

Traitement d'entretien efficace et bénéfique supplémentaire

# Dose ultra-faible d'estriol associée aux lactobacilles (Gynoflor®) en cas d'atrophie post-ménopausique

**L'association d'une dose ultra-faible d'estriol (0,03 mg) et de lactobacilles (Gynoflor®) est supérieure au placebo en termes d'évolution de l'indice de maturation vaginale (IMV), après un traitement initial de 12 jours. Le traitement d'entretien, à raison de deux comprimés par semaine, est suffisant pour prévenir une récurrence de l'atrophie vaginale et apporte comme bénéfice supplémentaire une amélioration de l'épithélium vaginal.**

Une flore vaginale saine est principalement constituée de *Lactobacillus* spp. Elle forme avec l'épithélium vaginal, qui prolifère, un écosystème équilibré, chargé de combattre les agents pathogènes grâce à ses défenses naturelles. Un taux d'œstrogènes suffisant pour renforcer la structure saine et la maturation de l'épithélium vaginal est par ailleurs essentiel (1, 2). L'exfoliation des cellules superficielles entraîne la libération de glycogène qui sert de substrat pour les lactobacilles (3). Un épithélium vaginal sain est donc primordial pour la formation et la préservation de la flore physiologique.

Le déficit en œstrogènes lors de la ménopause est à l'origine de l'atrophie vaginale.

L'efficacité de la fonction de barrière de l'épithélium vaginal s'en trouve alors réduite et la pénétration d'agents pathogènes est facilitée. En outre, une flore vaginale intacte ne peut se développer en l'absence de cellules épithéliales composées de glycogène (4).

La vaginite atrophique est plus fréquente lorsque l'épithélium vaginal s'atrophie et que la microflore se modifie. Jusqu'à 40% des femmes sont atteintes d'atrophie vaginale symptomatique pendant la ménopause (5). Ces modifications vaginales, caractérisées par une réduction de l'indice de maturation vaginale (IMV), provoquent chez de nombreuses femmes des symptômes cliniques tels que

sécheresse vaginale, dyspareunie, prurit et douleurs (5). L'IMV est un indicateur de la stimulation œstrogénique de l'épithélium vaginal: des valeurs de 0% à 49% révèlent un effet œstrogénique nul ou faible, de 50% à 64% un effet modéré et de 65% à 100% un fort effet œstrogénique (6).

Des études cliniques portant sur le traitement de l'atrophie vaginale ont démontré l'efficacité de l'estriol vaginal (7, 8). Malgré l'efficacité prouvée du traitement hormonal par voie vaginale, des doutes concernant sa sécurité d'emploi ont limité le recours à l'œstrogénothérapie chez les femmes post-ménopausées (9).

En raison de sa courte demi-vie nucléaire dans les cellules endométriales, de sa faible affinité avec les protéines plasmatiques et de sa clairance métabolique rapide, l'estriol est un œstrogène à courte durée d'action (10). De nombreuses études de longue durée portant sur l'utilisation par voie vaginale de préparations topiques à base d'estriol n'ont révélé aucun signe de prolifération endométriale après 6 à 24 mois de traitement (10, 11). D'autres types d'études ont mis en évidence l'effet stimulateur de l'estriol par voie orale ou vaginale sur l'endomètre et sur une hyperplasie atypique de l'endomètre (12, 13). Il semble que ces médicaments vaginaux influent sur l'absorption systémique en fonction de la dose et de la fréquence d'administration et aient un effet stimulateur sur les tissus de la poitrine et de l'endomètre. Par conséquent, seule l'utilisation continue de fortes doses peut soulever des doutes quant à la sécurité d'emploi (14).

Afin de stimuler et de renforcer la prolifération et la maturation de l'épithélium vaginal et d'accélérer la restauration de l'écosystème vaginal, des comprimés vaginaux d'estriol très faiblement dosés associés aux lactobacilles ont été introduits (15, 16). Une étude de détermination de la dose thérapeutique a révélé que l'association vaginale de 0,03 mg d'estriol et de lactobacilles était aussi efficace que la préparation de contrôle contenant 0,5 mg d'estriol associé à des lactobacilles (4). Il a par ailleurs été démontré que, chez les femmes atteintes de vaginite atrophique, l'efficacité des comprimés vaginaux de 0,03 mg d'estriol associés aux lactobacilles était équivalente à celle de

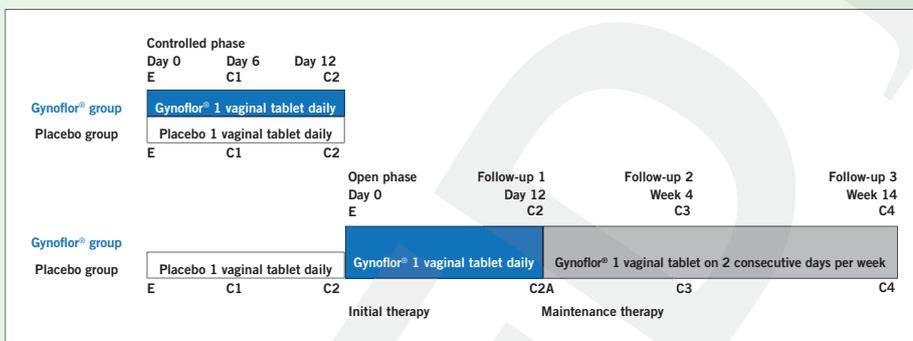


Fig. 1: Méthodologie de l'étude (19)

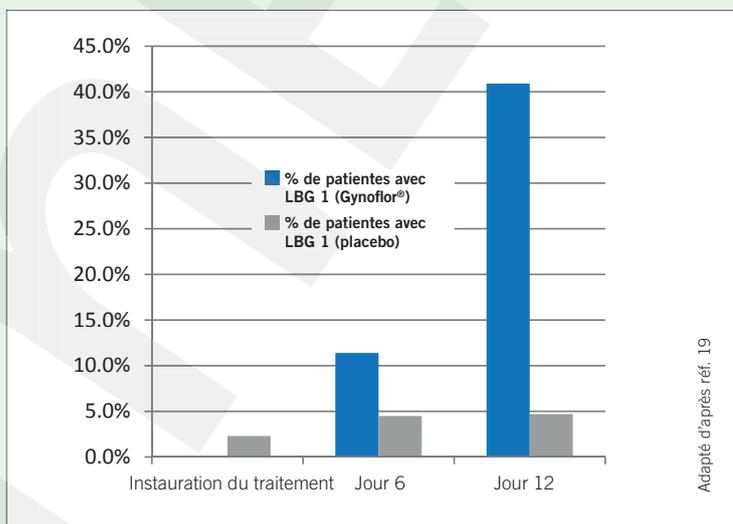


Fig. 2: Pourcentage de patientes avec une flore normale (LBG 1) traitées par Gynoflor® ou par placebo pendant la phase de contrôle

0,5mg d'estriol administré seul par voie vaginale (17). Globalement, les bénéfices de cette association thérapeutique ont été révélés dans plusieurs études cliniques à faible échelle et de courte durée (4, 15–18). Les données doivent toutefois être confirmées auprès d'une population plus large.

### Efficacité prouvée

L'efficacité a été confirmée par une nouvelle étude publiée dans la revue spécialisée *Climacteric*. Elle a évalué l'efficacité de la dose d'estriol ultra-faible (0,03mg) associée à des lactobacilles viables à la fois dans le traitement court, initial et long de l'atrophie vaginale chez les femmes post-ménopausées symptomatiques (19). Le principal objectif de l'étude était d'évaluer et de comparer au placebo l'efficacité d'une très faible dose de 0,03mg d'estriol vaginal associée au *Lactobacillus acidophilus* viable (comprimés vaginaux Gynoflor®) dans le cadre d'un traitement initial de 12 jours de l'atrophie vaginale. Les objectifs secondaires étaient l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement d'entretien à long terme après le traitement initial.

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo (phase de contrôle – traitement initial), puis d'un suivi en ouvert (phase ouverte – médicament expérimental en traitement initial et traitement d'entretien). Elle a porté sur des femmes post-ménopausées présentant des symptômes d'atrophie vaginale, avec un indice de maturation vaginale (IMV) ≤ 40%. La méthode thérapeutique a consisté en un traitement initial par le médicament expérimental (ou le placebo au cours de la première phase) à raison d'un comprimé vaginal par jour pendant 12 jours, suivi d'un traitement d'entretien à raison d'un comprimé pendant deux jours consécutifs, chaque semaine, pendant 12 semaines (fig. 1).

### Références :

- Redondo-Lopez V. et al. : Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990;12:856–872
- McGroarty JA. : Probiotic use of lactobacilli in the human female urogenital tract. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1993;6:251–264
- Larsen B. : Vaginal flora in health and disease. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:107–121
- Kanne B. et Jenny J. : Local administration of low-dosed estriol and viable *Lactobacillus acidophilus* in the postmenopausal period. *Gynäkol Rundsch* 1991;31:7–13
- Cardozo L. et al. : Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–727
- Marx P. et al. : Low-dose (0.3mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing atrophic vaginitis. *Maturitas* 2004;47:47–54
- Dessole S. et al. : Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11:49–56
- Bottiglione F. et al. : Transvaginal estriol administration in postmenopausal women: a double blind comparative study of different doses. *Maturitas* 1995;22:227–232

		Traitement initial (Gynoflor®: 44, placebo 43)			Traitement d'entretien (Gynoflor®: 87)	
		Instauration du traitement	Jour 6	Jour 12	Semaine 4	Semaine 14
IMV	Gynoflor®	14.30%	34.10%	49.50%	52.80%	49.50%
	Placebo	18.40%	30.10%	28.90%		
Grade I de lactobacillus (LBG 1 = flore normale)	Gynoflor®	0.00%	11.40%	40.90%	56.30%	66.70%
	Placebo	2.30%	4.50%	4.70%		
Score symptomatique total	Gynoflor®	4.9	2.6	1.8	0.8	0.6
	Placebo	5.1	2.7	2.6		
Nombre de lactobacilles (> 50)	Gynoflor®	0.0%	9.1%	31.8%	47.1%	52.9%
	Placebo	0.0%	2.3%	2.3%		
pH vaginal	Gynoflor®	7.0	6.3	5.2	5.0	4.9
	Placebo	6.8	6.7	6.6		

Adapté d'après réf. 19

**Tab. 1: Résultats du traitement par Gynoflor® comparé au placebo pendant les différentes phases de l'étude**

Au total, 87 femmes ont terminé le traitement initial et le traitement d'entretien. Les résultats obtenus lors de la phase contre placebo indiquent une évolution de l'IMV qui démontre la supériorité de l'association de 0,03mg d'estriol et lactobacilles par rapport au placebo ( $p < 0.001$ ). L'évolution positive de l'IMV a été de 35,2% dans le groupe de test, par rapport à 9,9% dans le groupe placebo. Dans la phase ouverte pendant le traitement d'entretien, l'IMV s'est maintenu à un niveau comparable (52,8–49,4%). La restauration de l'épithélium a entraîné une amélioration des symptômes cliniques et une normalisation de l'écosystème vaginal.

### L'amélioration de l'épithélium vaginal continue de progresser

Après seulement 6 jours de traitement, les patientes présentant une flore normale étaient deux fois plus nombreuses dans le groupe Gynoflor® que dans le groupe placebo. Après

12 jours, cette amélioration était observée chez près de 10 fois plus de patientes sous Gynoflor® que de patientes sous placebo (fig. 2). Le pourcentage de patientes avec un grade I de lactobacilles (flore normale) a également augmenté durant le traitement d'entretien (tab. 1).

Ces résultats montrent que le traitement d'entretien consistant en deux comprimés vaginaux par semaine a suffi à prévenir une récurrence de l'atrophie vaginale et à faire progresser l'amélioration de la flore.

### Sûr et bien toléré

Aucun effet secondaire indésirable n'a été observé dans les deux phases de cette étude (contrôlée et ouverte). Parallèlement à l'excellente tolérance, évaluée par les patientes ainsi que les médecins investigateurs, ces résultats confirment le profil de sécurité d'ores et déjà établi d'une dose d'estriol ultra-faible associée à des bactéries *Lactobacillus acidophilus* viables.

## IMPRESSUM

**Rapport:** Prof. Dr h.c. Walter F. Riesen  
**Rédaction:** Christian Heid  
 Avec le soutien de Medinova AG, Zurich.  
 © Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach