

# L'atrophie vulvaire : nouvelles perspectives

Aliette Dezellus, gynécologue

Celine Renaudeau, chirurgien sénologue

*Un centre d'excellence, un accès pour tous*



# SGUM et cancer



Le SGUM  
*ISSWSH, NAMS, 2013*

Sécheresse vaginale  
Sensation d'inconfort, brûlures, irritation  
Troubles sexuels  
Dysurie, urgenteries, IU récidivantes

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

Qualité de vie

Arrêt d'hormonothérapie

Incidence après cancer gynécologique ?

Dysfonctions sexuelles chez 89% des patientes après cancer de l'endomètre traité par chir seule *Onujiogu, Gynecol Oncol 2017*

Sécheresse vaginale, raccourcissement du vagin et dyspareunies après curiethérapie

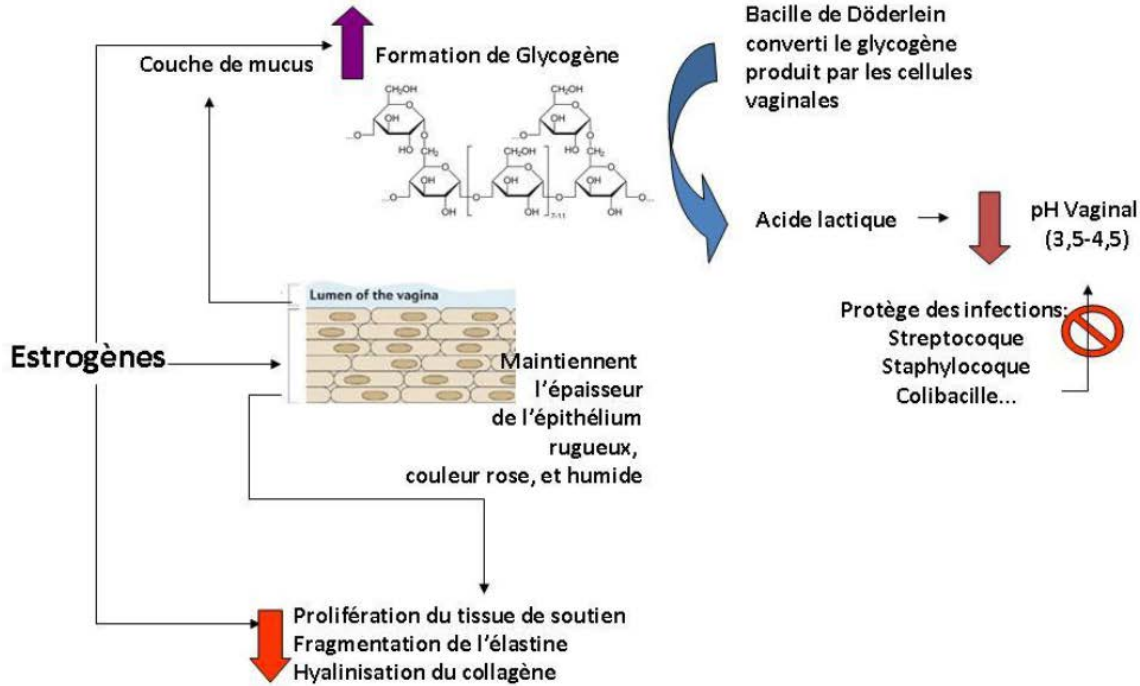
À identifier/rechercher en cs de surveillance +++ *Falk, Fertil Steril 2013*

Améliorer la prévention, l'information et la prise en charge

---

*Un centre d'excellence, un accès pour tous*

# Physiopathologie



Archer, Menopause 2010

Anti-aromatases et cancer du sein : « super-ménopause »  
Aggrave ± des symptômes déjà présents

# Effet intrinsèque de la radiothérapie sur la muqueuse vaginale

- *Hofsjo, Acta Oncol 2018*

34 patientes <51 ans, cancer du col, curiethérapie

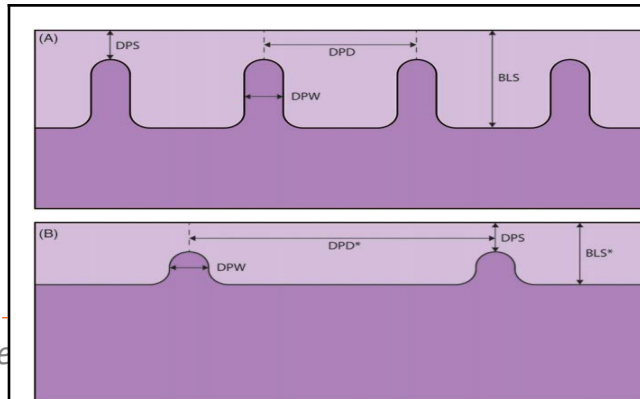
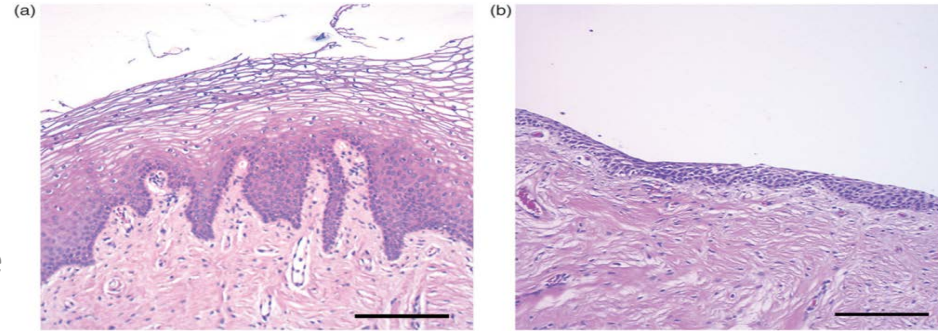
(+ RT pour 29 patientes)

Biopsies vaginales comparées à contrôle

À 2 ans : diminution de l'épaisseur de l'épithélium vaginal

Malgré traitement hormonal (systémique ou local) Fibrose vaisseaux et tissus conjonctifs -> trouble lubrification

-> Débuter estrogènes locaux rapidement après RT avant résistance/fibrose



Vaginal wall in healthy women (A)

Cervical cancer survivors with thin epithelia and sparse dermal papillae (B).

Parameters measured;

DPS: distance from dermal papilla top to epithelial surface;

DPD: interdermal papilla distance;

DPW: dermal papilla width;

BLS: distance from basal layer to epithelial surface and the number of the dermal papillae.

\* $p$  value < .05

# Agir en amont



Dès le début de la prise en charge  
cs d'annonce  
Informé, conseils simples  
« Thématique importante » sécheresse vaginale  
-> qualité de vie sexuelle



## *Cook, Menopause 2017*

800 patientes en cs de suivi post cancer du sein

279 avec symptôme : 111 (39,8%) ont reçu ttt ou on été adressées à spécialiste pour ttt

-> manque d'infos sur la *simplicité et la sécurité* des ttt

-> formation des soignants

## *Advani, J Cancer Surviv 2017*

Étude randomisée : 33 patientes conseils préventifs vs 21 PEC « standard »

À l'introduction des AA

Hydratants à base d'AH et probiotiques 1/j/7j puis 2-3/sem/1 an

+ activité sexuelle ou dilatateurs 2/sem avec lubrifiant

À 6 mois FSDS-R à 12,2±16,5 vs 23,2±16,5, p=0,02

# Quels traitements

## Maintenir une activité sexuelle ...

- **Efficacité des hydratants non hormonaux (gels à base d'acide hyaluronique)**

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*

- **Traitement estrogénique local (avec prudence)**

ovules ou crèmes avec estriol ou promestriene

Efficacité équivalente entre eux

Plus efficaces que placebo ou gels non hormonaux

Absorption possible, surtout au début de l'utilisation quand l'épithélium est atrophique

Peu d'effet systémique

-> Prise en charge sexologique associée : libido/trouble de l'image corporelle

-> Entendre/rechercher la plainte !



---

*Un centre d'excellence, un accès pour tous*

# Elévation du taux sanguin d'estradiol avec les topiques hormonaux



Passage sanguin CEE > estradiol > estrone > estriol

Même pour les low dose (estradiol < 10 µg) -> pic d'estradiol entre 5,5 et 60 pg/mL 2 à 8h après application [Santen, Climateric 2015](#)

Absorption variable selon application, adjuvants, conditions du vagin

Après 12 semaines de traitement par estrogènes vaginal low-dose : E2 qui passe de 2,7 à 3,5 pg/mL [Biglia, Gynecol Endocrinol 2010](#)

Estrogène vaginal tous les jours pdt 1 sem : E2 X 5 [Labrie, Cochrane Database Syst Rev 2016](#)

Patientes sous Tam ou AI : estradiol 25 µg vaginal /j pdt 2 sem puis 2X/sem ou vaginal ring 2mg changé tous les 90j ≥ 3 mois : taux d'E2 augmenté de 76 pmol/L [Wills, J Oncol Pract 2012](#)

-> augmentation du taux d'E2 -> augmentation du risque de récurrence ?  
-> non montré

Cohorte rétrospective  
suivi moyen de 5,5 ans  
69 patientes , 36% N+, 61% RH+  
25 µg estr ovules ou 0,5g estr crème  
-> pas plus de récurrence HR=0,57, p=0,28 [Dew, Climateric 2003](#)

Cohorte rétrospective  
suivi 3,5ans  
271 VET, 10 contrôles/cas, 100% RH+  
-> pas plus de récurrence RR=0,78 (95%CI:0,48-1,25)  
[Le Ray, Breast Cancer Treat 2012](#)

# En France



**Estriol** : passage sanguin mais œstrogène faible, n'est pas converti en œstrogène plus actif comme l'estrone et l'estradiol, effets systémiques limités *Haspels, Maturitas 1981*

Peu utilisé aux EU, non approuvé par la FDA, peu d'études

**Promestriene** : estrogène de synthèse

Très petite absorption *Santos, Gynecol Endocrinol 2010*

Après 4-6 mois d'utilisation, pas de passage systémique, spectrométrie de masse, *Del Pup, Anticancer drugs 2013*

Mais études limitées en nombre, et en durée : *sécurité à long terme ? Biehl, Menopause 2018*

Peu d'essai randomisés

**Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors.**



Etudes *in vitro* : si carence estrogénique de longue durée

-> up-régulation des facteurs de croissance et des récepteurs  $\alpha$  estrogènes

-> hypersensibilité des cellules cancéreuses à de faibles concentrations d'estrogènes

*Kendall Ann Oncol. 2006*

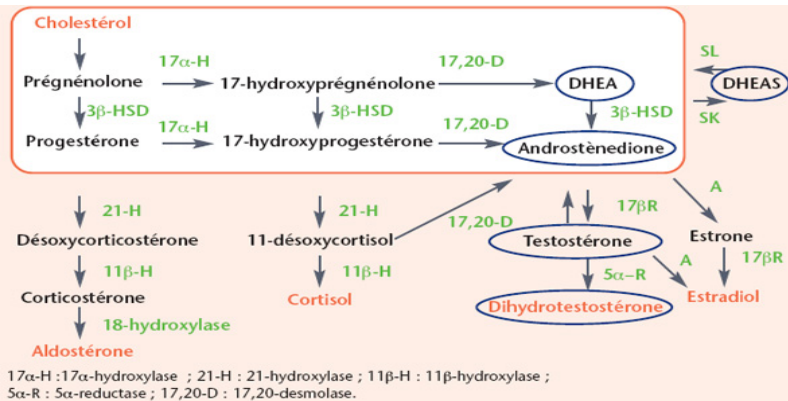
-> AA : antagonisent la production d'estradiol, mais pas la liaison de l'estradiol à son récepteur ( $\neq$ Tam)



# Autres



Vagin et vulve contiennent des récepteurs aux androgènes



## DHEA ovules contre placebo

Amélioration dyspareunies et FSFI  
élévation d'E2 3,33 à 5,04 pg/mL  
Élévation testo 12 à 15 ng/dL  
par rapport aux taux ménopausiques  
*Simon et al, Menopause 2018*

## Testostérone crème

essai randomisé sur 69 patientes  
sous AA élévation d'E2 chez 12% des  
patientes  
*Melisko, JAMA Oncol 2017*

- **Ospemifene :**

non hormonal SERM, effet estrogène-like sur l'épithélium vaginal

Autorisé par la FDA, mais pas après cancer du sein

-> *good safety* dans le cancer du sein, apparait comme un anti-estrogène sur le tissu mammaire, serait plutôt bénéfique *Wurz, Clin Ainterv Aging 2014*

-> Pas d'élévation d'E2 après 12 semaines d'ospemifene 60mg/j chez 426 femmes ménopausées vs placebo *Goldstein, Climateric 2014*

# En pratique



Reco NAMS et ISSWSH pour femmes avec cancer du sein *Faubion, Menopause 2018*

Traitement individuel, selon risque de récurrence, sévérité de symptômes et répercussions sur qualité de vie

Ttt non hormonaux en 1<sup>ère</sup> ligne

VET à discuter avec oncologue : définir le risque de récurrence

Cancer du sein RH+ : attention sous AA

Cancer du sein RH- : malgré le manque de données, VET semble raisonnable

Cancer du sein métastatique : qualité de vie prioritaire ?

Etude sur 120 oncologues :

21% des oncologues prescrivent un VET, réticence au vu des études limitées

observance par les patientes médiocre, peur de la récurrence

*Biglia, Clinical Breast Cancer 2017*

Après cancer gynécologique :

peu de données

Voir études sur THS

A discuter, paraît raisonnable au vu du faible passage sanguin

Après radiothérapie, moins de réceptivité au VET

# Après radiothérapie pelvienne curiethérapie



## Utilisation de dilatateurs vaginaux

-controversé, peu d'adhésion des patientes et risque de trauma vaginaux *Miles, Cochrane 2010*

- efficace si utilisés au moins **2 à 3 fois par semaine**, commencer **2 à 4 semaines après la fin des rayons**, OR 0.17 (p = 0.032)  
*Bahng et al, 2012*

-> Préférer une reprise rapide des rapports sexuels

-> Utilisation prudente et clairement expliquée, accompagnement

-> Diminuer le risque de sténose la 1<sup>ère</sup> année\*

-> Améliorer l'élasticité vaginale

Rééducation du périnée : thérapie manuelle, biofeedback

Stimulation avec sonde vibrante -> diminution des dyspareunies d'intromission, en intravaginal ou sur le clitoris

Estrogénothérapie locale précoce *Hofsjo et al, Acta Oncol 2018*

\*FDR de sténose vaginale  
Etude EMPHACE, *Kirchheiner, 2016*

- point dose de référence recto-vaginal (HR=1.025, p=0.029)  
- dose RTE> 45Gy/25 fractions (HR=1.770, p=0.056)  
- extension vaginale tumeur (HR=2.259, p≤0.001)

*Un centre d'excellence, un accès pour tous*

# Traitements « innovants » du SGUM



En plein essor, florilège de traitements proposés

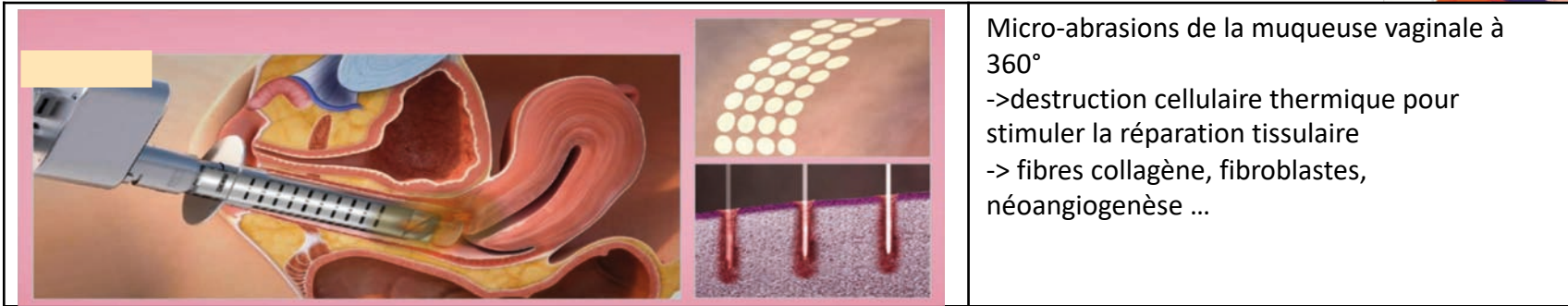


Espoir pour les patientes qui pourraient retrouver une vie sexuelle plus confortable

A évaluer en cancérologie et sur le long terme :  
quel le Service Médical Rendu ?  
soin de confort ou soin de support ?

Coût raisonnable voire remboursement par la sécurité sociale?

# Laser CO2 fractionné



Micro-abrasions de la muqueuse vaginale à 360°

->destruction cellulaire thermique pour stimuler la réparation tissulaire

-> fibres collagène, fibroblastes, néoangiogenèse ...

le plus étudié, le plus de recul, pas d'E2 *Salvatore, Menopause 2015*

Efficacité -> 15 mois de suivi *Siliquini, Climateric 2017*

## Après cancers sein

50p, 3 séances, VHI meilleur à J30 de la dernière séance ( $p > 0,0001$ )

76% satisfaites à 11 mois *Pierrali, Arch Gynecol Obstet 2016*

82p, 3 séances, diminution des dyspareunies (EVA) *Pagano, Menopause 2017*

**Après cancers gyn** : 33p, 3 séances à 1m, amélioration VHI, VAS, et qualité de vie pour la grande majorité *Pagano, J Cancer Ther 2017*

-> sur 102p : 3 IU, 2 infections vaginales, 3 douleurs pelviennes pdt 2-3j (antalgiques simples), 1 récurrence herpétique, 2 métro sur épaissement endométrial (imputabilité?)

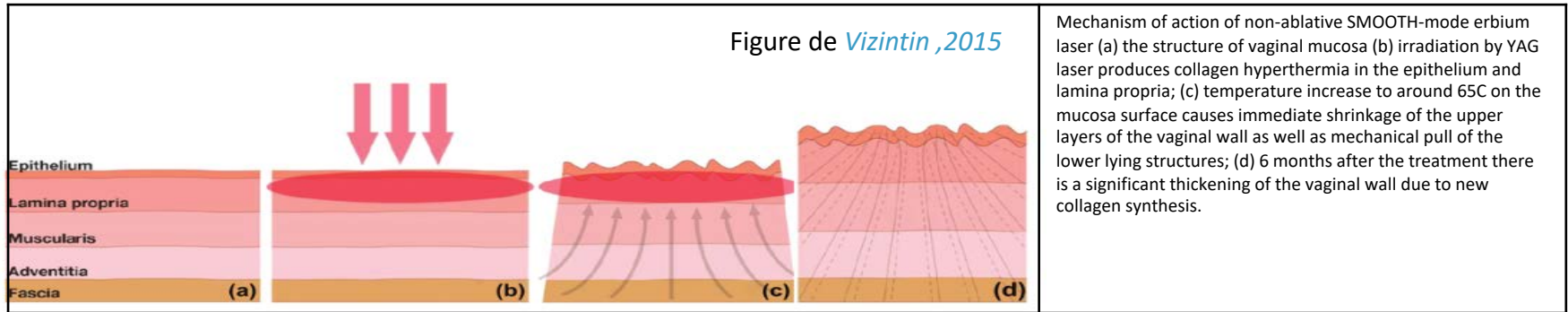
*Behnia-Willison, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017*

# Laser vaginal Erbium



Appelé aussi laser YAG, non ablatif

Procédure Erbium SMOOTH qui permet de contrôler la chaleur des tissus sans brûler ni perforer stimule le remodelage tissulaire en profondeur et la synthèse de nouvelles fibres de collagène



Laser Yag > ttt local estrogenique, suivi à 4 semaines

*Gaspar et al, Laser Surg Med, 2017*

Une publication dans cancer du sein *Mothes, J Cancer Res Clin Oncol 2018*

16p, âge moyen 71 ans

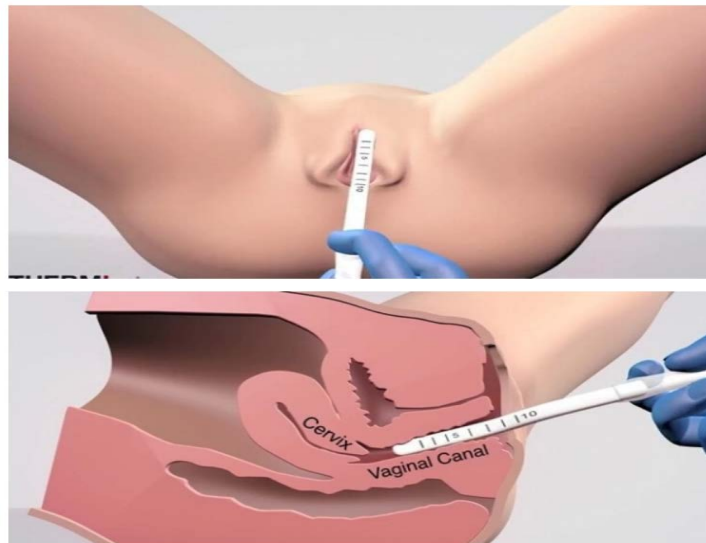
15p satisfaites après une séance, à 6 semaines

ISV qui passait de 16 avant à 20 après traitement

# Radiofréquence monopolaire (RF)

Emission d'ondes courtes dont la fréquence est plus ou moins élevée

- > Energie cinétique transformée en chaleur
- > chauffe les tissus en profondeur, sans brûler
- > stimulation du derme profond
- > contraction des fibres de collagène, voire une néocollagénèse
- > remodelage du tissu conjonctif



<https://www.yannick-saussaye.fr/medecine-esthetique-corps-femme-montpellier/restauration-vulvo-vaginale-montpellier.html>

Laxités vaginales surtout

Sécheresse vaginale un peu (par le remodelage du tissu conjonctif)

Efficacité sur les dysfonctions sexuelles allant de 9 à 12 mois

*Vanaman Dermatol Surg 2016*

3 séances de RF toutes les 4 à 6 semaines

Pas évalué en cancérologie

# La photobiomodulation par LED endovaginale



3 longueurs d'onde (rouge, infrarouge et bleu)

Amélioration du VHI à 4 semaines chez 30 patientes âgées de 40 ans en moyenne; pas de bras contrôle. Une séance de 3 min de lumière bleu, lumière rouge et lumière IR. Garcia, IJOGR 2018

Potentiale l'efficacité d'une séance de laser CO2, et améliore la tolérance. Garcia, IJSS 2018





# Les injections d'acide hyaluronique



Bien connu en esthétique, rhumato, ...

AMM dans la sphère génitale

Absorbe jusqu'à X1000 son poids en eau, se résorbe en 9 mois

Hydratant

Volumateur

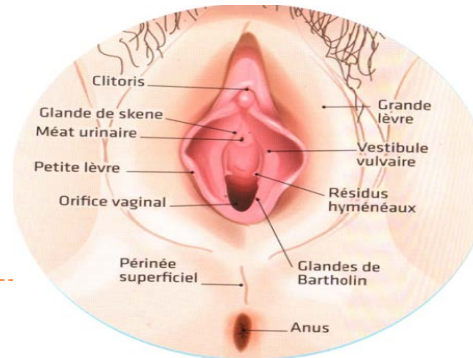
Pour les sécheresses de l'entrée du vagin, fissures fourchette, cicatrice épisiotomie...

Parfois pour augmenter le volume de grandes lèvres, ou la zone du point G

En consultation, anesthésie locale, douleur modérée

2 séances à 6 mois puis à 12 ou 18 mois pour maintenir un bon résultat

Une publication avec efficacité sur le plan esthétique pour 54p (injection des grandes lèvres) *Fasola, Aesthet Surg J 2016*



# Lipofilling vulvovaginal



Tissu graisseux : adipocytes, fibroblastes, cellules endothéliales, cellules souches

Capacités volumatrices et régénératrices, durable dans le temps

Taux de réabsorption imprévisible

Risque de stimuler des cellules malignes ? *Cohen, Plast Reconstr Surg 2017*

Utilisé pour traiter des fibroses post-radiothérapie, reconstruction mammaire +++

En gynécologie débutant

fistules rectovaginales après Crohn *Taxonera, World J Gastroenterol 2009; Lolli, Dis Colon Rectum 2010*

lichen scléreux vulvaire *Casabona, Plast Reconstr Surg 2012*

cicatrices d'épisiotomie *Ulrich, Plast Reconstr Surg, 2012*

-> Injection et à l'entrée du vagin (1/3 postérieur) ± sous cicatrice d'épisiotomie

-> au niveau des grandes lèvres : corriger béance vulvaire -> inconfort, participe à sécheresse muqueuse vaginale

Inconvénient : AG

Avantage : définitif (≠ AH)

-> Peut être combiné avec une reconstruction mammaire

*Un centre d'excellence, un accès pour tous*

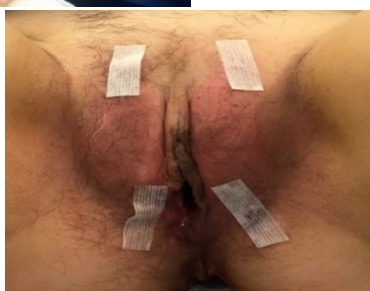
# Notre expérience du lipofilling vulvaire à l'ICO



Après cancer du sein : 45 ans sous analogues, 52 ans sous Tamoxifene et 53 ans sous anti-aromatases

Après cancer du col de l'utérus avec RT+curiethérapie : 32 ans

Echec des traitements locaux, échec du THS introduit tardivement pour patiente col



## Vue per-opératoire

- Infiltration au sérum phy
- 4 sites d'injections
- Canule de 1 à 2 mm
- Sous contrôle TR quand injection zone recto-vaginale
- 50 cc 1<sup>ère</sup> séance
- 2<sup>ème</sup> séance entre 3 et 5 mois après, avec injection de 30 à 55 cc de graisse centrifugée

# Après 2 séances de lipofilling vulvaire



Après cancer sein satisfaction +++ avec reprise activité sexuelle et moins/pas de dyspareunies.

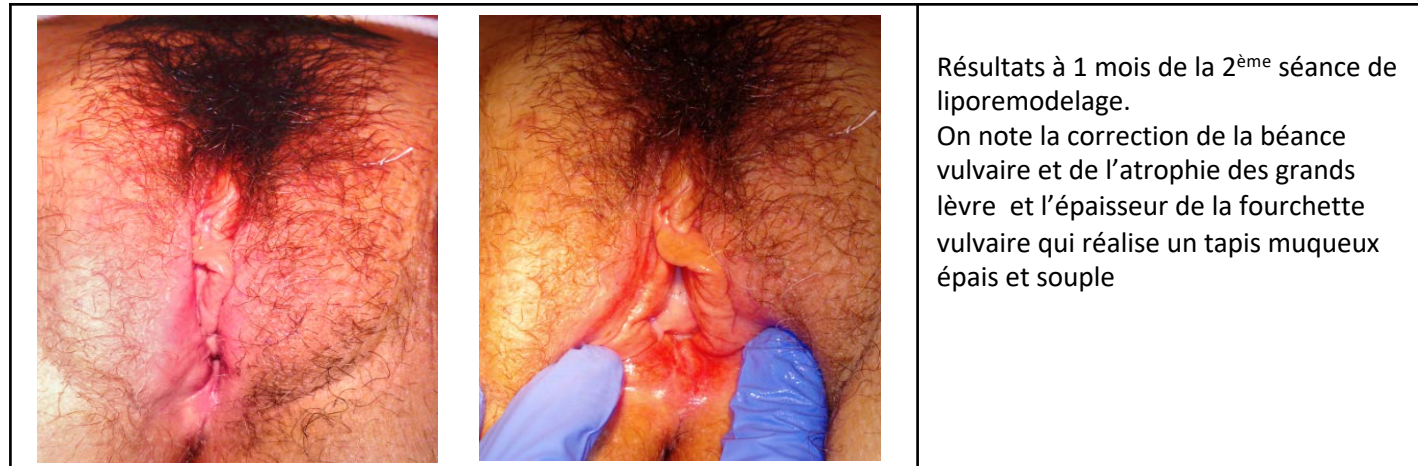
1 poursuite application gel AH 2 X /sem (patiente sous analogues)

2 séances paraissent nécessaire

Résultat « définitif » à 3 mois

Prise de greffe semble bonne

A évaluer étude prospective



Résultats à 1 mois de la 2<sup>ème</sup> séance de liporemodelage.

On note la correction de la béance vulvaire et de l'atrophie des grands lèvres et l'épaisseur de la fourchette vulvaire qui réalise un tapis muqueux épais et souple

# Après une séance de lipofilling, contexte post-radiothérapie



Patiente rapporte moins de dyspareunies, amélioration de son image corporelle, souhaite une 2<sup>ème</sup> séance

PEC sexologique associée +++

Baisse de la libido

baisse de l'estime de soi

trouble de l'image corporelle

projet parental contrarié

## Pour nos patientes



Lipofilling vulvo-vaginal :

-> à évaluer :

-faisabilité

-efficacité

Etude randomisée :

->PHRC EPIONE

compare 3 bras de ttt : -gel

AH (gold standard)

-injections d'AH

-laser CO2

# Conclusion : cancer et SGUM



Altère franchement la qualité de vie

Manque d'infos patientes/soignants limités

Topiques locaux en 1<sup>ère</sup> intention, efficaces si proposés à temps

Se chronicise

VET à discuter au cas par cas, avec oncologues ...

Examen clinique

«Nouvelles» techniques

-> manquent d'évaluation

plus de patientes, durée du suivi (séances à refaire tous les ans ?)

randomisation

-> onéreuses : vers un remboursement ?

*Don't forget !* la prise en charge sexologique

**Merci !**



---

*Un centre d'excellence, un accès po*