

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNÉE : 2022

THESE 2022/TOU3/2014

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Juliette TRAN

**PRISE EN CHARGE DES TROUBLES UROGÉNITAUX
CHEZ LA FEMME MÉNOPAUSÉE**

Jeudi 7 avril 2022

Directeur de thèse : DOUIN Victorine

JURY

Président : CUSSAC Daniel (Professeur des Universités)

1^{er} assesseur : DOUIN Victorine (Maître de conférences)

2^{ème} assesseur : THURIES Serge (Docteur en pharmacie)

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires	Universitaires
M. DELCOURT N. Biochimie Mme JUILLARD-CONDAT B. Droit Pharmaceutique M. PUISSET F. Pharmacie Clinique Mme ROUCH L. Pharmacie Clinique Mme ROUZAUD-LABORDE C. Pharmacie Clinique Mme SERONIE-VIVIEN S (*) Biochimie Mme THOMAS F. (*) Pharmacologie	Mme ARELLANO C. (*) Chimie Thérapeutique Mme AUTHIER H. Parasitologie M. BERGE M. (*) Bactériologie - Virologie Mme BON C. (*) Biophysique M. BOUJILA J. (*) Chimie analytique M. BROUILLET F. Pharmacie Galénique Mme CABOU C. Physiologie Mme CAZALBOU S. (*) Pharmacie Galénique Mme CHAPUY-REGAUD S. Bactériologie - Virologie Mme COLACIOS C. Immunologie Mme COSTE A. (*) Parasitologie Mme DERAÈVE C. (*) Chimie Thérapeutique Mme ECHINARD-DOUIN V. Physiologie Mme EL GARAH F. Chimie Pharmaceutique Mme EL HAGE S. Chimie Pharmaceutique Mme FALLONE F. Toxicologie Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Toxicologie Mme GADEA A. Pharmacognosie Mme HALOVA-LAJOIE B. Chimie Pharmaceutique Mme JOUANJUS E. Pharmacologie Mme LAJOIE-MAZENC I. Biochimie Mme LEFEVRE L. Physiologie Mme LE LAMER A-C. Pharmacognosie M. LE NAOUR A. Toxicologie M. LEMARIE A. Biochimie M. MARTI G. Pharmacognosie Mme MONFERRAN S. Biochimie M. SAINTE-MARIE Y. Physiologie M. STIGLIANI J-L. Chimie Pharmaceutique M. SUDOR J. (*) Chimie Analytique Mme TERRISSE A-D. Hématologie Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) Pharmacie Galénique Mme VANSTEELENDT M. Pharmacognosie Mme WHITE-KONING M. (*) Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)
Mme LARGEAUD L. Immunologie M. LE LOUEDEC F. Pharmacologie M. MOUMENI A. Biochimie M. PAGES A. Pharmacie Clinique Mme SALABERT A.S. Biophysique Mme TRIBAUDEAU L. Droit Pharmaceutique	M. François-Xavier TOUBLET Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

Monsieur Daniel CUSSAC, professeur universitaire et vice-doyen de la faculté de pharmacie de Toulouse.

Je vous remercie d'avoir fait l'honneur de juger mon travail et d'être présent en tant que président de cette thèse.

Madame Victorine DOUIN, maître de conférences de la Faculté de pharmacie de Toulouse et directrice de cette thèse.

Je vous remercie d'avoir supervisé et encadré cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité ainsi que vos conseils.

Monsieur Serge THURIES, Docteur en pharmacie.

Je vous remercie infiniment pour votre présence en tant que membre du jury et pour votre bienveillance et celle de Monique. Je suis impatiente de retourner au Ravelin pour commencer un nouveau chapitre avec vous tous.

Mes parents Ba et Me,

Je vous remercie d'avoir toujours été présents, de m'avoir écouté et conseillé dans mes choix. Vous m'avez montré comment être juste, généreuse et honnête envers les autres. Vous m'avez enseigné le pouvoir du partage et de l'altruisme au sein de notre famille, mais aussi auprès des autres. Et surtout, je suis fière des valeurs et de la culture transmis, ce sont les fondements de la personne que je suis aujourd'hui.

Ma famille,

Je vous remercie mes frères et sœurs de me soutenir et de m'encourager dans tout ce que j'entreprends. De me remonter le moral lorsqu'il est au plus bas, de me faire rire à n'importe quelle occasion. Tellement heureuse de voir la famille s'agrandir de plus en plus et ce n'est que le début...

Et la famille n'est rien sans Jérémie, Marie-Claire, Thierry, Constance, Marie-Vincente et Thomas. Merci pour votre gentillesse et bienveillance.

Clément,

Je te remercie de ton soutien inconditionnel, et de m'aider à me surpasser.

Chloé,

Je te remercie de m'avoir accordé une place auprès de toi au commencement de la fac. Tant de choses se sont passées, bien au-delà des quatre murs de la faculté : des soirées infinies, des séances de yoga efficaces avec le kebab qui nous attendait, des voyages à en perdre la tête et bien plus encore... Mes premiers pas à la fac se sont faits avec toi, et bien plus que ça, toi seule comprendras !

Mes amis de la fac,

Je vous remercie Morgane, Manon, Marie, Mathilde, Laura, Aude, Romane, Salomé et pleins d'autres pour avoir apporté de la légèreté, des éclats de rires, de beaux moments au cours de ces années d'études. Nos soirées, nos weekends et nos petits voyages ont permis de renforcer nos liens et j'en garde de très bons souvenirs. Espérons qu'il y en ait d'autres !

Mes amis de toujours,

Je vous remercie Marion, Elodie, Mathilde, Matisse de m'avoir supporté durant toute ces années dans les moments de bonheurs comme les moments difficiles.

La pharmacie du Ravelin,

Je vous remercie de m'avoir accueilli au cours du stage officinale. Merci pour votre gentillesse, conseils et pédagogie. J'ai énormément appris auprès de vous. Vous avez su transmettre vos qualités où prônent les relations sociales et humaines entre professionnels de santé/patients mais également au sein de l'équipe. Je suis heureuse de vous retrouver prochainement.

La pharmacie du Pôle Santé Naspe et la pharmacie de L'Hôtel de Ville,

Je vous remercie m'avoir offert une place dans vos équipes pendant ces années, je vous suis reconnaissante pour vos conseils et la confiance que vous m'avez fait.

ABRÉVIATIONS

AMH : Anti-müllerian hormone

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé

β -HCG : Beta-Human Chorionic Gonadotropins

CFA : compte de follicules antraux

ER: récepteurs aux estrogènes

FDA : Food and Drug Administration

FSH : follicule-stimulating hormone

GnRH : Gonadotropin-releasing hormone

IMS : International Menopause Society

IU : infections urinaires

IUE : Incontinence urinaire d'effort

IUU : incontinence urinaire par urgenturie

LH : Luteinizing hormone

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SGUM : Syndrome génito-urinaire de la ménopause

SWAN : the Study of Women's Health Across the Nation

THM: traitement hormonal de la ménopause

VB : vaginose bactérienne

WHI : Women's Health Initiative

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
ABRÉVIATIONS	6
TABLE DES MATIÈRES	7
INTRODUCTION	9
I. LA MENOPAUSE	11
1. L'APPAREIL GENITAL FEMININ	11
A. <i>Rappels anatomiques</i>	11
a. Les ovaires.....	12
b. Les trompes utérines	12
c. L'utérus	13
d. Le vagin	14
e. Les organes génitaux externes ou vulve	15
B. <i>Ovogénèse et folliculogénèse</i>	15
C. <i>Les cycles chez la femme et les hormones sexuelles</i>	18
a. Les hormones sexuelles	18
b. Le cycle ovarien.....	20
c. Le cycle utérin/menstruel	20
D. <i>Contrôle endocrinien</i>	21
a. Pendant la phase folliculaire.....	21
b. Pendant l'ovulation.....	21
c. Pendant la phase lutéale.....	22
2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MENOPAUSE	22
A. <i>Périménopause</i>	23
a. Définition	23
b. Physiopathologie.....	24
A. <i>La ménopause</i>	26
a. Définition	26
b. Physiopathologie.....	26
3. DIAGNOSTIC	27
A. <i>Diagnostic de la périménopause</i>	27
B. <i>Diagnostic de la ménopause "naturelle"</i>	28
II. LES TROUBLES URO-GENITAUX CHEZ LA FEMME MENOPAUSEE.....	29
1. LE SYNDROME GENITO-URINAIRE	29
A. <i>Définition</i>	29
B. <i>Physiopathologie</i>	31
C. <i>Diagnostic</i>	32
2. LES INFECTIONS DE L'APPAREIL UROGENITAL.....	33
A. <i>La flore vaginale</i>	33
a. Définition	33
b. Évolution de la puberté à la ménopause	34
B. <i>La vaginose bactérienne</i>	35
a. Définition	35
b. Les facteurs de risque	35
c. Le diagnostic	36
C. <i>Les cystites</i>	37
a. Définition	37
b. Facteurs de risque chez les femmes ménopausées.....	37
c. Les incontinences urinaires.....	39
3. ÉVOLUTION DE LA SEXUALITE APRES LA MENOPAUSE	40
III. PRISE EN CHARGE DES TROUBLES URO-GENITAUX.....	42
1. LES TRAITEMENTS NON HORMONAUX	43

A.	<i>Le mode de vie</i>	43
B.	<i>Les lubrifiants et hydratants</i>	44
a.	Les hydratants.....	44
b.	Les lubrifiants.....	45
2.	LES TRAITEMENTS HORMONAUX	47
A.	<i>Généralités</i>	47
a.	Définition	47
b.	Instauration et suivi médical.....	48
c.	Les contre-indications.....	49
d.	Les effets indésirables.....	49
B.	<i>Par voie systémique</i>	51
C.	<i>Par voie locale</i>	53
D.	<i>Cas particulier : Ospémifène</i>	54
3.	LES THERAPIES ALTERNATIVES.....	55
A.	<i>La phytothérapie</i>	55
a.	Dans le traitement du Syndrome génito-urinaire.....	56
b.	Dans le traitement de l'infection urinaire.....	57
B.	<i>Les probiotiques</i>	58
C.	<i>Les méthodes physiques</i>	59
4.	LES NOUVEAUX TRAITEMENTS.....	60
5.	LA PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE.....	61
	CONCLUSION	62
	BIBLIOGRAPHIE	63

Introduction

La ménopause est un phénomène physiologique, survenant aux alentours de 51 ans en moyenne. Elle est accompagnée par le vieillissement urogénital, processus naturel touchant toutes les femmes dans la période post-ménopausée et cela est notamment due à la chute d'hormones (estrogènes et progestérone) en lien avec l'arrêt de la fonction ovarienne. (1,2)

Au cours de la vie d'une femme, l'épithélium vaginal subit des changements en réponse au taux circulant d'estrogène. Pendant la période reproductive, de la puberté à la ménopause, l'épithélium vaginal s'épaissit et est rugueux, la production de glycogène augmente grâce à la stimulation estrogénique. Ce glycogène est métabolisé par les *Lactobacilles* de Döderlein en acide lactique induisant l'acidification du pH vaginal autour de 3,5 à 4,5, essentielle à la protection du tractus urogénital contre les infections pathogènes. Après la ménopause, la déplétion estrogénique provoque de nombreuses transformations : une diminution de la prolifération cellulaire, une perte d'élasticité tissulaire et une augmentation du pH vaginal qui prédispose ainsi, à des infections. Ces changements ne concernent pas seulement le tractus génital mais incluent également le tractus urinaire puisqu'ils partagent une origine embryologique commune. (1,3–6)

Ces dernières années, de nombreuses données cliniques se sont accumulées concernant les troubles vaginaux et urinaires. Selon l'International Menopause Society (IMS), près de 40% des femmes ménopausées font face à une atrophie urogénitale qui est caractérisée par une sécheresse vaginale, des irritations, des douleurs, des dyspareunies, des signes d'incontinence urinaire, de nycturie, de dysurie. Cependant, seulement 25% d'entre-elles cherchent à se traiter ou demandent de l'aide à des professionnels de santé. (7,8) De nombreux termes désignent ce phénomène : atrophie vaginale, atrophie vulvovaginale, atrophie urogénitale. En 2014, une nouvelle terminologie est proposée par des sociétés scientifiques américaines (*the North American Menopause Society* et *The International Society for the Study of Women's Sexual Health*) pour décrire cette ensemble complexe de symptômes urogénitaux en rapport avec une hypoestrogénie : c'est le Syndrome génito-urinaire (SGU). Cette terminologie a pour objectif de permettre aux femmes de discuter plus facilement de

ces signes à leurs professionnels de santé. D'autant plus que le déficit en estrogènes influence négativement leur vie sexuelle mais aussi la qualité de vie en général. Plus de 40% des femmes ménopausées relatent une lubrification vaginale insuffisante et des infections vaginales fréquentes. (9)

Le syndrome génito-urinaire est un phénomène chronique qui requiert une prise en charge à long-terme jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou gênent le moins possible la patiente. Le but de cette prise en charge sera de restaurer au mieux la physiologie urogénitale et d'améliorer la qualité de vie de ces patientes en soulageant leurs symptômes. Après avoir exclu toutes les autres causes de ces symptômes, le traitement choisi sera basé sur la sévérité des signes. En première intention, les traitements non-hormonaux tels que les lubrifiants et hydratants vaginaux sont proposés à raison d'une utilisation régulière pour les symptômes faibles. Quant à la prescription de traitement hormonal à faible dose par voie systémique ou locale, elle peut être envisagée chez les femmes présentant des signes modérés à sévères. (1,8,10) Il existe également des thérapies alternatives ou de nouvelles technologies qui sont utilisées pour traiter le syndrome génito-urinaire dans cette ère où les femmes cherchent à se soigner « naturellement ».

L'objectif de cette thèse est de renforcer les connaissances des troubles urogénitaux chez les femmes ménopausées et d'apporter des conseils avisés pour que les femmes puissent libérer leur parole autour de ce sujet.

Après avoir effectué un rappel général sur la ménopause, nous évoquerons les troubles urogénitaux et leur prise en charge en pharmacie, et les traitements disponibles pour soulager ces symptômes.

I. La ménopause

La ménopause définit la fin de la période reproductive de la femme. C'est une étape inéluctable caractérisée par la fin du cycle menstruel, c'est-à-dire, l'interruption des règles et de l'ovulation liées à l'arrêt de la production des hormones sexuelles ovariennes. Une femme est ménopausée lorsqu'elle n'a pas eu de règles pendant 12 mois consécutifs, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (11) Elle survient, en général entre 45 et 55 ans, avec une moyenne autour de 51 ans et concerne 430 000 nouvelles patientes chaque année, en France. (2)

1. L'appareil génital féminin

A. Rappels anatomiques

L'appareil génital féminin est composé de deux parties : d'un côté, nous avons les ovaires et de l'autre, nous avons le tractus génital constitué par les trompes utérines, l'utérus, le vagin et les organes génitaux externes. Cet appareil génital féminin possède de nombreuses fonctions : la production des ovocytes et d'hormones sexuelles, le transit des spermatozoïdes, la fécondation, la nidation et la grossesse.

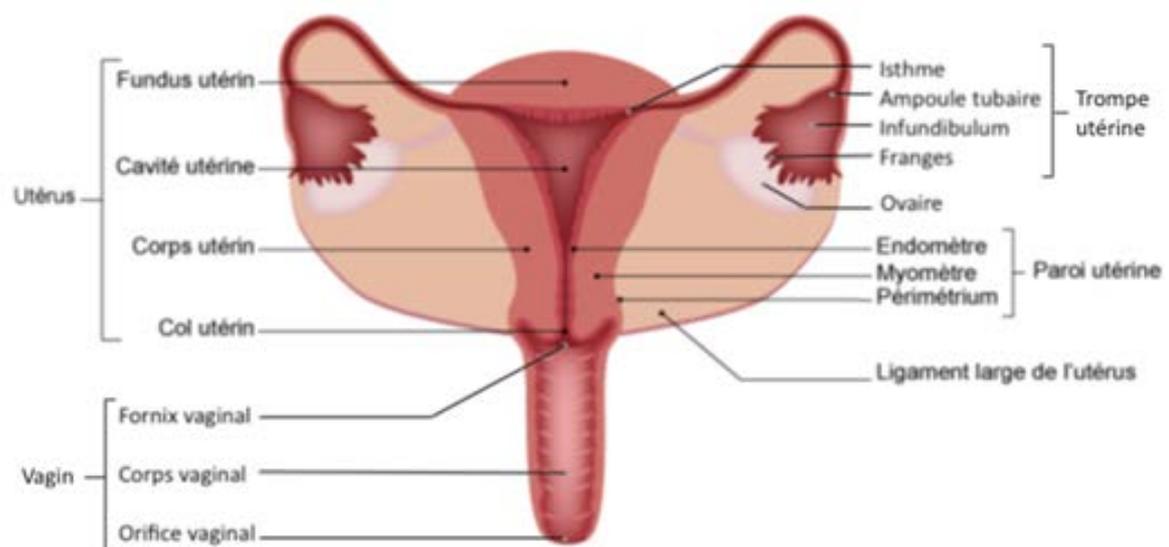


Figure 1 : *Organes génitaux internes chez la femme* (12)

a. Les ovaires

Les ovaires sont les gonades féminines qui sont situées à l'intérieur de la cavité pelvienne, de part et d'autre de l'utérus. Un ovaire est constitué en périphérie, d'un cortex contenant les follicules ovariens à différents stades de maturation ; en profondeur, d'une médulla renfermant les vaisseaux sanguins et les nerfs. Avant la puberté, l'ovaire présente une surface lisse et grisâtre. Cette surface est ponctuée de cicatrices au moment des ovulations successives au cours de la vie reproductive de la femme et son volume augmente au fur et à mesure pour décroître après la ménopause. Sa teinte devient brunâtre, et présente un aspect crevassé. (13)

Les ovaires possèdent des fonctions exocrines par la production des gamètes femelles participant ainsi à une éventuelle reproduction, mais aussi des fonctions endocrines par la production des hormones sexuelles féminines telles que les œstrogènes et la progestérone. Cette double fonction s'exerce au sein d'une même unité morphologique, le follicule ovarien, et se caractérise par son évolution cyclique entre la puberté et la ménopause.

b. Les trompes utérines

Les trompes utérines, aussi appelées trompes de Fallope, relient les ovaires à l'utérus. Une trompe est formée de 3 zones distinctes, ayant des rôles propres. On trouve tout d'abord, le pavillon (ou *infundibulum*) formant un entonnoir autour de l'ovaire, il est constitué de franges ciliées qui créent un courant facilitant la capture du gamète femelle émis par l'ovaire lors de l'ovulation. Ensuite, se trouve l'ampoule qui est la partie dilatée de la trompe de Fallope, c'est le lieu où se déroule la fécondation. Enfin, on retrouve l'isthme qui est la partie étroite de la trompe par où transitent les spermatozoïdes de l'utérus vers l'ampoule. Si fécondation a lieu, l'œuf fécondé progresse le long de la trompe dans le sens inverse, de l'ampoule vers l'utérus. (4,14)

c. L'utérus

L'utérus est situé entre la vessie et le rectum. C'est un organe musculaire à paroi épaisse, creux et extensible. Il se divise en 3 parties : le fundus, le corps et le col. Le fundus est une région musculaire épaisse au-dessus du corps de l'utérus. Le corps de l'utérus, en forme de triangle inversé, est la partie la plus volumineuse recevant les deux trompes. Il a pour rôle d'accueillir l'embryon lors de la gestation. Le col est la partie la plus étroite de l'utérus, s'ouvrant vers le vagin. (4)

Le corps de l'utérus est constitué d'une paroi musculaire en externe, appelée myomètre, et est formé de cellules musculaires lisses, dont les contractions interviennent lors de l'accouchement. Il est aussi constitué d'une paroi muqueuse en interne, appelée endomètre, qui permet l'implantation de l'embryon en cas de fécondation. L'endomètre est formé de 2 couches. D'une part, une couche fonctionnelle, en regard de la lumière utérine, subit des modifications cycliques : elle s'épaissit en vue d'une potentielle grossesse, ou se désagrège et est éliminée lors des menstruations, s'il n'y a pas eu de fécondation. Une deuxième couche plus fine est la couche basale qui permet de régénérer une nouvelle couche fonctionnelle. (4)

Le col de l'utérus est formé par une paroi de glandes sécrétrices, appelées cryptes, qui sécrètent la glaire cervicale. Cette glaire cervicale permet de filtrer le passage des spermatozoïdes. En début de cycle, la glaire cervicale forme un réseau de fibrilles denses pour empêcher les spermatozoïdes de rentrer dans la cavité utérine. En milieu de cycle, on a une évolution du mucus produit par ces glandes : le réseau fibrillaire étant plus lâche et la glaire cervicale est plus filante facilitant le passage des spermatozoïdes. En fin de cycle, la glaire retrouve un caractère plus visqueux. (15)

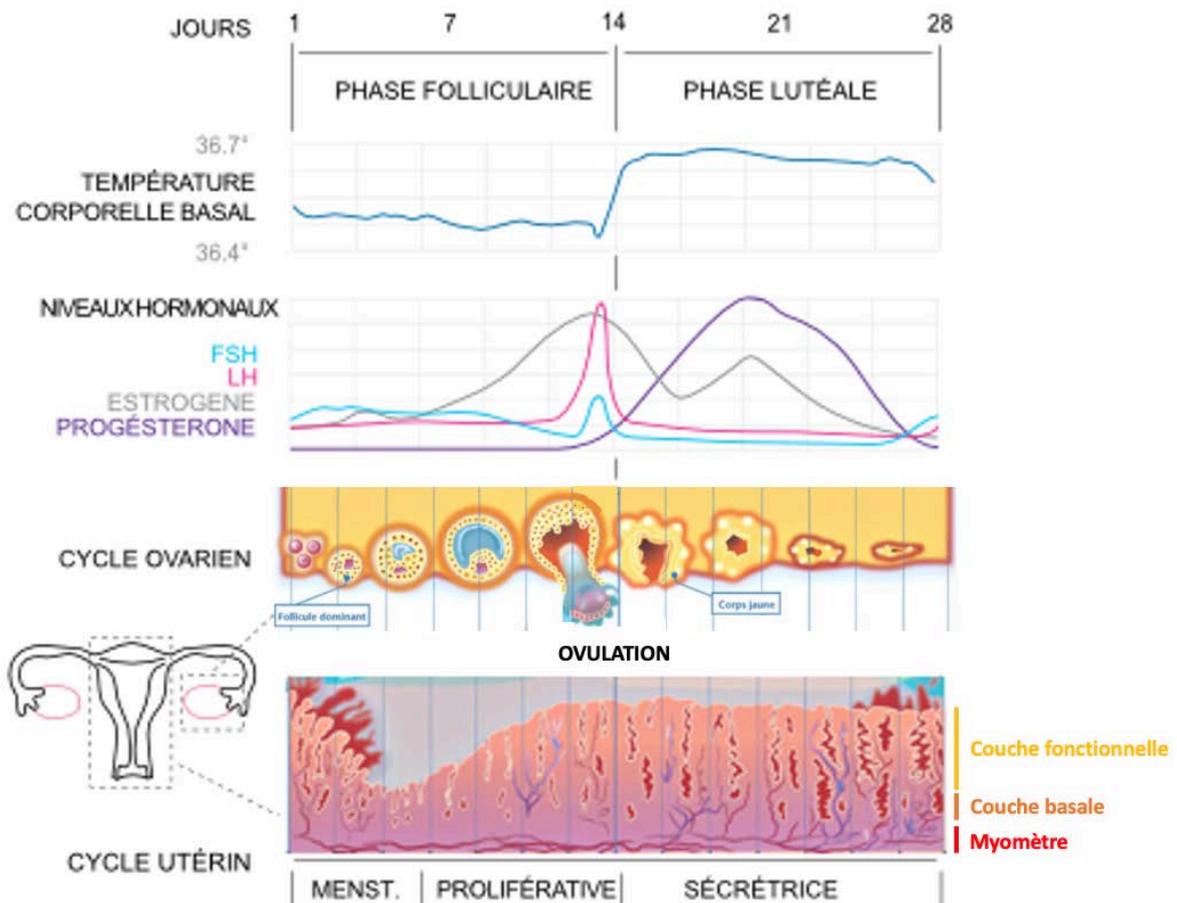


Figure 2 : Les cycles ovarien, utérin et menstruel. (15)

d. Le vagin

Le vagin se situe entre le col utérin et l'orifice vaginal sur le plan frontal, et il est situé en postérieur de l'urètre et en antérieur de l'anus sur le plan transversal. C'est l'organe de copulation, recevant le pénis lors de rapports sexuels. Il permet aussi l'écoulement des pertes lors des menstruations. Le vagin est doté d'une grande compliance permettant lors de l'accouchement, le passage du nouveau-né. (4)

Habituellement, les parois du vagin sont lubrifiées et le pH est compris entre 3,5 et 4,5. Ce pH vaginal empêche la croissance de bactéries par son action bactériostatique et est maintenu par la stimulation d'hormones telles que les œstrogènes et une flore vaginale normale. Les œstrogènes stimulent la croissance des cellules de la muqueuse vaginale qui vont sécréter du glycogène. Ce glycogène sera métabolisé en acide lactique par les *Lactobacillus*,

une espèce bactérienne naturellement présente dans le vagin, induisant l'acidification du fluide vaginal, essentielle pour la protection du vagin vis-à-vis agents pathogènes. (4-6)

e. *Les organes génitaux externes ou vulve*

La vulve est constituée par les grandes lèvres dans la partie la plus externe, qui couvrent les petites lèvres à l'intérieur. Ces petites lèvres se rejoignent, d'une part, sur la face antérieure, pour former le prépuce qui recouvre le clitoris, et d'autre part, sur la face postérieure pour former les glandes vulvo-vaginales (*glandes de Bartholin*) sécrétant un mucus, qui va permettre de lubrifier cette zone génitale favorisant les rapports sexuels. (4) De plus, on trouve deux orifices : l'orifice urétral sur la face antérieure, et l'orifice vaginal en arrière. Il faut noter que l'urètre chez la femme est plus court que l'homme, expliquant que les femmes sont plus sujettes aux infections urinaires. (3-4 cm versus 20 cm)

B. Ovogénèse et folliculogénèse

L'ovogénèse et la folliculogénèse sont deux processus évolutifs associés, et superposés.

L'ovogénèse est un processus de transformation qui consiste à la formation de gamètes au sein des ovaires. L'ovogénèse est un processus très long commençant avant la naissance et se terminant durant la période entre la puberté et la ménopause. Une cellule germinale souche, appelée ovogonie, présente durant la vie foétale, subit des divisions par mitoses puis évoluera vers l'ovocyte I qui subira les méioses, mais aussi des transformations cellulaires pour aboutir à la formation d'un ovocyte. A partir de la puberté, l'ovogénèse selon un processus cyclique contribuera à la production d'un gamète femelle tous les 28 jours en moyenne, par un des deux ovaires de la femme. Au cours d'une vie, la femme produit en moyenne 400 gamètes à maturation complète (16,17), le rendement est ainsi très faible par rapport à l'homme (plusieurs centaines de millions par jour)

La folliculogénèse est un processus de maturation du stade follicule primordial vers un stade follicule mûr qui se déroule au sein du cortex de l'ovaire. (16,18) Ce processus est limité

à la vie reproductive de la femme, entre la puberté et la ménopause et il est régulé par l'action de gonadotrophines (FSH et LH) sécrétées par l'hypophyse antérieure et les hormones sexuelles stéroïdes produites par l'ovaire. Le follicule présent dans le cortex de l'ovaire, représente l'ensemble formé par une cellule germinale, l'ovocyte entouré de cellules somatiques, les cellules folliculaires (*granulosa*) qui ont un rôle nutritif pour ce dernier et régule sa croissance et sa maturation. Le rendement des follicules est très faible : au cours de la vie fœtale, on trouve 2 à $4 \cdot 10^6$ follicules primordiaux, mais seulement 400 en moyenne deviennent des follicules mûrs. (16,17) Des milliers de follicules avant la puberté n'arrivent jamais à terme et dégènèrent, on parle d'atrésie. Cette atrésie folliculaire peut arriver à n'importe quel stade du développement folliculaire, aussi bien pendant la vie fœtale, l'enfance et la vie reproductive de la femme.

Durant la période pré-natale, les ovogonies sont des cellules diploïdes. Elles subissent des mitoses pendant la vie fœtale leur permettant de se multiplier jusqu'à atteindre un stock définitif et limité d'ovocytes I. Ces ovocytes I vont entamer le début de méiose. La plupart des ovocytes meurent avant la naissance. Les ovocytes qui ont échappé à la mort, vont s'arrêter au stade Prophase de la première division de la méiose (Prophase I), contenu chacun dans un follicule primordial. Ce blocage va perdurer au moins jusqu'à la puberté et au plus jusqu'à la ménopause (**Figure 3** (17)). A la naissance, on a 2 à $4 \cdot 10^6$ follicules primordiaux. (18)

A partir de la puberté, un petit nombre de follicules primordiaux contenant les ovocytes I vont être activés et vont poursuivre leur folliculogénèse. Tous les mois, au moment de l'ovulation, un seul ovocyte I dans un follicule mûr va terminer sa première méiose. Cette division est asymétrique, aboutissant à la formation d'un premier globule polaire qui va dégénérer, d'une part, et d'un ovocyte II contenant 23 chromosomes à 2 chromatides, d'autre part. Cet ovocyte II entame la méiose II jusqu'au stade métaphase II. Il constitue le gamète femelle qui sera expulsé par l'ovaire lors de l'ovulation, chaque mois. (18)

En cas de fécondation, l'ovocyte II va terminer sa deuxième division méiotique qui va former 2 cellules filles : un deuxième globule polaire qui va dégénérer et un ovule contenant n chromosomes simple maternel et n chromosomes simple du spermatozoïde paternel, formant ainsi un zygote. (**Figure 3** (17))

En parallèle à l'ovogénèse, sur le plan de la folliculogénèse, les follicules changent d'aspect, acquièrent des caractéristiques. Tout d'abord, le follicule primordial est constitué par l'ovocyte I entouré d'une couche de cellules folliculaires aplaties. Le follicule primaire est constitué par l'ovocyte I plus gros et au moins une couche complète de cellules folliculaires cubiques (cellules de la granulosa). Le follicule secondaire, appelé *pré-antral* est constitué par l'ovocyte I entouré de plusieurs couches de cellules folliculaires, qui sont elles-mêmes entourées par les cellules de la thèque. Ce follicule va se creuser d'une cavité, appelée l'antrum, adjacent à l'ovocyte I. Ce follicule est entouré par une thèque interne endocrine et une thèque externe contractile. Le dernier stade est le follicule mûr ou *follicule de De Graaf*, formé par un grand antrum et l'ovocyte II et fait sailli sur la face externe de l'ovaire. (18,19)

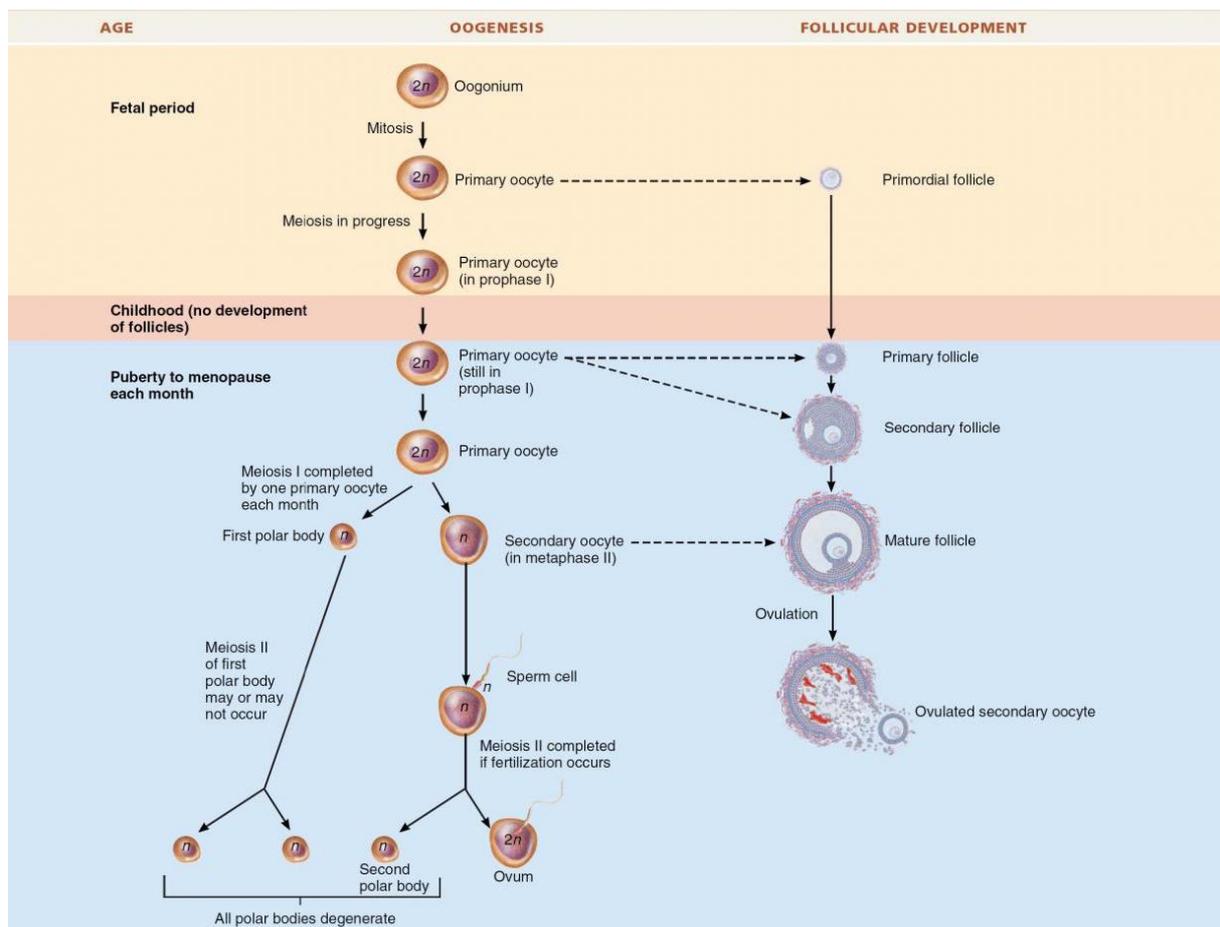


Figure 3 : Ovogénèse et folliculogénèse (17)

C. Les cycles chez la femme et les hormones sexuelles

Au cours de leur vie reproductive, les femmes subissent des changements cycliques au niveau de l'ovaire et de l'utérus. Chaque cycle se déroule environ une fois par mois et implique l'ovogénèse et la préparation de l'utérus à recevoir un œuf fécondé. Les hormones sécrétées par l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure et les ovaires coordonnent ces événements.

Le cycle ovarien est l'ensemble des événements qui se déroule pendant et après la maturation de l'ovocyte dans l'ovaire. Le cycle menstruel (ou utérin) représente une succession de changements de l'endomètre de l'utérus pour préparer la venue d'un œuf fécondé qui se développera jusqu'à la naissance. Si la fécondation n'a pas lieu, la diminution des hormones ovariennes entraîne la destruction de la couche fonctionnelle de l'endothélium : ce sont les menstruations (les règles). (18)

a. Les hormones sexuelles

La *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) ou *gonadolibérine* est sécrétée par l'hypothalamus et contrôle les cycles ovarien et utérin. Elle stimule la sécrétion de gonadotrophines, la *follicule-stimulating hormone* (FSH) ou hormone folliculo-stimulante et la *luteinizing hormone* (LH) ou hormone lutéinisante, au niveau de l'hypophyse antérieure. D'une part, la FSH enclenche la croissance folliculaire ; d'autre part, la LH stimule le développement ultérieur des follicules ovariens. De plus, la FSH et la LH stimulent toutes deux la sécrétion d'œstrogènes par les follicules ovariens. Chez la femme, trois types d'œstrogènes prédominent de manière significative : β -estradiol, estrone et estriol. (17,20)

Sous l'influence de la FSH, les follicules primaires évoluent en follicules secondaires. Le follicule ovarien à partir du stade secondaire est composé des trois types de cellules : cellules de la granulosa, cellules de la thèque et l'ovocyte. Les cellules de la thèque sont stimulées par la LH pour produire les androgènes (androstènedione et testostérone) alors que les cellules de la granulosa sont stimulées par la FSH pour synthétiser *l'aromatase*, servant à la métabolisation des androgènes en œstrogènes. (17,20)

Au cours de la puberté, ces œstrogènes sont responsables de l'apparition des caractères sexuels secondaires (développement de la pilosité, des seins, des hanches), de la croissance osseuse et l'accentuation des caractères sexuels primaires. Au cours de la vie reproductrice, ils sont responsables de l'activité sexuelle, des propriétés de l'utérus et de la glaire cervicale, et du développement des seins au cours de la gestation. (17,18)

Pendant la phase folliculaire, les œstrogènes sont sécrétés par les follicules antraux en développement et atteignent un taux maximal vers J12 correspondant au moment où le follicule mûr est à son développement maximal. Puis, le taux d'œstrogènes diminue car le follicule mûr se dissocie lors de l'ovulation et perd son activité endocrine. Après l'ovulation, le follicule résiduel devient le corps jaune qui est responsable, pendant la phase lutéale, de la production de progestérone et d'œstrogènes (en plus faible quantité). Les taux de progestérone et d'œstrogènes suivent l'évolution du corps jaune cyclique, ils augmentent puis diminuent car le corps jaune régresse. (**Figure 2 (15)**)

La progestérone est produite par le corps jaune, stimulé par la LH. Au cours de la phase lutéale, elle détermine les propriétés de l'utérus avec un endomètre sécrétoire, une glaire cervicale visqueuse et s'oppose aux contractions du myomètre. Au cours de la gestation, elle permet le développement des seins et le maintien de la gestation. (18)

Pendant la phase folliculaire, le taux de progestérone est très bas. C'est lors de la phase lutéale que la progestérone est sécrétée par les cellules lutéales du corps jaune cyclique de manière importante, puis on observe une décroissance du taux de progestérone dû à la régression du corps jaune. En cas de gestation, le taux de progestérone continue à croître car le corps jaune est maintenu grâce à l'action de l'hormone gonadotrope chorionique (β -HCG) et devient le corps jaune gestatif. (**Figure 2 (15)**)

Le cycle ovarien détermine alors le cycle des hormones ovariennes, qui lui impactera sur le cycle utérin. Les hormones ovariennes agissent sur différents organes cibles tels que l'utérus, le vagin et les seins, sur lesquels elles induisent un fonctionnement cyclique calqué sur le fonctionnement cyclique de l'ovaire.

b. Le cycle ovarien

A partir de la puberté, la femme subit un cycle mensuel régulier, qui est sous le contrôle de l'hypothalamus. Il s'agit du cycle ovarien qui dure environ 28 jours et est formé par deux phases : la phase folliculaire et la phase lutéale qui sont séparées par l'étape d'ovulation.

La phase folliculaire dure environ 14 jours, allant du premier jour de cycle jusqu'à J13-J14. Pendant cette phase, on a une croissance rapide de follicules secondaires et tertiaires pour aller jusqu'au stade de follicule mûr. Cependant, un seul follicule mûr parviendra à terme, en fin de phase folliculaire.

A J14, on trouve l'ovulation qui est l'expulsion de l'ovocyte II du follicule mûr hors de l'ovaire.

La phase lutéale dure environ 14 jours, allant de J15 à J28. Le follicule rompu se transforme en corps jaune cyclique qui sera actif pendant 10 jours. Les cellules folliculaires et les cellules de la thèque interne deviennent des cellules lutéales sécrétant la progestérone majoritairement et un peu d'œstrogènes. En l'absence de fécondation, ce corps jaune va dégénérer. (19)

c. Le cycle utérin/menstruel

Le cycle menstruel correspond au cycle de l'endomètre de l'utérus. A partir de la puberté, chaque mois, l'endomètre subit des modifications cycliques en réponse à l'action des différentes hormones ovariennes.

La première phase est caractérisée par les menstruations (règles), correspondant à la desquamation de la couche fonctionnelle de l'endomètre composée de cellules et de vaisseaux sanguins. Cette phase a lieu entre J0-J5. Ceci est la conséquence de la chute des taux d'œstrogènes et de progestérone.

La deuxième phase est la phase proliférative qui est caractérisée par une reconstruction de la couche fonctionnelle de l'endomètre. On observe alors une augmentation des cellules et de la vascularisation et la formation de glande utérine. Cette phase a lieu entre J5-J14, c'est-à-dire de la fin des règles jusqu'à l'ovulation. Ceci est la conséquence de l'augmentation de la concentration sanguine en œstrogènes, produites par le follicule.

La troisième phase est la phase sécrétoire où on observe un développement important des vaisseaux sanguins créant un endomètre très vascularisé, un développement des glandes utérines qui vont sécréter un liquide nutritif pour l'éventuel embryon. Cette phase se passe entre J15-J28, de l'ovulation jusqu'à la fin de la phase lutéale. Ceci est la conséquence de l'augmentation de la progestérone lutéale. Ainsi, en cas de fécondation, l'embryon peut se fixer sur cet endomètre très vascularisé, enrichi en cellules et en glandes utérines sécréteurs. Mais en cas de cycle sans fécondation, le corps jaune va régresser et entraîner une chute des hormones ovariennes entraînant alors un nouveau cycle utérin avec l'apparition des menstruations. (**Figure 2 (15)**)

D. Contrôle endocrinien

a. Pendant la phase folliculaire

Pendant la phase folliculaire, les hormones FSH et LH sont sécrétées par l'adénohypophyse de façon modérée, sous l'effet de la GnRH. Ces hormones hypophysaires, notamment la FSH, stimulent la croissance et la maturation terminale des follicules aboutissant au stade de follicule mûr. La concentration modeste de ces hormones est due à un rétrocontrôle négatif des hormones ovariennes, en particulier des estrogènes, sur la sécrétion de GnRH et la sécrétion de LH et FSH. (**Figure 2 (15)**)

b. Pendant l'ovulation

En fin de phase folliculaire, l'élévation des œstrogènes atteint un pic qui signale à l'adénohypophyse que le follicule est arrivé à terme. Cette concentration en œstrogènes entraîne un rétrocontrôle positif sur la libération de FSH et LH. On observe alors une

augmentation de la sécrétion de LH et FSH au moment de l'ovulation, notamment un pic important de LH. Ce dernier déclenche la reprise de la méiose pour l'ovocyte I et l'ovulation avec expulsion d'un ovocyte II bloqué en métaphase II puis la transformation du follicule rompu en corps jaune. (**Figure 2 (15)**)

c. Pendant la phase lutéale

Pendant la phase lutéale, les concentrations de LH et de FSH sont relativement faibles mais suffisantes pour assurer le développement, la maturation du corps jaune, qui va sécréter des taux croissants de progestérone (et d'œstrogènes en plus petite quantité). Cette concentration d'hormones ovariennes entraîne un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH et FSH en maintenant basse la sécrétion de GnRH. Ces hormones freinent ainsi la sécrétion de gonadotrophines empêchant tout développement folliculaire complet et toute libération d'ovocyte pendant la phase lutéale.

En l'absence de fécondation, la régression du corps jaune en fin de phase lutéale entraîne la chute de la sécrétion des hormones ovariennes. Cette faible concentration prive l'endomètre de son soutien hormonal, entraînant l'apparition des menstruations. On observera également, une levée modérée du rétrocontrôle négatif des hormones ovariennes sur la sécrétion de LH et FSH, aboutissant ainsi au démarrage d'une nouvelle phase folliculaire. (**Figure 2 (15)**)

On peut alors insister sur le fait que les hormones gonadotrophines contrôlent directement le cycle ovarien et la production d'œstrogènes et de progestérone par le follicule et le corps jaune. Ces hormones ovariennes contrôlent à leur tour le cycle de l'endomètre utérin.

2. Physiopathologie de la ménopause

Les aspects physiologiques et cliniques de la ménopause ne sont pas encore très clairs, mais un groupe de travail constitué d'experts (*Reproductive Aging Workshop*) a initialement

publié en 2001 (version révisée en 2011) un modèle représentant les différents stades de la vie des femmes particulièrement axée sur la période de transition ménopausique. (21,22)

Ces différents stades sont définis par les cycles menstruels, les facteurs endocrines (FSH, *Antimullerian hormone* AMH), la fertilité, les signes cliniques perçus chez les femmes, les changements anatomiques de l'utérus et des ovaires et le compte de follicules antraux (CFA). Ainsi, on dénombre 10 stades retraçant la vie reproductive des femmes.

	A					B				
Stades	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminologie	Vie reproductive					Transition ménopausique		Postménopause		
	Précoce	Acmé	Tardive		Débutante Tardive		Débutante		Tardive	
						PÉRIMÉNOPAUSE				
Durée	Variable				Variable	1-3 ans	1 an	3-6 ans	Reste de la vie	
Critère principal (cycle menstruel)										
Cycle menstruel	Régulier (variable)	Régulier	Régulier	Changement discret	Variable Règles > 7 jours Irréguiliers	Irrégulier Cycles > 60 jours	Aménorrhée définitive			
Critères complémentaires (Biologie, échographie)										
FSH AMH Inhibine B			Basse Basse	Variable Basse Basse	↑ variable Basse Basse	↑ > 25 Basse Basse	↑ ↑ Variable Basse Basse	↑ ↑ ↑ Très bas Très bas		
CFA			Faible	Faible	Faible	Faible	Très faible		Très faible	
Caractéristiques cliniques										
Symptômes						Symptômes vasomoteurs possibles	Symptômes vasomoteurs Très probables		Atrophie urogénitale	
Âge moyen (rang)						46 ans (34-54)	51 ans (40-60)			

Figure 4 : Les différents stades de la période de transition ménopausique (21-23)

A. Pérимéнопause

a. Définition

La pérимéнопause, selon l'OMS, correspond à la période pendant laquelle apparaissent des signes cliniques et/ou biologiques annonçant l'approche de la ménopause et au moins, l'année qui suit les dernières règles. L'âge moyen d'entrée en pérимéнопause est de 47,5 ans. (11,21,24)

C'est une période charnière, une période de transition chez la femme où des altérations des fonctions exocrine et endocrine ovariennes s'opèrent et sont responsables de bouleversements hormonaux entraînant l'apparition de symptômes très variables pouvant incommoder sa vie.

b. Physiopathologie

Dans la **figure 4**, la transition ménopausique précoce (Stade -2) est marquée par une grande variabilité de la durée des cycles menstruels avec une différence de plus ou moins 7 jours. De plus, ce stade est défini par des taux élevés et variables de FSH et des taux faibles d'AMH et de CFA. L'élévation du taux de FSH est le premier critère mesurable du vieillissement reproductif. Quant à la transition ménopausique tardive (Stade -1), elle est caractérisée par des cycles menstruels irréguliers avec des périodes d'aménorrhées de 60 jours ou plus, des fluctuations des taux hormonaux, et une plus grande prévalence d'anovulation. Le taux de FSH est élevé, parallèlement au taux d'estradiol. Ce stade dure en moyenne 1 à 3 ans et est suivi par le Stade +1a qui marque la fin de la période de 12 mois d'aménorrhée.

Certaines femmes commencent à ressentir plusieurs symptômes au cours de cette phase de transition ménopausique tels que les bouffées de chaleurs, les insomnies, une sensibilité de la poitrine, la dépression et des troubles urogénitaux. L'apparition et l'intensité de ces symptômes diffèrent d'une femme à l'autre rendant la quantification difficile. (21)

En pratique clinique, la périménopause se divise en trois phases successives où s'arrête progressivement la fonction exocrine de l'ovaire, avec raréfaction des ovulations précédant leur disparition totale, tandis que persiste de façon incomplète et dissociée sa fonction endocrine. Les femmes de plus de 45 ans ont des cycles menstruels irréguliers quand il n'y a plus qu'une centaine de follicules primordiaux par ovaire, en moyenne. (23,25)

Premièrement, on a la phase folliculaire courte. Cette phase est caractérisée par un raccourcissement de la durée des cycles (< 25 jours), avec une phase folliculaire plus courte, et une ovulation précoce, alors que la phase lutéale reste encore de durée normale. On observe une diminution des sécrétions d'inhibine B et d'AMH, tandis que le taux de FSH

augmente. (25) L'inhibine B qui joue un rôle clé dans la régulation de la sécrétion de la FSH, diminue au début de la transition ménopausique et semble être un marqueur endocrinien significatif de l'apparition de cette irrégularité des cycles. De plus, cette transition ménopausique qui est marquée par une diminution du nombre de folliculaires primordiaux, a pour conséquence une diminution des taux d'AMH. (26) Malgré cette faible quantité de follicules, les cycles ovulatoires sont observables tout au long de cette phase, impliquant un besoin de contraception continue si la grossesse n'est pas souhaitée.

Deuxièmement, on a la phase de corps jaune inadéquat. Cette phase résulte d'une raréfaction des follicules, de leur mauvaise qualité et de l'inefficacité croissante de la FSH à les faire parvenir à une maturation folliculaire normale. La durée des cycles est ainsi affectée, elle devient aléatoire, combinant des phases folliculaires prolongées et des phases lutéales courtes (10-12 jours). Les ovulations arrivent tardivement et de qualité médiocre, entraînant la formation d'un corps jaune tout aussi médiocre et la concentration de progestérone diminuée (corps jaune inadéquat). On retrouve une accentuation de l'élévation du taux de FSH, qui hyperstimule la production d'œstrogènes. Ce déséquilibre estroprogestatif peut alors causer l'apparition de signes d'hyperestrogénie tels que les mastodynies (tension douloureuse des seins traduisant l'œdème tissulaire), des hyperplasies endométriales, des fibromyomes utérins, pouvant être invalidants. (26) Malgré la raréfaction de follicules de bonne qualité, il peut persister une ovulation suffisamment adéquate pour aboutir à une grossesse, une contraception efficace doit être considérée.

Troisièmement, on retrouve la phase d'anovulation qui se traduit par des cycles irréguliers souvent très longs, avec l'apparition aléatoire d'une maturation folliculaire complète due à une résistance croissante des follicules à la FSH. Les menstruations deviennent de plus en plus rares et cliniquement, le syndrome climatérique peut émerger. Il est accompagné de bouffées de chaleurs, sueurs nocturnes, d'épisodes d'insomnies, sécheresse vaginale...

A. La ménopause
a. *Définition*

La ménopause se définit par l'arrêt définitif de l'activité ovarienne consécutive à l'épuisement du stock folliculaire. L'altération de la fonction exocrine observée au cours de la périménopause a ainsi entraîné la cessation de la fonction endocrine, caractérisée par une chute de la production des estrogènes et de la progestérone. Elle signe également la fin de la période de fertilité. En France, elle survient à l'âge de 51 ans environ. (2). On déclare rétrospectivement la ménopause, après 12 mois d'absence de menstruation, souvent précédés par des cycles plus ou moins longs. (11)

Cette définition est valable pour les ménopauses dites "naturelles". Cependant, chez certaines femmes, elle pourrait survenir précocement ou tardivement propre à la physiologie de chacune, ou bien "artificiellement" à la suite d'une intervention chirurgicale ou liée à l'iatrogénie médicamenteuse par la prise de traitement détruisant définitivement les follicules ovariens, mais aussi la radiothérapie pelvienne. (23)

b. *Physiopathologie*

Il n'existe pas de marqueur endocrinien de la ménopause. Les cycles anovulatoires montrent une augmentation marquée de la FSH avec un faible taux d'estrogènes et d'inhibine B. L'AMH en corrélation avec le nombre de follicules, montre une forte diminution liée à l'âge pour atteindre des niveaux indétectables à la ménopause. (21,25) Chez la femme ménopausée, on observe la perte de la réponse ovarienne aux hormones gonadotrophines, bien que leurs concentrations soient bien plus élevées que celles observées en période d'activité génitale. Les hormones ovariennes ne jouent plus le rôle de rétrocontrôle. (26)

Au-delà de la ménopause, la production d'œstrogènes par les ovaires ne se prolongent pas. Cependant, les niveaux d'œstrogènes chez les femmes ménopausées peuvent être significatifs, principalement en raison de la conversion extra-glandulaire de l'androstènedione et de la testostérone en estrone, qui est l'œstrogène majoritaire chez la femme ménopausée. (17,20) Cette conversion dépend de divers facteurs tels que le poids corporel. En effet, il existe une corrélation entre une conversion plus importante

en œstrogène et un poids corporel élevé. La plupart des tissus ont la capacité d'aromatiser les androgènes, bien que cela ait principalement lieu dans les tissus adipeux. (26,27) La concentration d'estradiol post-ménopause varie de 10 à 20 pg/ml, dont la plupart provient de la conversion périphérique de l'estrone. Avec le temps, le stroma ovarien s'épuise, et malgré les concentrations élevées en FSH et LH, la production d'hormones ovariennes ne se fait plus. (27)

3. Diagnostic

Nous allons voir comment diagnostiquer la ménopause. Cependant, il est bien de noter que les diagnostics se font principalement sur fond clinique et qu'il convient de rechercher l'existence de pathologies (mammaires ou utérines) nécessitant une prise en charge plus spécifique au cours de cette période de la vie.

A. Diagnostic de la périménopause

Son diagnostic est avant tout clinique, caractérisé par l'association d'une altération des cycles menstruels et de signes cliniques d'hyper- puis d'hypo-estrogénie, en prenant compte l'âge de la patiente. En effet, la périménopause est caractérisée par de nombreux changements physiologiques qui peuvent affecter la qualité de vie de la patiente, tels que les irrégularités des cycles menstruels, des fluctuations hormonales souvent accompagnées par des bouffées de chaleur, des troubles du sommeil, des troubles d'humeur et une sécheresse vaginale que nous allons aborder plus tard. (25)

De plus, il existe une grande variabilité interindividuelle quant à sa durée et son expression. Par exemple, les femmes fumeuses débuteraient la périménopause plus tôt que les non-fumeuses et auraient une transition ménopausique plus courte. (24,28) Les dosages hormonaux à visée diagnostique ne se révèlent pas pertinents non plus, dû au fait qu'il existe une grande variabilité des taux hormonaux durant cette période. (25,29)

B. Diagnostic de la ménopause “naturelle”

La ménopause « naturelle » concerne les femmes n’ayant pas subi d’opération génitale et n’ayant pas été traitée par un traitement hormonal. Le diagnostic clinique prévaut ici également : l’absence de menstruations au cours de 12 derniers mois chez une femme âgée d’une cinquantaine d’années environ suffit à poser le diagnostic (11) ; d’autant plus, si la patiente présente des symptômes du syndrome climatérique. Ce diagnostic peut être conforté par un examen pelvien par l’observation de l’atrophie des muqueuses et l’absence de glaire cervicale.

Plusieurs études (30–32) ont démontré que chez les femmes ne présentant pas de vaginose et ne suivant pas d’oestrogénothérapie, un pH vaginal $> 4,5$ indiquait une ménopause. Les études épidémiologiques qui ont été menées, montrent que la concentration en FSH et le pH vaginal ont une sensibilité similaire pour poser le diagnostic de ménopause chez ces patientes. De plus, la mesure du pH vaginal est un moyen peu onéreux, facile et rapide pour déterminer le statut oestrogénique vaginal. (29)

Lorsqu’il y a un doute pour poser le diagnostic de la ménopause, le médecin peut avoir recours au “test de la progestérone”. Cela consiste à prescrire cette hormone 10 jours par mois pendant trois mois consécutifs. S’il s’agit d’une ménopause, les menstruations ne réapparaissent pas à l’arrêt du traitement progestatif. En effet, l’absence de menstruations à la fin de l’administration du progestatif signe l’arrêt d’une sécrétion d’œstrogène et la disparition d’une muqueuse endométriale réceptive, donc une ménopause installée. Effectivement, comme on l’a vu précédemment, un déficit en progestérone entraîne les menstruations. (26)

Nous allons désormais aborder les désagréments cliniques que les femmes subissent au cours de cette période charnière de leur vie, en se concentrant plus particulièrement sur les troubles uro-génitaux.

II. Les troubles uro-génitaux chez la femme ménopausée

La chute de sécrétion d'œstrogènes par les ovaires lors de la ménopause entraîne de nombreux changements sur le tractus urogénital, qui peuvent varier d'un individu à l'autre. Chez certaines femmes, ces changements peuvent être graduels et à peine perçus et tandis que chez d'autres, ils peuvent être rapides et avoir des conséquences sévères tant sur le plan physique que le plan psychologique. Nous allons ainsi aborder les troubles urinaires et génitaux impactant la qualité de vie de ces femmes ménopausées.

1. Le syndrome génito-urinaire

A. Définition

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) est un nouveau terme apparu en 2014 à Chicago lors d'une concertation entre la *North American Menopause* et l'*International Society for the Study of Women's Health*.

Il remplace le terme de l'atrophie vulvo-vaginale ou l'atrophie uro-génitale. Il s'agit d'une affection chronique et progressive de l'appareil urogénital secondaire à la déplétion des œstrogènes et des autres stéroïdes lors de la ménopause. Au cours de cette réunion, ces deux institutions ont convenu que cette nouvelle terminologie serait moins stigmatisée socialement, permettant aux femmes d'en discuter plus ouvertement et plus aisément auprès de leurs professionnels de santé. (33)

Le SGUM correspond à un ensemble de plusieurs troubles : (**Tableau 1** (1,33))

- Des symptômes vulvo-vaginaux telles que la sécheresse, les irritations et les brûlures
- Des symptômes urinaires tels que l'urgenterie, des infections urinaires à répétitions
- Des symptômes sexuels tels que la dyspareunie, le manque de lubrification

Sphère	Symptômes	Complications
Génital	Douleur ou pesanteur vaginale Sècheresse Irritations/brûlures Sensibilité Prurit vulvaire Baisse de l'élasticité vaginale Douleurs sus-pubiennes Leucorrhées Ecchymoses	Atrophie des lèvres Atrophie et lésions vulvaires Atrophie des glandes de Bartholin Rétraction intravaginale de l'urètre pH vaginal alcalin (5-7) Diminution des sécrétions vaginales et cervicales Prolapsus génital
Urologique	Pollakiurie Urgenturie Ecoulement post-mictionnel Nycturie Incontinence urinaire d'effort ou par urgenturie Dysurie Hématurie Infections urinaires à répétitions	Ischémie du trigone vésical Sténose du méat urinaire Cystocèle et rectocèle Prolapsus urétral Atrophie urétrale Rétraction du méat urétral Prolapsus utérin Polype de l'urètre
Sexuel	Baisse de la libido Baisse de l'excitation Défaut de lubrification Dyspareunie Orgasmes douloureux Douleurs pelviennes Métrorragies ou spotting pendant les rapports	

Tableau 1 : *Symptômes et complications du Syndrome génito-urinaire de la ménopause (1)*

Ce syndrome se manifeste chez 15% des femmes pré-ménopausées (34) et chez 40-54% des femmes post-ménopausées. (7,35) Bien que l'atrophie vaginale surviennent généralement chez les femmes ménopausées, elle peut survenir chez les femmes dès tout âge ayant subi une diminution de la stimulation estrogénique des tissus urogénitaux.

Le SGUM s'accompagne d'une diminution cliniquement significative de la qualité de vie, qui pourrait être comparable à celle des pathologies graves tels que l'arthrose, l'asthme. Une meilleure gestion des symptômes du SUGM est nécessaire pour améliorer son impact sur la qualité de vie de ces femmes. Cependant, seulement moins de 25% d'entre-elles consultent un professionnel de santé pour une prise en charge. (34) Il est essentiel de diagnostiquer le SGUM précocement et de discuter du rôle primordial de l'éducation du patient pour éviter les complications au long terme qui pourraient compromettre la qualité de vie. Cette prise en

charge doit idéalement être adaptée aux antécédents médicaux, aux risques et aux avantages potentiels de l'œstrogénothérapie, ainsi qu'au mode de vie de la patiente.

Certains facteurs de risque de SGUM ont été identifiés. La diminution de la fréquence des rapports sexuels, voire l'abstinence, constitue un des facteurs de risque les plus communs poussant certains auteurs à conseiller l'utilisation régulière d'un vibromasseur en cas d'absence de rapport sexuel. (8,34)

D'autres facteurs de risques existent (1) :

- La ménopause
- Hypo-estrogénie non ménopausique
- Ovariectomie bilatérale
- Tabagisme
- Alcoolisme
- Insuffisance ovarienne prématurée
- Absence d'activité physique
- Absence d'accouchement par voie vaginale

B. Physiopathologie

Le développement de l'appareil génital est précédé par l'existence d'un stade indifférencié quel que soit le sexe jusqu'à la fin de la 7ème semaine. Ce développement se fait en parallèle avec l'évolution de l'appareil urinaire à partir d'ébauches communes tel que le mésoblaste intermédiaire. En effet, le mésoblaste intermédiaire se condense pour former la crête urogénitale qui va constituer la base du système reproductif et du système urinaire. D'une part, le canal paramésonephrotique (*Canal de Muller*) va donner naissance à l'utérus, les trompes de Fallope et les $\frac{3}{4}$ supérieurs du vagin. D'autre part, l'entoblaste du sinus urogénital va donner le $\frac{1}{4}$ inférieur du vagin, l'urètre, vestibule du vagin et les glandes urétrales. (36)

En raison de cette origine embryologique commune, le système urinaire et le système reproductif féminin sont sensibles à l'action des hormones sexuelles. On trouve notamment

des récepteurs aux œstrogènes (ER : ER- α et ER- β) sur la vulve, le vagin et les muscles du plancher pelvien (37–40) ainsi que la muqueuse de l'urètre et de la vessie. (37,39,41) La chute œstrogénique lors de la ménopause entraîne ainsi des effets au niveau vulvovaginal mais aussi urologique.

Après la ménopause, ce nombre de ER diminue drastiquement sans pour autant disparaître complètement. En réponse à des œstrogènes exogènes, ce nombre peut revenir au même niveau qu'à celui de l'état de pré-ménopause. (40)

Il existe une différence d'expression dans les sous-types des ER. L'expression de l'ER- α prédomine au niveau des parois vulvo-vaginales que ce soit chez les femmes pré-ménopausées ou post-ménopausées, alors que l'expression de l'ER- β est détectable seulement au niveau des parois vulvo-vaginales des femmes pré-ménopausées. Le statut hormonal intervient ainsi dans le contrôle de l'expression des sous-types des ER. (38,40)

Les œstrogènes sont des hormones vasoactives. L'activation de ces ER par la liaison de l'œstrogène à son ER conduit à une augmentation des sécrétions vaginales, une prolifération et une vascularisation épithéliale favorable. Cela joue un rôle sur la continence car les œstrogènes agissent sur la pression exercée pour fermer l'urètre. (39)

De plus, les œstrogènes participent également à la production de cellules musculaires lisses et à la synthèse de collagène favorisant ainsi une meilleure élasticité des tissus urogénitaux.

On peut ainsi comprendre qu'une carence en œstrogènes peut conduire à des signes d'inconforts chez la femme ménopausée pouvant se répercuter sur sa qualité de vie.

C. Diagnostic

Le diagnostic du SGUM est avant tout clinique. Le **tableau 1** (1) résume les principaux symptômes et complications du SGUM, mais il est bon de noter qu'un seul symptôme est suffisant pour décrire ce syndrome. (33)

La connaissance des antécédents médicaux, du mode de vie de la patiente et la réalisation d'examens gynécologiques et/ou complémentaires permettent de lui proposer la meilleure prise en charge possible.

Lors d'un examen gynécologique, la muqueuse vaginale atrophiée apparaît pâle et brillante, avec une perte d'élasticité et de vascularisation des tissus entraînant une inflammation, des lésions et des ulcérations. Au niveau des organes génitaux externes, on peut observer une perte de poil pubien, une sècheresse des lèvres, et une dermatose vulvaire. (42,43)

Des examens complémentaires, notamment des tests de diagnostic en laboratoire, peuvent également s'effectuer pour confirmer la présence d'un SUGM tels que le dosage du taux d'estrogènes qui diminue, le pH vaginal qui augmente (souvent $\text{pH} > 5$), et l'examen cytologique d'un frottis indiquant une proportion accrue des cellules parabasales et une diminution des cellules superficielles (1,42)

Le SGUM n'est pas forcément une conséquence inévitable de la ménopause. Un diagnostic et une prise en charge active peuvent prévenir le développement d'une atrophie vulvovaginale et éliminer les symptômes existants. Dans la partie suivante, nous allons aborder plus en détails les infections de l'appareil urogénital de la femme ménopausée.

2. Les infections de l'appareil urogénital

A. La flore vaginale

a. Définition

La flore vaginale, appelée également la flore de *Döderlein* est un élément essentiel pour protéger la sphère intime féminine contre les pathogènes, mais aussi pour préserver le confort des femmes. Elle forme un biofilm protecteur sur la muqueuse vaginale empêchant la prolifération d'agents pathogènes en inhibant leur croissance, leur adhésion ou leur développement. L'insuffisance œstrogénique favorise les infections par le biais de la diminution de l'épaisseur de l'épithélium et de la modification du microbiote

vaginal. Effectivement, les œstrogènes contribuent à la maturation de l'épithélium vaginal par la synthèse et le dépôt de glycogène sur ce dernier. (44,45)

Le microbiote vaginal permet de maintenir l'homéostasie. Un déséquilibre et/ou dysbiose de cette sphère conduisent à des problèmes gynécologiques. La composition du microbiote vaginal à différents stades de vie d'une femme est complexe. Il tient compte de l'âge, des menstruations, du taux d'œstrogènes, mais également du mode de vie de la femme (tabagisme, rapports sexuels, hygiène, le type de contraception...)

b. Évolution de la puberté à la ménopause

À la puberté, les taux d'œstrogènes et de glycogène augmentent considérablement contribuant à la croissance de bactéries, le genre *Lactobacillus* qui est le plus dominant, et à la croissance de l'épithélium et du mucus vaginal (**Figure 5** (7,46,47)) Ces *Lactobacillus* produisent du peroxyde d'hydrogène et de l'acide lactique (par métabolisation du glycogène) qui ont des propriétés antibactériennes, protégeant l'appareil reproducteur contre les infections. (6) En effet, l'acide lactique produit permet le maintien du pH vaginal à environ 4, empêchant la prolifération de pathogènes excepté *Candida albicans*.(48) alors que le peroxyde d'hydrogène inhibe la croissance des germes pathogènes par son activité oxydante (48)

Les taux d'œstrogènes et de glycogène restent élevés tout au long de la vie reproductive de la femme mais chutent à la ménopause entraînant l'amincissement et la diminution du nombre des couches d'épithélium et de mucus. De plus, cette chute du taux d'hormones induit un épuisement des *Lactobacillus*, une élévation du pH vaginal autour de 7 et une augmentation des espèces microbiennes anaérobies entraînant les désagréments vaginaux. (**Figure 5** (5,7,47)) Chez les femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif, on observe une amélioration des symptômes vaginaux, mais aussi une recolonisation du vagin par des *Lactobacilles*. (7)

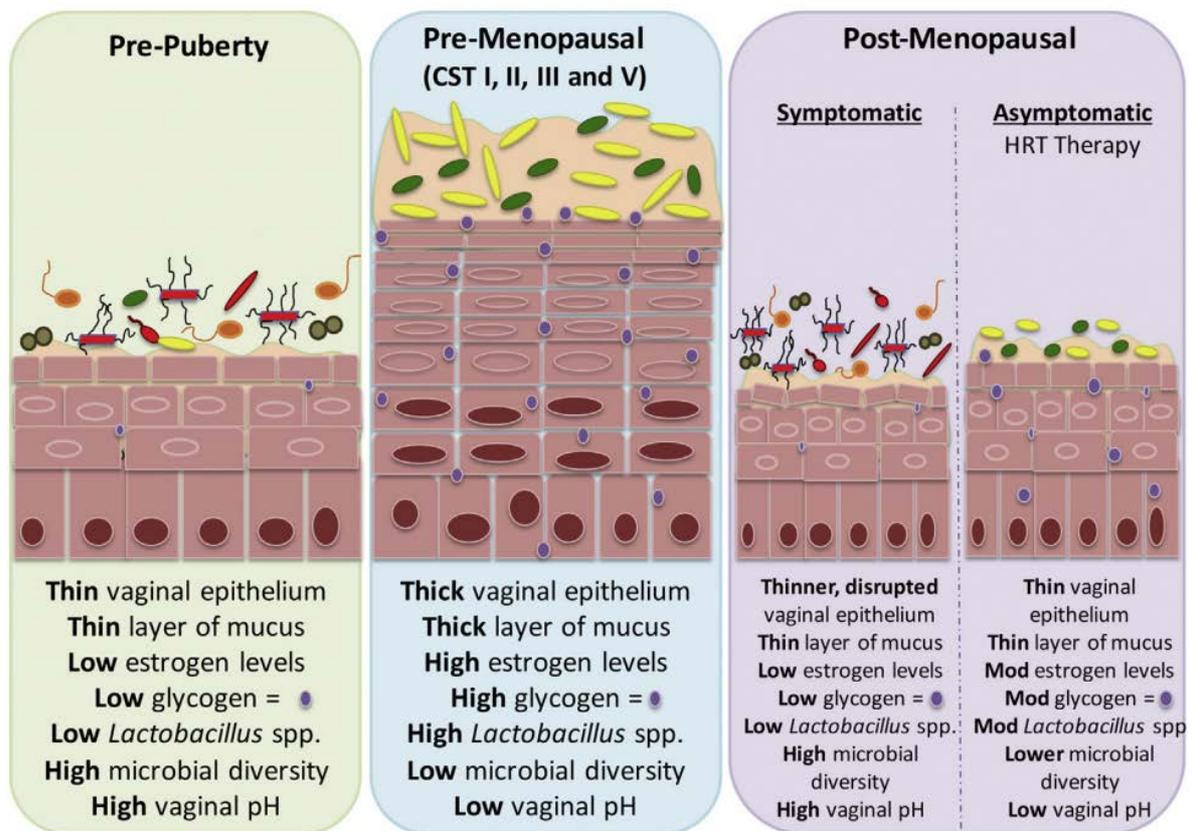


Figure 5 : Évolution du microbiote vaginal de la puberté à la ménopause (7)

B. La vaginose bactérienne

a. Définition

Un désordre du microbiote vaginal par une prolifération d'agents pathogènes peut provoquer un inconfort vaginal. Le plus commun est la vaginose bactérienne (VB) touchant les femmes pré-ménopausées mais aussi celles qui sont ménopausées. La VB est caractérisée par un déséquilibre de la flore vaginale avec un remplacement des *Lactobacilles* par des agents pathogènes anaérobies. Il ne s'agit pas d'une infection sexuellement transmissible. Cependant, de nombreuses complications gynécologiques sont associées à la VB, notamment, le risque d'infection plus élevé par le VIH et autres maladies sexuellement transmissibles. (46)

b. Les facteurs de risque

De nombreux facteurs augmentent le risque de contracter une VB. Parmi eux, on retrouve notamment l'hypoestrogénie. La ménopause est une période favorable au déséquilibre de la flore vaginale et donc à la VB. L'hypoestrogénie limite la synthèse

glycogénique des cellules vaginales et donc l'apport nutritionnel essentiel à la croissance des *Lactobacilles*. (45)

L'hygiène est particulièrement importante également : les douches vaginales avec des savons non adaptés à l'hygiène intime et l'utilisation d'antiseptique induisent un déséquilibre de la flore vaginale (44)

De plus, la sexualité est un facteur à prendre en compte. La VB est plus fréquente chez les femmes actives sexuellement et le risque semble être proportionnel au nombre de partenaires sexuels et à la fréquence des relations sexuelles (44,49) Cela s'explique par la présence de dépôts spermatiques dans le vagin qui modifient le pH cervicovaginal se rapprochant de la neutralité. Toutefois, l'utilisation régulière de préservatifs diminuerait la fréquence de VB. (50)

Enfin, le tabac est un facteur de risque de contracter une VB. La concentration d'œstrogènes circulants chez les femmes fumeuses est inférieure à celle retrouvée chez les non-fumeuses, augmentant le risque de VB chez les femmes fumeuses, sachant que les œstrogènes permettent de garantir l'équilibre de la flore vaginale par la synthèse de glycogène et la production d'acide lactique. (7,47,51)

c. Le diagnostic

Le diagnostic du VB est généralement clinique et se base sur la méthode « d'Amsel », et est fondée sur la présence d'au moins trois des critères suivants : (52,53)

- pH vaginal > 4,5
- Sécrétions vaginales blanchâtre/grisâtres, adhérentes à la paroi vaginale
- Odeur vaginale de "poisson avarié" après mise en contact des pertes vaginales avec quelques gouttes de potasse 10% ("sniff test")
- Présence de "clue-cells" à l'examen microscopique des sécrétions vaginale à l'état frais. Ce sont des cellules de l'exocol tapissées de bacilles de Gram négatif.

Un examen bactériologique peut être effectué pour confirmer le diagnostic. Il s'agit d'établir un score de « Nugent » qui utilise la coloration de Gram pour évaluer la qualité du microbiote vaginal par un simple examen microscopique en étudiant la présence de *Lactobacillus* et de certains germes anaérobies tels que *Gardnerella vaginalis* dans les sécrétions vaginales prélevées. (52)

C. Les cystites

a. Définition

Les infections urinaires (IU), couramment appelées « cystites » sont les infections les plus courantes chez les femmes, touchant près de 50% d'entre elles, au moins une fois dans leur vie. (54) L'incidence augmente énormément dans la population âgée. Il s'agit d'une colonisation bactérienne (par *Escherichia coli* dans 65-90% des cas) du tractus urogénital. Cette bactérie, naturellement présente dans le tube digestif (colon, rectum), pénètre dans l'urètre grâce à sa capacité d'adhésion à l'urothélium et remonte jusqu'à la vessie pour y proliférer.

Les cystites se manifestent cliniquement par un besoin impérieux (urgenterie), une envie fréquente d'uriner (pollakiurie), une brûlure mictionnelle (dysurie), voire la présence de sang dans les urines (hématurie). La cystite aiguë typique se limite à un ou plusieurs signes fonctionnels urinaires sans fièvre chez une femme en bonne santé alors que la pyélonéphrite comporte une fièvre au moins égale à 38,5°C et des douleurs lombaires.

b. Facteurs de risque chez les femmes ménopausées

Les IU sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, en raison de leur urètre plus court (3-4 cm *versus* 20 cm) et de la proximité anatomique de l'anus et la zone génitale. Les bactéries d'origine fécale, dont l'*Escherichia coli*, peuvent ainsi coloniser l'urètre puis la vessie plus aisément.

L'hypoestrogénie lors de la ménopause a des conséquences sur l'appareil urogénital : les muqueuses s'atrophient, s'assèchent et sont plus sensibles. L'urètre, le canal reliant la

vessie au méat urétral est déjà particulièrement court chez les femmes. Désormais plus fragile et relâché, les bactéries peuvent remonter plus aisément pour infecter la vessie. Les IU sont aussi favorisées par l'augmentation du pH vaginal qui contribue à l'altération du microbiote vaginal avec une diminution des *Lactobacillus*, et inversement une augmentation de la prolifération de pathogènes.

La fréquence des infections urinaires augmente avec l'âge, elle touche 6-10% des jeunes filles (55,56) alors qu'une bactériurie apparaît dans au moins 20% des femmes âgées de 65-70 ans et dans 25-50% des femmes âgées de plus de 80 ans. (57,58)

De plus, le risque d'IU est corrélé à l'activité sexuelle puisqu'il est multiplié par 60 dans les 48h suivant le rapport et serait plus élevé chez les femmes ayant des rapports fréquents. (57,59,60) Il est 2 fois plus élevé chez les femmes utilisant fréquemment des spermicides lors de rapports sexuels car l'exposition au spermicide augmente la colonisation péri-urétrale de *Escherichia coli*. (60)

Le statut diabétique de la femme ménopausée est également un facteur de risque. Effectivement, le risque serait 2-4 fois plus élevé chez les femmes diabétiques que chez les femmes non diabétiques. (61) Plus précisément, les femmes diabétiques sous traitement pharmacologique que ce soit des antidiabétiques oraux ou des injections d'insuline, sont plus sujettes aux IU en période post-ménopausique (2,6 et 1,3 fois plus respectivement) que les femmes non-diabétiques et que les femmes diabétiques non traitées (ou femme diabétiques traitées par des modifications hygiéno-diététiques). (62)

Les IU peuvent être la cause de symptômes d'incontinence urinaire (63) et la ménopause elle-même est un facteur de risque de l'incontinence urinaire (64). Ainsi, il n'est pas surprenant que les symptômes urinaires d'urgenterie, de nycturie et d'incontinence soient plus fréquents chez les femmes ménopausées.

c. Les incontinences urinaires

Les symptômes du SGUM sont fréquents chez les femmes ménopausées. Chez les femmes de plus de 61 ans, la moitié d'entre-elles souffrent du SGUM et 29% ont une incontinence urinaire (65). La fréquence de consultations médicales pour l'incontinence est faible, seulement 26% des femmes ménopausées en discutent avec un professionnel de santé. (66)

Il existe plusieurs types d'incontinence urinaire :

- L'incontinence urinaire d'effort (IUE) : qui se manifeste par un effort tels que l'activité physique, la toux ou l'éternuement (67)
- L'incontinence urinaire par urgenturie (IUU) : qui se décrit par des fuites urinaires involontaires, précédées ou accompagnées d'urgences mictionnelles (67)
- L'incontinence urinaire mixte : consiste en l'association en proportion variable d'une IUE et d'une IUU

Les tissus épithéliaux de l'urètre, de la vessie, du trigone ainsi que dans le vagin, les ligaments utéro-sacrés, les muscles élévateurs de l'anus et les muscles pubo-rectaux sont pourvues de récepteurs hormonaux (aux estrogènes et à la progestérone) (41) et l'impact attendu de la carence estrogénique sur ces tissus a été largement étudié. M. G. Sartori et al (68) et G. Legendre et al (69) ont mis en évidence par des études chez les femmes ménopausées :

- Un amincissement des tissus des voies urinaires
- Une diminution de la maturation et de la trophicité des cellules vaginales et urinaires
- Une diminution de la vascularisation de la couche musculaire de la vessie et de l'urètre

Cependant, il est difficile d'établir un lien direct entre la survenue de l'incontinence urinaire et la ménopause. Il est compliqué, d'une part, de dissocier le rôle de l'âge et de la ménopause et, d'autre part, de dissocier le rôle de la ménopause de celui du traitement

hormonal de la ménopause. L'incontinence urinaire chez les femmes ménopausées est plutôt associée à des facteurs mécaniques liés à l'âge et le vieillissement qu'à la transition ménopausique. (70)

La prévalence de l'IUU se montre plus élevée chez la femme ménopausée, alors que celle de l'IUE tendrait à diminuer chez elles. L'œstrogénothérapie par voie locale en topique vaginal améliorerait les symptômes de l'incontinence urinaire et de sécheresse vaginale, contrairement à l'œstrogénothérapie par voie systémique. (71)

3. Evolution de la sexualité après la ménopause

La ménopause est associée à des changements physiologiques et psychologiques influençant sur la sexualité. Plus de 75% des femmes participant à l'étude *The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)* ont déclaré que le sexe avait une importance modérée voire extrême dans leur vie. (72) D'autant plus que, près de 50% des femmes développent des signes et symptômes urogénitaux durant la période ménopausée. Parmi ces femmes, 37% sont poussées à prendre un traitement car la ménopause impacte sur leur vie sexuelle. (73) Cependant, ce pourcentage reste probablement sous-estimé, car seulement une petite partie d'entre-elles en parlent à leur professionnel de santé.

Des récentes publications (74,75) basées sur de nombreuses enquêtes sur les femmes ménopausées avec un SGUM, suggèrent aux professionnels de santé d'être proactifs pour aider les patientes à se confier par rapport aux symptômes du SGUM et ainsi trouver un traitement adéquat. Effectivement, peu de femmes sont conscientes que le SGUM est une affection chronique ayant un impact significatif sur la qualité de vie et sur la santé sexuelle, et qu'il existe des traitements efficaces et sûrs.

L'âge et la baisse des taux d'hormones (œstrogènes et androgènes) ont des effets négatifs significatifs sur le fonctionnement sexuel, le désir, et réactivité sexuelle tels que l'excitation, le plaisir et l'orgasme. (72) L'état d'hypo-œstrogénie chez les femmes ménopausées entraîne de nombreux changements au niveau de l'appareil urogénital. Comme on l'a vu précédemment, elle est responsable d'une sécheresse vulvo-vulvaire et d'une

atrophie engendrant des douleurs lors de la pénétration. La chute des androgènes peut partiellement expliquer certaines baisses de désirs sexuels. Contrairement aux signes vasomoteurs qui s'améliorent au cours du temps, les symptômes liés au SUGM sont chroniques et se résolvent rarement spontanément et progressent souvent s'ils ne sont pas traités.

Les problèmes sexuels après la ménopause peuvent être prise en charge médicalement. Les motifs de consultation seront souvent les suivants :

- Une perte du désir et de la libido
- Une perte de l'excitabilité et de la capacité orgasmique
- Une diminution de l'activité sexuelle
- Des douleurs lors de pénétration (dyspareunies)

Bien que ces symptômes ne mettent pas la femme en danger, ils ont un impact important sur la qualité de vie d'une femme ménopausée altérant l'estime de soi et l'intimité qu'elle partage avec leur partenaire. Effectivement, les désagréments vaginaux impactent négativement sur l'intimité des deux partenaires (58% des femmes, et 78% des hommes) entraînant une perte de libido (64% et 52% respectivement) et des rapports douloureux (64% et 59% respectivement). (76) Ce dysfonctionnement sexuel serait 4 fois plus fréquent chez les femmes ayant un SUGM que les femmes n'en ayant pas. (77)

L'activité sexuelle régulière (rapports sexuels et masturbation) permettrait de diminuer les symptômes du SUGM. (78)

III. Prise en charge des troubles uro-génitaux

Bien que de nombreuses femmes présentent des signes du SGUM, la prévalence des symptômes est d'environ 50%. Beaucoup de celles qui présentent des symptômes ne cherchent pas d'aide. Il existe ainsi, une différence significative entre l'incidence des symptômes et le taux de traitement. (74–76)

L'étude REVIVE (79) a sondé 3046 femmes post-ménopausées avec des signes de SGUM aux États-Unis. Les chercheurs ont constaté que les symptômes les plus fréquents étaient la sécheresse vaginale (55% des participantes), la dyspareunie (44%) et l'irritation (37%). Ces symptômes affecteraient leurs rapports sexuels pour plus de la moitié d'entre-elles (59%).

Il est nécessaire de prendre en compte les antécédents de la patiente lorsque la présence de symptômes génito-urinaires a été identifié :

- La sévérité et la durée des symptômes
- Les conséquences sur la patiente
- Le stade de la ménopause
- Les antécédents médicaux

Les troubles urogénitaux sont des affections chroniques qui nécessitent une prise en charge sur le long terme car les symptômes réapparaissent à l'arrêt du traitement. Les femmes cherchent des traitements qui peuvent restaurer la physiologie urogénitale normale et surtout, qui peuvent soulager les symptômes. Ces troubles touchent généralement les femmes ménopausées mais peuvent survenir chez les femmes de tout âge subissant une diminution de la stimulation œstrogénique. De nombreux traitements existent : les traitements hormonaux et non hormonaux, le laser et les thérapies alternatives.

Il est à noter que l'objectif principal de la prise en charge du SGUM est de soulager au maximum les symptômes du SGUM.

1. Les traitements non hormonaux

A. Le mode de vie

Pour empêcher l'accélération de la déplétion en estrogènes, les patientes doivent éviter les facteurs de risque tels que, le tabac qui augmente le catabolisme de l'estrogène et sa consommation est associée à l'atrophie vaginale. (34) De plus, l'arrêt du tabac est associé à une diminution du risque cardiovasculaire, une réduction de l'incidence de certains cancers (poumons, vessie, sphère ORL et du sein) et à une absence d'aggravation de la perte osseuse physiologique à la ménopause.

Le surpoids (avec un IMC > 27 kg/m²) et l'absence d'exercice physique sont également des facteurs qui augmentent le risque de troubles uro-génitaux, dû probablement à un apport vasculaire moindre dans cette région anatomique. (79) On va alors favoriser une alimentation saine et équilibrée (type méditerranéen) et la pratique d'une activité physique régulière.

Toutefois, les rapports sexuels ou la masturbation induiraient une diminution des symptômes de l'atrophie vaginale en améliorant l'élasticité, en augmentant la lubrification et la vascularisation urogénitale. (78)

De plus, pour limiter les récurrences d'IU, des règles hygiéno-diététiques peuvent être apportées aux patientes. On conseille la consommation de 1,5 litre d'eau au cours de la journée sous forme de petites quantités répétées favorisant la vidange de la vessie. Lorsque l'envie d'uriner se fait sentir, il faut éviter de se retenir. La miction doit être régulière et complète. Et il convient de s'essuyer d'avant vers l'arrière afin d'éviter de ramener des bactéries présentes au niveau de l'anus vers l'urètre. La toilette périnéale ne doit pas être excessive, on privilégie le nettoyage à l'eau claire à une fois par jour, avec un usage occasionnel d'un savon doux, pH neutre, sans parfum et dépourvu d'antiseptiques (*Hydralin*[®], *Lactacyd*[®] *femina*, *Rogé Cavallès*[®] *Intime extra*...). Par contre, l'usage d'un gant de toilette est à proscrire car cela peut être source de contamination bactérienne. Le port de sous-vêtements en coton ou en matières naturelles est à privilégier pour permettre à la peau une meilleure aération. Enfin, aller aux toilettes après un rapport sexuel doit être rappelé aux femmes sexuellement actives. Un pH urinaire acide peut éviter la prolifération bactérienne : on

conseille la consommation d'aliments les acidifiant ainsi, comme les protéines animales, les poissons, les œufs ou les féculents. Par contre, la consommation des produits laitiers, les légumes et les fruits ou certaines eaux minérales (*Vichy*[®] par exemple) doit être limitée.

B. Les lubrifiants et hydratants

La sécheresse vaginale est un symptôme récurrent pendant et après la ménopause dont la prévalence est estimée à environ à 15% chez les pré-ménopausées et jusqu'à 57% chez les post-ménopausées. (34) Cela peut être problématique sur la qualité de vie de la patiente, sur les rapports sexuels qu'elle peut entretenir. (79,80) Une plus grande connaissance sur la sécheresse vaginale et sur la panoplie de traitements disponibles en officine est essentielle pour encourager davantage de femmes à chercher de l'aide auprès des professionnels de santé.

Les lubrifiants et hydratants vaginaux sont des traitements efficaces, recommandés et de premier choix pour les femmes qui sont opposées à l'utilisation d'hormones ou pour les femmes chez qui le traitement hormonal de la ménopause est contre-indiqué. De plus, la plupart de ces produits sont disponibles sans prescription médicale, donc facilement accessibles.

a. Les hydratants

Les hydratants vaginaux sont utilisés pour soulager les symptômes, notamment de sécheresse vaginale et contribuent à réduire l'inconfort et les irritations vaginales. Ils contribuent à induire des changements de l'épithélium vaginal. Ils contiennent des substances capables de capter et de retenir l'eau tel que l'acide hyaluronique, et de libérer des molécules d'eau progressivement dans la muqueuse vaginale. Ces substances augmentent la lubrification vaginale et l'élasticité des tissus muqueux. Elles permettent également la réparation des tissus lésés par l'amélioration de la migration des cellules. (1,78)

Puisque les hydratants vaginaux sont destinés à hydrater les muqueuses vaginales, ils contiennent majoritairement de l'eau. Pour que l'eau adhère à la muqueuse, ces hydratants

sont composés de polymères et d'autres excipients qui maintiennent la viscosité et évitent la détérioration et la contamination bactérienne. La composition de quelques lubrifiants et hydratants vaginaux est présentée dans le **Tableau 2**. (81) Cette composition peut être partiellement ou totalement complète selon les produits, et on remarque qu'il n'existe pas de différences particulières entre les lubrifiants et les hydratants dans leur composition.

En France, l'Agence Nationale de la sécurité du Médicament et des produits de santé n'a pas caractérisé le statut réglementaire des lubrifiants et des hydratants vaginaux. Toutefois, les industries qui fabriquent et commercialisent ces produits, les qualifient de dispositifs médicaux pour la plupart, et d'autres n'ont pas de statut clairement identifié. (81) Les hydratants sont à appliquer régulièrement, une fois par jour, le soir pendant 7 à 10 jours consécutifs, puis 2 fois par semaine par la suite. La fréquence d'application est proportionnelle à la sévérité de la sécheresse vaginale. Les effets durent en général 2-3 jours. Ce soulagement à long terme est permis par le rétablissement de l'hydratation vaginale et la baisse du pH vaginal. (82)

b. Les lubrifiants

Les lubrifiants agissent sur la sécheresse vaginale à court-terme par rapport aux hydratants. Ils sont l'association d'agents épaississants et protecteurs, couplée à une base d'eau, de silicone, d'huile minérale ou huile végétale. Leur utilisation doit être plus fréquente pour un soulagement continu, et elle se fait souvent avant et pendant un rapport sexuel. Ils permettent de réduire les frottements et donc les lésions des tissus pour ainsi diminuer les inconforts et les dyspareunies.

En pharmacie, nous allons conseiller aux patients de choisir un lubrifiant qui se rapproche le plus possible aux sécrétions vaginales naturelles. Il est préconisé d'utiliser les lubrifiants en association avec les préservatifs lors de rapports sexuels. L'OMS recommande que l'osmolalité d'un lubrifiant ne dépasse pas 380 mOsm/kg, pour minimiser le risque de lésions épithéliales. Cependant, la plupart des produits commercialisés dépassent largement cette valeur, on considère une limite de 1200 mOsm/kg acceptable. (82) Il n'existe pas de

contre-indications à l'utilisation de lubrifiants/hydratants vaginaux, mais ils peuvent causer des irritations de moyenne intensité.

De plus, on conseille aux patientes utilisant ce type de produits d'utiliser des protections hygiéniques car des dépôts résiduels peuvent se déposer sur leurs sous-vêtements. Les couples qui désirent concevoir, doivent s'abstenir d'utiliser des lubrifiants ou hydratants vaginaux car ils diminuent la mobilité des spermatozoïdes. (83)

Ces lubrifiants et hydratants vaginaux sont bénéfiques pour les femmes ménopausées souffrant des symptômes du SGUM, qui peuvent causer des douleurs lors d'activité sexuelle, mais également bénéfiques pour celles qui ne sont pas forcément sexuellement actives mais qui souffrent d'un inconfort quotidien.

Nom	Composition
Durex Gel lubifiant naturel	Aqua, Glycerin, Propanediol, Xanthan Gum, Inulin, Benzoic Acid, Alpha-Glucan Oligosaccharide, Potassium Lactate, Lactic Acid
Durex Gel lubrifiants perfect gliss	Gel lubrifiant à base de silicone
Replens hydratant et lubrifiant vaginal	Eau purifiée, polycarbophile, huile minérale (huile de paraffine), glycérine, glycérine d'huile de palme hydrogénée, homopolymère carboxypolyméthylène de type B, acide sorbique et hydroxyde de sodium
Saforelle gel lubrifiant usage intime	Eau, glycérol, pentylène glycol, sel sodique d'acide hyaluronique, hydroxyethylcellulose, alginate de sodium, ethylhexylglycerin, extrait de bardane, sorbate de potassium, nicotinamide, gel d'Aloe vera, acide lactique
Mucogynegel intime non hormonal à l'acide hyaluronique liposomé	Aqua, propylene glycol, glycerin, hydrogenated lecithin, carbomer, ethylhexylglycerin, sodium hydroxide, hexamidine diisethionate, sodium hyaluronate, dl-tocopheryl acetate, <i>Malva sylvestris</i> flower extract, <i>Chamomilla recutita</i> flower extract, tocopherol
Serelys gel vagin lubrifiant	Eau, glycérine, propylène glycol, hydroxyéthylcellulose, acide P-anisique, acide lévulinique, acide lactique, hydroxyde de sodium
Ainara gel hydratant vaginal	Glycérol (E422), polycarbophile, carbopol, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau purifiée. Sans parfum
Hydralin lubrifiant	Aqua, Glycérin, Glyceryl Polymethacrylate, Capryloyl Glycine, Sorbitol, Acrylates C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer, Sodium Hyaluronate, Sodium Benzoate, Sodium Hydroxide,

	Galactoarabinan, Butylene Glycol/Camellia Japonica Leaf/Flower Extract, Tetrasodium EDTA, Parfum (Fragrance)
Manix infiniti	Gel à base de silicone
Manix natural	Gel à base d'ingrédients naturels
Intimy gel lubrifiants	Gel à base d'eau
Placentor gel intime lubrifiant	Aqua, Glycerin**, Sorbitol**, Propylene glycol, Hydroxyethylcellulose**, Sodium benzoate, Methyl-paraben, Lactic acid, Sodium nitrate. ** origine végétale
YESforLOVE lubrifiant ultime	Cyclopentasiloxane, dimethicone, dimethiconol

Tableau 2 : Composition de quelques lubrifiants et hydratants vaginaux commercialisés en France (81)

2. Les traitements hormonaux

A. Généralités

a. Définition

Les traitements hormonaux de la ménopause (THM) sont composés d'un œstrogène seul (chez les patientes hystérectomisées) ou en association avec un progestatif pour réduire le risque de cancer de l'endomètre. Qu'ils soient administrés par voie systémique ou locale, ce sont des traitements efficaces dans le traitement des symptômes modérés à sévères climactériques et du SGUM. Ils ont pour but de compenser la carence œstrogénique des femmes ménopausées.

Il faut noter que les THM par voie systémique ne sont pas suffisants en première intention en cas de symptômes génito-urinaires isolés, car un traitement complémentaire par des estrogènes locaux et autres lubrifiants/hydratants non hormonaux sont nécessaires pour soulager de manière optimale ces symptômes.

Ils doivent être instaurés seulement lorsque ces symptômes altèrent la qualité de vie de la patiente et que le balance bénéfice/risque est favorable. Le THM est également indiqué dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique, chez la femme de 50-60 ans, ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux traitements anti-ostéoporotiques.

b. Instauration et suivi médical

Il est recommandé pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes post-ménopausiques, que la dose efficace soit la plus faible pendant la durée la plus courte. De plus, un suivi médical périodique doit être établi lors de la mise en place d'un traitement hormonal prolongé. Ce suivi est constitué d'examens, principalement :

- Une mammographie
- Une hystérocopie (examen de l'utérus)
- Des frottis cervico-vaginaux
- Une surveillance du poids
- Un examen cardio-vasculaire
- Une mesure de la densité minérale osseuse

Dans une étude réalisée par Kingsberg *et al.*, une enquête a été menée auprès de 1858 femmes ménopausées sur leurs ressentis par rapport au SGUM et les traitements qui leur sont proposés. Il se trouve que seulement 7% d'entre-elles sont sous traitement hormonal et que très peu de professionnels de santé recommandent ce type de traitement (23% de traitement hormonal local et 18% de traitement hormonal systémique). (84)

Cependant, le traitement hormonal par estrogène a plusieurs actions bénéfiques au niveau de la zone génito-urinaire : (3,85,86)

- Restaurer partiellement ou complètement les parois vaginales
- Maintenir le pH vaginal au même niveau que celui de la pré-ménopause
- Augmenter les sécrétions vaginales
- Augmenter la vascularisation
- Améliorer les troubles d'incontinence urinaire

Une méta-analyse évaluant des essais randomisés et contrôlés, publiés entre 1969 et 1995, a mis en évidence que les estrogènes améliorent significativement, comparés à un placebo, les symptômes du SGUM, la dyspareunie et le pH vaginal. Le THM soulage les symptômes liés à l'atrophie, la sécheresse, l'irritation, le prurit et peut diminuer l'incidence des infections du tractus urinaire. De plus, cette étude met également en évidence que les

préparations à petites doses d'estrogènes par voie vaginale sont tout aussi efficaces que la thérapie hormonale par voie systémique dans le traitement du SGUM. (10)

c. Les contre-indications

Cependant, les estrogènes sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Cancer du sein ou antécédent de cancer du sein
- Cancer de l'endomètre
- Hémorragie génitale non diagnostiquée
- Accident thromboembolique récent ou en évolution
- Porphyrie

Le THM est également contre-indiqué chez les femmes à haut risque cardiovasculaire (obésité, hypertension artérielle, hypercholestérolémie sévère, diabète, artériopathie).

d. Les effets indésirables

Il existe plusieurs effets indésirables mineurs liés au THM, soit liés à un surdosage : nausées, mastodynie, irritabilité, jambes lourdes ; soit liés à un sous-dosage du traitement : bouffées de chaleurs, sécheresse vaginale persistante, céphalées, douleurs articulaires. Ils peuvent aussi provenir du progestatif : céphalées, troubles des menstruations, nausées.

Le THM présente également des effets indésirables pouvant être majeurs, tels que les cancers du sein et de l'endomètre, les maladies cardiovasculaires et thromboemboliques.

160 000 femmes âgées de 50 à 79 ans, ont participé à une étude randomisée, menée par Women's Health Initiative (WHI) entre 1993 et 1998. (87) Deux groupes de traitements ont été réalisés : le premier groupe de volontaire a été traité par estrogènes conjugués équins et de l'acétate de médrocyprogesterone et le deuxième groupe, constitué de femmes hystérectomisées, a été traité par estrogènes conjugués équins seuls. L'étude a été interrompue prématurément car la balance bénéfique/risque était défavorable : la combinaison estrogène + progestérone augmenterait le risque de cancer du sein, de maladie

coronarienne et de thrombose veineuse. A la suite de cette publication, la prescription de THM a considérablement diminué.

Par conséquent, l'instauration d'un THM doit être réfléchi et doit rester favorable dans les troubles du climatère perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Il n'est pas recommandé d'initier un THM de manière systématique à titre préventif. Une évaluation bénéfique/risque individuelle et complexe comprenant les antécédents familiaux et personnels principalement thromboemboliques, de cancers (notamment le cancer du sein) et cardiovasculaires doit être effectuée de façon systématique avant l'instauration et l'indication et les posologies du THM doivent être régulièrement réévaluées. (8,78)

Médicament	Substance	Dosages disponibles	Posologie
Estrogènes par voie orale			
Oromone	Estradiol hémihydrate	1 mg 2 mg	1 cp/jour en continu ou pendant les premiers 21 à 25 jours du cycle puis pause pendant 2 à 7 jours
Progynova	Estradiol valérate	1 mg 2 mg	
Provames	Estradiol hémihydrate	1 mg 2 mg	
Estrogènes par voie percutanée			
Estrapatch	17-β-estradiol	40 µg/24h 60 µg/24h 80 µg/24h	1 patch/semaine, 3 semaines/4, ou en continu
Vivelledot	Estradiol hémihydraté	25 µg/24h 37,5 µg/24h 50 µg/24h 75 µg/24h 100 µg/24h	1 patch 2 fois/semaine, en continu
Estrogènes par système de diffusion vaginal			
Estring	Estradiol hémihydraté	2mg	1 anneau vaginal/90 jours
Progestatifs par voie orale			
Duphaston	Dydrogéstérone	10 mg	1 à 2 cp/jour, les 12 à 14 derniers jours du cycle
Colprone	Médrogestone	5 mg	
Utrogestan	Progestérone	100 mg 200 mg	200 mg/jour en 1 ou 2 prises au coucher pendant les 12 à 14 derniers jours du cycle
Lutéran	Chlormadinone	5 mg 10 mg	10 mg/jour en 1 ou 2 prises les 12 à 14 derniers jours du cycle
Lutényl	Nomégestrol	3,75 mg 5 mg	3,75 à 5 mg/jour, les 12 à 14 derniers jours du cycle
Associations estroprogestatives par voie orale			
Climaston	Estradiol + Dydrogéstérone	0,5 mg/2,5 mg 1 mg /10 mg 1 mg/5 mg 2 mg/10 mg	1 cp/jour en continu
Traitements locaux			
Gyrelle	Estriol	0,1% crème	1 fois/jour pendant 1 semaine puis 2-3 fois/semaine
Trophicrème	Estriol	0,1% crème	
Physiogine	Estriol	0,1% crème 0,5 mg ovule	1 fois/jour pendant 1 semaine puis 2-3 fois/semaine

Florgynal	Estriol + Lactobacillus + progestérone	Gélule vaginale	1 gélule matin et soir pendant 20 jours puis 1 gélule/jour
Trophigil	Estriol + Lactobacillus + progestérone	Gélule vaginale	1 gélule/jour
Colpotrophine	Promestriène	1% crème 10mg caps vaginale	1 application/jour pendant 1 semaine puis 2-3 fois/semaine (crème) 1 capsule/jour pendant 20 jours (capsules)

Tableau 3 : Traitements hormonaux disponibles (liste non exhaustive) en France pour traiter les atrophies vulvo-vaginales

B. Par voie systémique

Le traitement hormonal à visée systémique peut être administré par voie orale et/ou par voie percutanée avec les patchs et les gels. On trouve notamment le 17- β -estradiol, le valérate d'estradiol, l'estriol et le promestriène. Il existe des progestatifs utilisés dans le traitement de la ménopause et doivent être associés aux estrogènes, et ce, pendant au moins 10 jours par mois pour limiter l'hyperplasie utérine causée par les estrogènes, excepté chez les femmes hystérectomisées. Des formes associées estrogènes/progestérone sont également disponibles sur le marché et ont l'avantage de faciliter l'utilisation des THM, et ainsi d'améliorer l'observance du traitement. Le **tableau 3** rassemble les traitements disponibles en France indiqués en cas de troubles trophiques de la vulve et du vagin.

Il existe plusieurs schémas d'administration possibles avec ou sans hémorragie de privation :

- Schéma séquentiel avec interruption : estrogène du 1^{er} au 21^e ou 25^e jour du cycle + progestatif du 10^e au 21^e jour ou du 14^e au 25^e jour du cycle (**Figure 6**)

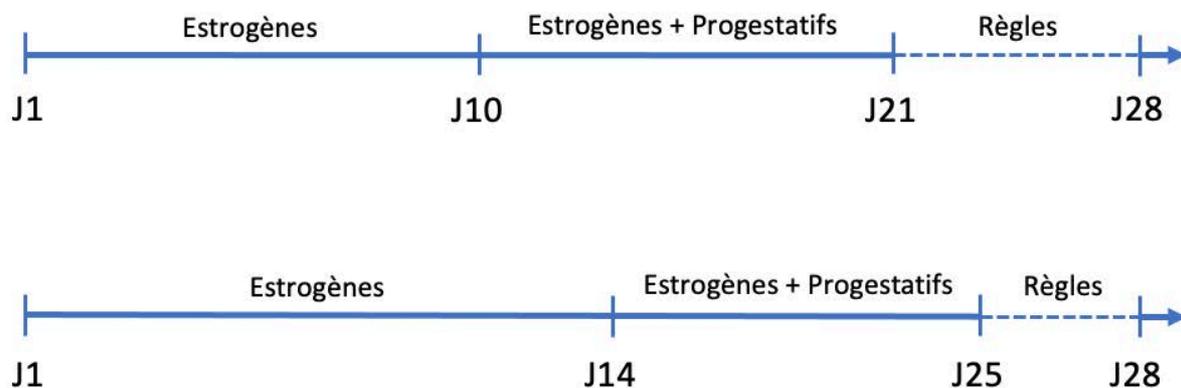


Figure 6 : Schémas d'administration séquentiel avec hémorragie de privation

- Schéma séquentiel sans interruption : œstrogène du 1^{er} au 28^e jour du cycle + progestatif du 14^e au 28^e jour du cycle (**Figure 7**)



Figure 7 : Schéma d'administration séquentiel sans hémorragie de privation

- Schéma continu : œstrogène + progestatif tous les jours (88) (**Figure 8**)

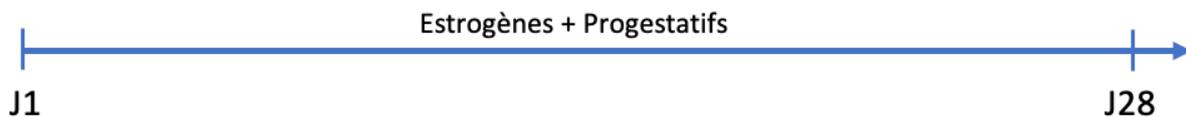


Figure 8 : Schéma d'administration continu

Depuis Janvier 2021, la Chlormadinone et le Nomégestrol ont vu leur usage limité par l'Agence nationale du médicament (ANSM) à cause d'un risque accru de méningiome. Le prescripteur doit informer la patiente sur ce risque par la délivrance d'une notice d'information et une surveillance accrue avec une imagerie cérébrale (IRM) de contrôle qui doit être effectuée quel que soit l'âge :

- à l'initiation du traitement en cas de facteurs de risque de méningiome ;
- au bout d'1 an de traitement ;
- au bout de 5 ans après la première IRM.

Lorsque le traitement est poursuivi au-delà d'un an, le médicament ne pourra être délivré par la pharmacie seulement si la patiente présente une attestation annuelle d'information co-signée avec son médecin. (89)

Le traitement hormonal systémique n'est pas recommandé systématiquement chez les femmes présentant seulement des symptômes génito-urinaires. Il sera nécessaire au départ, d'associer le traitement systémique et local.

C. Par voie locale

Les traitements hormonaux locaux contiennent des dérivés estrogéniques : de l'estriol et promestriène. Ils sont indiqués dans le traitement des vulvovaginites atrophiques liées à une déficience estrogénique. Ces traitements locaux se présentent sous la forme de crèmes, d'ovules ou d'anneau vaginal.

Généralement, les crèmes s'appliquent de la manière suivante :

- Pendant la première semaine de traitement : 1 application par jour, de préférence au coucher, dans le vagin et en couche mince sur la vulve
- Puis, jusqu'à régression des symptômes (environ au bout de 3 semaines) : 1 application tous les 2 jours dans le vagin et sur la vulve ou 1 application deux jours par semaine en traitement d'entretien

Quant aux capsules et gélules vaginales, les patientes doivent les introduire profondément dans le vagin au moment du coucher. On peut leur conseiller d'utiliser un protège-slip durant la nuit, car des débris peuvent se déposer, lié à la décomposition de la capsule ou gélule.

A long terme, la mauvaise compliance représente le principal obstacle à l'efficacité prolongée des traitements locaux hormonaux, et il semble que 75% des femmes ne renouvellent pas la première prescription et que 95% aient abandonné le traitement à 1 an. (90,91)

Récemment, un nouveau dispositif est apparu pour traiter l'atrophie vaginale : l'*Estring*®. Il s'agit d'un anneau que la patiente va introduire dans le vagin et qui diffuse de l'estradiol continuellement pendant 3 mois. La durée maximale recommandée de traitement continu est de 2 ans. Habituellement, lorsqu'il est bien placé, cet anneau n'est pas perceptible. S'il y a une gêne, ou si la présence de l'anneau dérange lors de rapports sexuels, il peut être retiré et remplacé.

Nous devons informer les patientes sur les traitements hormonaux aidant à diminuer les symptômes de l'atrophie génito-urinaire et la sécheresse vaginale, d'autant plus qu'ils peuvent protéger contre la perte osseuse et les autres symptômes de la ménopause. (92) Les ovules et le dispositif intra-vaginal traitent le SGUM chez la plupart des femmes. Cependant, leur absorption systémique est insuffisante pour acquérir l'ensemble des critères estrogéniques.

Les produits disponibles en libre-service comme les lubrifiants et les hydratants vaginaux doivent être conseillés en fonction de la fréquence des symptômes. Les lubrifiants pourraient suffire pour traiter les symptômes liés aux rapports sexuels. Alors que, les femmes gênées par des symptômes plus fréquents, peuvent se tourner vers des hydratants vaginaux ou un traitement local hormonal à raison de 1 à 2 fois par semaine. Les lubrifiants et hydratants vaginaux peuvent également être utilisés en complément des traitements hormonaux classiques.

Si une patiente se présente avec une ordonnance pour un traitement hormonal de la ménopause pour la première fois, il faut vérifier le schéma thérapeutique avec elle. Le traitement peut être continu ou séquentiel et/ou combiné ou non, la galénique peut différer également. On s'assure qu'elle ait bien compris le traitement, avec à l'appui, un calendrier si besoin. De plus, on n'hésite pas à l'informer sur l'importance des examens de suivi et l'inviter à consulter pour tout effet indésirable ressenti. La vigilance sera de mise pour nous, Pharmaciens, sur la délivrance des produits conseils contenant des phyto-estrogènes, pouvant majorer les effets indésirables lorsqu'il y a une association avec les traitements hormonaux.

D. Cas particulier : Ospémifène

L'ospémifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux estrogènes (SERM), même classe chimique que le Tamoxifène qui est indiqué dans le traitement du cancer du sein. Il est autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2013 pour traiter le SGUM modéré à sévère chez les patientes exclues du schéma thérapeutique classique avec les traitements hormonaux locaux ou qui ont une contre-indication aux traitements estrogéniques. (93)

Comme les autres SERM (tamoxifène, raloxifène), Ospémifène a une forte activité d'agoniste sur les tissus vaginaux, une activité d'antagoniste sur les tissus mammaires et est un agoniste/antagoniste partiel sur les récepteurs du tissu endométrial. (93,94)

Il améliore morphologiquement et physiologiquement les caractéristiques de la muqueuse vaginale (le pH vaginal, le nombre des cellules vaginales, l'élasticité des tissus et la lubrification), diminuant significativement les dyspareunies et la sécheresse vaginale après 12 semaines de traitement par rapport au placebo. (95,96)

De par ses caractéristiques, cette molécule est l'unique option approuvée pour traiter une femme avec une SGUM et un antécédent de cancer du sein hormono-dépendant. (97)

Cependant, comme les autres SERM, l'ospémifène augmente le risque thromboembolique. Il est donc contre-indiqué chez les patientes présentant des antécédents de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire. (8)

3. Les thérapies alternatives

De nos jours, où la mode est au « naturel », de nombreuses patientes se tournent vers des traitements alternatifs. La phytothérapie, l'aromathérapie, les probiotiques se sont fait une place pour soulager les symptômes de ces femmes ménopausées.

A. La phytothérapie

La phytothérapie, médecine traditionnelle ancestrale redevient très populaire dans nos sociétés occidentales. Il apparaît que 50% femmes ménopausées utiliseraient des traitements alternatifs au THM, et cela pendant au moins un an. La majorité d'entre-elles se sont informées sur internet et ont révélé qu'elles n'en discutaient pas avec leur médecin. (98)

a. Dans le traitement du Syndrome génito-urinaire

Parmi les traitements alternatifs, les plantes médicinales et celles qui sont riches en phyto-estrogènes sont les plus couramment utilisées. Les phyto-estrogènes sont des substances naturellement présentes dans les plantes. Ils sont répartis en cinq classes : les isoflavones, les isoflavanes, les flavanones, les coumestanes et les lignanes. **(Figure 9)** Leur structure moléculaire est similaire à celle de l'estradiol et possède une capacité de liaison avec les récepteurs aux œstrogènes. Ils peuvent ainsi développer une activité estrogénique. Cette activité est démontrée *in vivo* par un test d'utérothrophie, c'est-à-dire par augmentation en volume de l'utérus et par la révélation de la cornification du vagin, pour des doses équivalentes à un apport alimentaire relatif à une consommation ordinaire et non exagérée. (99)

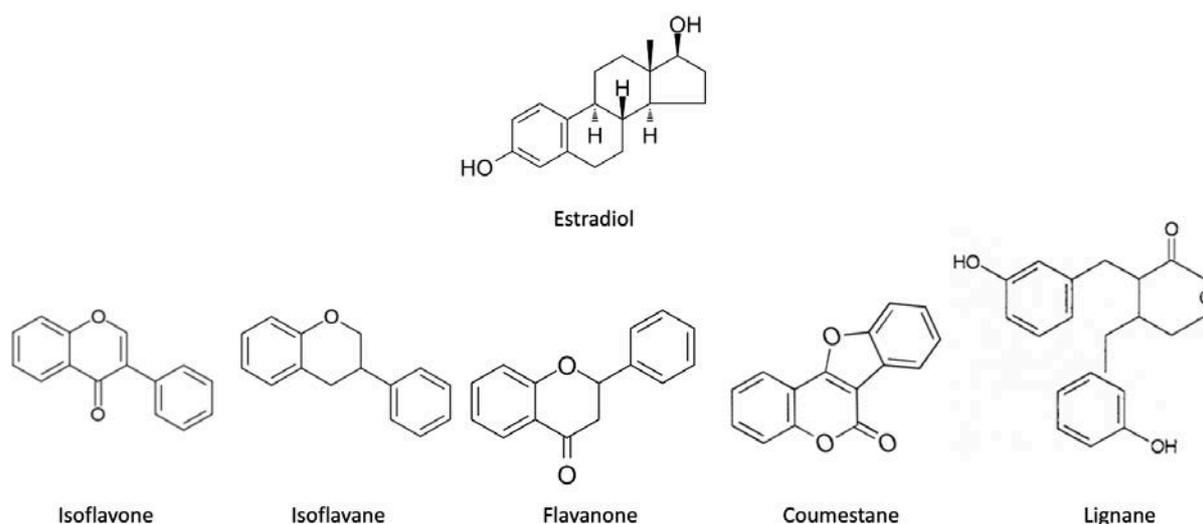


Figure 9 : Structure similaire des phyto-estrogènes avec l'estradiol

Ces thérapies impliquent des plantes telles que les isoflavones de soja, le trèfle rouge, l'actée à grappes noires, la baie de gattilier, le ginkgo biloba, la camomille et d'autres plantes médicinales. Cependant, dans une étude menée par Huntley et al (100), sur les plantes médicinales et le traitement des symptômes de la ménopause, il n'existe pas suffisamment de preuves convaincantes sur l'efficacité d'un quelconque produit à base de plantes pour soulager les signes de la ménopause. Même si des essais contrôlés et randomisés ont été

effectués, la recherche n'a pas réussi à démontrer d'effet bénéfique des compléments alimentaires à base de plantes sur l'atrophie vaginale. (100–103)

En tant que pharmaciens, nous devons mettre les choses en perspective et expliquer aux patientes qu'une forte consommation d'un produit naturel tel que l'actée à grappes noires n'est pas très efficace. (101) Elle ne doit pas être recommandée pour les symptômes de la ménopause, en particulier lorsque l'atrophie urogénitale est la principale plainte.

De plus, les phyto-estrogènes sont contre-indiqués en cas d'antécédent personnel ou familial de cancer hormono-dépendant à cause du développement de tumeurs cancéreuses chez certains animaux supplémentés en phyto-estrogènes à des doses élevées. Ainsi, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) recommande de ne pas dépasser la dose de 1 mg/kg/j en phyto-estrogènes. (99)

b. Dans le traitement de l'infection urinaire

L'incidence des IU augmente énormément chez les femmes ménopausées. Environ 20-30% des femmes ayant des IU auront des récurrences (IU_r). Plusieurs solutions s'offrent à ces femmes pour prévenir les IU_r : boire 1,5-2 litres d'eau minimum par jour pour augmenter la fréquence de miction, faire une miction post-coïtale précoce, utiliser un moyen de contraception différent des spermicides. (60,104)

La prescription d'antibiotiques peut s'avérer problématique au vu des taux de résistance, des effets secondaires et des coûts occasionnés. A la pharmacie, nous avons un large panel de produits phytothérapeutiques pour prévenir ou combattre une IU de manière efficace. Le pharmacien peut conseiller des compléments alimentaires correctement formulés à des patients ayant déjà eu des IU, et présentant les premiers signes (brûlure mictionnelle, pollakiurie), en dehors des signes de gravité (fièvre, douleurs lombaires).

La famille des Ericacées regroupe des plantes antiseptiques urinaires, anti-inflammatoire et aussi diurétiques. Les plantes les plus fréquemment utilisées sont : la cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), la bruyère commune (*Calluna vulgaris*) et la busserole (*Arctostaphylos uva-ursi*).

Les feuilles de la busserole et de la bruyère contiennent des hétérosides, l'arbutine et l'arbutoside qui présentent un effet antimicrobien et agissent comme un diurétique léger. Ces composés, une fois filtrés et excrétés dans l'urine, exercent une action antiseptique sur la vessie et l'urètre. (105,106)

La cranberry est utilisée sous forme fraîche ou séchée, mais aussi sous forme de jus de fruits. Elle contient des proanthocyanides de type A (PAC) qui inhibent l'adhésion des bactéries telles que *E.coli* à l'épithélium urinaire et facilitent donc leur évacuation lors des mictions. Son activité antiseptique, bactériostatique est complétée par une activité anti-inflammatoire qui prévient le développement des symptômes, diminue la propagation bactérienne intercellulaire et donc réduit la fréquence des infections urinaires. (104,107,108) La dose efficace recommandée et validée par l'ANSES est de 36 mg de PAC/jour. (109) La cranberry serait déconseillée chez les personnes traitées par un antivitamine K comme la Warfarine : une augmentation de l'*International Normal Ratio* (INR) peut induire un risque hémorragique élevé. Cependant, cette interaction est controversée et ne serait basée sur des rapports anecdotiques seulement. Des études cliniques scientifiques plus poussées doivent être réalisées pour conclure sur cette possible interaction. (110,111)

B. Les probiotiques

La flore vaginale tient une place importante dans l'équilibre physiologique de l'appareil urogénital féminin. Ce système évolue en fonction des différents stades de la vie génitale, de l'imprégnation hormonale et du mode de vie de la femme. Un microbiote vaginal majoritairement dominé par des *Lactobacillus* chez une femme pré- ou post-ménopausée reflète un vagin en bonne santé. Les *Lactobacillus* permettent de maintenir l'acidité du vagin, inhibent la croissance, l'adhésion ou la propagation d'autres micro-organismes. Ainsi, une perturbation de l'équilibre microbien de la flore vaginale favorise les infections.

Les probiotiques (principalement composés de *Lactobacillus spp*), définis comme étant des « microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique sur l'organisme de l'hôte », sont connus depuis de nombreuses années

pour le traitement des vaginoses bactériennes, notamment pour des souches de *L. rhamnosus GR-1* et de *L. reuteri*. (112,113)

Cependant, leur utilisation dans le traitement des atrophies vulvovaginales, la sécheresse vaginale et donc le SGUM est relativement récente. A travers un ensemble de mécanismes, les probiotiques restaurent l'homéostasie par l'amélioration de la barrière épithéliale, par le blocage de l'adhésion des bactéries pathogènes, par la réduction du pH vaginal, et par la production de composés antimicrobiens tel que l'acide lactique. (107)

De plus, ils ont des effets positifs sur la composition de la microflore vaginale en favorisant la prolifération de micro-organismes bénéfiques, modifient la composition du microbiote, préviennent les infections vaginales. Ils peuvent également réduire les symptômes des infections vaginales (les pertes vaginales, les odeurs...). (112)

En pharmacie, les probiotiques sont présentés sous forme d'ovules ou comprimés vaginaux (*Physioflor® probiotiques, Femibiane® Flore vaginale, Medigyne® probiotiques...*), et sous forme de gélules orales (*Ergyphilus® intima...*). On conseille à la patiente d'insérer les ovules ou comprimés vaginaux au coucher et de porter un protège-slip pour les éventuels débris liés à leur décomposition. Quant aux gélules par voie orale, on conseille de les prendre le matin à jeun avec une boisson fraîche.

Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuve pour recommander l'usage des probiotiques dans le traitement du SGUM. Des études randomisées contrôlées avec une méthodologie standardisée sont nécessaires pour confirmer l'usage bénéfique des probiotiques dans le traitement du SGUM.

C. Les méthodes physiques

La rééducation des muscles du plancher pelvien et de la vessie contribue à ralentir, voire inverser le vieillissement urogénital par l'amélioration de la tonicité et l'élasticité des tissus. Cette rééducation peut améliorer les symptômes de l'incontinence urinaire. Elle permet de réduire le nombre et la quantité de fuites urinaires. (114–116)

Cette alternative peu coûteuse et avec peu d'effets indésirables peut être recommandée en première intention pour les dysfonctionnements du plancher pelvien pour réduire les symptômes du SGUM mais aussi les signes de l'incontinence urinaire chez les femmes ménopausées. La stimulation par des sonde vaginal ou anale favorise l'afflux sanguin et le trophisme des muscles pelviens pouvant améliorer ces symptômes chez 30 à 50% des patientes. (114,116,117) De plus, chez les femmes souffrant de vaginisme, de rétractions ou de sténoses vaginales, l'usage graduel de dilateurs intra-vaginaux peut faciliter et rendre ainsi moins douloureux la pénétration au cours d'un rapport sexuel. (8)

4. Les nouveaux traitements

Chez certaines patientes, le traitement hormonal ou non-hormonal peut être contre-indiqué ou insuffisamment efficace, notamment chez les patientes traitées pour un cancer du sein ou avec un antécédent de cancer hormonal. Les femmes recherchent de plus en plus une alternative moins contraignante que les gels ou des ovules vaginaux et ayant un effet plus durable dans le temps. Ces dernières années, de nouvelles perspectives sont à l'étude et semblent prometteuses pour traiter les symptômes urogénitaux de la ménopause tel que le laser vaginal réalisé par une équipe médicale formée.

Le principe du laser repose sur l'action thermique qui va créer une lésion tissulaire induisant une réponse de cicatrisation. Il va permettre ainsi de restaurer la structure tissulaire par l'activation des fibroblastes, l'augmentation des fibres élastiques et de collagène et l'épaississement de l'épithélium vaginal. Le traitement se réalise sur 2 à 3 séances de 10 minutes, espacées de 4 à 6 semaines. Il est évident que cet échauffement tissulaire peut être source d'infection, d'inflammation, de dépigmentation. Ainsi, on contre-indique cette technique s'il existe une infection au préalable ou un antécédent d'infection à HPV et HSV. (118)

Peu d'études basées sur des essais contrôlés et randomisés (119–121) ont évalué le laser dans le traitement de l'atrophie vaginale. Il en ressort une amélioration des symptômes, de la sécheresse vaginale, des irritations et des douleurs lors des rapports sexuels avec un

effet durable jusqu'à un an après la fin du traitement. Cependant, cette technique laser n'a pas d'effet bénéfique par rapport à un traitement local par estrogènes.

Ces techniques bien que prometteuses ne sont pas indiquées en première intention dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale. Des études à long terme sont requises. Il existe des cas rapportant des douleurs chroniques ou des sténoses vaginales consécutives à la thérapie laser. (121)

5. La prise en charge psychologique

La prise en charge des troubles génito-urinaires nécessite un accompagnement psychologique et/ou en sexologie, pour assurer le bon équilibre physique, psychologique et hormonal. Cela se fera par différentes techniques :

- Psychothérapie
- Thérapie de couple
- Thérapie cognitivo-comportementale

Les troubles génito-urinaires sont trop souvent sous-diagnostiqués et impactent la qualité de vie des femmes. C'est en informant, autant les professionnels de santé que les femmes, que la parole peut se libérer, que le tabou peut disparaître et qu'une prise en charge optimale sera proposée.

Il est important d'informer les femmes en périménopause ou en début de postménopause sur les conséquences progressives du déficit en estrogènes sur la santé urogénitale et sur les multiples possibilités de prise en charge disponibles pour soulager les symptômes. Le pharmacien est présent, à l'écoute et accessible pour les patientes qui veulent discuter de leurs désagréments. Et il doit rechercher activement des signes de SGU et des problèmes lors d'activité sexuelle, qui ne sont pas toujours mentionnés pour proposer un traitement approprié aussi vite que possible ou rediriger la patiente vers un médecin pour un bilan plus approfondi.

Conclusion

Les troubles urogénitaux ne sont pas forcément une conséquence inévitable de la ménopause résultant de la carence estrogénique à long terme. Un diagnostic et une prise en charge proactifs peuvent prévenir le développement d'un syndrome urogénital. Faut-il encore que les femmes puissent s'ouvrir auprès des praticiens et que les praticiens puissent permettre à ces femmes d'en discuter librement.

La guérison n'est pas spontanée mais progressive. Seules les thérapies capables d'arrêter ou de ralentir le vieillissement urogénital sont efficaces dans le traitement du syndrome urogénital tels que les œstrogènes. A l'inverse, les traitements visant à pallier les déficiences fonctionnelles et anatomiques secondaires au vieillissement urogénital, tels que les lubrifiants et les hydratants vaginaux, jouent un rôle primordial chez les femmes avec des symptômes peu sévères. Quant aux infections urinaires récurrentes, de nombreuses solutions peuvent être apportées aux patientes tout en évitant l'usage abusif de l'antibiothérapie.

Bien que des thérapies non-hormonales visant à inverser le vieillissement urogénital ont été étudiées, les preuves restent tout de même limitées. Des études supplémentaires doivent être apportées pour définir la sécurité et l'efficacité de ces traitements.

Enfin, il est important de rappeler qu'une prise en charge précoce des femmes ménopausées est fortement conseillée car elle sera probablement plus efficace qu'un traitement après des années de privation estrogénique associé à un vieillissement urogénital chronique.

Les pharmaciens doivent chercher et reconnaître les signes d'un syndrome urogénital, accompagnés par des difficultés sexuelles possibles chez une femme afin de pouvoir lui recommander des traitements et les conseils hygiéno-diététiques adaptés ; ou bien la réorienter vers un médecin pour une prise en charge médicale.

Bibliographie

1. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 déc 2016;215(6):704-11.
2. Baffet H, Robin G, Letombe B. Ménopause. EM-Consulte [Internet]. 27 mai 2014 [cité 23 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/898193>
3. Semmens JP, Wagner G. Estrogen Deprivation and Vaginal Function in Postmenopausal Women. *JAMA*. 23 juill 1982;248(4):445-8.
4. Peate I, Nair M. *Fundamentals of Anatomy and Physiology: For Nursing and Healthcare Students*. John Wiley & Sons; 2016. 656 p.
5. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, Burgad D, Landay A, Weber KM, et al. Free Glycogen in Vaginal Fluids Is Associated with Lactobacillus Colonization and Low Vaginal pH. *PLOS ONE*. 17 juill 2014;9(7):e102467.
6. O'Hanlon DE, Moench TR, Cone RA. Vaginal pH and Microbicidal Lactic Acid When Lactobacilli Dominate the Microbiota. *PLOS ONE*. 6 nov 2013;8(11):e80074.
7. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. sept 2016;91:42-50.
8. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 1 nov 2015;82(3):308-13.
9. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and Treatment of Atrophic Vaginitis. *AFP*. 15 mai 2000;61(10):3090-6.
10. Cardozo LD, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstetrics & Gynecology*. 1 oct 1998;92(4):722-7.
11. World Health Organization. Recherches sur la ménopause : rapport d' un groupe scientifique de l' OMS [réuni à Genève du 8 au 12 décembre 1980] [Internet]. 1982 [cité 31 mai 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41052>
12. Pitte M. Anatomie de l'appareil reproducteur féminin - Cours soignants [Internet]. EspaceSoignant.com. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.espacesoignant.com/soignant/anatomie-physiologie/anatomie-de-lappareil-reproducteur-feminin>
13. Périer C. Anatomie et physiologie de l'ovaire. P. Asselin; 1866. 164 p.
14. Bonne S, Pouget O, Rongieres C. Physiologie de la trompe. EM-Consulte [Internet]. [cité 26 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/945500/physiologie-de-la-trompe>
15. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
16. Bazot M, Nassar J, Jonard S, Rocourt N, Robert. Ovaire normal, variations physiologiques et pathologies fonctionnelles de l'ovaire. *EMC - Radiologie*. 1 déc 2004;1(6):647-64.
17. Tortora GJ, Derrickson BH. *Principles of Anatomy and Physiology*. John Wiley & Sons; 2018. 1245 p.
18. Larsen W, Brauer PR, Schoenwolf GC, Francis-West P. *Embryologie humaine*. De Boeck Supérieur; 2017. 563 p.
19. Sadler T, Langman J. *Embryologie médicale: 9e édition française / 13e édition*

- américaine. Pradel - John Libbey Eurotext; 2018. 505 p.
20. Barbieri RL. The Endocrinology of the Menstrual Cycle. *Human Fertility*. 2014;145-69.
 21. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric*. déc 2001;4(4):267-72.
 22. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. avr 2012;19(4):387-95.
 23. Raccach-Tebeka B, Plu-Bureau G. *La ménopause en pratique*. Elsevier Health Sciences; 2019. 351 p.
 24. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*. mars 1996;23(2):137-45.
 25. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. août 2008;15(4 Pt 1):603-12.
 26. Kuttann F, Souberbielle J-C, Cormier C, Scherrer H, Conard J, Melik-Pashayan O. Exploration de la ménopause. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 févr 2006;2006(379, Supplement 1):26-31.
 27. Edwards BJ, Li J. Endocrinology of menopause. *Periodontol* 2000. févr 2013;61(1):177-94.
 28. Greendale G, Lee N, Arriola E. The menopause. *The Lancet*. 13 févr 1999;353(9152):571-80.
 29. Kahwati LC, Haigler L, Rideout S. What is the best way to diagnose menopause? :3.
 30. Roy S, Caillouette JC, Roy T, Faden JS. Vaginal pH is similar to follicle-stimulating hormone for menopause diagnosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. mai 2004;190(5):1272-7.
 31. Makwana N, Shah M, Chaudhary M. Vaginal pH as a Diagnostic Tool for Menopause: A Preliminary Analysis. *J Midlife Health*. 2020;11(3):133-6.
 32. Panda S, Das A, Singh AS, Pala S. Vaginal pH: A marker for menopause. *J Midlife Health*. 2014;5(1):34-7.
 33. Portman DJ, Gass MLS. 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. *Maturitas*. 1 nov 2014;79(3):349-54.
 34. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 20 août 2009;63(4):315-8.
 35. DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakina AG, Kumar M, Bobula J. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *Journal of Women's Health*. 22 juill 2015;24(9):713-22.
 36. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens, Rabineau D, Dupont J michel, Plateaux P. Développement de l'appareil urogénital [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_13/site/html/1.html
 37. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol*. 1 déc 1981;141(7):817-20.
 38. Chen G-D, Oliver RH, Leung BS, Lin L-Y, Yeh J. Estrogen receptor α and β expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertility and Sterility*. 1 juin 1999;71(6):1099-102.
 39. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology*. oct 2003;62(4 Suppl 1):45-51.
 40. Cavallini A, Dinaro E, Giocolano A, Caringella AM, Ferreri R, Tutino V, et al. Estrogen

- receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina. *Maturitas*. 20 mars 2008;59(3):219-25.
41. Tincello Douglas G., Taylor Anthony H., Spurling Susan M., Bell Stephen C. Receptor Isoforms That Mediate Estrogen and Progestagen Action in the Female Lower Urinary Tract. *Journal of Urology*. 1 mars 2009;181(3):1474-82.
 42. Pandit Lotika, Ouslander JG. Postmenopausal Vaginal Atrophy and Atrophic Vaginitis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1 oct 1997;314(4):228-31.
 43. Basaran DM, Kosif R, Bayar U, Civelek B. Characteristics of external genitalia in pre- and postmenopausal women. *Climacteric*. 1 janv 2008;11(5):416-21.
 44. Bohbot J-M, Lepargneur J-P. La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 1 janv 2012;40(1):31-6.
 45. Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosh D, Chang K, Silver M, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. mai 2014;21(5):450-8.
 46. Martin DH. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. *Am J Med Sci*. janv 2012;343(1):2-9.
 47. Mirmonsef P, Modur S, Burgad D, Gilbert D, Golub ET, French AL, et al. An exploratory comparison of vaginal glycogen and Lactobacillus levels in pre- and postmenopausal women. *Menopause*. juill 2015;22(7):702-9.
 48. Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2002;31(5):485-94.
 49. Spurbeck RR, Arvidson CG. Lactobacilli at the front line of defense against vaginally acquired infections. *Future Microbiology*. 1 mai 2011;6(5):567-82.
 50. Yotebieng M, Turner AN, Hoke TH, Damme KV, Rasolofomanana JR, Behets F. Effect of consistent condom use on 6-month prevalence of bacterial vaginosis varies by baseline BV status. *Tropical Medicine & International Health*. 2009;14(4):480-6.
 51. Wilson JD, Lee RA, Balen AH, Rutherford AJ. Bacterial vaginal flora in relation to changing oestrogen levels: *International Journal of STD & AIDS* [Internet]. 25 juin 2016 [cité 12 mai 2021]; Disponible sur: <https://journals-sagepub-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/doi/abs/10.1258/095646207780749583>
 52. Simoes JA, Discacciati MG, Brolazo EM, Protugal PM, Dini DV, Dantas MCM. Clinical diagnosis of bacterial vaginosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1 juill 2006;94(1):28-32.
 53. Amsel R, Totten P, Spiegel C, Chen K, Eschenbach D, Holmes K. Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *The American Journal of Medicine*. 1 janv 1983;74(1):14-22.
 54. Prise en charge officinale des infections urinaires chez la femme. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2017;56(562):39-41.
 55. Leroy V, Mariani-Kurkdjian P. Épidémiologie et diagnostic des infections urinaires. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 1 mai 2004;7(3):173-9.
 56. Raz R. Postmenopausal women with recurrent UTI. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1 avr 2001;17(4):269-71.
 57. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2000;30(1):152-6.
 58. Brocklehurst JC, Dillane JB, Griffiths L, Fry J. The Prevalence and Symptomatology of Urinary Infection in an Aged Population. *GEC*. 1968;10(4):242-53.
 59. Nicolle LE, Harding GKM, Preiksaitis J, Ronald AR. The Association of Urinary Tract Infection with Sexual Intercourse. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 nov 1982;146(5):579-83.
 60. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors

- for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *The Journal of Infectious Diseases*. 1 oct 2000;182(4):1177-82.
61. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infectious Disease Clinics*. 1 sept 1997;11(3):735-50.
 62. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen C-L, Normand EH, Yarbrow P. Diabetes and the Risk of Acute Urinary Tract Infection Among Postmenopausal Women. *Diabetes Care*. 1 oct 2002;25(10):1778-83.
 63. Ouslander JG. Geriatric urinary incontinence. *Dis Mon*. 1 févr 1992;38(2):65-149.
 64. Rekers H, Drogendijk AC, Valkenburg H, Riphagen F. Urinary incontinence in women from 35 to 79 years of age: prevalence and consequences. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 28 févr 1992;43(3):229-34.
 65. Iosif CS, Bekassy Z. Prevalence of Genitourinary Symptoms in the Late Menopause. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1984;63(3):257-60.
 66. The menopause, urinary incontinence and other symptoms of the genito-urinary tract. *Maturitas*. 1 oct 1992;15(2):101-11.
 67. Fritel X, Fauconnier A, Bader G, Cosson M, Debodinance P, Deffieux X, et al. Diagnostic et prise en charge de l'incontinence urinaire d'effort de la femme adulte. Recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). *Pelv Perineol*. 1 sept 2010;5(3):195-202.
 68. Sartori M, Feldner P, Jarmy Di Bella Z, Castro R, Baracat E, Lima G, et al. Sexual steroids in urogynecology. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 1 févr 2011;14:5-14.
 69. Incontinence urinaire et ménopause. *Progrès en Urologie*. 1 oct 2012;22(11):615-21.
 70. Is incontinence associated with menopause? *Obstetrics & Gynecology*. 1 oct 2001;98(4):628-33.
 71. Ewies A a. A, Alfhaily F. Topical vaginal estrogen therapy in managing postmenopausal urinary symptoms: a reality or a gimmick? *null*. 1 oct 2010;13(5):405-18.
 72. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF, Shen S, Cain VS, Ory M, et al. Longitudinal Changes in Sexual Functioning as Women Transition Through Menopause: Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2009;16(3):442-52.
 73. Syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). RPC Les femmes ménopausées CNGOF - GEMVi. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie [Internet]*. 20 mars 2021 [cité 12 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/science/article/pii/S2468718921000775>
 74. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *null*. 1 févr 2014;17(1):3-9.
 75. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 29 juill 2013;5:437-47.
 76. Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. *Menopause*. févr 2014;21(2):137-42.
 77. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. août 2008;15(4):661-6.
 78. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *null*. 2 oct 2015;18(sup1):23-9.
 79. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment

- Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med.* juill 2013;10(7):1790-9.
80. To Lube or Not to Lube: Experiences and Perceptions of Lubricant Use in Women With and Without Dyspareunia. *The Journal of Sexual Medicine.* 1 janv 2012;9(1):240-50.
 81. Couteau C, Coiffard L, Quequet C. Les hydratants et lubrifiants vaginaux – Quel statut pour ce type de produits ? *Médecine & Droit* [Internet]. 13 mai 2021 [cité 23 sept 2021]; Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/science/article/pii/S124673912100021X>
 82. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *null.* 3 mars 2016;19(2):151-61.
 83. Willhite LA, O'Connell MB. Urogenital Atrophy: Prevention and Treatment. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 1 avr 2001;21(4):464-80.
 84. Kingsberg SA, Krychman ML, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *The Journal of Sexual Medicine.* 1 mars 2017;14(3):413-24.
 85. Jp S, Cc T, Ec S, Cb L. Effects of estrogen therapy on vaginal physiology during menopause. *Obstet Gynecol.* 1 juill 1985;66(1):15-8.
 86. Van der Linden MCGJ, Gerretsen G, Brandhorst MS, Ooms ECM, Kremer CME, Doesburg WH. The effect of estriol on the cytology of urethra and vagina in postmenopausal women with genito-urinary symptoms. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 1 sept 1993;51(1):29-33.
 87. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 17 juill 2002;288(3):321-33.
 88. Recommandations Ménopause : traitement hormonal [Internet]. VIDAL. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/menopause-traitement-hormonal-1711.html>
 89. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription - ANSM [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-dacetate-de-nomegestrol-lutenyl-et-generiques-et-dacetate-de-chlomadinone-luteran-et-generiques-liees-au-risque-de-meningiome>
 90. Portman D, Shulman L, Yeaw J, Zeng S, Uzoigwe C, Maamari R, et al. One-year treatment persistence with local estrogen therapy in postmenopausal women diagnosed as having vaginal atrophy. *Menopause.* nov 2015;22(11):1197-203.
 91. Moyneur E, Dea K, Vekeman F, Labrie F. Very Low Compliance for Vulvovaginal Atrophy (VVA) Treatment: A Retrospective U.S. Healthcare Claims Database Analysis. *Value in Health.* 1 oct 2017;20(9):A525.
 92. Zain A, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertility and Sterility.* 1 avr 2014;101(4):905-15.
 93. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: A randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas.* 1 juin 2014;78(2):91-8.
 94. Del Pup L. Ospemifene: a safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* sept 2016;20(18):3934-44.
 95. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas.* mars 2019;121:86-92.
 96. Archer DF, Goldstein SR, Simon JA, Waldbaum AS, Sussman SA, Altomare C, et al.

- Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause*. 28 mai 2019;26(6):611-21.
97. Wurz G, Soe L, DeGregorio M. Ospemifene, vulvovaginal atrophy, and breast cancer. *Maturitas*. 1 mars 2013;74(3):220-5.
 98. Posadzki P, Lee MS, Moon TW, Choi TY, Park TY, Ernst E. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by menopausal women: A systematic review of surveys. *Maturitas*. 1 mai 2013;75(1):34-43.
 99. Berta-Vanrullen I, Saul C, Thomann C. Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations ANSES. :440.
 100. Huntley AL, Ernst E. A systematic review of herbal medicinal products for the treatment of menopausal symptoms. *Menopause*. sept 2003;10(5):465-76.
 101. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause*. janv 2008;15(1):51-8.
 102. Bouchard C. Herbal alternatives as substitutes for hormone therapy in urogenital atrophy: scientific evidence is needed. *Menopause*. févr 2008;15(1):12-3.
 103. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 21 juin 2016;315(23):2554-63.
 104. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens*. juin 2016;5(2):36.
 105. Moore M, Trill J, Simpson C, Webley F, Radford M, Stanton L, et al. Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. août 2019;25(8):973-80.
 106. Saeed S. HERBAL REMEDIES FOR URINARY TRACT INFECTION. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY*. 2010;6.
 107. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*. mai 2017;99:43-6.
 108. Sobota AE. Inhibition of Bacterial Adherence by Cranberry Juice: Potential Use For the Treatment of Urinary Tract Infections. *The Journal of Urology*. 1 mai 1984;131(5):1013-6.
 109. ANSES. Canneberge et infections urinaires | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2011 [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/canneberge-et-infections-urinaires>
 110. Ansell J, McDonough M, Zhao Y, Harmatz JS, Greenblatt DJ. The Absence of an Interaction Between Warfarin and Cranberry Juice: A Randomized, Double-Blind Trial. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1 juill 2009;49(7):824-30.
 111. Zikria J, Goldman R, Ansell J. Cranberry Juice and Warfarin: When Bad Publicity Trumps Science. *The American Journal of Medicine*. 1 mai 2010;123(5):384-92.
 112. Senok AC, Verstraelen H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2009 [cité 15 nov 2021];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006289.pub2/abstract>
 113. Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, Kuzmic Vrbancovic V. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mai 2013;168(1):75-9.
 114. Mercier J, Morin M, Lemieux M-C, Reichetzer B, Khalifé S, Dumoulin C. Pelvic floor muscles training to reduce symptoms and signs of vulvovaginal atrophy: a case study.

Menopause. juill 2016;23(7):816-20.

115. Dumoulin C, Cacciari LP, Hay-Smith EJC. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 oct 2018;10:CD005654.

116. Hagen S, Stark D, Glazener C, Sinclair L, Ramsay I. A randomized controlled trial of pelvic floor muscle training for stages I and II pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J*. 1 janv 2009;20(1):45-51.

117. Ghaderi F, Oskouei AE. Physiotherapy for women with stress urinary incontinence: a review article. *J Phys Ther Sci*. sept 2014;26(9):1493-9.

118. Maris E, Salerno J, Hédon B, Mares P. Management of vulvovaginal atrophy: Physical therapies. *Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines*. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. mai 2021;49(5):414-9.

119. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. janv 2018;25(1):21-8.

120. Ruanphoo P, Bunyavejchevin S. Treatment for vaginal atrophy using microablative fractional CO2 laser: a randomized double-blinded sham-controlled trial. *Menopause*. août 2020;27(8):858-63.

121. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause*. janv 2020;27(1):50-6.

ABSTRACT

Menopause is a natural and inevitable event in a woman's life associated with physiological changes such as urogenital disorders, mainly due to estrogen deficiency.

The purpose of this thesis is to inform pharmacists about the genitourinary syndrome of menopause in order to help both women and practitioners to speak out openly.

Pharmacists can propose treatment available in the pharmacy such as lubricants and vaginal moisturizers for mild symptoms. In addition, alternative therapies can complete this management. However, the referral to a doctor will be necessary for global assessment of climacteric symptoms and the prescription of hormonal therapy adapted to her symptoms.

Prise en charge des troubles urogénitaux chez la femme ménopausée

RÉSUMÉ

La ménopause est un événement naturel et inévitable dans la vie d'une femme où des changements physiologiques tels que des troubles urogénitaux apparaissent, et dont la survenue est liée à la carence œstrogénique.

Cette thèse a pour objectif d'informer les pharmaciens sur le syndrome urogénital lié à la ménopause pour aider à libérer la parole tant au niveau des femmes que des praticiens.

Une prise en charge peut être proposée par les pharmaciens avec les traitements accessibles tels que les lubrifiants et hydratants vaginaux pour les symptômes peu sévères. De plus, des thérapies alternatives peuvent compléter cette prise en charge. Toutefois, une réorientation vers un médecin est nécessaire pour une prise en charge globale des symptômes du climatère et la prescription d'un traitement hormonal adapté à ses symptômes.

TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS :

Management of urogenital disorders in postmenopausal women

Menopause is a natural and inevitable event in a woman's life associated with physiological changes such as urogenital disorders, mainly due to estrogen deficiency.

The purpose of this thesis is to inform pharmacists about the genitourinary syndrome of menopause in order to help both women and practitioners to speak out openly.

Pharmacists can propose treatment available in the pharmacy such as lubricants and vaginal moisturizers for mild symptoms. In addition, alternative therapies can complete this management. However, the referral to a doctor will be necessary for global assessment of climacteric symptoms and the prescription of hormonal therapy adapted to her symptoms.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

MOTS-CLÉS : Ménopause – Syndrome urogénital – Officine

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutique, Toulouse III
35 chemin des Maraichers,
31032 Toulouse Cedex

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr DOUIN Victorine

AUTEUR : TRAN Juliette