

Syndrome génito-urinaire de la ménopause

CHAPITRE 18

Claude Hocké

PLAN DU CHAPITRE

Définition

Diagnostic

Prise en charge

Cas particuliers des patientes ayant eu un cancer hormonodépendant

Conclusion

Points forts

- Une activité sexuelle régulière est le meilleur moyen de prévenir le SGUM (elle permet l'augmentation de la vascularisation vaginale, une distension vaginale et un apport de prostaglandines et d'acides gras).
- En l'absence de rapports fréquents, plusieurs auteurs conseillent l'utilisation régulière d'un vibreur.
- L'arrêt du tabagisme est la deuxième mesure d'ordre général à prendre et permet d'améliorer les symptômes de SGUM.
- Une physiothérapie de relaxation peut être proposée aux patientes atteintes d'une hypertonie périnéale génératrice de dyspareunie.
- Une consultation de sexologie peut être utile dans certains cas.
- En première intention, les lubrifiants à la demande et des hydratants 3 fois par semaine pendant une période dont la durée pour aller de trois mois à un an seront proposés.
- Une application topique de lidocaïne peut être envisagée avant le rapport en cas de dyspareunie.
- En cas d'efficacité insuffisante, les topiques estrogéniques seront prescrits par voie locale; il s'agit en effet du traitement le plus efficace.
- Le traitement estrogénique local doit être prescrit quotidiennement pendant trois semaines, puis 2 fois par semaine en entretien pendant plusieurs mois.
- Les femmes ressentent une amélioration après quelques semaines, mais le bénéfice plein du traitement survient à partir de 8 à 12 semaines.

- Un traitement progestatif associé n'est pas requis en termes de protection endométriale.
- La prescription locale de ces produits n'entraîne pas d'augmentation du risque thrombo-embolique.
- Leur prescription est contre-indiquée en cas de saignement vaginal inexpliqué.
- Le problème principal posé par cette thérapeutique devant être prise de façon prolongée est la mauvaise compliance.
- En cas d'échec de ces traitements, les traitements par laser pourront être une alternative valable. Ils sont encore difficiles d'accès en raison de leur coût pour les patientes et de l'absence d'inscription de cet acte à la nomenclature.

Définition

Le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) correspond à la nouvelle terminologie de l'atrophie vulvo-vaginale, comme décidé lors d'une réunion de la *North American Menopause Society* (NAMS) et de l'*International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) en 2014, à Chicago [1, 2].

La prévalence globale du syndrome est très diversement appréciée, entre 10 % à plus de 50 % des femmes ménopausées, et l'on peut retenir une prévalence moyenne, dans l'étude WHI, qui correspond à 27 % des femmes ménopausées.

Le SGUM comprend une collection de symptômes pas forcément pathologiques et des signes associés à la décroissance des estrogènes et autres stéroïdes. Il dépasse cependant le concept de carence estrogénique pour inclure des symptômes en rapport avec le vieillissement.

Trois groupes de troubles composent ce syndrome :

- des symptômes vulvo-vaginaux, telles une sécheresse, des brûlures, une irritation,

Partie IV. Ménopause, prise en charge par organe

- des symptômes sexuels, telles une dysurie (par manque de lubrification), une dyspareunie,
- des symptômes urinaires tels une urgenturie, des infections urinaires à répétition ou un prolapsus pelvien.

Le SGUM est un syndrome chronique et progressif et, contrairement aux bouffées de chaleur, il n'a pas tendance à s'améliorer avec le temps au contraire.

De nombreuses études sur le retentissement de ce syndrome ont été réalisées (*Revive, Closer, Empower Study*) et ont toutes montré un impact négatif sur la qualité de vie, en particulier lors des rapports sexuels (perte d'intimité, inconfort vaginal, baisse de la libido, dyspareunie).

Le SGUM concerne en moyenne 27 % des femmes ménopausées. Il associe des symptômes vulvovaginaux, sexuels et urinaires.

Diagnostic

Les symptômes les plus souvent rencontrés sont la sécheresse vaginale, les brûlures, les irritations, la dyspareunie et des symptômes urinaires, pouvant

aller jusqu'à une augmentation des infections urinaires (tableau 18.1).

Ces symptômes peuvent être constants, ou survenir par intermittence, en particulier lors de la pénétration sexuelle, lors de l'essuyage à la toilette, etc.

Certains facteurs de risque de SGUM ont été identifiés (tableau 18.2). La diminution des rapports sexuels, voire l'abstinence, représente un des facteurs de risque classiques. En l'absence de rapports fréquents, plusieurs auteurs conseillent l'utilisation régulière d'un vibreur [3]. Parmi les traitements pouvant augmenter la gravité du SGUM, il faut citer la prise d'anti-aromatase.

Sur le plan de l'examen clinique vulvaire, on peut noter un éclaircissement des poils pubiens, la perte d'épaisseur de la vulve, l'atrophie des petites lèvres et le rétrécissement de l'introïtus. Au niveau vaginal, on peut noter un rétrécissement, source de douleur, l'augmentation du pH vaginal, une muqueuse plus pâle et plus fragile ; parfois, l'inflammation provoque des pétéchies et rend les saignements aux contacts aisés.

La ménopause produit également des modifications du microbiote vaginal, avec éventuellement un déséquilibre de la flore avec prédominance des anaérobies et diminution des lactobacilles *crispatus* et *gasseri* [4].

Tableau 18.1 Symptômes et conséquences anatomiques du syndrome génito-urinaire de la ménopause.

Symptômes génitaux	Conséquences anatomiques	Symptômes urologiques	Conséquences anatomiques	Symptômes sexuels
<ul style="list-style-type: none"> – Douleurs pelviennes et périnéales – Sécheresse – Irritation/prurit – Leucorrhée – Érythème – Pâleur des muqueuses – Perte des poils – Accolement des lèvres vulvaires 	<ul style="list-style-type: none"> – Atrophie vulvaire – pH alcalin – Diminution des sécrétions – Prolapsus – Sténose vulvaire et vaginale – Sténose de l'introïtus 	<ul style="list-style-type: none"> – Pollakiurie – Urgenturie – Hématurie – Infections à répétition 	<ul style="list-style-type: none"> – Sténose méatique – Prolapsus 	<ul style="list-style-type: none"> – Diminution de la libido, du désir et de la lubrification – Dyspareunie – Douleurs pelviennes – Saignement lors des rapports

Source : adapté de Gandhi J et al. 2016 [5].

Tableau 18.2 Facteurs de risque du syndrome génito-urinaire de la ménopause.

Facteurs de risque
– Ménopause
– Hypo-estrogénie non ménopausique
– Ovariectomie bilatérale
– Tabagisme
– Alcoolisme
– Diminution de la fréquence des rapports
– Abstinence
– Insuffisance ovarienne prématurée
– Absence d'activité physique
– Absence d'accouchement par voie vaginale

Source : adaptée de Gandhi J et al. 2016 [5].

Le diagnostic du SGUM est clinique et ne nécessite pas, en routine, d'examens de laboratoire.

Prise en charge

Il faut insister pour que les praticiens abordent les symptômes du SGUM avec les patientes ménopausées, car une grande partie d'entre elles n'évoqueront pas ce sujet lors de la consultation, alors qu'elles souffrent réellement de ces symptômes [5].

La connaissance de ces troubles permettra de commencer un traitement le plus tôt possible, avant que les anomalies d'atrophie ne deviennent irréversibles.

Il faudra également insister pour que les thérapeutiques soient poursuivies assez longtemps pour maintenir les bénéfices [6].

La prescription d'un traitement améliore la qualité de vie.

Sur le plan galénique, de nombreuses formes existent : ovules, anneau et crème [7].

Thérapeutiques hormonales locales

Estrogénothérapie locale

Sur le plan du traitement local, la majorité des prescriptions correspondent à des ovules vaginaux d'estrogènes à faible concentration, mis en place avec ou sans applicateur. Le traitement local est plus efficace et plus sûr que le traitement

estrogénique par voie générale; il peut d'ailleurs être prescrit en plus de celui-ci en cas d'inefficacité de la prise orale. L'estrogénothérapie locale agit en augmentant le pH vaginal, l'index de maturation de l'épithélium et en restaurant la flore vaginale.

Sur le plan galénique, de nombreuses formes existent : ovules, anneaux, crèmes (tableau 18.3).

La méta-analyse de J. Suckling *et al.*, (Cochrane) en 2006, montre [8] :

- qu'il n'existe pas de différence d'efficacité, quelle que soit la forme galénique;
- qu'il y a une amélioration significative des symptômes par rapport au placebo ou aux gels non hormonaux;
- qu'il y a plus d'effets indésirables avec les produits contenant des CEE synthétiques.
- qu'il y a intérêt à prescrire des faibles doses d'hormonothérapie locale.

Tous les produits disponibles en France sont faiblement dosés et les taux d'estradiolémie plasmatique (malgré un léger passage systémique) restent toujours inférieurs à 20 pg/mL et correspondent donc à des taux de ménopause. L'ensemble des études comparatives avec des doses différentes du même produit montrent la persistance d'une efficacité sur l'atrophie vulvo-vaginale, avec une diminution des effets secondaires et une diminution du passage systémique avec les plus faibles doses.

Les effets systémiques et endométriaux de l'ensemble des produits ont été aussi étudiés. Pour l'estradiol, il est noté un effet endométrial suivi sur un an, avec un taux d'hyperplasie de 0,52 % et un passage sanguin avec un effet supra-physiologique lors de l'utilisation d'un dosage d'estradiol de 25 µg, mais jamais observé avec un dosage à 10 µg, qui est donc à préférer. En ce qui concerne l'estradiol contenu dans l'anneau Estring®, les taux, après un pic à la troisième heure, sont en moyenne égaux à 10 pg/mL sur l'ensemble des 90 jours de traitement. Pour l'estriol, qui est en Europe la molécule la plus utilisée, la plupart des produits en contiennent 0,5 mg, mais des essais avec des doses de 0,2 et 0,03 mg ont montré une absence de perte d'efficacité et une diminution des risques systémiques. En ce qui concerne le promestriène, une seule étude non contrôlée portant sur 17 patientes montre que les niveaux circulants hormonaux ne sont pas affectés par le traitement malgré une grande variation individuelle des doses.

Tableau 18.3 Produits hormonaux disponibles.

Dénomination commerciale	DCI	Forme galénique
Blissel® – non remboursé	Estriol (crème vaginale 1 g = 50 µg d'estriol)	Crème vaginale (1 application/j pendant 3 semaines puis tous les 2 ou 3 jours)
Colpotrophine® – 30 % remboursés par la Sécurité sociale, 4,36 € les 20 cap. et 4,41 € le tube	Promestriène (300 mg/tube, 10 mg par capsules)	– Crème vaginale (1 application/j pendant 3 semaines, puis tous les 2 jours) – Capsules vaginales (1 capsule/j pendant 20 jours puis 2 fois/semaine) – Diffusion < 1 % dans la circulation
Florgynal® – 30 % remboursés par la Sécurité sociale, 3,13 € les 14 gélules)	Bacille de Döderlein, estriol (0,2 mg), progestérone	– Gélules vaginales (2/j pendant 20 jours, puis 1/j) – Diffusion non chiffrée
Gydrelle® – 30 % remboursés par la Sécurité sociale, 3,11 €)	Estriol (crème vaginale à 0,1 %, tube de 30 g dont 30 mg d'estriol)	Crème vaginale (1 application/j de 1 g de crème butée et vulvaire puis tous les 2 jours pendant 3 semaines)
Physiogine® – 30 % remboursés par la Sécurité sociale, crème (4,05 €) et comprimés (4,31 € les 30) – 10 % remboursés par la Sécurité sociale, ovules (2,91 € les 15)	Estriol (crème vaginale à 0,1 %, tube de 15 mg, ovule à 0,5 mg ou comprimés à 1 mg)	– Crème vaginale (1 application de 0,5 g de crème (trait rouge)/j pendant 3 semaines puis 2 jours/semaine). – Ovules (1 ovule/j pendant 3 semaines, puis 2/semaines) – Comprimés : 0,5 à 1,5/jr
Trophicrème® – 30 % remboursés par la Sécurité sociale, 4,54 €	Estriol 30 mg (crème vaginale à 0,1 %)	Crème vaginale (1 application vaginale (1 g, marque rouge) et 1 application vulvaire par jour pendant 1 semaine, puis 1 application tous les 2 jours pendant 3 semaines)
Trophigil® – 30 % remboursés par la Sécurité sociale, 3,50 € (boîte de 14)	Bacille de Döderlein, estriol (0,2 mg), progestérone	– Gélules vaginales (1 gélule matin et soir pendant 20 jours puis 1 gélule/j) – Diffusion systémique non chiffrée
Estring® – non remboursé	Estradiol 2 mg	– Anneau vaginal/90 jours – Diffusion systémique (CE2) : 10 pg/ml

Les crèmes ont fréquemment un effet apaisant et hydratant, mais certaines patientes n'aiment pas utiliser un système d'applicateur et la quantité de crème introduite dans le vagin peut varier, ce qui ne convient pas si l'on veut être sûr d'administrer de faibles doses. Dans ce cas, les ovules sont préférables.

La prescription d'anneau est effective pour 90 jours. La dose d'estradiol délivrée est faible, environ 7,5 µg/j. À l'avenir, des capsules de gel d'estradiol (en 4, 10 ou 25 µg) pourront être disponibles et seraient plus faciles d'emploi tout en ayant, à la même dose, un passage systémique moins important que les crèmes ou les ovules [9].

Une enquête portant sur les patientes montre que les femmes seraient disposées à faire un effort financier si elles pouvaient obtenir des ovules de plus petit volume et si l'on pouvait éviter les phénomènes de pertes vaginales ou d'irritation en rapport avec leur application [10]. En ce qui concerne l'évolution des ventes de topiques vaginaux, celles-ci sont passées de 9 % en 2003 à 19 % en 2012, avec une utilisation plus prononcée après 65 ans [11]. Cependant, la mauvaise compliance à long terme représente le principal obstacle à l'efficacité prolongée de ce type de traitement. Ses mécanismes sont multiples (lassitude, effets secondaires locaux ou, potentiellement hormonaux, efficacité),

et il semble que 75 % des femmes ne renouvellent pas la première prescription et que 95 % aient abandonné le traitement à 1 an [12, 13].

L'estrogénothérapie locale correspond au traitement « standard » du SGUM et reste de première intention en cas d'échec des traitements hydratants. Le choix des produits est principalement déterminé par les préférences des femmes.

Ovules de déhydroépiandrostérone (DHEA)

Ces ovules de DHEA sont commercialisés sous le nom de Prastera® aux États-Unis et de Intrarosa® en France depuis mai 2019. Un ovule journalier à la dose de 6,5 mg/j pendant un an serait efficace [14]. Ce produit est original, car il n'entraîne pas d'augmentation des taux plasmatiques d'estradiol, et son action se fait par une métabolisation locale au niveau de l'épithélium vaginal (intra-endocrinologie). L'administration vaginale de DHEA a un effet supérieur au placebo sur tous les paramètres de la vulvovaginite atrophique et augmenterait également la libido, par diminution de la dyspareunie. Le traitement est proposé sur 12 semaines.

Thérapeutiques hormonales par voie générale (à l'exception du traitement hormonal de la ménopause)

Plusieurs molécules ont été étudiées dans cette indication [15].

Tibolone par voie orale

La tibolone a des effets estrogéniques favorables sur le vagin et la vessie. Elle est actuellement peu utilisée.

Ospémifène (SERM-Osphena®)

L'ospémifène (Osphena®) est un SERM qui s'administre par voie orale. La FDA l'a autorisé en 2013. Son indication est le SGUM modéré à sévère (en particulier la dyspareunie) chez la patiente non candidate à une thérapeutique locale. La prise d'un comprimé (60 mg) par jour est poursuivie jusqu'à un an, avec une efficacité supérieure au

placebo sur les symptômes du SGUM et des effets secondaires modérés (le plus fréquent, représentant 7 % des cas, correspond à des bouffées de chaleur). Le médicament est contre-indiqué en cas d'antécédent thrombo-embolique ou de cancer hormonodépendant.

Association du bazédoxifène et d'estrogènes conjugués équin

La posologie de cette association est de 1 comprimé par jour « pendant la durée la plus courte possible ». L'efficacité serait portée par les CEE, et la prévention mammaire, par le SERM. L'AMM a été obtenue aux États-Unis et en Europe. Le produit a été commercialisé en France en juillet 2016. L'association avec le SERM n'entraîne pas d'efficacité supérieure à la prescription isolée d'un estrogène conjugué. Sa prescription est restée limitée, entraînant un arrêt de commercialisation en France, en 2017.

Thérapeutiques locales non hormonales

Ces thérapeutiques correspondent à des lubrifiants et hydratants et sont des produits de première intention en cas de SGUM (tableau 18.4) [1, 2, 15]. Il s'agit de produits efficaces, si le SGUM est léger à modéré, fréquemment utilisés pour augmenter le confort lors des rapports. C'est aussi le traitement de choix chez la patiente qui ne veut pas ou ne peut pas utiliser de thérapeutique hormonale. On ne dispose pas d'étude randomisée concernant l'ensemble de ces produits qui comparerait leur efficacité entre eux ou à celles d'autres produits. De même, nous n'avons pas de données relatives à la sécurité de l'utilisation des produits à base d'huile ou de pétrole. Certains de ces produits entraînent une diminution de la mobilité des spermatozoïdes, une effraction plus fréquente des préservatifs et des mycoses à répétition.

L'effet des lubrifiants sur la sécheresse reste provisoire; leur contenu correspond soit à de l'eau, soit à de l'huile, soit à du silicone ou de l'acide hyaluronique.

Les lubrifiants (K-Y®, Monasens®, etc.) sont appliqués avant ou pendant le rapport, à la demande, sur la vulve, le vagin ou le pénis. Les produits à base d'eau sont généralement bien supportés.

Tableau 18.4 Traitements non hormonaux.

Type de traitement	Produits	Utilisation	Spécificités
Lubrifiants	Monasens®, Sensilube®, Serelys®, etc.	Utilisation pour l'activité sexuelle	– Éviter les produits parfumés (irritants) – Améliore le confort et le plaisir – Utilisation conjointe possible avec les traitements hormonaux
Hydratants	Replens®, Serelys®, Ainara®, etc.	Utilisation journalière ou régulière	– Restaure des sécrétions vaginales sans modifier l'épithélium ou le pH – Utilisation conjointe possible avec les traitements hormonaux
Dilatateurs, vibromasseurs	Multiple	En cas de nécessité	Stimulation douce du vagin et de la vulve pour maintenir la fonction sexuelle
Kinésithérapie périnéale	Relaxation, biofeedback	En cas de pelvis hypertonique	Par praticien spécialisé
Lidocaïne	Dosage à 4 %	Appliquer sur le vestibule quelques minutes avant le rapport	En association avec les autres thérapies
Lasers	CO2 Yag	En général 3 séances inaugurales espacées d'1 mois chacune	Recul restreint, études limitées, coût

Les hydratants (Replens®, Mucogyne®, etc.) sont proposés pour une utilisation plus régulière, par exemple pour une application journalière ou tous les 2-3 jours, en fonction de la symptomatologie. Leur composition leur permet d'augmenter la production de mucus et de réduire le pH. L'utilisation des produits à base d'acide hyaluronique semble augmenter l'efficacité.

Autres produits (xéno-estrogènes ou autres)

Divers produits sont proposés dans ce contexte, pouvant apporter un bénéfice chez certaines femmes. Citons :

- les huiles essentielles,
- une alimentation riche en soja,
- des phytoestrogènes tels des isoflavones (Serelys®, Femarelle®, etc.) ou la génistéine (50 mg/j pendant 12mois),
- le *black cohosh* (risque d'hépatites),
- un gel normaliseur de pH,
- des probiotiques permettant la réintroduction de lactobacilles (Médigyne®) : utilisation

recommandée de produits avec Gasseri et Rhamnosusles probiotiques ont prouvé qu'ils rééquilibraient la flore, mais leur effet thérapeutique sur les symptômes est inconstant [4].

Traitements par laser

Le mécanisme d'action de l'effet laser entraîne un choc thermique qui induit la production de cytokines, cause d'une augmentation locale des facteurs de croissance, des fibroblastes et du VEGF, ce qui favorise la production locale de collagène et de plusieurs composants de la matrice extracellulaire (protéoglycanes et autres).

Le laser CO2 fractionné est actuellement le plus utilisé et semble avoir de bons résultats dans les symptômes du SGUM [16]. La réalisation de 3 séances espacées de 30 jours permet d'améliorer l'épaisseur du vagin et de sa vascularisation. Selon la réponse, 2 séances supplémentaires (les 2 mois suivants) peuvent être proposées, car il existe une relation effet dose [17]. Ce type de traitement est particulièrement intéressant chez les patientes chez lesquelles l'hormonothérapie locale est

contre-indiquée, par exemple les patientes ayant eu un cancer du sein et présentant un SGUM lors de l'utilisation des antiaromatases. Dans les études les plus récentes, l'effet se poursuit au moins 15 mois [17].

Le laser Er : Yag (ou laser « Erbium ») voit aussi ses indications se développer.

Les diodes sont proposées, mais nous ne disposons pas à l'heure actuelle d'études médicales importantes les concernant.

Depuis quelques années, les thérapeutiques de rejuvenation vaginale (laser) prennent un essor important dans le traitement du SGUM. Les indications doivent être minutieusement posées.

Cas particuliers des patientes ayant eu un cancer hormonodépendant

L'hypo-estrogénie à la suite d'un cancer du sein ou d'un cancer endométrial augmente la fréquence de l'atrophie vaginale, et le SGUM est souvent présent, d'autant plus que la patiente utilise des antiaromatases.

L'utilisation d'estrogènes par voie générale est strictement contre-indiquée.

L'utilisation des estrogènes locaux est sujette à caution, en particulier lors de l'utilisation d'antiaromatases en raison de leurs effets *in vitro* : la déprivation chronique en estrogènes entraînerait une dérégulation des récepteurs α et, en conséquence, une stimulation des voies métaboliques des facteurs de croissance et une hypersensibilité des cellules cancéreuses à de faibles doses d'estrogènes. En clinique, deux études n'ont pas rapporté d'augmentation du risque [18]. Leur prescription est donc de deuxième intention.

Chez ces patientes, le premier conseil est celui de l'utilisation d'hydratants.

En cas d'inefficacité et de troubles importants, on pourra proposer, hors AMM, mais avec l'accord des sociétés savantes telles que l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) [19], de faibles doses de topiques estrogéniques vaginaux (estradiol, de

7,5 à 10 μg , ou promestriene) [20] afin que les taux sanguins d'estrogènes ne soient que peu, voire pas modifiés par la prescription (entre 3 et 16 pmol/L) [21]. Dans les pays où ils sont disponibles, un traitement par ospémifène (en principe, le SERM a un effet sur le sein) ou un traitement androgénique par ovules de DHEA (ne modifiant pas les taux plasmatiques d'estradiol) peuvent être utilisés.

Ces traitements seront prescrits si possible pour de courtes durées jusqu'à résolution des symptômes, après information de l'oncologue et du patient et obtention de l'accord de ce dernier.

Il existe cependant toujours une grande réticence et méconnaissance concernant la prescription de ces produits hormonaux locaux à ces patientes : une enquête récente menée auprès d'oncologues, en 2017, montre que 71 % des oncologues préfèrent les traitements non hormonaux (par crainte d'augmenter les récurrences) [22] ; 21 % des oncologues acceptent la prescription quand les symptômes sont importants (à type de dyspareunie sévère) et un quart d'entre eux, seulement si la tumeur est RH- ou si le traitement adjuvant hormonal est terminé. Plus de la moitié des oncologues n'a pas connaissance des produits à faible dose. Le fait que l'oncologue déconseille la prise est une raison majeure de non-traitement par les patientes [22]. Du fait de ces réticences, les lasers ont *a priori* une indication préférentielle chez elles (mais ils ne sont pas pris en charge en Europe).

Conclusion

La fréquence du SGUM reste sous-estimée à la fois du fait d'un certain nombre de patientes peu enclines à aborder ce sujet avec le praticien et du fait de praticiens qui n'interrogent pas, au cours du suivi, les femmes ménopausées concernant ces symptômes.

Ce syndrome est donc sous-traité alors que nous disposons de thérapeutiques efficaces. Parmi ces thérapeutiques, l'utilisation d'une hormonothérapie locale reste le traitement de référence, même si d'autres traitements sont prometteurs : ospémifène et DHEA à l'étranger, mais surtout, rejuvenation par laser, *a priori* aussi efficace que les topiques hormonaux locaux, sans leurs effets indésirables.

Références

- [1] Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, Rees M. Update on management of genitourinary syndrome of menopause : A practical guide. *Maturitas* 2015; 82 : 308–13.
- [2] Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary Syndrome of Menopause : Management Strategies for the Clinician. *Mayo Clin Proc* 2017; 92 : 1842–9.
- [3] Management of symptomatic vulvovaginal atrophy. 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20 : 888–902.
- [4] Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91 : 42–50.
- [5] Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, Khan SA. Genitourinary syndrome of menopause : an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 : 704–11.
- [6] Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Cancellor MJ, Beltran E, Duran M, et al. Spanish Menopause Society. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas* 2014; 78 : 146–50.
- [7] Hocké C. Ménopause; le syndrome génito-urinaire (SGM) et les traitements oestrogéniques topiques. In : *CNGOF, ed. Mises à jour en gynécologie*. Paris : Vigot; 2016. p. 463–70.
- [8] Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4) : CD001500. Review. Update in : *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8 : CD001500.
- [9] Pikar JH, Amadio JM, Bernick BA, Mirkin S. Pharmacokinetic studies of solubluzed estradiol given vaginally in a novel softgel capsule. *Climateric* 2016; 19 : 181–7.
- [10] Mattsson LA, Ericsson A, Bogelund M, Maamari R. Women's preferences toward attributes of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy. *Maturitas* 2013; 74 : 259–63.
- [11] Holm E, Aaltonen K, Heikkinen AM, Tiihonen M. From systemic hormone therapy to vaginal estrogen – a nationwide register study in Finland, 2013–2012. *Maturitas* 2014; 78 : 293–7.
- [12] 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* 2015; 22 : 1197–203.
- [13] 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* 2017; (9)A525.
- [14] Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016; 23 : 243–56.
- [15] Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause : how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climateric* 2016; 19 : 151–61.
- [16] Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas* 2017; 99 : 10–5.
- [17] Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, Salvatore S, Grigoriadis T. CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? *Maturitas* 2017; 104 : 24–8.
- [18] Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Pecchio S, Nappi RE. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors : Are We Facing New and Safe Hopes? *Clin Breast Cancer* 2015; 15 : 413–20.
- [19] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice, Farrel R. ACOG Committee Opinion N°659. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 127 : e93–6.
- [20] Simon JA, Archer DF, Constantine GD, Pickar JH, Amadio JM, Bernick B, et al. A vaginal estradiol softgel capsule, TX-004HR, has negligible to very low systemic absorption of estradiol : efficacy and pharmacokinetic data review. *Maturitas* 2017; 99 : 1–58.
- [21] ReesM Perez-Lopez FR, Ceasu I, Depypere H, Erel T, Lambrinouadaki I, et al. EMAS clinical guide : low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012; 73 : 171–4.
- [22] Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, Ottino L, Tuninetti V, Robba E, et al. Vaginal atrophy in breast cancer survivors : Attitude and approaches among oncologists. *Clin Breast Cancer* 2017; 17 : 611–7.