

PEUT-ON UTILISER DES ESTROGÈNES LOCAUX DANS UN CONTEXTE DE CANCER DU SEIN ?

ALIETTE DEZELLUS
GYNÉCO MÉDICALE À L'ICO NANTES
SFSPM 2021



Je n'ai pas de conflits d'intérêt

SYNDROME GÉNITO-URINAIRE DE LA MÉNOPAUSE

Le **SGUM ISSWSH, NAMS, 2013**

- Sécheresse vaginale
- Sensation d'inconfort, brûlures, irritation
- Troubles sexuels
- Dysurie, urgences, IU récurrentes

70% des femmes après cancer du sein *Lester, J Pers Med 2015*

42 à 70% de sécheresse vaginale après cancer du sein et 27 à 39% de dyspareunies *Santen, J Clin Endocrinol Metab 2017*

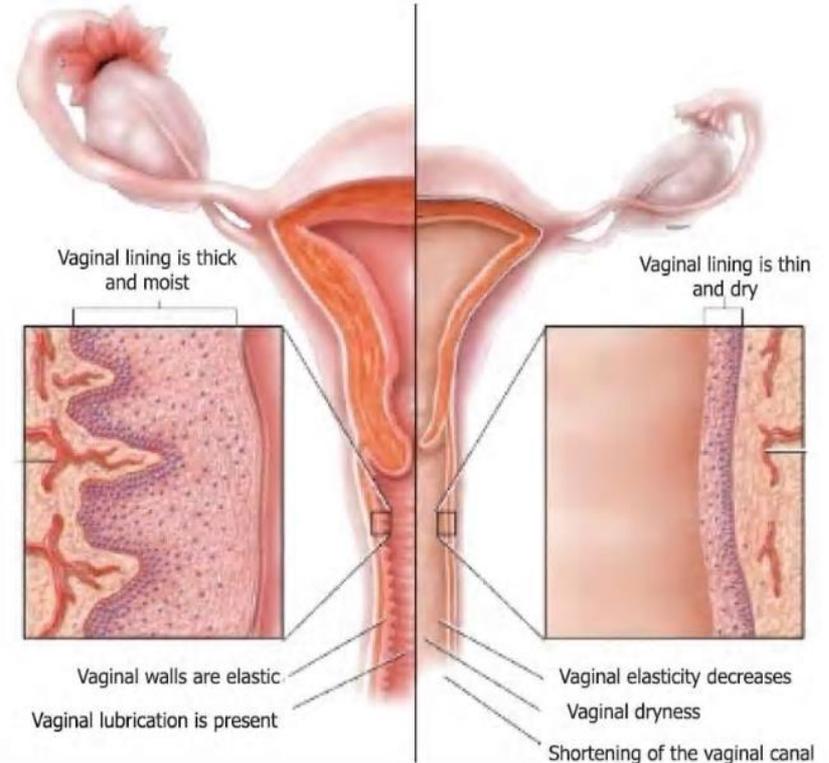
93% de troubles sexuels sous AA *Schover, J Sex Med 2014*

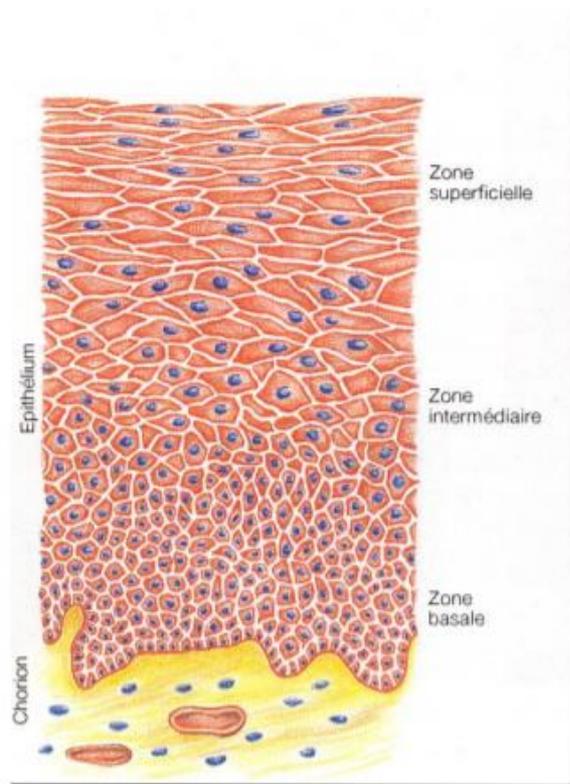
20% d'arrêt de l'hormonothérapie

Healthy Vagina

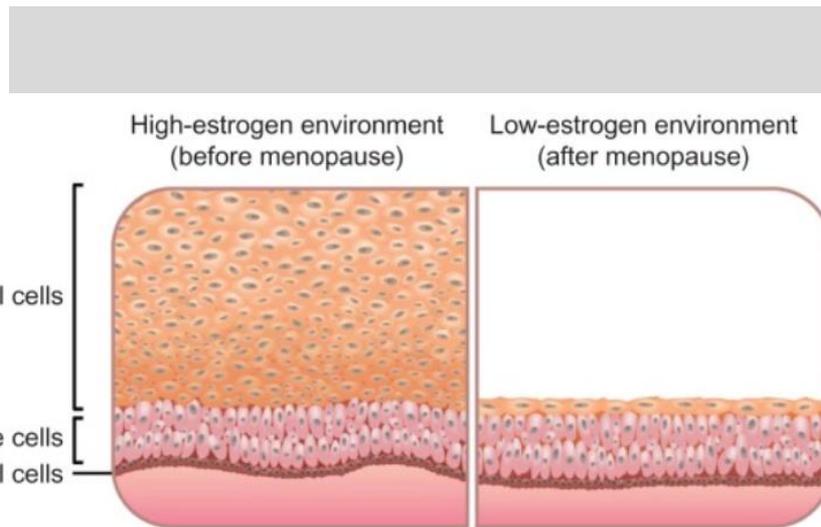


Vaginal Atrophy





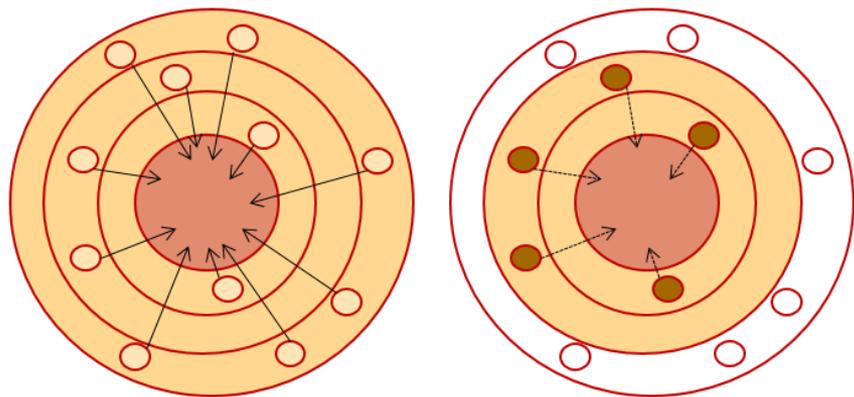
Muqueuse vaginale : histologie



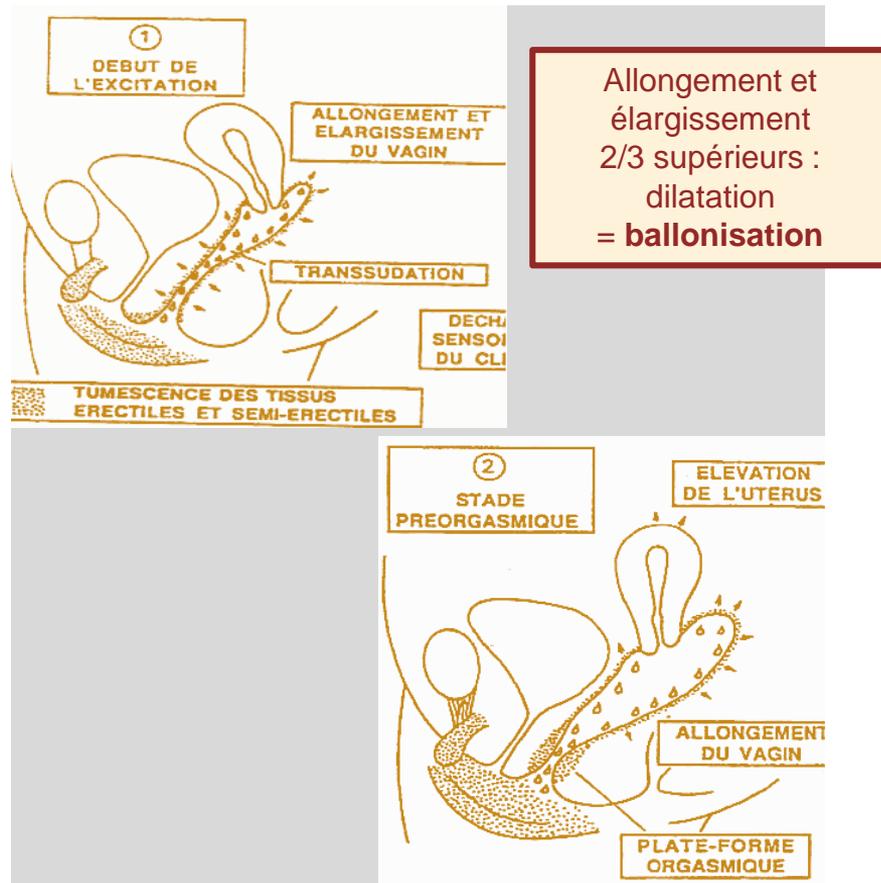
Influence of estrogen on the vaginal epithelium. Notes: Before menopause, high levels of estrogen stimulate maturation of the vaginal epithelium to generate a thick layer of mature superficial cells. After menopause, lack of estrogen leaves the epithelium much thinner, with very few or no superficial cells. In many women, this thinning is associated with vaginal dryness, irritation, itching, and pain with intercourse, a condition referred to as vaginal atrophy or atrophic vaginitis.

Reiter 2013

TRANSSUDATION / BALLONISATION PROBLÈMES



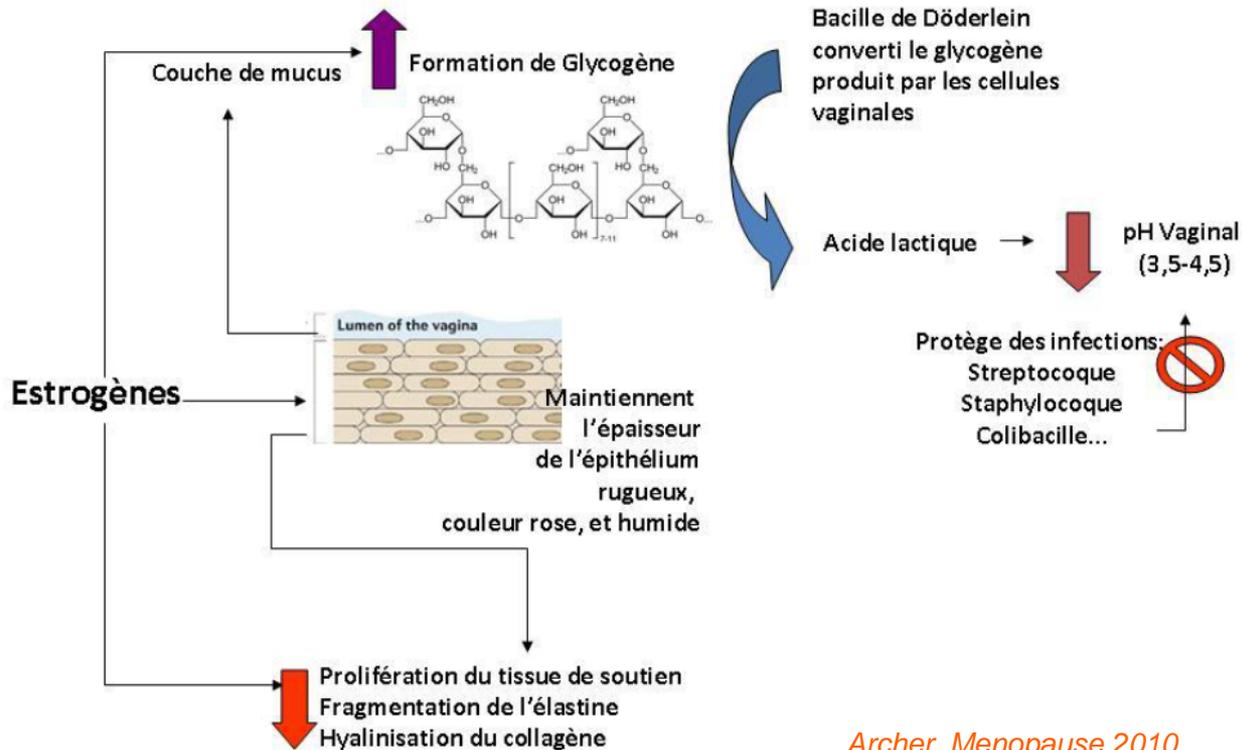
Facilité par
l'imprégnation du
milieu local en
estradiol



PHYSIOPATHOLOGIE

Carence en estrogènes

- 150 à 300 pg/mL pendant la phase folliculaire en période d'activité génitale
- 120 pg/mL en péri-ménopause
- 20 pg/mL à la ménopause
- < 5 pg/mL sous anti-aromatases ?



Archer, Menopause 2010

QUI PRESCRIT DES ESTROGÈNES LOCAUX ?

21% des oncologues prescrivent des topiques hormonaux (120 oncologues interrogés)

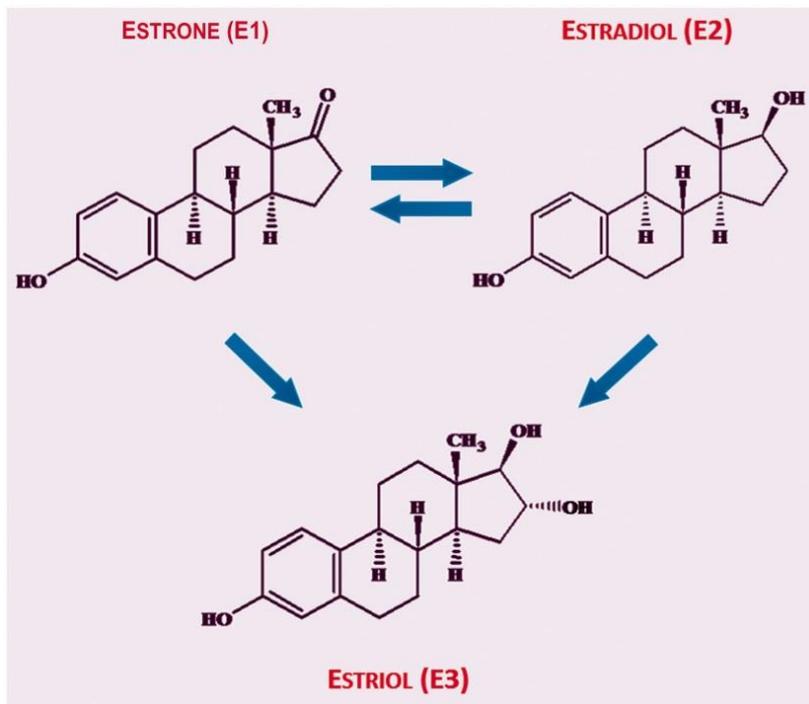
Biglia, Clinical Breast Cancer 2017

- réticence au vu des études limitées
- 85% déplorent le manque d'information sur les traitements
- observance médiocre, peur de la récurrence

<40 % reçoivent un traitement ou sont adressées à un spécialiste

Cook, Menopause 2017

QUELS ESTROGÈNES LOCAUX ?



Mueck, Climateric 2018

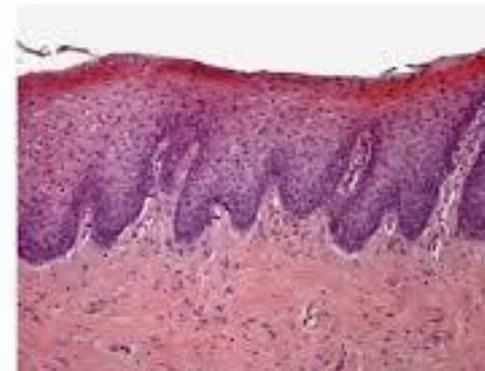
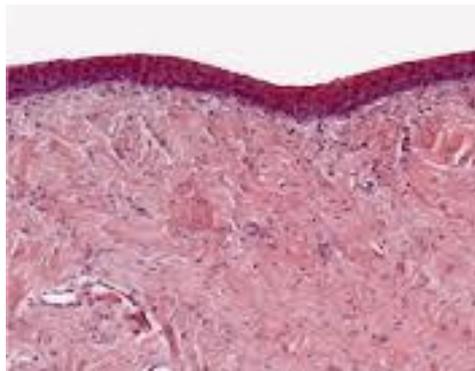
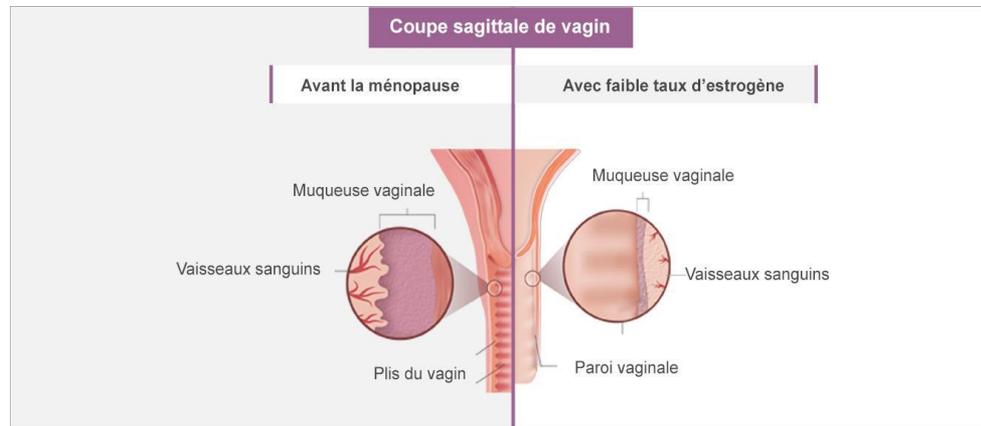
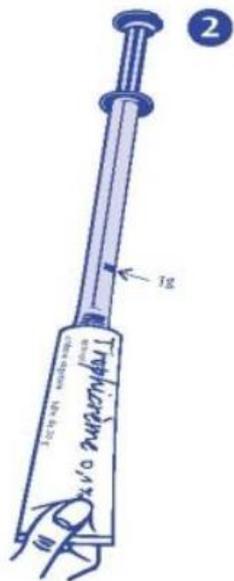
- Plus efficaces que placebo ou gels non hormonaux
Suckling, Cochrane Database Syst Rev 2003
- Passage sanguin CEE (conjugated equine estrogens) > **estradiol** > estrone > **estriol**
- *Santen, Climateric 2019*
 - **Estradiol low dose** <25µg : 7.1-22.7 pg/mL
 - **Estradiol ultra low dose** <10µg : 4.6-14.8 pg/mL
 - Mean basal menopause <10 pg/mL

Pas/Peu d'effet systémique : aucun effet sur l'endomètre avec l'estradiol *ultra low dose*

Absorption variable selon

- application
- adjuvants
- conditions du vagin

Santen, Menopause 2020

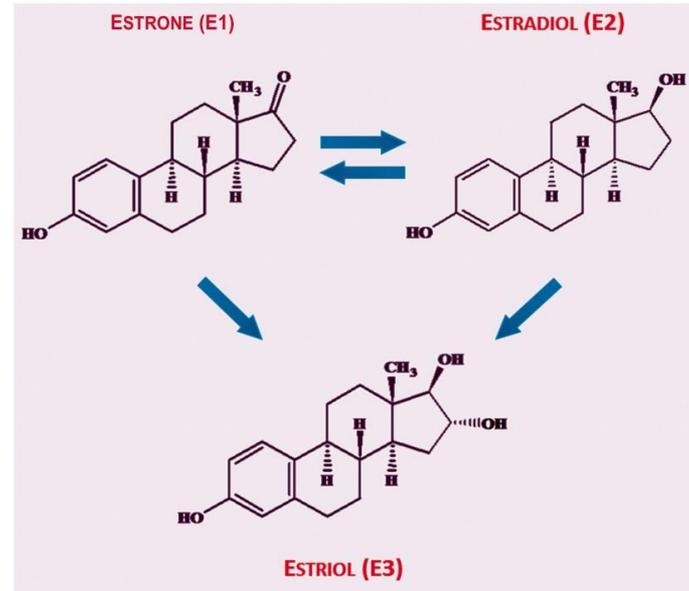


LES ESTROGÈNES LOCAUX EN FRANCE

| Molécule | Nom | Forme | Composition | Rembour- -sement |
|-----------------------------------|----------------------------------|--|--|---------------------|
| estradiol (E2) | <i>Estring 2mg</i> | anneau vaginal | 7,5µg/24h pdt 3 mois | NR |
| estriol (E3) | <i>Trophicreme 0,1%</i> | crème 1 g par dose avec applicateur | une dose contient 1 mg d'estriol | R à 30% |
| | <i>Gydrelle 0,1%</i> | | | |
| | <i>Physiogyne 0,1%</i> | crème 0,5g par dose avec applicateur | une dose / un ovule contient 0,5 mg d'estriol | R à 30% |
| | | ovule | | |
| | <i>Florgynal</i> | ovule | 0,2 mg d'estriol + 2 mg de progestérone + 340 mg de lactobacilles par ovule | R à 30% |
| | <i>Trophigil</i> | | | |
| <i>Blissel</i> | gel 1g par dose avec applicateur | une dose contient 0,05 mg d'estriol | NR | |
| promestriène (de synthèse) | <i>Colpotrophine</i> | crème sans applicateur | 1 g contient 10 mg de promestriène | R à 30% |
| | | ovule | un ovule contient 10 mg de promestriène | |

FOCUS SUR L'ESTRIOL (E3)

- a human-specific sex hormone, naturally present in humans
- a final metabolite of estrogen synthesis
- a short-acting estrogen, since it has the **shortest receptor occupancy** and lowest receptor affinity of all estrogens – about **10 times** weaker than E2.
- 'Early effects'
- Plasma concentration : $14 \pm 2 \mu\text{g/day}$ in the follicular
- $11 \pm 4 \mu\text{g/day}$ during postmenopause



PASSAGE SANGUIN DE L'ESTRIOL VAGINAL

Pfeiler et al, Climateric, 2011

10 patientes cancer du sein **sous AI**

0,5mg d'estriol tous les jours

Pas d'élévation des taux d'estriol ou d'estradiol plasmatique 2 semaines après l'application

Diminution de la FSH et LH

Elévation fugace de l'estriol et down-régulation des gonadotrophines ?

Table 2 Fasting serum hormone levels before and after 2 weeks of treatment with vaginal estriol

| | Timepoint 1 | | Timepoint 2 | | p Value |
|----------------------|-------------|------------|-------------|------------|---------|
| | Mean | Range | Mean | Range | |
| Estriol (ng/ml) | <0.2 | | <0.2 | | |
| Estradiol (pg/ml) | <10 | | <10 | | |
| Progesterone (ng/ml) | 0.40 | 0.10–0.97 | 0.35 | 0.1–0.67 | 0.14 |
| LH (mU/ml) | 32.4 | 16.7–52.0 | 28.9 | 16.5–45.1 | 0.02 |
| FSH (mU/ml) | 75.7 | 45.6–134.6 | 66.0 | 36.4–100.9 | 0.01 |
| SHBG (nmol/l) | 48.0 | 25.4–103.5 | 46.0 | 20.8–100.8 | 0.08 |
| Insulin (mU/l) | 12.8 | 3.5–28.1 | 12.34 | 1.8–19.5 | 0.96 |
| C-peptide (µg/l) | 2.6 | 1.3–4.3 | 2.6 | 1.4–3.9 | 0.79 |

LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; SHBG, sex hormone binding globulin

ULTRA-LOW DOSE D'ESTRIOL

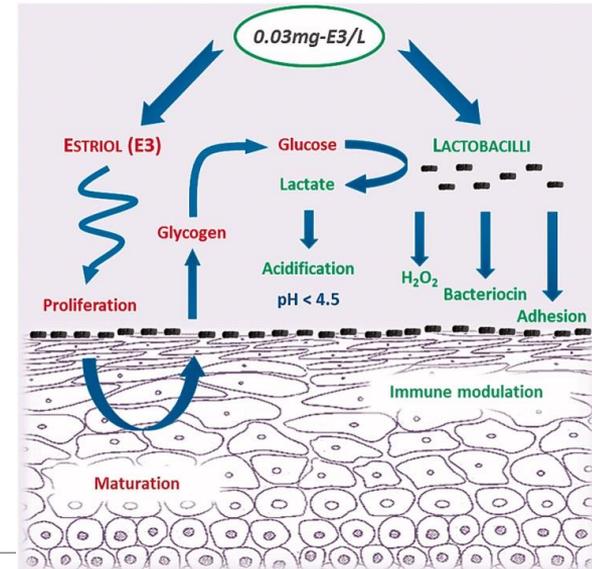
0,05 ou 0,03 mg E3

- similar efficacy to that of conventional dose (0.5 mg) preparations *Griesser, Maturitas 2012*
- no increase systemic E2 and/or E1 levels, while its influence on systemic E3 levels depends on the dose and maturation status of the epithelium
- no systemic adverse events are expected due to negligible absorption, no endometrial proliferation

Villa, Gynécol Oncol 2020; De Seta, Maturitas 2021

- Bénéfice de l'association avec des lactobacilles

Mueck Cimateric 2010; Donders, Expert Opin Pharmacother 2019



ULTRA-LOW DOSE D'ESTRIOL : LA SOLUTION ?

Hirschberg, Menopause 2020

- 50 patients **sous AI** avec gel estriol 0,05 mg pendant 3 mois vs 11 placebo
- Augmentation du taux initial d'estriol, qui se normalise à S12, estradiol et estrone restent quasi indétectables.
- Légères variations de LH et FSH restant dans la norme à la ménopause
- Efficacité idem anneaux estradiol ou gel/ovules estriol 0,5 ou 1mg
- *Une patiente a décrit un épisode de tension mammaire*

E3 non approuvée par la FDA, non commercialisé aux EU !

Etudes *in vitro* de 1977 montrent que l'estriol pourrait stimuler les cellules cancéreuses mammaires *Lippman, Cancer Res 1977*

PROBLÈME DE L'OBSERVANCE

Lassitude, contrainte des gels/ovules à utiliser régulièrement

Anneau Estring®

Estradiol 7,5µg/24h pendant 3 mois

- Pic d'estradiol plasmatique à 55pg/mL la troisième heure lorsque appliqué sur un vagin atrophique non traité précédemment
- Puis descend rapidement en 2 à 3 jours pour atteindre <10pg/mL pendant les 90 jours de traitement

(Vidal)



Wills, J Oncol Pract 2012

Patientes sous Tam ou AI

Vaginal ring 2mg pendant 3 mois

ou estradiol 25 µg vaginal /j pdt 2 sem puis 2X/sem

Taux d'E2 autour de 21pg/mL

ET LA COLPOTROPHINE ?

- Très petite absorption
Santos, Gynecol Endocrinol 2010
- Après 4-6 mois d'utilisation, pas de passage systémique
Del Pup, Anticancer drugs 2013
- Mais études limitées en nombre, et en durée : *safety* à long terme ?
Biehl, Menopause 2018
- Peu d'essai randomisés

LES ESTROGÈNES LOCAUX AUGMENTENT-ILS LE RISQUE DE RÉCIDIVE ?

Dew, Climateric 2003

- Cohorte rétrospective
- suivi moyen de 5,5 ans
- 1472 femmes traitées pour un cancer du sein
- dont 69 (4,7%) utilisaient un traitement hormonal vaginal
- Intervalle médian entre le diagnostic de cancer et la prise d'estrogènes de 5,25 ans
- 25 µg estradiol ovules ou 0,5g estriol crème
- 36% N+, 61% RH+

→ pas plus de récurrence HR=0,57 (CI95% 0,2-1,58)
p=0,28

Le Ray, Breast Cancer Treat 2012

- Cohorte rétrospective
- suivi 3,5ans
- 13 479 femmes RH+ : 2 673 sous AI et 10 806 sous Tam (General Practice Research Database, UK)
- Age médian 63,7 ans
- 271 avec une prescription d'estrogènes locaux (crèmes, ovules, anneaux)

→ pas plus de récurrence RR=0,78 (95%CI:0,48-1,25)

Aucune femme sous anti-aromatase + traitement estrogénique local n'a récidivé

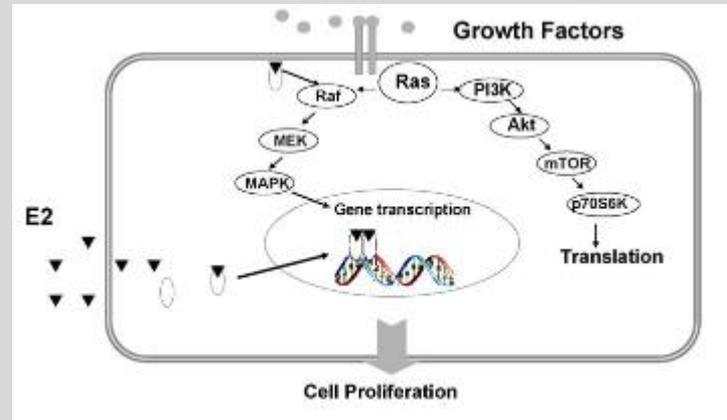
“ADAPTIVE HYPERSENSITIVITY”

Santed and al provided in vitro and in vivo evidence that long-term estradiol deprivation (LTED) causes “adaptive hypersensitivity”.

Up-regulation of

-ER α

-MAP kinase, PI-3 kinase, and mTOR growth factor pathways



Santen, J Steroid Biochem Mol Biol 2005

DU CAS PAR CAS

Recommandations NAMS et ISSWSH

Faubion, Menopause 2018

TABLE 1. *Factors affecting decision-making regarding local hormone therapy*

| | More desirable candidates | Less desirable candidates |
|-------------------------|--|---|
| Stage of disease | Stage 0, 1, and 2 or metastatic with limited life expectancy | Stage 3 or metastatic disease with extended life expectancy |
| Grade of disease | Low or intermediate grade | High grade |
| Lymph node involvement | No | Yes |
| Hormone-receptor status | Negative | Positive |
| Endocrine therapy | Tamoxifen | AIs |
| Risk of recurrence | Low | High |
| Time since diagnosis | Remote | Recent |
| Symptom severity | Severe | Mild |
| Nonhormone therapies | Failed | Effective |
| Effect on QOL | Severe | Mild |

AIs, aromatase inhibitor; QOL, quality of life.

AUTRES TRAITEMENTS LOCAUX HORMONAUX

Vagin et vulve contiennent des récepteurs aux androgènes

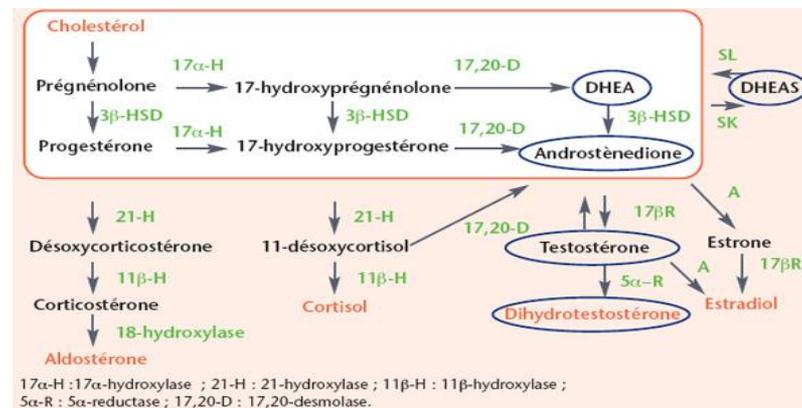
DHEA ovules contre placebo

Amélioration dyspareunies et FSFI

Elévation d'E2 3,33 à 5,04 pg/mL

Elévation testo 12 à 15 ng/dL par rapport aux taux ménopausiques

Simon et al, Menopause 2018



ET SINON ?

Maintenir une activité sexuelle /sondes vibrantes/ rééducation périnée...

Efficacité des hydratants non hormonaux

- Peu d'études randomisées de qualité
- Expérience de chacun
- Si application régulière +++
- Contrainte et coût

Impact de l'ajout des probiotiques *Donders, Breast Cancer Res Treat 2014; Marschgalek, Breast Care 2017*

Lidocaïne et dyspareunies *Goetsch, J Clin Oncol 2015*

Renforcer la fourchette vulvaire : injection de graisse autologue ou d'acide hyaluronique

Améliorer la trophicité vaginale : stimulation des parois vaginales par LASERs, radiofréquence, diodes ...

TABLE 2. Nonpharmacologic treatment strategies for the management of GSM

| Treatment type | Specific therapy | Typical use | Notes |
|-------------------------------|--|--|--|
| Education | Educate regarding potential vulvar and vaginal changes associated with menopause or other low estrogen state; offer therapy as indicated | | Education should be offered to women regardless of partner status; regular painless sexual activity or vaginal stimulation can help maintain sexual function |
| Counseling and sex therapy | Cognitive behavioral therapy; mindfulness exercises | | Counseling or sex therapy with a qualified counselor/therapist may be useful for women with dyspareunia or relationship discord. AASECT.org |
| Lubricants | Water-based Silicone-based Oil-based | Used as needed for sexual activity | Used to increase comfort and pleasure; avoid potential irritants (eg, glycerin, parabens, propylene glycol); can be used with other therapies (hormone and nonhormone) |
| Moisturizers | | Used daily or every few days on a regular basis independent of sexual play to maintain vulvar and vaginal moisture | Mimics normal vaginal secretions; does not restore or reverse cellular/pH changes of GSM; can be used with other therapies (hormone and nonhormone) |
| Self-stimulators/ Vibrators | May be a variety of materials (eg, latex, nonlatex, silicone, hard plastic) | Can be used as needed during sexual play, alone, or with partner | Gently stimulates vulvar and vaginal tissues; may facilitate natural lubrication; may help maintain function |
| Dilators | May be a variety of materials (eg, plastic, silicone, glass) | Ideal duration or frequency of use is unknown | Stretches vaginal tissues |
| Pelvic floor physical therapy | Examples: education on kinesthetic awareness; pelvic floor muscle relaxation; manual therapies; biofeedback | Used as needed for nonrelaxing pelvic floor muscle dysfunction | Identify a physical therapist who specializes in pelvic floor disorders www.womenshealthapta.org/ |

AASECT, American Association of Sexuality Educators, Counselors, and Therapists; GSM, genitourinary syndrome of menopause.

Adapted from Faubion S, et al.⁵⁵

CONCLUSION

- Aucune étude n'a montré d'augmentation du risque de récurrence avec les œstrogènes locaux : **études limitées +++**
- Déculpabiliser la prescription d'estriol
- *ultra low dose* : même efficacité !
- Reste le ? des cellules hypersensibles à de faibles doses d'œstrogènes chez les patientes en déprivation œstrogéniques de longue durée
- Si l'oncologue doute : la patiente n'utilisera pas le traitement œstrogénique local
- Le traitement efficace est celui qui est fait régulièrement
- Prise en charge préventive et précoce
- Prise en charge sexologique associée

MER C I