



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Œstrogénothérapie locale en urologie et pelvi-périnéologie. Revue de littérature



Use of local estrogenotherapy in urology and pelviperrineology: A systematic review

T. Benoit^{a,*}, P. Leguevaque^b, M. Roumigué^a,
J.B. Beauval^a, B. Malavaud^a, M. Soulié^a,
P. Rischmann^a, P. Gourdy^c, J.F. Arnal^c, X. Game^a

^a Département d'urologie, andrologie et transplantation rénale, CHU de Toulouse Rangueil, 1, avenue du Professeur-Jean-Poulhes, 31400 Toulouse, France

^b Service de chirurgie générale et gynécologique, CHU de Toulouse Rangueil, 1, avenue du Professeur-Jean-Poulhes, 31400 Toulouse, France

^c Inserm, U1048, I2MC, équipe 9, université Toulouse 3, CHU Rangueil, avenue Jean-Poulhès, BP 84225, 31432 Toulouse, France

Reçu le 4 janvier 2015 ; accepté le 20 janvier 2015
Disponible sur Internet le 11 février 2015

MOTS CLÉS

Œstrogènes locaux ;
Infection urinaire ;
Incontinence urinaire ;
Dyspareunie ;
Cancer ;
Thrombose

Résumé

Objectif. — Évaluer l'apport de l'œstrogénothérapie locale (OL) vaginale sur les troubles urogénitaux liés à la ménopause ainsi que sur ses effets indésirables à travers une revue de la littérature.

Matériel. — Une revue de la littérature a été réalisée dans la base de données Pubmed en utilisant les mots clés suivants : *vaginal estrogen, urinary incontinence, urgency, urinary infection, vulvovaginal atrophy, dyspareunia, breast cancer, endometrial cancer, thrombosis.*

Résultats. — L'OL a démontré son efficacité dans la prévention des infections urinaires, le traitement de l'hyperactivité vésicale et des troubles génitaux de la femme ménopausée à travers d'importantes études randomisées ainsi que des méta-analyses. Les effets indésirables locaux

* Auteur correspondant. Service d'urologie et transplantation, CHU de Toulouse Rangueil, 1, avenue du Professeur-Jean-Poulhes, 31400 Toulouse, France.

Adresses e-mail : thibaut.benoit31@gmail.com (T. Benoit), leguevaque.p@chu-toulouse.fr (P. Leguevaque), roumiguie.m@chu-toulouse.fr (M. Roumigué), beauval.jb@chu-toulouse.fr (J.B. Beauval), malavaud.b@chu-toulouse.fr (B. Malavaud), soulie.m@chu-toulouse.fr (M. Soulié), rischmann.p@chu-toulouse.fr (P. Rischmann), pierre.gourdy@inserm.fr (P. Gourdy), jean-francois.arnal@inserm.fr (J.F. Arnal), game.x@chu-toulouse.fr (X. Game).

(pertes vaginales, érythèmes, métrorragies, etc.) sont rares. La diffusion systémique de l'OL faible dose est limitée et autorise ainsi sa prescription chez la femme ménopausée sans surveillance particulière. Cependant, l'utilisation d'une OL doit être évitée chez la femme avec un antécédent de carcinologique du sein du fait d'une absence d'étude contrôlée ayant évalué le risque de survenue de cancer du sein. En dehors du cas particulier de la femme à haut risque, il n'existe pas d'augmentation du risque de thrombose chez la femme ménopausée sous OL.

Conclusion. – La prescription de l'OL faible dose dans le traitement des troubles urogénitaux post-ménopausiques de la femme est sûre et efficace. L'utilisation de l'OL chez la patiente avec un antécédent de cancer mammaire ou à haut risque de thrombose devrait cependant être évitée.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Vaginal estrogen;
Urinary incontinence;
Urinary infection;
Dyspareunia;
Cancer;
Thrombosis

Summary

Objective. – To conduct a literature review of the efficiency of vaginal local estrogenotherapy (LE) on genitourinary disorders related to menopause and those side effects.

Materials. – A literature review was conducted using Pubmed database using the keywords vaginal estrogen, urinary incontinence, urgency, urinary tract infection, vulvar and vaginal atrophy, dyspareunia, breast cancer, endometrial cancer, thrombosis. The most relevant articles were selected and analyzed.

Results. – The LE demonstrates its efficiency on preventing urinary tract infections, treatment of overactive bladder and vaginal disorders of postmenopausal women in controlled studies or meta-analysis level of evidence 1. Local side effects (discharge, erythema, vaginal bleeding, etc.) are rare. The systemic diffusion of low dose LE is limited and allowed to prescribe it to postmenopausal women without special supervision. However, using LE might be avoided in women with a history of oncological breast due to the lack of controlled studies evaluating the risk of developing breast cancer under LE. Except for high-risk women, LE does not increase the risk of thrombosis.

Conclusion. – Vaginal administration of low dose of estrogen is an effective and safe treatment in the management of postmenopausal genitourinary disorders. However, using LE for women with history of breast cancer or high risk of thrombosis should be avoided.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'extrémité inférieure de l'appareil génital féminin et le bas appareil urinaire de la femme possèdent la même origine embryologique développés à partir du sinus urogénital et sont tous les deux sensibles aux hormones stéroïdes sexuelles [1]. L'effet des œstrogènes sur le bas appareil urinaire est avéré et de nombreux récepteurs aux œstrogènes ont en outre été retrouvés au niveau de la vessie, de l'urètre, du vagin et du plancher musculaire pelvien [2]. En conséquence, la carence œstrogénique qui caractérise la ménopause peut être responsable de troubles urinaires et d'une atrophie vulvovaginale (AVV) se traduisant par de multiples troubles génitaux : dyspareunie, sécheresse et brûlures vaginales mais aussi de troubles urinaires tels que des urgencies, nycturies, infection urinaires récurrentes. L'ensemble de ces troubles, désormais regroupés sous le terme de « genitourinary syndrome of menopause » [3], sont responsable d'une altération importante de la qualité de vie des femmes ménopausées [4]. Cependant, depuis les résultats de la Women's Health Initiative (WHI) [5], les femmes présentant des troubles liés au manque

d'imprégnation œstrogénique ne reçoivent plus une hormonothérapie substitutive de façon systématique du fait d'une balance bénéfico-risque jugée défavorable. Ainsi la prescription d'une œstrogénothérapie locale (OL) a alors été proposée puisque évitant certains voire les principaux effets indésirables de la voie orale. Cependant son utilisation en urologie est cependant encore peu développée du fait le plus d'un manque de connaissance et d'*evidence-based medicine*. Le but de ce travail était de faire une revue de littérature concernant les effets de l'OL sur les troubles urogénitaux liés à la ménopause ainsi que sur ses effets indésirables.

Méthode

Une revue de la littérature a été réalisée dans la base données Pubmed/MEDLINE de janvier 1983 à décembre 2014 en utilisant les mots clés suivants : *vaginal estrogen, urinary incontinence, urgency, urinary infection, vulvovaginal atrophy, dyspareunia, breast cancer, endometrial cancer, thrombosis* sans restrictions de langage. Cette sélection

tenait compte en priorité des méta-analyses, des revues de la littérature, des essais randomisés contrôlés et des études de cohorte. Le niveau de preuve de chaque étude a été analysé selon le système établi par l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (Durieux N, Pasleau F, Howick J. The Oxford 2011 levels of evidence, 2011). Seules les publications en langue anglaise ou française ont été retenues.

Résultats

Infections urinaires

Physiologie

Pathogènes et épidémiologie

Les infections urinaires peuvent toucher jusqu'à 50 % des femmes ménopausées [6].

L'*Escherichia coli* est le germe le plus souvent impliqué avec une résistance bactérienne parfois importante du fait d'une invasion et d'une persistance dans les cellules épithéliales [7].

Œstrogènes et défenses locales

Les œstrogènes peuvent aider à la défense locale à travers plusieurs mécanismes. Tout d'abord en induisant l'expression de peptides antimicrobiens, ce qui améliore les capacités de défense de l'urothélium et limite la multiplication bactérienne [8,9]. Il agissent aussi en promouvant l'expression et la redistribution des protéines de contact (glyco-aminoglycanes) inter cellulaires, renforçant ainsi l'intégrité de l'épithélium et prévenant la perte excessive de cellules superficielles lors de l'infection et empêchant ainsi les bactéries d'atteindre les couches profondes de l'épithélium des voies urinaires et de développer des réservoirs qui peuvent être à l'origine d'infections récurrentes [8,10].

Les œstrogènes permettent aussi de maintenir un pH vaginal acide favorisant la survie des germes commensaux (les lactobacilles notamment) qui représentent un mécanisme de défense propre [8].

Efficacité de l'OL dans la prévention des infections urinaires de la femme

Raz et Stamm rapportaient une diminution significative du nombre d'IU dans le groupe sous EL (0,5 mg d'Estriol crème, 2 fois par semaine) par rapport au placebo (0,5 % vs 5,9 %, $p < 0,001$). Les auteurs montraient par ailleurs une diminution significative du pH vaginal après 8 mois de traitement dans le groupe sous OL ($3,8 \pm 0,8$ vs $6,1 \pm 1,2$, $p < 0,001$) avec une augmentation significative de la colonisation par lactobacille toujours dans le groupe OL [11] (Tableau 1).

Cet effet sur le pH vaginal et la colonisation par lactobacille est importante puisque ces derniers interviennent directement dans la diminution du risque infectieux urinaire en diminuant la colonisation par des uro-pathogènes à travers la production de peroxyde d'hydrogène [12] et en diminuant la fixation des bacilles *E. coli* sur les cellules épithéliales [13]. La deuxième étude évaluant l'anneau vaginal d'Estriol versus l'absence de traitement retrouvait aussi une diminution significative des infections urinaires [14] (Tableau 1).

Dans la méta-analyse de Perrotta et al. [15], incluant ces 2 seules études contrôlées qui étudiaient l'OL dans la prévention des infections urinaires [11,14], les résultats n'ont pas été regroupés du fait de l'hétérogénéité des 2 types de traitements évalués. Plus récemment une méta-analyse concernant la prophylaxie non antibiotique des infections urinaires montrait une tendance à la prévention des épisodes d'infections urinaires avec un RR global non significatif cependant (RR: 0,42; IC95%: 0,16–1,10) probablement lié au faible nombre d'études, de leur hétérogénéité et d'un effet aléatoire [16]. Dans les 2 méta-analyses, les auteurs soulignaient par ailleurs que l'œstrogénothérapie orale n'apportait aucun bénéfice dans cette indication.

Incontinence urinaire

Épidémiologie

L'incidence des symptômes d'incontinence urinaire varient respectivement de 4 % [17] à 6,9 % [18] selon les auteurs chez des femmes de moins de 60 ans et de 36 à 55 ans. Concernant le rôle de la ménopause dans l'apparition ou l'aggravation des symptômes d'incontinence urinaire, les résultats d'études de forte puissance sont variables. Ainsi la cohorte prospective américaine Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) montrait que la ménopause n'était pas statistiquement liée à l'incontinence urinaire alors que la péri-ménopause l'était (OR = 2,12; IC95%: 1,26–3,56) [19]. L'étude australienne de Sherburn et al. qui comportaient 1897 patientes n'a pas non plus trouvé de lien significatif [17] entre la ménopause et IU, tandis qu'une étude chinoise de 2009 sur 20 000 patientes montrait en revanche une association entre ménopause et IUE (OR = 1,26; IC95%: 1,04–1,52) [20].

Physiopathologie

Le récepteur aux œstrogènes (ER) β est largement présent dans l'urètre [21] mais aussi au niveau de la vessie avec des variations selon que l'on se place au niveau du trigone (ER β) ou du dôme vésical par exemple (ER α et ER β) [2]. Au niveau de la vessie les récepteurs sont situés au niveau des cellules urothéliales et des cellules musculaires lisses [22]. Les récepteurs aux œstrogènes sont par ailleurs exprimés au niveau du système nerveux central (encéphale, tronc cérébral, moelle épinière) et ont par conséquent une action probable sur le contrôle de la miction [22]. Enfin au niveau de l'urètre, les œstrogènes augmentent le tonus urétral [23] et les pressions de clôtures maximales [24]. Cet effet urétral semble médié par les récepteurs ER β puisque Chen et al. ont démontré sur des souris dont le récepteur β était inactivé que le « leak point pressure » et la pression de clôture maximale urétrale étaient significativement abaissés par rapport aux souris avec un ER β actif [25].

Les œstrogènes auraient une action sur l'hyperactivité vésicale de la femme ménopausée par 3 mécanismes :

- une action myogénique en modulant la libération d'acétylcholine des fibres nerveuses [26];
- une activité sur l'urothélium en diminuant l'inflammation et les lésions épithéliales mais aussi en favorisant l'expression de facteurs de croissance endothéliaux au niveau de l'épithélium [27];

Tableau 1 Études contrôlées évaluant les œstrogènes locaux dans la prévention des infections urinaires.

Auteurs	Niveau de preuve de l'étude (nombre de sujets)	Type d'œstrogène	Critère d'évaluation	Résultats
Raz et al., 1993 [11]	1 (n = 93)	Estriol 0,5 mg crème vs placebo, 1/jour pendant 2 semaines puis 2/semaine pendant 8 mois	Infection urinaire, pH vaginal, lactobacilles	RR = 0,25 (IC95 % : 0,13–0,50) pH après 8 mois de traitement : 3,6 ± 1,0 groupe OL, contre 6,1 ± 2,0 dans le groupe placebo (p < 0,001) Groupe sous OL présentant significativement plus de lactobacilles : RR : 38,82 (IC95 % : 2,42–621,6)
Eriksen, 1999 [14]	1 (n = 108)	Anneau vaginal (2 mg d'œstradiol) toutes les 12 semaines vs absence de traitement	Infection urinaire symptomatique	RR = 0,65 (IC95 % : 0,47–0,86)
Perotta et al., 2008 [15]	1 (n = 201)	Méta-analyse	Infection urinaire symptomatique	RR global non calculé du fait du manque d'homogénéité entre les 2 types d'OL utilisés
Beerepoot et al., 2013 [16]	1 (n = 201)	Méta-analyse	Infection urinaire symptomatique	RR = 0,42 (IC95 % 0,16–1,10)

- une activité au niveau de l'urètre, en augmentant le tonus urétral et en inhibant la production de NOS neuronale [23].

Résultats

Afin d'évaluer les effets des EL dans l'incontinence urinaire, Simunic et al. ont comparé, en double insu, chez 1612 patientes ménopausées présentant des symptômes urogénitaux une utilisation intravaginale de 17β œstradiol (25 µg) à un placebo. Après 12 mois d'exposition, les auteurs rapportaient une diminution significative des symptômes urinaires liés à l'atrophie vaginale tels que les dysuries, pollakiuries, incontinence urinaire ou la survenue de plus de 2 épisodes d'infection urinaire dans le groupe œstrogènes (51,9 % vs 15,5 %, p = 0,001) alors que celle-ci était non significative dans le groupe placebo (47,6 % vs 35,9 %, p = 0,38, NS). Par ailleurs, la différence d'efficacité entre l'OL et le placebo sur le critère d'évaluation urinaire (score regroupant les différents symptômes urinaires) était

significative dès 4 mois de traitement. Concernant les épisodes d'incontinence urinaire seuls, les auteurs montraient une différence significative après 12 mois de traitement dans le groupe OL seulement [28].

Dans une revue de la Cochrane Database, Cody et al. [29] a trouvé une diminution significative du risque d'incontinence dans le groupe sous OL (RR = 0,74 ; IC95 % : 0,64–0,86), avec une baisse des urgenturies notamment. Paradoxalement, cette étude mettait en évidence le fait que l'œstrogénothérapie par voie orale avait tendance à aggraver le risque d'incontinence urinaire. Cependant les traitements oraux étaient éminemment variables avec notamment des œstrogènes équinus peu utilisés pour les troubles du climatère de la femme ménopausée en France.

Robinson et al. [30] soulignaient plus récemment dans une revue de littérature que l'OL était efficace sur les symptômes d'hyperactivité vésicale, même si elle ne peut être envisagée en 1^{re} intention seule du fait du manque de preuve. En revanche une association avec des anti-muscariniques pourrait être envisagée pour ces patientes.

Tableau 2 Principales études contrôlées évaluant les œstrogènes locaux dans les symptômes d'atrophie vulvovaginale.

Auteurs	Niveau de preuve de l'étude (nombre de sujets)	Type d'œstrogène	Critère d'évaluation	Résultats
Casper et Petri, 1999 [35]	1 (n = 219)	Anneau (0,5 mg d'estriol) vs placebo	Régression des dyspareunies	90 % dans le groupe OL vs 45 % dans le groupe placebo (p = 0,028)
Simon et al., 2008 [34]	1 (n = 309)	Ovule (10 µg de 17β œstradiol) vs placebo	Score composite (dyspareunie, sécheresse, irritations et brûlures vaginales)	Score moyen abaissé de façon significative à 12 semaines par rapport au placebo : respectivement, -1,23 et -0,87 (p = 0,003)
Long et al., 2006 [36]	2 (n = 57)	Crème d'œstrogène équin conjugué (0,625 mg pour 1 g de crème, 1 fois par jour)	Dyspareunie et sécheresse vaginale	Baisse significative des 2 symptômes après 3 mois de traitement : Dyspareunie : 66,7 à 20 % (p < 0,05) Sécheresse vaginale de 80 % à 43,3 % (p < 0,05)
Bygdeman et Swahn, 1996 [37]	1 (n = 39)	Dienoestrol crème (0,01 %) vs crème Replens, 3 mois	Index de sécheresse vaginale et dyspareunie	À 3 mois : Score moyen de 21,78 ± 2,76 dans le groupe OL vs 17,32 ± 2,50 dans le groupe control (p = 0,0001) Pas de différence significative concernant l'amélioration des dyspareunies seules

Dyspareunie et sécheresse vaginale

Généralités

Les symptômes génitaux d'AVV tels que les dyspareunies, les sécheresses, brûlures et irritations vaginales peuvent toucher jusqu'à 45 % des femmes ménopausées selon l'enquête multicentrique VIVA [4]. Cliniquement, l'aspect fin, pale et brillant de l'épithélium vaginal ainsi que la diminution du flux sanguin et de la lubrification vaginale sont liés à une diminution en imprégnation œstrogénique locale [31]. L'AVV est responsable d'une altération importante de la qualité de vie et d'une diminution de l'activité sexuelle pouvant atteindre 58 % et un arrêt complet chez 22 % des femmes concernées par ces symptômes [32].

Efficacité

Une méta-analyse de 19 essais contrôlés versus placebo ou des traitements locaux non hormonaux a montré que l'OL apportait des bénéfices importants dans l'amélioration des

troubles génitaux liés à l'AVV [33]. Toutes les formes d'OL ont prouvé leur efficacité dans le traitement de ces symptômes : comprimé vaginal [34], anneau [35], crème [36,37] à travers des études contrôlées, randomisées avec des critères d'évaluation polymorphes incluant dyspareunie, sécheresse ou brûlures vaginales voire des scores regroupant ces symptômes (Tableau 2). Les OL sont actuellement recommandés en 1^{re} intention en Amérique du Nord pour le traitement des symptômes génitaux d'AVV modérés et sévères ou en cas d'échec des traitements non hormonaux (lubrifiants, crèmes ou gels hydratants) pour des symptômes d'atrophie légère [38].

Effets indésirables

Locaux

Les pertes vaginales représentaient le seul effet indésirable notable de la série de 1612 patientes de Simunic et al. [28] avec un taux de 2,7 % pour les patientes sous OL contre 0,4 % sous placebo, mais sans différence significative. D'autres

effets indésirables locaux rares dans cette étude étaient : les érythèmes (0,8% pour le groupe OL vs 0,1% pour le groupe placebo), les métrorragies (0,6% vs 0%) et les démangeaisons (0,5% vs 0,1%), les œdèmes labiaux (0,3% vs 0,1%). Des douleurs mammaires sous OL étaient aussi décrites.

OL et cancers hormono-dépendants de la femme

Généralités

Dans l'étude VIVA [4] dans laquelle 3520 patientes étaient interrogées au sujet de l'OL, 33% en avaient une mauvaise perception, notamment concernant les hypothétiques effets carcinologiques et vasculaires. En effet, elles évoquaient un risque augmenté de cancer du sein dans 27% des cas et un risque majoré d'accident vasculaire dans 22% des cas.

Les études évaluant la diffusion systémique des EL montraient des résultats variables et parfois contradictoires en fonction : de la galénique d'OL (crème, ovules, forme aiguë, chronique), des doses, des délais ou des méthodes de mesure systémique. Cependant il paraît clair, que même si elle n'est pas nulle, la diffusion systémique en cas d'OL faible dose (jusqu'à 10 µg) reste limitée, ne dépassant jamais le seuil systémique toléré arbitrairement en situation post-ménopausique de 20 pg/mL [39,40].

Sein

Aucune étude de sécurité contrôlée et randomisée n'a évalué les effets de l'OL sur le risque de cancer du sein à ce jour. Cependant chez les patientes ne présentant pas d'antécédent de cancer mammaire, l'utilisation d'OL (excepté les œstrogènes à forte dose) peut se faire sans surveillance particulière puisque leur diffusion systémique est extrêmement limitée [39,40] [41].

Les patientes sous inhibiteurs de l'aromatase ou sous Tamoxifène présentent de façon significativement plus importante des dyspareunies que les femmes non traitées [42]. Le Ray et al. n'ont pas rapporté d'augmentation du risque de récurrence de cancer mammaire chez les patientes ménopausées ou non, sous Tamoxifène ou anti-aromatase, avec des sécheresses vaginales traitées par OL par rapport au groupe témoin (sans OL) (RR=0,78 ; IC95% : 0,48–1,25) [43], mais il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective de faible niveau de preuve. Cependant, aucune donnée de sécurité de niveau de preuve élevé ne peut actuellement autoriser la prescription d'Estradiol ou d'Estrone sous forme locale chez les patientes ayant un antécédent de cancer mammaire [44,45]. Chez ces dernières, l'utilisation des traitements locaux hormonaux, y compris à faible dose, constitue une contre indication relative et devra être discutés en concertation pluridisciplinaire.

Endomètre

L'étude multicentrique menée en 2010 par Ulrich et al. [46] sur 336 patientes ménopausées n'a pas montré d'augmentation du risque d'hyperplasie ou d'adénocarcinome de l'endomètre après plus de 1 an de traitement par 10 µg d'estrogène vaginal sous forme de d'ovule d'œstradiol. De même Simon et al. n'ont pas rapporté d'augmentation du risque dans leur comparaison versus placebo de 10 µg d'œstradiol, après 52 semaines de traitement [47].

L'ajout d'un progestatif pour éviter un éventuel effet des OL sur la muqueuse utérine ne fut pas démontré par la revue de la Cochrane Database de 2006 [33], par l'étude de Santen [39] et n'est donc pas indiqué selon les recommandations de 2013 de la North American Menopause Society [38]. De plus, aucune donnée n'indique actuellement de recommander une surveillance endométriale particulière chez les patientes asymptomatique sous OL faible dose [38].

Cependant, dans les situations particulières des patientes à risque accru de cancer de l'endomètre (obésité, diabète, syndrome de Lynch/HNPCC, traitement par Tamoxifène), sous dose élevée d'EL ou ayant des saignements post-ménopausiques, ces dernières doivent avoir une surveillance annuelle par échographie, voire un ajout de progestatif à discuter.

OL et risque thrombotique

Une revue de la Cochrane Database incluant 19 études évaluant les effets de l'OL à faible dose n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation du risque thromboembolique, même s'il n'y avait pas été étudié les effets chez les femmes à haut risque de thrombose [33]. Une seule étude monocentrique sur 14 patientes de Sitruk-Ware et al. avait montré que l'administration de 15 µg d'éthinyl-estradiol par voie vaginale et orale était associée à une diminution de l'activité des protéines inhibitrices de la coagulation (résistance acquise à la protéine C activée, anti-thrombine et protéine S) avec cependant aucune évaluation clinique de la survenue d'évènement thrombotique [48]. De plus l'éthinyl-estradiol utilisé pour cette étude était un œstrogène de synthèse, différent du 17β œstradiol qui est l'œstrogène vaginal classiquement prescrit chez la femme ménopausée.

Synthèse sur les effets indésirables et les cancers hormono-dépendants

Aucune étude randomisée, contrôlée n'a évalué le risque de survenue de cancer mammaire ou d'évènement thrombotique sous OL. Même s'il n'existe pas de preuve d'augmentation du risque thromboembolique ou de cancer mammaire à l'heure actuelle, la prescription d'OL doit se faire après information du patient et une évaluation précise de la balance bénéfice-risque. L'OL faible dose devra dans tous les cas être privilégiée. Une durée de traitement de 1 à 3 mois maximum est le plus souvent efficace et aucune donnée évaluant les effets sur des durées de traitement supérieures à 1 an n'est pour le moment disponible. Pour les cas particuliers des patientes avec un antécédent de cancer mammaire et souffrant d'AVV la prescription d'OL devra être évitée, en raison d'un manque de données de sécurité, ou du moins discutée en fonction de la balance bénéfice-risque.

Conclusion

Les troubles urogénitaux post-ménopausiques sont liés à une carence œstrogénique locale. L'apport de l'OL dans ces indications est certain concernant la diminution des infections urinaires, des urgences, ainsi que les symptômes vaginaux comprenant les dyspareunies notamment. Les effets indésirables sont rares et elles peuvent être utilisées sans

accroître le risque de cancer œstrogéno-dépendant et sans surveillance supplémentaire ou co-prescription de progestatif chez les femmes sans facteur de risque. L'OL à faible dose (10 µg) doit être privilégiée dans tous les cas. L'utilisation de l'OL chez la patiente avec un antécédent de cancer mammaire ou à haut risque de thrombose devrait cependant être évitée ou se faire après concertation pluridisciplinaire (oncologues, angiologues) du fait d'une absence d'étude contrôlée ayant évalué sa sécurité dans ces indications.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155–62.
- [2] Game X, Rischmann P, Arnal JF, Malavaud B. Role of estrogens in lower urinary tract physiology and physiopathology. *Prog Urol* 2013;23:502–10.
- [3] Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference P. 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. *J Sex Med* 2014;11:2865–72.
- [4] Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health: insights, views & attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36–44.
- [5] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
- [6] Monane M, Gurwitz JH, Lipsitz LA, Glynn RJ, Choodnovskiy I, Avorn J. Epidemiologic and diagnostic aspects of bacteriuria: a longitudinal study in older women. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:618–22.
- [7] Wang C, Symington JW, Ma E, Cao B, Mysorekar IU. Estrogenic modulation of uropathogenic *Escherichia coli* infection pathogenesis in a murine menopause model. *Infect Immun* 2013;81:733–9.
- [8] Luthje P, Brauner H, Ramos NL, Ovregaard A, Glaser R, Hirschberg AL, et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci Transl Med* 2013;5:190ra80.
- [9] Han JH, Kim MS, Lee MY, Kim TH, Lee MK, Kim HR, et al. Modulation of human beta-defensin-2 expression by 17-beta-estradiol and progesterone in vaginal epithelial cells. *Cytokine* 2010;49:209–14.
- [10] Anand M, Wang C, French J, Isaacson-Schmid M, Wall LL, Mysorekar IU. Estrogen affects the glycosaminoglycan layer of the murine bladder. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2012;18:148–52.
- [11] Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753–6.
- [12] Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989;27:251–6.
- [13] Chan RC, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Costerton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by *Lactobacillus* whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun* 1985;47:84–9.
- [14] Eriksen B, randomized A. open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (Estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1072–9.
- [15] Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005131.
- [16] Beerepoot MA, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol* 2013;190:1981–9.
- [17] Sherburn M, Guthrie JR, Dudley EC, O'Connell HE, Dennerstein L. Is incontinence associated with menopause? *Obstet Gynecol* 2001;98:628–33.
- [18] Townsend MK, Danforth KN, Lifford KL, Rosner B, Curhan GC, Resnick NM, et al. Incidence and remission of urinary incontinence in middle-aged women. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:167 [e1-5].
- [19] Waetjen LE, Ye J, Feng WY, Johnson WO, Greendale GA, Sampsel CM, et al. Association between menopausal transition stages and developing urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2009;114:989–98.
- [20] Zhu L, Lang J, Liu C, Han S, Huang J, Li X. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China. *Menopause* 2009;16:831–6.
- [21] Augsburg HR, Fuhrer C. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in the urethra of sexually intact, ovariectomized, and estrogen-substituted ovariectomized sheep. *Int Urogynecol J* 2014;25:657–62.
- [22] Taylor AH, Al-Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol* 2000;24:145–55.
- [23] Game X, Allard J, Escourrou G, Gourdy P, Tack I, Rischmann P, et al. Estradiol increases urethral tone through the local inhibition of neuronal nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R851–7.
- [24] Hextall A. Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas* 2000;36:83–92.
- [25] Chen YH, Chen CJ, Yeh S, Lin YN, Wu YC, Hsieh WT, et al. Urethral dysfunction in female mice with estrogen receptor beta deficiency. *PLoS One* 2014;9:e109058.
- [26] Yoshida J, Aikawa K, Yoshimura Y, Shishido K, Yanagida T, Yamaguchi O. The effects of ovariectomy and estrogen replacement on acetylcholine release from nerve fibres and passive stretch-induced acetylcholine release in female rat bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2007;26:1050–5.
- [27] Yu Y, Shen Z, Zhou X, Chen S. Effects of steroid hormones on morphology and vascular endothelial growth factor expression in female bladder. *Urology* 2009;73:1210–7.
- [28] Simunic V, Banovic I, Ciglar S, Jeren L, Pavicic Baldani D, Sprem M. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82:187–97.
- [29] Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405.
- [30] Robinson D, Cardozo L, Milsom I, Pons ME, Kirby M, Koelbl H, et al. Oestrogens and overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2014;33:1086–91.
- [31] Traish AM, Botchevar E, Kim NN. Biochemical factors modulating female genital sexual arousal physiology. *J Sex Med* 2010;7:2925–46.
- [32] Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact On Sex and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10:2232–41.

- [33] Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD001500.
- [34] Simon J, Nachtigall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008;112:1053–60.
- [35] Casper F, Petri E, Vaginal Ring Study Group. Local treatment of urogenital atrophy with an estradiol-releasing vaginal ring: a comparative and a placebo-controlled multicenter study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999;10:171–6.
- [36] Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause* 2006;13:737–43.
- [37] Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259–63.
- [38] Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20:888–902 [quiz 3–4].
- [39] Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2014;1–14 [Epub ahead of print].
- [40] Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014;124:1147–56.
- [41] Schmidt G, Andersson SB, Nordle O, Johansson CJ, Gunnarsson PO. Release of 17-beta-oestradiol from a vaginal ring in postmenopausal women: pharmacokinetic evaluation. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:253–60.
- [42] Baumgart J, Nilsson K, Evers AS, Kallak TK, Poromaa IS. Sexual dysfunction in women on adjuvant endocrine therapy after breast cancer. *Menopause* 2013;20:162–8.
- [43] Le Ray I, Dell’Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2012;135:603–9.
- [44] Moegele M, Buchholz S, Seitz S, Ortmann O. Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:1397–402.
- [45] Diller M, Schuler S, Buchholz S, Latratch C, Treeck O, Ortmann O. Effects of estriol on growth, gene expression and estrogen response element activation in human breast cancer cell lines. *Maturitas* 2014;77:336–43.
- [46] Ulrich LS, Naessen T, Elia D, Goldstein JA, Eugster-Hausmann M, investigators VAGt. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 microg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:228–37.
- [47] Simon J, Nachtigall L, Ulrich LG, Eugster-Hausmann M, Gut R. Endometrial safety of ultra-low-dose estradiol vaginal tablets. *Obstet Gynecol* 2010;116:876–83.
- [48] Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J, Conard J, Kumar S, Thalabard JC, et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2074–9.