

Plaintes vulvovaginales liées à la ménopause : un traitement local plus efficace qu'un autre ?

Référence

Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2018;178:681-90. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0116

Analyse de

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Question clinique

Chez une femme en post ménopause, quelle est l'efficacité relative de comprimés vaginaux d'estradiol, d'une crème vaginale hydratante et de placebos correspondants, pour le traitement de symptômes vulvovaginaux modérés à sévères ?

Contexte

Une enquête réalisée aux USA et en Europe a montré que 40 à 55% (selon le pays) des femmes en post ménopause, âgées de 40 à 75 ans selon le pays, se plaignaient de symptômes « liés à une atrophie vulvovaginale », la moitié d'entre elles déclarant que ces symptômes étaient modérés à sévères, avec, dans ce cas, un impact sur leur qualité de vie comparable à celui d'affections chroniques sérieuses (arthrose, BPCO, asthme, côlon irritable) (1). Si utiliser les termes de syndrome génito-urinaire de la ménopause est sans doute moins stigmatisant pour les patientes (2), ces termes sont confondants dans l'évaluation des plaintes précises et de l'efficacité des traitements. Il nous semble donc plus opportun de les utiliser dans le dialogue avec la patiente mais non dans une évaluation scientifique d'un traitement. Les symptômes vulvovaginaux les plus fréquents sont une sensation de sécheresse, une dyspareunie et une irritation (3). Le traitement recommandé est l'administration d'estradiol par voie vaginale (4). En pratique, seul 7% des femmes ménopausées étatsuniennes ayant des plaintes vaginales utilisent ce médicament, 25% d'entre elles ayant recours à un lubrifiant ou à une crème vaginale hydratante, produits disponibles en vente libre (5). Comparer l'efficacité relative (et versus placebo) de ces traitements était donc utile.

Résumé

Protocole d'étude

- critères d'inclusion : femmes âgées de 45 à 70 ans, recrutées par mail et via Facebook, sans menstruations depuis au moins 2 ans, avec au moins un symptôme vulvovaginal modéré à sévère (démangeaisons, douleur, irritation, sécheresse) au moins une fois par semaine sur les 30 derniers jours ou douleur à la pénétration au moins une fois par mois
- critères d'exclusion : infection vaginale en cours, traitement hormonal dans les deux mois précédents, recours à des antibiotiques ou crèmes vaginales hydratantes dans le mois précédent, symptômes vulvovaginaux préménopausiques chroniques
- principales caractéristiques des femmes (302) incluses : majorité des femmes âgées de 55 à 64 ans (78%), âge moyen de 61 ans, de race blanche (88%), sexuellement actives (81%) ; la douleur à la pénétration est le symptôme le plus incommode (= Most Bothersome Symptom (MBS)) le plus souvent signalé (60%), le deuxième une sécheresse vulvovaginale (21%).

Protocole d'étude

- étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, dans 2 centres américains distincts

- intervention : soit (n = 102) comprimés vaginaux à 10 µg d'estradiol (Vagifem®) + gel vaginal placebo, soit (n = 100) comprimé vaginal placebo + crème vaginale hydratante (Replens®), soit (n = 100) comprimé vaginal placebo et gel vaginal placebo (hydroxyéthylcellulose, avec effet minime sur la flore vaginale et l'inflammation, de viscosité et de pH différents par rapport à Replens®) ; les comprimés vaginaux devaient être administrés quotidiennement pendant les deux premières semaines (à mettre le matin, le gel étant mis le soir) puis 2 fois par semaine lors des 10 semaines suivantes (en alternant les jours par rapport au gel) ; la crème hydratante était mise tous les 3 jours
- contact téléphonique aux semaines 1, 3 et 11 (vérification de l'adhérence, récolte des effets indésirables) ; visites de contrôle aux semaines 4 et 12 (questionnaires, examen gynécologique, contrôle des médicaments utilisés)
- durée d'étude : 12 semaines.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : sévérité du symptôme vulvovaginal le plus gênant (MBS) déterminé par la patiente à l'inclusion parmi 5 critères : démangeaisons, douleur, sécheresse, irritation, douleur à la pénétration ; score de 0 (absence), 1 (léger), 2 (modéré) à 3 (sévère) ; une différence de 2 points (en moins) est considérée comme cliniquement pertinente (sans référence mentionnée)
- critères secondaires : **Vaginal Symptom Index** (score de sévérité moyen pour les 5 critères MBS fixés), satisfaction par rapport au traitement (sur une échelle de Likert de 0 à 10), bénéfice significatif du traitement (oui ou non), **Female Sexual Function Index (FSFI)** incluant désir, excitation, lubrification, orgasme, satisfaction, douleur et total de ces critères, **Female Sexual Distress Scale Revised**, **Vaginal Maturation Index** (mesure de la maturation des cellules muqueuses liée à l'estrogène (VMI)), pH, **Menopausal Quality of life**, **Generalized Anxiety Disorder**, **Patient Health Questionnaire-8**
- **analyse en intention de traiter modifiée** : toutes les patientes randomisées avec MBS score initial et avec une évaluation de la sévérité du score après 4 ou 12 semaines.

Résultats

- des résultats sont disponibles pour 97% des femmes incluses et de 78 à 82% des femmes ont été déclarées observantes pour le traitement imposé
- sévérité initiale moyenne du MBS : 2,4 (avec IC à 95% de 2,3 à 2,6) pour le groupe estradiol ; 2,5 (avec IC à 95% de 2,3 à 2,6) pour le groupe crème hydratante ; 2,5 (avec IC à 95% de 2,4 à 2,6) pour le groupe placebo
- évolution moyenne du MBS à 12 semaines : -1,4 (avec IC à 95% de -1,6 à -1,2) pour le groupe estradiol ; -1,2 (avec IC à 95% de -1,4 à -1,0) pour le groupe crème hydratante ; -1,3 (avec IC à 95% de -1,5 à -1,1) pour le groupe placebo ; absence de différence significative versus placebo ; pas de différence pour le nombre de femmes avec une diminution de score d'au moins 2 points ; résultats similaires quel que soit le MBS choisi
- critères secondaires : pas de différence significative, notamment au FSFI à 4 et à 12 semaines, sauf pour la proportion de femmes avec une diminution du pH vaginal dans le groupe estradiol versus placebo (mais non sous crème hydratante versus placebo) avec des résultats similaires pour le critère augmentation de la proportion de cellules superficielles VMI
- effets indésirables : pas de différence entre les groupes, sauf pour une candidose vaginale : 5% des femmes sous estradiol, 2% avec la crème vaginale et 2% sous placebo.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que leurs résultats suggèrent que ni des comprimés vaginaux d'estradiol prescrits ni une crème vaginale en délivrance libre n'apportent de plus-value versus des comprimés placebo et gel vaginaux pour réduire les symptômes vulvovaginaux post ménopausiques.

Financement de l'étude

National Institutes of Health/National Institute on Aging ; le sponsor n'est intervenu à aucun moment de la recherche et de la publication de ses résultats.

Conflits d'intérêts des auteurs

3 auteurs (dont le premier) déclarent un lien d'intérêt avec une firme pharmaceutique.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette étude repose sur un dessin (design) correct et son protocole semble avoir été bien respecté. La randomisation a été faite avec permutation de 9 blocs, stratifiée par site. Le double aveugle a été respecté, avec similitude des placebos versus produits à évaluer. L'insu est respecté pour les participants, le personnel et les cliniciens impliqués dans l'étude mais l'insu des chercheurs analysant les résultats n'est pas clairement mentionné. Les données ont été ajustées pour corrélation pour mesures répétées des données. Les auteurs ont réalisé de nombreuses analyses secondaires, tenant compte de l'âge de la patiente, du délai par rapport à la ménopause, d'un pH vaginal initial supérieur à 5, d'un VMI initial maximal de 5%, d'une amélioration (diminution de sévérité) du score MBS d'au moins 2 points.

Il existe deux limites importantes pour cette étude : sa durée limitée à 12 semaines et surtout le choix des placebos qui rend l'interprétation des résultats plus complexe (*voir paragraphe concernant les placebos*).

Interprétation des résultats

Cette RCT ne montre pas de différence pour l'évolution du score MBS moyen ni pour le nombre de femmes avec une diminution du score d'au moins 2 points, diminution considérée comme cliniquement pertinente, ni pour les comprimés vaginaux ni pour la crème hydratante versus placebo. Notons que le dosage d'estradiol utilisé dans cette étude est plus important que celui qui est recommandé dans le RCP puisque dans cette étude, durant les 2 premières semaines, l'administration doit être quotidienne et non de 2 fois par semaine (comme c'est le cas dans cette étude après les deux premières semaines et comme le recommande le RCP dès l'initiation du traitement). Soulignons aussi que le constat d'effets biologiques (modifications significatives du pH et de la proportion des cellules superficielles VMI versus placebo) sous estradiol (mais non sous crème hydratante) ne se traduit pas par une amélioration des symptômes supérieure à celle observée sous placebos.

Choix et efficacité du placebo, effet placebo

Les placebos utilisés dans cette recherche sont différents, comme le signalent les auteurs, des placebos utilisés dans les autres études et ils répondent à plusieurs critères exigés optimaux pour des produits vaginaux hydratants. Les auteurs mentionnent que l'efficacité observée pour le placebo suggère que les propriétés muco-adhésives revendiquées pour la crème hydratante ne sont pas indispensables pour améliorer les symptômes.

La réponse favorable apportée sous placebo (« effet placebo ») dans cette étude est similaire (mais plus importante) à celle observée dans plusieurs autres études sur la sévérité des symptômes vulvovaginaux citées par les auteurs dans leur discussion.

Nous avons déjà abordé dans la revue *Minerva* (6,7), à propos de gouttes ophtalmiques « placebo » avec effet hygiénique et/ou d'irrigation bénéfique, ce problème d'un placebo qui n'en n'était pas un réel étant donné une activité potentielle en dehors de l'effet placebo.

L'autre volet important de cette discussion est l'effet placebo, important dans cette étude comme dans les autres études dans le domaine, effet non attribuable à une modification de pH ou de VMI (non constatés !), mais liés à d'autres facteurs, ajoutés à la modification vulvovaginale locale. Dans cette RCT, c'est la douleur à la pénétration (un des éléments de la dyspareunie) qui est le symptôme MBS le plus souvent signalé (60%). Prendre en considération, en complément des considérations anatomophysiologiques chez la plaignante, le vécu relationnel et sexuel de la patiente, est nécessaire.

Autres études

Nous avons abordé dans la revue Minerva, l'intérêt de l'actée à grappes noires (8,9) dans les troubles liés à une atrophie vaginale, sans influence cependant sur la cytologie vaginale ni sur les taux d'hormones féminines, ni sur l'atrophie de la muqueuse vaginale, mais avec risque hépatotoxique (10,11). Nous avons aussi évoqué dans la revue Minerva un intérêt possible pour des estrogènes en application intravaginale, en cas d'incontinence urinaire post ménopause (12,13). Sur base d'une revue de la littérature constituée presque exclusivement de petites études ouvertes, des consensus professionnels (14,2) recommandent certains lubrifiants et crèmes hydratantes en complément ou en remplacement des estrogènes locaux.

L'ospémifène, un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes, en comprimé oral, et la prastérone (une déhydroépiandrostérone) en crème vaginale viennent d'être acceptés par l'EMA pour le traitement de l'atrophie vulvovaginale, mais ces produits sont plus onéreux.

Effets indésirables des estrogènes en application vaginale

Cette RCT ne montre pas, sur une période courte d'observation (12 semaines) d'effet indésirable de l'estradiol versus placebo. Une synthèse méthodique de la collaboration Cochrane de 2016 (15) conclut à des preuves, de faible qualité, de l'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre avec une crème estrogénique versus anneau estrogénique, probablement en raison de la dose plus forte de la crème. Elle souligne aussi qu'il n'y a aucune preuve d'une augmentation du risque d'effet indésirable entre les différentes présentations estrogéniques et versus placebo.

Conclusion de Minerva

Cette RCT au protocole correct ne montre pas, dans une population de femmes étatsuniennes ménopausées âgées de 50 à 70 ans en région urbaine, présentant des plaintes vulvovaginales liées à la ménopause, de plus-value d'un traitement par estradiol vaginal (comprimés), avec un dosage initial plus important que recommandé, ni d'une crème vaginale hydratante par rapport à un placebo (qui était très probablement plus actif qu'un placebo totalement neutre), en termes de modification des symptômes vulvovaginaux.

Pour la pratique

Le GPC du NHG-Standaard publié en 2012 (4) recommande sur base d'une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration publiée en 2010 (16), le recours à un estrogène local (estriol) en cas de plaintes liées à une atrophie vaginale. La mise à jour de cette synthèse méthodique publiée en 2016 (15) souligne la faiblesse des preuves de l'intérêt des traitements hormonaux intra vaginaux versus placebo pour soulager les symptômes liés à une atrophie vaginale. Le GPC publié en 2015 par NICE (17) recommande (sur base de preuves de qualité très faible à modérée et de l'expérience et de l'opinion des auteurs) de proposer un estrogène vaginal aux femmes se plaignant de syndrome génito-urinaire de la ménopause. Il demande aussi d'aviser les femmes qui se plaignent de sécheresse vaginale que des crèmes hydratantes et des lubrifiants peuvent être utilisés seuls ou en compléments des estrogènes vaginaux (non sur base de preuves mais sur base de l'expérience et de l'opinion des auteurs).

La RCT analysée ici incite à ne pas considérer un traitement hormonal local comme un premier choix formel et d'individualiser le choix de traitement en fonction des attentes, des craintes, des possibilités financières et du désir de parler de son vécu de notre patiente.

Références voir site web