une diminution de la pression intra-urétrale, un mécanisme important pour permettre la continence urinaire, et ainsi favorise les pertes d'urines. Les mêmes modifications du pH et de la flore bactérienne du vagin (rapportées plus haut) peuvent aussi toucher le tractus urinaire bas, augmentant la fréquence des urétrites et des cystites.

Diagnostic

Bien que pour la plupart des cliniciens le diagnostic d'atrophie vulvovaginale soit essentiellement clinique (combinant les signes fonctionnels des femmes, la situation clinique et l'inspection), des chercheurs et des agences de régulation ont de manière croissante insisté sur la nécessité de mesures plus objectives et reproductibles, incluant des questionnaires de patients chiffrant la sévérité de la gêne liée à ces symptômes [30, 31]. Historiquement, les deux premières mesures objectives pour le diagnostic et l'évaluation de l'efficacité du traitement ont été le pH vaginal, obtenu en utilisant un papier pH ou des techniques proches, et l'indice de maturation vaginale (VMI). Le VMI est le calcul du pourcentage relatif de cellules superficielles comparées aux cellules intermédiaires et parabasales.

Actuellement, la plupart des études systématiques et utilisées pour le développement de produits pharmaceutiques incluent une analyse des symptômes rapportés par les patientes comme

partie de l'évaluation de l'efficacité du produit. La FDA américaine réclame cette approche. Les patientes symptomatiques sélectionnent lequel de leurs symptômes est le plus gênant (sécheresse vaginale, dyspareunie, irritation vaginale, dysurie, douleurs vaginales, saignement post-coïtal) et chiffrent sa sévérité sur une échelle de trois ou quatre points. Les bénéfices thérapeutiques vraiment documentés consistent en une amélioration statistiquement significative de trois objectifs primaires: pH vaginal, VMI et le symptôme les plus gênants, comparés avec les femmes traitées par placebo [31].

- Les symptômes de l'atrophie vulvovaginale sont variables et communs.
- D'autres maladies et des effets secondaires de certains traitements peuvent mimer les symptômes de l'atrophie vulvovaginale.
- Les signes physiques de l'atrophie vulvovaginale sont: une diminution des plis vaginaux et une diminution de la perfusion sanguine conduisant à un aspect pâle des muqueuses; une modification du pH vaginal de la zone acide modérée (pH 3,5–5) vers une zone neutre (pH 6–8); et une modification de l'index de maturation vaginale.
- Les professionnels de santé ne s'enquièrent pas suffisamment auprès des femmes ménopausées des problèmes liés à la sécheresse vaginale.

Comment aborder le problème de la sécheresse vaginale avec une femme ménopausée

Alors que beaucoup de femmes ont intégré la libération liée à la révolution sexuelle, de manière paradoxale en vieillissant, certaines deviennent embarrassées et ont du mal à parler des symptômes vaginaux. Entre 10 et 40 % des femmes ménopausées rapportent des signes liés à l'atrophie vaginale, alors que dans le monde occidental seulement une femme sur quatre demande une aide médicale [32]. A l'opposé de la connaissance sur les bouffées de chaleur, les femmes ne sont pas complètement au courant du lien qui existe entre inconfort vaginal et diminution des taux d'œstrogènes circulants. Certaines femmes attribuent de manière erronée la sécheresse vaginale qui survient lors de la transition péri-ménopausique à des rapports peu fréquents, à une perte d'intérêt ou à des difficultés survenant dans leurs relations, ou à un autre caprice du vieillissement. Il nous revient donc de soulever la question de la trophicité vaginale. La plupart des femmes expriment un soulagement et répondent positivement quand on initie la discussion sur ce sujet.

Une des approches pourrait être de commenter: «Certaines femmes ont l'expérience de la survenue de sécheresse vaginale à cette époque de la vie; je me demande si vous avez déjà rencontré une difficulté lors de rapports sexuels?». Soyez sensible à la présence (ou l'absence) d'un partenaire sexuellement actif, et sachez si elle est gênée par cet inconfort. Est-elle handicapée par un prurit, des brûlures ou des pertes vaginales? Posez des questions au sujet des infections vaginales, des traumatismes, infections du tractus urinaire récidivantes et de l'attente de soulagement de ces symptômes. Selon les populations spécifiques que vous soignez, vous pouvez modifier votre approche et l'adapter à la culture de la femme, à son langage et à sa pudeur. Si elle ne répond pas pendant l'interrogatoire, reposez la question lors de l'examen clinique, en particulier si vous voyez des signes témoins de cette atrophie vaginale.

Rassurez votre patiente sur le fait que cette atrophie est réversible. Le vieil adage de devenir «complètement asséchée» après la ménopause existe encore dans un certain nombre d'esprits féminins. Informez-la sur le fait que la sécheresse/atrophie vaginale n'est pas une gêne temporaire semblable aux bouffées de chaleur qui, habituellement, disparaissent avec le temps; le soulagement nécessite un traitement spécifique.

En dépit d'informations récentes moins alarmantes, la plupart des femmes ont encore peur des conséquences d'un traitement œstrogénique systémique. Il est important d'insister sur la possibilité de traiter les symptômes vaginaux par des traitements locaux [33]. Rassurez votre patiente à propos de la sécurité des préparations vaginales si le traitement substitutif systémique est contre-indiqué en raison d'une histoire cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou antécédent thromboembolique veineux). Pour une femme ayant un cancer du sein, il est important de confirmer avec son oncologue que vos recommandations sont en accord avec la stratégie de traitement de son cancer.

Il est important d'envisager le niveau de confort de votre patiente avec les possibilités thérapeutiques d'œstrogènes vaginaux. Il faut anticiper quand elle sera soulagée de ses symptômes, de manière souvent rapide, et la prévenir qu'un traitement au long cours sera probablement nécessaire. Il faut réévaluer la fréquence nécessaire du traitement et les doses après les premières semaines. Il ne faut pas craindre de saignement vaginal et de seins douloureux, car ces effets liés au traitement systémique œstrogénique ne sont pas attendus si on utilise des doses faibles de traitement par œstrogènes vaginaux en suivant les recommandations.

Enfin, comme dernier mot, dites à votre patiente qu'une hygiène régulière quand elle utilise les produits œstrogéniques est nécessaire (se laver les mains après l'application, conserver les produits dans un endroit sûr) et parlez-lui de la possibilité, rare, d'une exposition secondaire aux œstrogènes de son partenaire par voie orale ou génitale. Il faut lui expliquer que les œstrogènes vaginaux ne doivent pas être utilisés comme des lubrifiants lors des rapports et lui indiquer les autres possibilités.

Cette discussion à propos de la trophicité vaginale peut améliorer la qualité de vie de votre patiente beaucoup plus que vous ne pouvez l'imaginer. Donc souvenez-vous-en et parlez-lui-en!

- Sachez initier une discussion à propos de la sécheresse vaginale; votre patiente peut être réticente.
- Considérez que ce qui concerne les relations sexuelles peut être présenté sous forme d'un inconfort vaginal.
- Rappelez-vous qu'une femme qui utilise des traitements œstrogéniques systémiques peut aussi développer des symptômes vaginaux.
- Pensez au fait que les symptômes urinaires peuvent être associés à l'atrophie vaginale et répondent aussi de manière favorable au traitement œstrogénique par voie vaginale.
- Encouragez les femmes à choisir le traitement vaginal qui est le plus confortable pour elles.

Traitement de l' atrophie vaginale

Rationnel pour le traitement

L'impact positif du traitement de l'atrophie vaginale sur la qualité de vie générale et sexuelle des femmes ne doit pas être sous-estimé [34]. Jusqu'à 50 % des femmes vont développer des signes urogénitaux à un moment donné de leur vie après la ménopause; l'incidence est probablement peu rapportée et de ce fait sous-estimée [35, 36].

En raison de l'absence virtuelle de risque et d'effets secondaires des préparations vaginales à faible dose (bien que des données à long terme manquent), il serait possible d'envisager non seulement une intervention thérapeutique quand les symptômes se sont installés, mais aussi une prévention de l'atrophie avant l'apparition de symptômes gênants. La pratique de cette prévention nécessiterait une analyse coût-efficacité et des recherches plus poussées.

Les principes de traitement chez les femmes ayant une atrophie vaginale confirmée sont: (1) restauration de la physiologie urogénitale, (2) soulagement des symptômes. Ils sont résumés ci-dessous.

Restauration de la physiologie urogénitale

La carence en œstrogènes post-ménopausique est responsable d'un déclin progressif de la trophicité vaginale et de l'épithélium du tractus urinaire bas. Le rationnel pour traiter l'atrophie urogénitale est que l'état physiologique de ces tissus est restauré. Les traitements œstrogéniques abaissent le pH vaginal, épaississent l'épithélium, augmentent les flux vasculaires et améliorent la lubrification vaginale.

Soulagement des symptômes

La restauration de la physiologie urogénitale conduit à un soulagement de la plupart des symptômes vaginaux comme la sécheresse vaginale, la dyspareunie superficielle et profonde, les vulvodynies, le saignement vulvovaginal, l'inflammation et les pertes. Les problèmes urinaires comme les mictions impérieuses et les infections du tractus urinaire bas, peuvent aussi être améliorés.

Les données scientifiques confirmées pour une intervention complémentaire pharmaceutique et hormonale vont être maintenant discutées, afin de montrer comment ces principes peuvent être mis en place dans une pratique quotidienne.

Options thérapeutiques

Traitements non hormonaux/lubrifiants

Les lubrifiants et les traitements non hormonaux de l'atrophie vaginale consistent essentiellement en une combinaison de protecteurs et d'agents épaississants de nature aqueuse et de substances non hormonales qui ont un effet sur la maturation de l'épithélium urogénital. Les lubrifiants sont utilisés essentiellement pour soulager la sécheresse vaginale pendant les rapports sexuels, et ne procurent donc pas de solution chronique. Il existe quelques données suggérant que les gels hydratants et d'autres produits pourraient avoir un effet à plus long terme s'ils sont utilisés régulièrement. Les options non hormonales sont surtout indiquées chez les femmes qui souhaitent ne pas utiliser de traitement hormonal, ou chez les femmes ayant de très hauts risques avec des antécédents de cancer hormonodépendant comme le cancer du sein ou de l'endomètre. La plupart de ces produits sont disponibles sans prescription médicale et peuvent être chers.

Les lubrifiants

Les lubrifiants ne sont pas physiologiques, sont associés à un soulagement de très courte durée des symptômes et souvent suivis d'une irritation vaginale. La vaseline peut entrainer une fragilisation et une rupture des préservatifs en latex.

Les hydratants

Les hydratants sont des polymères insolubles et hydrophiles. Ces sont des produits «bio-adhésifs» se liant aux mucines et aux cellules épithéliales des parois vaginales, et retenant ainsi l'eau. Ils sont éliminés par le renouvellement des cellules épithéliales. Les effets bénéfiques sur les symptômes liés à l'atrophie vaginale sont surtout associés à des propriétés tampon qui conduisent à une réduction du pH vaginal. L'analyse cytomorphométrique des frottis vaginaux chez 38 femmes ménopausées a montré une augmentation de la taille moyenne des cellules, indiquant un effet positif sur la maturation de l'épithélium vaginal. Cependant, il n'y avait pas de modification de l'index de maturation global [37].

L'efficacité sur les symptômes vaginaux est plus faible qu'avec les œstrogènes topiques dans les essais publiés jusqu'ici. L'un des rares essais contrôlés randomisés comparant l'efficacité d'un gel hydratant vs un œstrogène vaginal a étudié un hydratant vs une crème au dienœstrol dans le traitement symptomatique de l'atrophie vaginale chez des femmes ménopausées pendant 12 semaines. Les deux traitements ont permis une amélioration significative de l'index de sécheresse vaginale pendant les premières semaines de traitement, mais le dienœstrol a été plus efficace que le traitement non hormonal [38].

Dans un essai récent ayant comparé un hydratant vaginal avec un œstrogène vaginal à faible dose, 18 femmes ont reçu une crème contenant de l'estriol (n = 10) ou des comprimés d'œstradiol (n = 8), et 8 un hydratant polycarbophilique. Les deux préparations vaginales à faible dose ont été plus efficaces sur les symptômes vaginaux et la trophicité, alors que le gel hydratant n'a permis qu'un bénéfice transitoire [39].

Préparations à base de phyto-œstrogènes

Il y a quelques données démontrant le bénéfice urogénital de préparations à base de phyto-œstrogènes, comme les isoflavones de soja et de trèfle rouge (red clover) [40], mais ces préparations ne sont pas réellement sans hormones et ont des effets de type œstrogénique. Huit semaines de 40 mg d'isoflavones extraits du trèfle rouge par voie orale réduisent les cellules parabasales et augmentent les cellules superficielles, augmentant ainsi l'index de maturation vaginale sans effet significatif sur l'épaisseur endométriale [40]. Etant donné qu'il n'y a pas de données concernant la sécurité d'emploi de ces préparations chez les femmes ayant des tumeurs hormonodépendantes, la prudence doit être de mise pour pouvoir les recommander dans ces situations cliniques.

Vitamines

La vitamine E a été montrée comme augmentant la lubrification vaginale dans un essai [41]. La vitamine D parait aussi être

impliquée dans la régulation de l'épithélium kératinisé stratifié du vagin [42] mais il n'y a pas de données cliniques concernant l'atrophie vaginale.

La pilocarpine orale
Elle a été montrée comme pouvant stimuler la lubrification vaginale. Une amélioration significative de la sécheresse vaginale a été notée chez des femmes ayant des signes liés à l'atrophie après une chimiothérapie [43].

Anesthésiques locaux
Les anesthésiques locaux ont été étudiés chez des femmes ayant une vestibulite (crème à 5 % de lidocaïne pendant la nuit) et chez des femmes ayant une vulvodynie (gabapentine à 6 % appliquée localement). Ces produits pourraient être théoriquement utiles chez les femmes ayant une atrophie très douloureuse, mais il n'y a aucune donnée.

Autres produits
Des thérapeutiques alternatives comme les orties, la racine de consoude, la racine de dong quai, l'igname sauvage, la bryonia, des capsules d'acidophilus et un certain nombre de préparations à base de plantes n'ont prouvé ni leur efficacité ni leur sécurité d'emploi dans des essais contrôlés randomisés [44]. Des données complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander ces produits à base de plantes pour l'atrophie vaginale [45].

- Les traitements locaux et systémiques par œstrogènes sont les traitements les plus efficaces de l'atrophie vaginale post-ménopausique.
- Pour les femmes chez qui les hormones ne sont pas indiquées, les hydratants vaginaux permettent d'améliorer la lubrification.
- Les phyto-œstrogènes peuvent avoir des effets urogénitaux favorables mais leur sécurité d'emploi n'a pas été démontrée chez des femmes ayant des cancers hormono-dépendants.

Traitement systémique hormonal
Depuis que les indications du traitement hormonal systémique de ménopause incluent les symptômes urogénitaux, il est évident que tous ces produits ont été évalués avec soin et ont démontré une efficacité franche et importante sur ces symptômes. L'administration d'œstrogènes exogènes permet de restaurer le pH vaginal normal, épaissit et revascularise l'épithélium et augmente la lubrification vaginale. Le traitement hormonal de ménopause soulage les symptômes liés à l'atrophie, incluant la sécheresse, l'irritation, le prurit, la dyspareunie, les mictions impérieuses, et peut aussi diminuer l'incidence des infections du tractus urinaire bas. La plupart des données sont anciennes, comme l'a résumé en 1998 une méta-analyse portant sur 58 études (à la fois administration systémique et locale), parmi lesquelles 10 étaient contrôlé contre placebo [35]. Parmi les préparations hormonales, seules celles qui contenaient de l'estriol semblaient être moins efficaces. On sait que très peu d'études ont évalué une efficacité thérapeutique après six mois, l'étude de Women's Health Initiative étant l'une d'entre elles: environ 10 % des femmes ayant participé à l'essai œstroprogestatif (âge moyen 63 ans) se plaignaient de sécheresse vaginale, parmi celles-ci 74 % dans le groupe actif ont rapporté un soulagement après un an de traitement, comparées à 54 % dans le bras placebo [46]. Ainsi, 10–25 % des femmes utilisant un traitement systémique auront encore des symptômes liés à l'atrophie urogénitale. Ces observations, associées aux problèmes de sécurité d'emploi du traitement œstrogénique systémique par voie orale/transdermique sont des raisons pour lesquelles le traitement systémique n'est pas recommandé systématiquement chez les femmes ayant simplement des symptômes vaginaux [47] et chez la plupart des femmes un traitement systémique et local sera nécessaire au moins au départ.

- Le traitement systémique de ménopause soulage l'atrophie vaginale chez à peu près 75 % des femmes.
- L'association d'un traitement local et systémique peut être nécessaire au départ chez certaines femmes.

Traitement œstrogénique local
Bien que le traitement systémique œstrogénique puisse traiter l'atrophie vaginale, un traitement local est préférable quand le traitement systémique n'est pas nécessaire pour d'autres raisons, car le traitement local évite la plupart des effets secondaires importants liés au traitement systémique, et est probablement aussi plus efficace sur les symptômes vaginaux.

Le traitement œstrogénique local peut être donné sous forme d'ovules ou de crèmes. Le traitement est disponible sous forme d'associations contenant soit de l'estriol soit un œstrogène de synthèse appelé promestriene (dérivé de l'estradiol).

Les œstrogènes sont absorbés à travers la paroi vaginale et les effets ne seront pas seulement locaux à moins que des formulations pharmaceutiques particulières soient utilisées pour prévenir l'absorption. Même dans ce cas, il y a une absorption possible, notamment au début du traitement quand l'épithélium vaginal est encore atrophique. Quand l'épithélium mûrit, l'absorption diminue et, de plus, des doses un peu plus faibles d'œstrogènes sont utiles pour prévenir à long terme la récidive de l'atrophie. Habituellement, seuls des dosages faibles sont utiles pour traiter les symptômes vaginaux comparés aux systémiques, et l'utilisation d'œstrogènes faibles comme l'estriol est également efficace sur le vagin, avec très peu d'effets systémiques en dépit de l'absorption.

Selon l'Index de Pharmacopée des Etats-Unis et les Caractéristiques des Produits, les taux plasmatiques d'œstrogènes sont de 7–8 pg/ml pour l'anneau vaginal. Les comprimés de 25 g d'œstradiol induisent un taux plasmatique de 5 à 10 pg/ml, les comprimés de 10 g d'œstradiol, qui n'existe pas en Suisse, un taux plasmatique qui ne dépasse pas 5 pg/ml, tout en restant plus efficaces que le placebo [48]. Une absorption importante de l'estriol est observée avec les crèmes contenant de l'estriol ou les ovules, mais étant donné que l'estriol est un œstrogène faible et qu'il n'est pas converti en œstrogène plus actif comme l'estrone et l'œstradiol, les effets systémiques restent limités [49]. Une revue Cochrane de 2009 a identifié 37 essais thérapeutiques, dont 19 avec des comparaisons randomisées de préparations œstrogéniques administrées par voie vaginale chez 4162 femmes ménopausées pour au moins 3 mois [50]. Les crèmes, comprimés, ovules ou gélules semblent avoir une efficacité équivalente dans le soulagement des symptômes liés à l'atrophie vaginale et sont significativement plus efficaces que le placebo ou des gels non hormonaux. Un essai a montré des

effets secondaires significatifs avec une crème contenant des œstrogènes conjugués équins comparée aux ovules vaginaux contenant de l'œstradiol, avec un saignement utérin, des douleurs mammaires et périnéales. Cela dit, ce produit n'est pas disponible en France.

En dépit du fait que les traitements œstrogéniques locaux ont des bénéfices dans la prévention de l'atrophie vaginale et réduisent l'incidence des symptômes qui y sont liés, ce traitement est contre-indiqué chez certaines femmes, notamment celles qui ont des saignements vaginaux ou utérins non explorés, ou chez qui sont suspectes ou ont eu un cancer de l'endomètre.

De plus, presque toutes les préparations sont efficaces pour diminuer les signes et les symptômes liés à l'atrophie vaginale, mais peuvent éventuellement différer un petit peu dans leur profil de tolérance.

L'anneau vaginal et les ovules peuvent être responsables de moins de pertes, comparés aux crèmes qui sont préférables chez certaines femmes; cependant, quand le traitement est indiqué pour une dysfonction sexuelle, la lubrification supplémentaire due aux crèmes peut être intéressante. La préférence individuelle de la patiente détermine le choix du produit.

- Tous les œstrogènes topiques disponibles sont absorbés, l'importance de cette absorption dépendant de la dose et de la formulation.
- Tous sont efficaces; la préférence de la femme doit être respectée et déterminera le type de prescription.

Les progestatifs sont-ils nécessaires chez une femme qui utilise des œstrogènes topiques?

La nécessité d'utilisation de progestatifs chez les femmes qui utilisent des préparations œstrogéniques vaginales a été évaluée dans de nombreux essais cliniques et dans une revue Cochrane. Les préparations étudiées incluaient des crèmes contenant de l'estriol, des pessaires, des ovules vaginaux contenant de l'œstradiol à deux doses, 25 µg et 10 µg, des crèmes contenant des œstrogènes conjugués équins à deux doses, et des anneaux vaginaux contenant de l'œstradiol. Alors que l'estriol topique ne parait pas associé à une stimulation endométriale, aussi bien les œstrogènes conjugués équins que les préparations à base d'œstradiol semblent pouvoir le faire avec un effet dose. A noter que ces préparations ne sont pas disponibles en France.

Dans une revue Cochrane de 2006 [50], l'hyperplasie endométriale a été rapportée dans deux études utilisant les crèmes contenant des œstrogènes conjugués équins et aucune avec des ovules contenant de l'estriol.

Deux études récentes avec des ovules vaginaux contenant 25 µg d'œstradiol et des crèmes contenant une faible dose d'œstrogènes conjugués équins utilisés pendant un à deux ans n'ont pas retrouvé d'incidence augmentée d'hyperplasie, alors qu'une étude utilisant des ovules d'œstradiol vaginaux à 10 µg pendant un an n'a pas non plus montré d'incidence d'hyperplasie endométriale sur 284 biopsies, ni aucune modification de l'épaisseur endométriale pendant la durée de l'étude [51].

Une étude de 48 semaines a comparé un anneau vaginal libérant de l'œstradiol et des comprimés vaginaux contenant 25 µg d'œstradiol, et n'a trouvé aucune modification de l'épaisseur endométriale dans aucun des groupes, mais moins de saignements chez les utilisatrices d'anneaux comparées aux utilisatrices de comprimés [52].

Dans une étude récente utilisant une faible dose d'œstrogènes conjugués équins (0,3 mg), un endomètre prolifératif a été rapporté chez six des 423 femmes pendant 52 semaines de suivi, sans aucun cas d'hyperplasie endométriale ni de carcinome [53].

L'incidence d'hyperplasie observée dans ces études est très faible, et similaire à celle observée dans une population de femmes ménopausées non traitées. Une revue publiée en 2009 sur les œstrogènes topiques a conclu qu'il n'y avait pas d'étude démontrant une prolifération endométriale après six à 24 mois d'utilisation [54], ainsi la littérature est tout à fait rassurante au sujet de la sécurité d'emploi des préparations vaginales œstrogéniques à faible dose et n'indique pas l'utilisation d'un traitement progestatif systémique pour la protection endométriale.

Cette recommandation a été émise dans des guides de Bonne Pratique Clinique récents publiés par l'International Menopause Society [55] et par la North American Menopause Society [33] aucune de ces sociétés ne conseillant l'utilisation de progestatifs chez les femmes qui utilisent des œstrogènes topiques de manière habituelle et appropriée.

Les points cliniques importants à noter sont que, premièrement, il y a un lien entre la dose et le type de l'œstrogène utilisé et la réponse endométriale. Les cliniciens doivent prescrire la dose minimale efficace et prévenir les patientes de ne pas augmenter la fréquence recommandée d'utilisation du produit choisi, bien que de temps en temps une patiente puisse nécessiter un usage un petit plus fréquent pour obtenir une réponse satisfaisante.

Deuxièmement, il y a très peu de données prouvées sur la sécurité d'emploi après un an d'utilisation pour un produit vaginal œstrogénique. Les cliniciens doivent savoir qu'il existe une absence de données, et il faut conseiller aux patientes de signaler tout saignement vaginal post-ménopausique à leur médecin pour être exploré.

- Les œstrogènes conjugués et les préparations vaginales à base d'œstradiol peuvent stimuler l'endomètre avec un effet dose. Ils n'existent pas en France.
- L'utilisation appropriée d'œstrogènes topiques ne nécessite pas l'ajout d'un traitement progestatif pour la protection endométriale, bien qu'il manque des données au-delà d'un an de traitement.

Rôle des androgènes et de la DHEA

Le vagin et la vulve contiennent des récepteurs aux œstrogènes et aux androgènes. Des travaux ont pu montrer l'importance du déficit en récepteurs des androgènes dans des pathologies comme le lichen scléreux atrophique. Des données plus récentes ont suggéré que, dans le vagin, le récepteur de l'œstradiol α est important pour réguler les taux de récepteurs des androgènes dans la couche fibrovasculaire, que ces taux sont bien corrélés avec l'index de prolifération cellulaire dans le vagin et qu'ils sont bas dans la vaginite atrophique [56].

Il est donc logique de considérer que les traitements androgéniques pourraient jouer un rôle important chez les femmes ayant

des plaintes liées à l'atrophie vaginale. Cependant, il existe très peu de données disponibles sur les traitements par testostérone vaginale. La plupart des données sur la testostérone chez les femmes ménopausées proviennent de l'utilisation d'un patch de testostérone chez les femmes ayant un trouble du désir sexuel; de plus, la plupart des études ont aussi inclus l'utilisation d'œstrogènes. Alors que la plupart de ces données ont montré un bénéfice du traitement comparé au placebo sur différents paramètres de la fonction sexuelle, ces données n'ont pas aidé à évaluer l'effet de la testostérone sur le vagin. Une étude récente a cependant comparé les effets d'1 g d'une crème contenant 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équins avec la même dose d'œstrogènes et de testostérone en crème (0,5 g de testostérone à 2 %) et un placebo. Après 12 semaines de traitement comparé au placebo, les deux groupes de traitement hormonal montraient une amélioration significative similaire des paramètres de la trophicité vaginale. Il est apparu aussi que le groupe de traitement combiné avec la testostérone montrait une amélioration plus importante de la fonction sexuelle. Cependant, le groupe ayant reçu la testostérone avait un taux plasmatique de testostérone libre plus élevé, ayant augmenté de 154 %, suggérant que c'est une forme de traitement systémique [57]. Un essai est en cours, évaluant les effets d'un anneau vaginal libérant de l'œstradiol ou d'une crème à base de testostérone (1 %) chez des femmes ayant un cancer du sein, mais les résultats ne sont pas encore disponibles [58].

Cependant des données en nombre assez important ont été produites en utilisant la dehydroxyepiandrostérone (DHEA) par administration vaginale. Suivant le concept des stéroïdes secrétés ayant une action locale par métabolisation dans les tissus (intracrinologie), la DHEA a été administrée par voie intravaginale dans des ovules ayant une base lipophilique à des doses de 0,25 % (3,25 mg) à 1 % (13 mg) de DHEA. Des essais randomisés de phase 3 chez la femme ménopausée ont montré que la DHEA, les œstrogènes, et différents métabolites n'étaient pas augmentés au-dessus du taux normal des femmes ménopausées par ce traitement vaginal pendant 12 semaines. Les données d'efficacité ont montré une amélioration significative avec toutes les doses comparées au placebo, dans tous les paramètres de maturation vaginale, une réduction du pH, une amélioration des symptômes cliniques d'atrophie, aussi bien qu'une diminution des douleurs lors de l'activité sexuelle [59]. Il est intéressant de noter que, en dépit d'absence d'effet systémique du stéroïde, la DHEA intravaginale améliore différents paramètres de la fonction sexuelle, y compris le désir sexuel [60]. Nous attendons des études à plus long terme pour confirmer ces données intéressantes.

– La DHEA topique peut être utile comme traitement additionnel de l'atrophie vulvovaginale.

Durée du traitement, adaptation thérapeutique et effets secondaires

Il n'existe actuellement aucune recommandation pour la durée du traitement. La seule recommandation est que, en cas de traitement de longue durée, de faibles doses doivent être utilisées. Invariablement, les femmes vont obtenir un soulagement marqué de leurs symptômes après environ trois semaines de traitement, bien que chez certaines femmes il faille attendre quatre à six semaines avant qu'une amélioration suffisante soit observée. Cependant, 80–90 % des femmes vont obtenir une amélioration subjective et les échecs du traitement nécessitent une évaluation complémentaire afin d'exclure d'autres maladies associées, telles que des dermatites ou des vulvodynies. De manière surprenante, il existe très peu de données sur l'utilisation de préparations œstrogéniques au-delà de six mois, bien qu'il soit bien connu que les symptômes récidivent quand le traitement est interrompu. C'est pourquoi la plupart des préparations ont été commercialisées pour une utilisation de trois à six mois, avec de plus une inquiétude non prouvée sur la sécurité endométriale.

Effets secondaires de l'utilisation locale d'œstrogènes

Les effets secondaires sérieux sont particulièrement peu fréquents. Toutes les préparations peuvent cependant être associées à des effets secondaires et peuvent être responsables d'irritation vaginale ou de brûlures, de pertes, de saignements, de douleurs pelviennes, de mastodynies et de paresthésies. L'apparition de ces évènements varie en fonction des préparations utilisées, et en général il semble que les crèmes soient associées à un petit peu plus d'effets secondaires que les ovules ou l'anneau vaginal. Cela peut être dû à la préparation elle-même, à un degré d'absorption plus important ou à l'administration dans le vagin de doses plus fortes que celles recommandées [61].

Les effets potentiels du traitement local œstrogénique en termes d'hyperplasie endométriale ont déjà été discutés. Dans toutes ces études, il n'y a aucun argument pour une augmentation des évènements thromboemboliques ou une augmentation des métastases chez les femmes qui ont eu un cancer du sein et qui utilisent des ovules vaginaux pour traiter leurs symptômes.

Actuellement, il n'y aucune raison pour laquelle l'atrophie vaginale symptomatique ne pourrait pas être traitée par de faibles doses vaginales d'œstrogènes appliqués localement pendant aussi longtemps que durent les symptômes. Il est cependant prudent d'explorer complètement les patientes qui présentent un saignement vaginal, afin d'exclure une pathologie endométriale associée [62].

– L'utilisation prolongée de faibles doses vaginales d'œstrogènes n'est pas contre-indiquée.

Utilisation de traitements œstrogéniques locaux après cancers du sein ou gynécologiques

Les traitements des cancers incluant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et/ou manipulations hormonales (en particulier les inhibiteurs d'aromatase), peuvent avoir un impact négatif sur la fonction sexuelle. Les inhibiteurs d'aromatase peuvent être responsables d'atrophies vaginales extrêmement sévères. Les médecins impliqués dans la prise en charge de ces femmes doivent être sensibilisés aux effets possibles de ces traitements sur la vie sexuelle et l'activité sexuelle, en particulier chez les femmes qui ont eu un traitement pour cancer. Parmi les femmes ayant eu un cancer gynécologique ou mammaire, 30 à 100 % peuvent avoir une dysfonction sexuelle [63]. Alors que les traitements systémiques par œstrogènes sont les plus efficaces, ils peuvent être contre-indiqués, tandis que les traitements par produits hydratants non hormonaux et les lubrifiants pendant les rapports peuvent être utilisés sans limite. Les œstrogènes vaginaux topiques sont habituellement plus efficaces dans le traitement de la sécheresse vaginale.

La plupart des cancers gynécologiques et mammaires sont hormonodépendants. Le cancer épidermoïde du col ne l'est pas, mais la radiothérapie locale peut réduire le nombre des récepteurs œstrogéniques, et les réponses ultérieures au traitement topique œstrogénique peuvent également être réduites.

Une question importante est de savoir si les œstrogènes vaginaux peuvent être utilisés sans restriction chez les femmes qui ont des cancers hormonodépendants, c'est-à-dire cancer du sein, de l'ovaire et de l'endomètre, et adénocarcinomes du col. Il semble que l'absorption vaginale puisse varier d'une femme à l'autre, et qu'augmenter l'administration des œstrogènes vaginaux à une fréquence d'une fois par jour au lieu de deux fois par semaine (schéma habituellement recommandé) peut être associé à des seins douloureux. Il n'y a pas d'étude suffisante pour recommander une attitude scientifiquement prouvée. Cependant, chez les femmes qui prennent du tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein, il y a probablement peu d'inquiétude à utiliser un traitement œstrogénique local qui ne doit pas s'opposer aux effets bénéfiques du tamoxifène, mais c'est plutôt l'efficacité de la crème vaginale contenant les œstrogènes qui peut être compromise par le tamoxifène. La situation est différente chez les femmes utilisant des inhibiteurs de l'aromatase, où la production d'œstradiol est antagonisée par le traitement, mais pas la liaison de l'œstradiol à son récepteur. Une seule étude a été publiée sur ce sujet, ayant porté sur 1472 femmes qui ont eu un cancer du sein et utilisé des œstrogènes vaginaux; 23,2 % de ces femmes avaient utilisé un œstrogène vaginal, mais seulement 4,7 % pour des symptômes vaginaux. Environ la moitié (47 %) utilisait aussi du tamoxifène [64]. Aucune augmentation de récidive de cancer du sein n'a été observée après un suivi moyen de 5,5 ans, mais la méthodologie de cette étude ne permet pas d'éliminer tout risque. Les inhibiteurs d'aromatase créent des symptômes de carence œstrogénique plus marqués que le tamoxifène, et donc peuvent avoir un impact plus marqué sur la fonction sexuelle.

Chez les femmes qui ont eu un cancer du sein, les thérapeutiques non hormonales sont préférées, mais quand celles-ci sont inefficaces, des œstrogènes vaginaux peuvent être utilisés à la dose la plus faible possible, avec un conseil adapté de la patiente.

Après un cancer endométrial, les récidives les plus fréquentes se situent au niveau de la tranche vaginale, ce qui ouvre un certain nombre de réserves quant à la possibilité d'augmentation du risque en utilisant un traitement œstrogénique vaginal. Il n'y a, cela dit, aucune donnée sur cette question. Après un cancer de l'ovaire, bien qu'un certain nombre d'inquiétudes aient été exprimées à propos du traitement systémique, il n'y a aucune donnée pour suggérer une augmentation du risque de récidive après le traitement systémique ou local par œstrogènes. Après n'importe quel cancer gynécologique, il est de toute façon utile de discuter le risque relatif de l'utilisation d'œstrogènes avec l'équipe d'oncologie et la patiente bien informée.

- L'atrophie vaginale est un résultat fréquent après le traitement de plusieurs cancers gynécologiques.
- Il existe peu de données concernant l'utilisation d'œstrogènes vaginaux chez des femmes ayant des cancers gynécologiques hormonodépendants.
- Après un cancer gynécologique, l'utilisation d'œstrogènes topiques peut ne pas être contre-indiquée; ces femmes doivent recevoir des conseils appropriés concernant la balance risques-bénéfices, en évaluant en particulier leurs facteurs de risque individuels.
- L'utilisation d'un traitement œstrogénique local chez des femmes sous tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase nécessite un conseil soigneux et une discussion avec l'équipe oncologique.

Conclusions et recommandations

L'atrophie vaginale post-ménopausique est une cause fréquente de symptômes pénibles liés à la carence œstrogénique, mais elle reste peu prise en compte par les praticiens et les femmes sont souvent réticentes à consulter ou s'en plaindre. Le traitement par œstrogènes locaux est simple, sans danger, et peut transformer la qualité de vie d'une femme.

Les recommandations-clés du groupe de rédaction de la Société Internationale de Ménopause sont les suivantes:

- Il est essentiel que les praticiens ouvrent la discussion de manière régulière avec les femmes ménopausées sur la trophicité urogénitale, afin de s'assurer qu'une atrophie symptomatique soit détectée précocement et correctement prise en charge.
- Le traitement doit être débuté précocement et avant qu'une atrophie majeure et irréversible se soit produite.
- Le traitement nécessite d'être poursuivi pour maintenir les bénéfices.
- Les préparations œstrogéniques locales sont toutes efficaces, et la préférence de la femme va déterminer quel traitement sera utilisé.
- L'addition d'un progestatif n'est pas indiquée quand les œstrogènes sont utilisés à faible dose par voie vaginale, bien qu'il n'y ait pas de données de sécurité à long terme (au-delà d'un an).
- Si l'œstrogène est inefficace ou n'est pas souhaité, des lubrifiants vaginaux et des hydratants peuvent aider à soulager les symptômes liés à la sécheresse vaginale.

Sources de financement

En plus des ressources de la Société Internationale de Ménopause, des subventions de type «unrestricted educational grant» ont été reçues de Bayer Schering Pharma AG, Endoceutics, Inc, Lil Drug Store Products, MSD Israel, et Novo Nordisk FemCare AG. L'industrie n'a eu aucune influence sur le choix des auteurs, le contenu et l'écriture des recommandations, ou sur l'article une fois terminé.

Conflits d'intérêt

Le Groupe de Rédaction ne rapporte aucune association ou relation financière avec une firme pharmaceutique, autre que des travaux consultatifs, des dédommagements pour des conférences lors de congrès scientifiques ou des attributions financières

pour la recherche. Les détails de tous les conflits d'intérêt peuvent être trouvés dans les dossiers du Secrétariat de la Société Internationale de Ménopause.

Réferénces:

1. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. Menopause 2010; 17: 194–203.

2. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, et al. Vaginal atrophy in the post-menopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. JAMA 1983; 249: 2195–8.

3. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 620–7.

4. Phillips CH, Anthony F, Benyon C, et al. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse. BJOG 2006; 113: 39–46.

5. Tinelli A, Malvasi A, Rahimi S, et al. Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. Menopause 2010; 17: 204–12.

6. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. Am Fam Phys 2000; 61: 3090–6.

7. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. JAMA 1982; 248: 445–8.

8. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. Can J Microbiol 2005; 51: 777–81.

9. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, et al. Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. J Infect Dis 2003; 188: 1054–8.

10. Smith EM, Ritchie JM, Levy BT, et al. Prevalence and persistence of human papillomavirus in postmenopausal age women. Cancer Detect Prevent 2003; 27: 472–80.

11. Bergman A, Karram MM, Bhatia NN. Changes in urethral cytology following estrogen administration. Gynecol Obstet Invest 1990; 29: 211–3.

12. Semmelink HJ, de Wilde PC, van Houwelingen JC, et al. Histomorphometric study of the lower urogenital tract in pre- and post-menopausal women. Cytometry 1990; 11: 700–7.

13. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, et al. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. Maturitas 2004; 49: 292–303.

14. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. Maturitas 2009; 63: 138–41.

15. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? Fertil Steril 2001; 76: 456–60.

16. Genazzani AR, Schneider HPG, Panay N, et al. The European Menopause Survey 2005: Women's perceptions on the menopause and postmenopause hormone therapy. Gynecol Endocrinol 2006; 22: 369–75

17. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, et al. Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. BJOG 1997; 104: 87–91.

18. Nappi RE, Nijland NA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 137: 10–16.

19. Huang KE, Xu L, I NN, Jaisamrarn U. The Asian Menopause Survey: knowledge, perceptions, hormone treatment and sexual function. Maturitas 2010; 65: 276–83.

20. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. Menopause 2009; 16: 1139–48.

21. Castelo-Branco C, Palacios S, Mostajo D, et al. Menopausal transition in Movima women, a Bolivian native-American. Maturitas 2005; 51: 380–5.

22. Statistics South Africa. www.statssa.gov.za

23. Walker AR, Walker BF, Ncongwane J, et al. Age of menopause in black women in South Africa. Br J Obstet Gynaecol 1984; 91: 797–801.

24. Sidibe EH. Menopause in Africa. Ann Endocrinol (Paris) 2005; 66: 105–7.

25. Bachmann GA, Leiblum SR, Kemmann E, et al. Sexual expression and its determinants in the post-menopausal woman. Maturitas 1984; 6: 19–29.

26. Simon JA, Komi J. Vulvovaginal atrophy negatively impacts sexual function, psychosocial well-being, and partner relationships. Poster presented at North American Menopause Association Annual Meeting; October 3–6, 2007, Dallas, Texas.

27. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, et al. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 1270–5.

28. Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 91–104.

29. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of œstradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. BJOG 2002; 109: 339–44.

30. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, et al. Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. Climacteric 1999; 2: 197–204.

31. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendations for clinical evaluation (Draft Guidance). Available at: http: //www.fda.gov/cder/guidance/5412dft.pdf

32. North American Menopause Society. Menopause Practice: A Clinician's Guide. 3rd ed. The North American Menopause Society, 2007: 55.

33. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women; 2010 statement of the North American Menopause Society. Menopause 2010; 17: 242–55.

34. Graziottin A, Leiblum S. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopause transition. J Sex Med 2005; 2: 133–45.

35. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol 1998; 92: 722–7.

36. Calleja-Agius J, Brincat M. Urogenital atrophy. Climacteric 2009; 12: 279–85.

37. van der Laak J, de Bie L, de Leeuw H, et al. The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerized cytometry. J Clin Pathol 2002; 55: 446–51.

38. Bygdeman M, Swahn M. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Maturitas 1996; 23: 259–63.

39. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moistuizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. Gynecol Endocrinol 2010; 26: 404–12.

40. Woods R, Colville N, Blazquez J, et al. Effects of red clover isoflavones (Promensil) versus placebo on uterine endometrium, vaginal maturation index and the uterine artery in healthy postmenopausal women. Menopause Int 2004; 10: 17.

41. Weed S. Menopausal years: the wise woman way – alternative approaches for women. Ash Tree, Woodstock–New York; 1992.

42. Yildrim B, Kaleli B, Duzcan E, et al. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. Maturitas 2004; 49: 334–7.

43. Le Veque F, Hendrix S. Oral pilocarpine to treat vaginal xerosis associated with chemotherapy-induced amenorrhoea in premenopausal women. J Clin Oncol 2004; 22 (Suppl): 14S, Abstract #8099.

44. Castelo-Branco C, Cancelo M, Villero J, et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. Maturitas 2005; 52 (Suppl 1): S46–52.

45. Panay N, Fenton A. Complementary therapies for managing the menopause: has there been any progress? Climacteric 2010; 13: 201–2.

46. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol 2005; 105: 1063–73.

47. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. J Womens Health (Larchmt) 2010; 19: 425–32.

48. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets. Climacteric 2010; 13: 219–27.

49. Haspels AA, LuisiM,, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. Maturitas 1981; 3: 321–7.

50. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, et al. Local oestrogen therapy for vaginal atrophy in post menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2006; 4: CD001500.

51. Ulrich L, Naessen T, Elia D, et al. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. Climacteric 2010; 13: 228–37.

52. Weisberg E, Ayton R, Darling G, et al. Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. Climacteric 2005; 8: 883–92.

53. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. Efficacy and safety of low dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally. Menopause 2009; 16: 719–27.

54. Al-Baghdadi O, Ewies AA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric 2009; 12: 91–105.

55. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, et al. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2007; 10: 181–94.

56. Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. Br J Dermatol 2008; 158: 319–28.

57. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, et al. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. J Sex Med 2010; 7: 1284–90.

58. Vaginal testosterone cream vs. Estring for vaginal dryness or decreased libido in early stage breast cancer patients (E-String). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00698035?view=resulys. Accessed 2009 Feb 23.

59. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause 2009; 16: 907–22.

60. Labrie F, Archer D, Bouchard P, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. Menopause 2009; 16: 923–31.

61. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 357–69.

62. Kalentzi T, Panay N. Safety of vaginal oestrogen in postmenopausal women. The Obstetrician & Gynaecologist 2005; 7: 241–4.

63. Krychman ML, Pereira L, Carter J, et al. Sexual oncology: sexual health issues in women with cancer. Oncology 2006; 71: 18–25.

64. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. Climacteric 2003; 6: 45–52.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**