

Toxicités gynécologiques radio-induites et cancer

28 octobre 2018



CONTRIBUTEURS

Un commentaire pour améliorer ce référentiel ? Une question ?
L'envie de s'impliquer dans ce groupe de travail à l'avenir ?
N'hésitez pas à nous contacter !

Coordination

MONPETIT Erik (Radiothérapeute, Vannes) - **FAIVRE Jean-Christophe** (Radiothérapeute, Nancy) jeanchristophe.favre@gmail.com

Coordination méthodologique : Réseau ONCOLOR & Réseau ONCOBRETAGNE

BLOCK Véronique (Pharmacien, Nancy) veronique.block@oncolor.org - **NIMUBONA Donavine** (Médecin coordonnateur, Rennes)

Membres du groupe de travail

BARTHOLOMOT-FORGEOT Isabelle (radiothérapeute, Saint-Nazaire), **BERGER Claire** (oncopédiatre, Saint-Etienne), **CAILLEUX Pierre Etienne** (onco-radiothérapeute, Chambray-lès-Tours), **CHARGARI Cyrus** (radiothérapeute, curiethérapie, Villejuif), **DEMOOR-GOLDSCHMIDT Charlotte** (radiothérapeute, Angers & Villejuif), **DEZELUS Arlette** (gynécologue, Nantes), **EYSSARTIER Emilie** (chirurgien pédiatrique, Angers), **KANOUN Dorra** (gynécologue médicale, Toulouse), **LARIBLE-LEFORT Claire** (oncologue médical, Rennes), **LE SCODAN Romuald** (radiothérapeute, St Grégoire), **LE TINIER Florence** (radiothérapeute, Lille), **MALLOIZEL-DELAUNAY Julie** (médecin généraliste, Toulouse), **ROULEAU Stéphanie** (gynécologue & endocrinologue pédiatre, Angers), **ROUSSET-JABLONSKI Christine** (gynécologue, Lyon), **SAUTERAY Baptiste** (gynécologue, sexologue, Angers), **SUDOUR Hélène** (oncopédiatre, Lille), **THARIAT Juliette** (onco-radiothérapeute, Nice), **WILLIAUME Danièle** (radiothérapeute, Rennes)

Relecteurs

CAGNAT Justine (chirurgien gynécologue, obstétricien, Nice), **DARLOY Franck** (onco-radiothérapeute, Dechy), **DEWAS Sylvain** (onco-radiothérapeute, Lille), **DOUADI-GACI Zineb** (onco-radiothérapeute, Nantes), **FARSI Fadila** (coordonnateur RESC, Lyon), **PREAUBERT Christine** (IDE en oncologie, Montauban)

Approbateurs (Participants aux ateliers des J2R du 14/12/2017)

BENCHEMAM Amel (Rouen), **DESAIZE Awen** (Dinan), **GINESTON Laurence** (Paris), **GOURMELEN Sylvie** (Quimper), **HEBERT Pascal** (Monaco), **LARIBLE-LEFORT Claire** (Rennes), **LAUZEILLE Delphine** (Nantes), **LE BIVIC Céline** (Paris), **ZANELLI Christelle** (Nice)

SOMMAIRE

○	Contributeurs	<u>p. 2</u>
○	Contexte	<u>p. 4</u>
○	Epidémiologie	<u>p. 5</u>
○	Physiopathologie	<u>p. 6-8</u>
	○ Effets secondaires précoces vs tardifs	<u>p. 6</u>
	○ Mécanismes lésionnels	<u>p. 7</u>
	○ Anatomopathologie	<u>p. 8</u>
○	Classification	<u>p. 9</u>
○	Evaluation du risque	<u>p. 10</u>
○	Conséquences et complications	<u>p. 11</u>
○	Objectifs	<u>p. 12</u>
○	Avant la radiothérapie	<u>p. 13</u>
○	Prise en charge des vaginites, vulvites, urétrites, rectites et anites aiguës	<u>p. 14-19</u>
○	Après la radiothérapie	<u>p. 20-21</u>
○	Prise en charge des vaginites et vulvites tardives	<u>p. 22-24</u>
○	Lymphœdème du périnée et des membres inférieures	<u>p. 25</u>
○	Prévention de l'insuffisance ovarienne radio-induite	<u>p. 26</u>
○	Conséquences hormonales d'une ménopause radio-induite	<u>p. 27-28</u>
○	Particularités de la prise en charge en pédiatrie	<u>p. 31-35</u>
○	ANNEXES	<u>p. 36</u>
	○ Œstrogènes à visée systématique	<u>p. 36-37</u>
	○ Progestatifs	<u>p. 38-39</u>
	○ Associations œstroprogestatives fixes	<u>p. 40</u>
	○ Progestatifs avec action œstrogénique	<u>p. 41</u>
	○ Traitements locaux des troubles trophiques vulvo-vaginaux	<u>p. 42</u>
	○ Traitements sans ordonnance non remboursés	<u>p. 43-45</u>
○	Bibliographie	<u>p. 46-49</u>

CONTEXTE

- **Effets indésirables parfois redoutés mais souvent méconnus des patientes**
- **Sous-diagnostiqués**
 - Mal connu : peu de publications, y compris sur les effets de la curiethérapie
 - Affecte une partie ou la totalité des organes gynécologiques
 - Association fréquente avec des effets secondaires précoces et/ou tardifs digestifs ou urinaires
 - Asymétrie de perception patiente/professionnels de santé
- **Sous-traités**
- **Pas ou peu d'effets des nouvelles techniques de traitement (IRMT, IGRT) mais très mal évalués dans les études scientifiques**
- **Impacts des effets secondaires gynécologiques radio-induits**
 - Impact sur la qualité de vie de la patiente et du couple
 - Impact possible sur le pronostic carcinologique : interruption/retard thérapeutique
 - Impact sur le suivi à long terme : retard du diagnostic de la récurrence en cas d'examen gynécologique rendu difficile/impossible par la sténose = surveillance sub-optimale.
- **Plans Cancer** : place des soins oncologiques de support = pas un confort mais une nécessité thérapeutique

ÉPIDÉMIOLOGIE

- **Les radiothérapies en cause**
 1. Radiothérapie externe :
 - **pelviennes gynécologiques** : cancers du col utérin, de l'endomètre, cancers du vagin, cancers de la vulve
 - **pelviennes non gynécologiques** : cancers digestifs (rectum, canal anal), cancers urologiques (vessie), sarcome.
 2. Curiethérapies : utéro vaginales ou vaginales/cancers utérins, vulve, vagin endo-cavitaires et/ou interstitielles, haut débit, bas débit ou pulsé, canal anal.
- **Epidémiologie** : mal connue, grandes variabilités selon les études scientifiques et les échelles utilisées.

PHYSIOPATHOLOGIE : effets secondaires précoces versus tardifs

Effets secondaires précoces (0 à 6 mois)	Effets secondaires tardifs (après 6 mois)
Touchent les tissus à renouvellement rapide	Touchent les tissus à renouvellement lent
Habituels et attendus : anticipation parfois possible	Peu fréquents, rares voire exceptionnels
Généralement réversibles dans les semaines ou mois qui suivent la fin de l'irradiation	Sévérité imprévisible
Non corrélés à l'apparition de réactions tardives (sauf gravité majeure des effets précoces : consequential late effect)	Pas de continuum entre effets précoces et effets tardifs (sauf gravité majeure des effets précoces : consequential late effect)
Effet déterministe : fréquence et gravité proportionnelles à la dose totale, du volume et du fractionnement de la radiothérapie	Effet stochastique : fréquence et gravité non proportionnelles à la dose totale de radiothérapie OU Effet déterministe : fréquence et gravité proportionnelles à la dose totale, du volume et du fractionnement de la radiothérapie
	Diagnostic d'élimination : éliminer une récurrence tumorale (la coexistence d'une récurrence avec une complication est possible)

PHYSIOPATHOLOGIE : mécanismes lésionnels

- **L'inflammation radio-induite des tissus irradiés dépend de :**
 - l'organisation fonctionnelle de l'organe irradié
 - organe en série : impact sur l'ensemble de l'organe
 - organe en parallèle : impact sur une partie de l'organe
 - en sachant qu'un organe est constitué de plusieurs types de tissu avec une organisation souvent différente (série + parallèle).
 - la vitesse de renouvellement des tissus.
- **Déterminants généraux de l'apparition des effets secondaires :**
 - volumes irradiés
 - organes irradiés : radiosensibilité différente d'un organe à l'autre
 - modalités d'irradiation : dose totale, fractionnement, étalement
 - chimiothérapies et thérapies ciblées associées : type, intensité (cisplatine, carboplatine, paclitaxel, 5FU-mitomycine)
 - chirurgie tumorale et ganglionnaire préalable et son caractère plus ou moins étendu/complexe
 - état général et comorbidités : état vasculaire (diabète), maladies du collagène (sclérodémie), inflammatoires chroniques, immunodépression (VIH, traitements immunosuppresseurs)
 - prédisposition génétique individuelle : rares syndromes d'hypersensibilité.

PHYSIOPATHOLOGIE : anatomo-pathologie

- **Vulve :**
 - érythème diffus, réactions exsudatives, rare radionécrose aiguës
 - radiodermite chronique rare : atrophie scléreuse, télangiectasies, absence de poils
 - lésions ulcérées à surveiller car greffe de carcinome épidermoïde possible.
- **Vagin :**
 - disparition des cellules épithéliales dans un premier temps, déficit persistant pendant 3 à 6 mois puis ré-épithélialisation : fibrose des couches sous-muqueuse et musculaire
 - disparition des glandes lubrifiantes vulvo-vaginales de Bartholin et/ou de Skène, rétrécissements et thrombose des microcapillaires : de la simple pâleur vaginale à l'atrophie et amincissement et dans les cas extrêmes, ulcérations/nécroses/fistules. Brides vaginales et sténose parfois totale du vagin. Diminution des capacités de transsudation, donc de lubrification.
- **Utérus :**
 - plages d'ulcération ou de nécrose finissant par se fibroser
 - au niveau du col, aspect variable, restitution *ad integrum* possible mais atrophie voire disparition complète du col chez les patientes âgées.
- **Ovaires :** ménopause induite → effets secondaires importants de la ménopause chez la femme jeune. Plus l'âge de la patiente est avancée, plus la sensibilité des ovaires aux rayons est accrue.

CLASSIFICATION du NCI CTC AE V4

Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)

Effet	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Sécheresse vaginale	Légère	Affectant la fonction sexuelle ; nécessitant une prise en charge			
Mucite vaginale	Erythème de la muqueuse ; symptômes minimes	Ulcérations dispersées ; symptômes modérés ou dyspareunie	Ulcérations confluentes ; saignement par traumatisme ; impossibilité de tolérer un examen génital, un acte sexuel ou la mise en place d'un tampon	Nécrose tissulaire ; saignement spontané important ; conséquences mettant en jeu le pronostic vital	
Sténose/ taille vaginale	Rétrécissement et/ou raccourcissement vaginal n'affectant pas la fonction	Rétrécissement et/ou raccourcissement vaginal affectant la fonction	Oblitération totale ; sténose complète ; pas de correction possible		
Vaginite (hors infection)	Légère, ne nécessitant pas de prise en charge	Modérée, nécessitant une prise en charge	Sévère, non soulagée par traitement ; ulcération, mais ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale	Ulcération et nécessitant une intervention chirurgicale	
Stérilité		Fécondité réduite/ovulation	Stérile/anovulation		
Œdème : tronc/génital	Gonflement, peau d'orange ou anatomie modifiée à l'examen minutieux ; œdème prenant le godet	Anatomie modifiée, facilement visible ; effacement des plis de la peau et des sillons ; écart par rapport aux contours anatomiques normaux facilement visible	Lymphorrhée ; affectant les activités de la vie quotidienne ; important écart par rapport aux contours anatomiques normaux	Progression liée à une tumeur maligne (i.e. lymphangiosarcome invalidant)	Décès

ÉVALUATION du RISQUE

- **Trophicité/élasticité/lubrification des tissus** : âge, statut hormonal, chimiothérapie
- **Chirurgie tumorale et ganglionnaire** : importance et œdèmes postopératoires
- **Nécessité de sondage urinaire ou non et transit** selon geste chirurgical
- **Taille et localisation de la tumeur**
- **Hygiène, statut social et marital, autonomie du patient pour la toilette, accès à des sanitaires :**
 - évaluation ESSENTIELLE pour mesures adaptées (aides à domicile, soins infirmiers, soins de toilette...)
 - au besoin hospitalisation de jour ou consultation de soins de support dédiés
 - consultation onco-sexologique pour prise en charge optimale.
- **Etat général et comorbidités**
- **Antécédents d'irradiation et tolérances associées.**

CONSÉQUENCES et COMPLICATIONS

- **Altération importante de la qualité de vie :**
 - vie sociale
 - vie sexuelle
 - activités quotidiennes domestiques.
- **Recours aux antalgiques, notamment morphiniques**
- **Recours aux professionnels du domicile et de soins**
- **Hospitalisation** parfois nécessaire
- **Interruption du traitement, voire refus de le reprendre et de le mener à terme :** diminution de l'efficacité antinéoplasique de l'irradiation et de la possibilité de guérison.

OBJECTIFS :

les bonnes pratiques en soins oncologiques de support reposent sur un trépied

1) AVANT

- Informations du patient lors des consultations avec le médecin, le manipulateur voire l'infirmière coordinatrice et d'annonce
→ Cf. Livret patient : Pour mieux comprendre la radiothérapie (SFRO - SFjRO – SNRO)
- Mesures préventives associées en fonction du cancer irradié
(Cf. livrets patients SFRO/SFjRO/SNRO)
- Respect des contraintes de dose aux organes à risque en radiothérapie. Les contraintes de doses sur l'appareil gynécologique sont mal connues d'autant plus que c'est un volume cible non évitable. Il n'y a donc pas de contraintes de doses spécifiques consensuels.
→ Cf. Guide des procédures de radiothérapie externe RECORAD 2016

2) PENDANT : consultation hebdomadaire obligatoire en cours de radiothérapie pour évaluation systématisée et prise en charge des effets secondaires

3) APRES : suivi à moyen et long terme permettant le contrôle *a posteriori* des traitements délivrés ; annuel pendant 5 ans (obligation réglementaire).

AVANT la RADIOTHERAPIE

- **Information de la patiente et du couple** sur les effets secondaires gynécologiques / sexuels et possibilités de prise en charge onco-sexologique, de l'anatomie pelvienne et de la sexualité et du déroulement de l'irradiation
- **Conseils d'habillement** : éviter les matières favorisant la macération (sous-vêtements en coton ou « respirant »)
- **Conseils d'hygiène intime** :
 - soins d'hygiène intime habituels : pas d'hygiène excessive, d'antiseptique, de douche vaginale
 - sur la peau : possibilités de débuter avec une **hydratation externe** avant, pendant et après l'irradiation par huile d'amande douce ou crème hydratante à base vitamine E et Zinc en massant légèrement jusqu'à absorption sur les muqueuses et semi-muqueuses. **Hydratation interne** avec ovules hydratantes et cicatrisantes.
→ [Cf. liste de lubrifiants, topiques, savons utilisables](#)
- **Activités sportives autorisés** :
 - pas de limitation particulière avant la 3^{ème} ou 4^{ème} semaine
 - puis éviter les sports avec appui sur le pelvis (vélo, équitation...)
 - contre-indication de la piscine/bain en eau de mer une fois la muqueuse ou la peau altérées.
- **Conseils diététique** : régime alimentaire habituel, adaptation des règles hygiéno-diététiques en cas de troubles digestifs en cours d'irradiation (nausées, vomissements, diarrhées...).
- **Sexualité** :
 - habituelle jusqu'à dyspareunie en utilisant un lubrifiant à base d'eau si besoin
 - pas de radioactivité de la patiente et pas de risque pour le partenaire
 - information suivi oncosexologique
→ [Cf. référentiels Cancer, vie et santé sexuelle](#)
- **Préservation de la fertilité : transposition ovarienne** :
 - à discuter chez la femme jeune (30 à 35 ans)
 - obligation légale d'information de la patiente sur la fertilité
→ [Cf. référentiel Cancer et fertilité](#)

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES, URETRITES, RECTITES et ANITES AIGUËS (1)

- **Quelques spécificités** : régions avec de multiples plis : inguinaux, interfessier, sous fessier, vulvaires...
 - Risque de macération +++
 - Zone de frottement +++
 - Zone richement innervée +++
- **Aides à domicile par fois nécessaire pour mettre en œuvre une aide à la toilette et les soins locaux**
- **Relation ville - hôpital** :
 - coordination des soins locaux souhaitable pour adaptation des soins locaux voire plus
 - Recours aux IDE spécialisé(e)s dans la prise en charge des plaies complexes / SISSPO/ DISSPO.
- **Pas de rapports sexuels en cas de symptomatologie aiguë**

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES, URETRITES, RECTITES et ANITE AIGUËS (2)

- Soins locaux : DERMITE

- Identiques aux dermites du reste du corps → [Cf. référentiel Toxicités cutanées radio-induites](#)
- FOCUS en cas de dermite de grade 1 et 2 sèche (sèche) :
 - poursuite d'une hydratation externe et interne par topique crème et ovule
 - moyen de contention adapté : filet de maintien des pansements SURGIFIX® (modèle slip filet, 1/jour)
 - dermocorticoïdes d'activité modérée (niveau II) :
désonide 0,1 % LOCAPRED®(crème) ou désonide 0,05 % TRIDESONIT®(crème) : 1/jour
→ Risque d'assèchement de la peau, des muqueuses et semi-muqueuses et de surinfection
- FOCUS en cas de dermite de grade 2 exsudative ou 3 (suintante) :
 - éosine aqueuse 2 % unidose : 1 à 2 applications par jour avec compresses stériles 10 x 10 cm
 - AQUACEL Burn® et AQUACEL Ag Burn® (différentes tailles) : permettent jusqu'à 21 jours de durée de port (ou selon l'indication clinique) et se détachent sans douleur de la brûlure à mesure qu'elle sèche et guérit.
 - bains de siège au bicarbonate de sodium 14 ‰ (1 cuillère à soupe par litre d'eau 3 fois par jour) OU au permanganate de potassium (1 sachet de 0,5 g par litre d'eau 3 fois par jour)
AVEC location bidet amovible sur toilette pour la réalisation des bains de siège, sinon baignoire/douche.
Pour certains, bains de siège aux opioïdes ou glaçons aux opioïdes.

ATTENTION au reste à charge pour la location de bidet. La baignoire / douche peut être suffisante.

ATTENTION, pas d'antiseptique dans les bains de siège qui aggravent les symptômes

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES, URETRITES, RECTITES et ANITE AIGUËS (3)

- **SOINS LOCAUX : VULVITE et VAGINITE**

- Poursuite des soins locaux préventifs : crème et ovules
- Corticothérapie sur la peau, les semi-muqueuses et muqueuses
- Traitements d'une surinfection fongique/déséquilibre de la flore vaginale :
exemples : ECONAZOLE® 1 % émulsion : 1 application au niveau de la vulve par jour pendant 1 semaine soit 1 flacon
ECONAZOLE® LP 150 mg ovule : 1 ovule le soir au coucher en administration unique à introduire profondément dans le vagin de préférence en position allongée

- **SOINS LOCAUX : URETRITE** → [Cf. référentiel Toxicités urologiques radio-induites](#)

- boire abondamment voire alcalinisation des urines

- **Soins LOCAUX : RECTITE : lavement à base d'anti-inflammatoires - corticothérapie**

- Lavements rectaux : exemple : BETNESOL® solution rectale 5 mg/100 mL : 1 application par jour couché sur le côté pendant 2 semaines puis éventuellement en fonction des symptômes poursuivre 1 application par jour
- Jusqu'à cicatrisation
- Contre-indications : abcès, obstruction, perforation, péritonite, anastomose intestinale récente, fistule.

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES, URETRITES, RECTITES et ANITE AIGUËS (4)

- **SOINS LOCAUX : ANITE : médicaments mucoprotecteurs et lubrifiants :**

- sur la marge anale en application sur la peau/semi-muqueuse :
exemple : carraghénates, dioxyde de titane, oxyde de zinc TITANOREINE® à la lidocaïne 2 %
crème : tube de 20 g : une application avant ± après chaque selle sans dépasser 4 applications par jour

et

- sur la muqueuse anorectale en instillation par voie rectale : exemple : carraghénates, dioxyde de titane, oxyde de zinc TITANOREINE® suppositoire : 1 à 2 suppositoires par jour

→ Jusqu'à cicatrisation

- à ne pas appliquer juste avant les séances de radiothérapie sous peine d'aggraver les lésions.

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES, URETRITES, RECTITES et ANITE AIGUËS (5)

- **SPECIFICITES de la PRISE en CHARGE de la DOULEUR**

→ [Cf. référentiel Douleur et cancer](#)

- Antalgiques et anti-inflammatoires :
 - un traitement de fond est le plus souvent indispensable par opioïdes associé à des interdoses ou des fentanyl d'action rapide avant la miction et/ou la défécation. Les accès douloureux sont moins fréquents et moins intenses quand la douleur de fond est mieux équilibrée.
 - les anti-inflammatoires peuvent être utiles mais à risque de surinfection.
- Coussin bouée de positionnement confortable et de taille adaptée :
le coussin bouée en position assise, mis vers l'avant, libère la zone périnéale ; mis vers l'arrière, limite les points de pression au niveau du coccyx (par exemple CareWave[®] XL (LPPR 1254895 : 1 unité))
- Anesthésique locaux :
exemple : XYLOCAINE VISQUEUSE 2%[®] Lidocaïne gel : 1 application 3 fois par jour au niveau du périnée pour anesthésier localement la zone douloureuse 1 à 2 tubes de 100 g/semaine
- Vaseline pommade :
1 tube de 100 g : 1 à 2 application(s) par jour, notamment mettre une noisette de crème au niveau du méat urinaire avant d'uriner pour limiter les douleurs.

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES, URETRITES, RECTITES et ANITE AIGUËS (6)

- **MESURES ASSOCIEES**

- Probiotiques :

- Exemple : GYNOPHILUS LP® comprimé vaginal : un comprimé tous les 4 jours le soir au coucher à humidifier avec un peu d'eau pour en faciliter l'introduction au fond du vagin.
- Ce sont des probiotiques (*Lactobacillus casei rhamnosus Döderlein*) présents naturellement dans le vagin associés à des prébiotiques pour régénérer la flore vaginale naturelle. Il ne faut pas réaliser de désinfection ou de douche vaginale.
- Des rapports sexuels sont possibles 8 heures après l'administration du comprimé.

- Pas d'irrigation vaginale

- Traitements des infections fongiques : antifongiques topiques crèmes et/ou ovules.

APRÈS la RADIOTHÉRAPIE (1)

- **Informations dès le début de la radiothérapie :** lors de la consultation initiale avec remise d'un livret d'information
- **Produits de toilette intime :**
 - les mêmes qu'en prévention
 - hydratant vaginal (en dehors des rapports sexuels) : 1 à 2 fois par semaine en continu à vie si besoin
 - soit par estrogène/promestriène localisée sous forme d'ovule ou de gel/crème vulvo-vaginale
 - soit (en cas de cancer hormono-dépendant) sous forme d'acide hyaluronique ou de polycarbophiles en topique local.
- **Suivi gynécologique :**
 - examen gynécologique 2 à 8 semaines après radiothérapie
 - **frottis cervico-vaginaux ininterprétables A VIE après radiothérapie donc à ne pas réaliser +++**
- **Sexualité**
 - Cf. référentiel Cancer, vie et santé sexuelle
 - Aller au rythme de la patiente et du couple en donnant à la primauté à la patiente
 - Inciter le/la partenaire à venir en consultation
 - Utilisation d'un lubrifiant intime à base d'eau préconisée au moins au début (exemple : MONASENS® GEL)
 - Attendre 1 mois après la fin des rayons pour une reprise des rapports sexuels, sans craindre quelques métrorragies per et post coïtales au début.



APRÈS la RADIOTHÉRAPIE (2)

- **Mesures pour éviter la sténose vaginale : fréquent mais retentissement variable**
 - L'examen gynécologique permet d'éliminer une inflammation locale notamment des brides vaginales
 - Reprise d'une activité sexuelle avec son/sa partenaire
 - Et/ou à l'aide de dilateurs vaginaux, vibromasseurs, doigts ou tout dispositifs similaires :
 - séances de dilatations vaginales 5 minutes deux fois par semaine pendant 6 mois, puis 1 fois par semaine pendant 6 mois puis arrêt avec mouvements de rotation et de retrait. On peut poursuivre la rééducation jusqu'à 24 mois
 - arrêt de traitement en cas de reprise d'une activité sexuelle régulière ou absence de gêne
 - gamme de taille progressive : du plus petit au plus grand
 - quelques traces de sang sont possibles après ; en cas de douleur, une consultation médicale est nécessaire
 - ATTENTION au reste à charge avec les dilateurs vaginaux.
 - Massage de la fourchette vulvaire 1 à 2 fois par semaine pendant 12 mois.
 - Prise en charge à intégrer dans un parcours onco-sexologique et psycho-oncologique si possible
→ [Cf. référentiel Cancer, vie et santé sexuelle](#)
- **Rééducation périnéale** après radiothérapie externe ou curiethérapie en cas de diminution de la satisfaction sexuelle, voire anorgasmie séquellaire.
- **Mesures pour éviter la ménopause radio-induite :**
 - Possibilité d'un Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause (THS) en cas de cancers pelviens non hormono-dépendants
 - Contre-indications en cas de cancers hormono-dépendants : cancer du sein, de l'endomètre, sarcome du stroma endométrioïde, tumeur ovarienne des cordons sexuels ou épithéliale séreux/endométrioïde RH +..
 - Estradiol <30 pg/mL et FSH <30 UI/L = ménopause précoce (= avant 45 ans) : risques cardiovasculaire et osseux majorés
 - THS jusqu'à un « âge naturel de la ménopause » c'est-à-dire <50 ans.

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES TARDIVES (1)

- **Clinique**

- **Sécheresse vaginale** : démangeaisons, brûlures, inflammation, dyspareunie... pouvant aller jusqu'à des ulcérations ou saignements vaginaux spontanés ou post-coïtaux majorés avant les hormonothérapies associées
 - **Arrêt du tabagisme**
 - **Éliminer une cause infectieuse** : anti-infectieux fongique si besoin : exemples :
ECONAZOLE® 1 % émulsion : 1 application par jour au niveau de la vulve pendant 1 semaine
ECONAZOLE® LP 150 mg ovule : 1 ovule le soir au coucher en administration unique à introduire profondément dans le vagin de préférence en position allongée
 - **Éliminer les autres causes somatiques de sécheresse vaginale** : diabète, dépression, certaines affections neurologiques, iatrogènes (hypotenseurs, neuroleptiques...)...
 - **Éliminer les causes psychologiques surtout après cancer** : absence ou insuffisance de préliminaires, absence de désir, peur...
 - **Lubrifiant intime : utiliser un lubrifiant intime avant les rapports sexuels**
 - **Traitements topiques au long cours ou par intermittence en fonction de la symptomatologie**
Acide hyaluronique : exemple REPLENS® gel vaginal unidose : 2 à 3 fois/semaine et avant un rapport sexuel
Œstrogènes d'action locale : exemples :
Estriol PHYSIOGINE® ovule 0,5 mg : une capsule par jour à mettre dans le vagin pendant 20 jours
Estriol PHYSIOGINE® crème à 0,1 % : une application par jour au niveau de la vulve suivi d'un léger massage pendant une semaine puis une application tous les deux jours pendant deux semaines supplémentaires.

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES TARDIVES (2)

- **Clinique (2)**

- **Sécheresse vaginale (2) :**

- **Laser CO2 pulsé MonaLisa Touch :**

- stimule les fibroblastes, donc la production de collagène, redonnant une hydratation suffisante à la muqueuse
- 3 à 4 séances de 20 minutes à 1 mois d'intervalle puis entretien 1 séance par an
- non remboursé : 300 à 600 euros par séance en moyenne
- indolore, pas d'anesthésie
- introduction dans le vagin de la pièce à main de la machine, comme on le ferait avec un spéculum ou avec la sonde d'une échographie endo-vaginale jusqu'au fond du vagin, et on revient, centimètre par centimètre, vers l'entrée du vagin, en envoyant à chaque fois une pulsation qui traite les parois à 360°.

→ **Pas de Soins d'hygiène périnéaux excessifs :**

- un "excès" de propreté diminue les défenses naturelles et crée des conditions favorables au développement de germes
- les douches/irrigations vaginales avec des produits détergents sont vivement déconseillées pour les mêmes raisons.

→ **Lavage à l'eau claire ou avec un savon ou un gel doux approprié une fois par jour.**

- **Sténose et synéchie :**

- prise en charge des synéchies aiguës et tardives : mise à plat des synéchies et surveillance rapprochée pour éviter la reconstitution
- traitements identiques aux mesures préventives de la sténose vaginale
- AINS : exemple benzydamine OPALGYNE® 0,1 % solution vaginale récipient unidose : 2 fois/jour
- difficultés diagnostics différentiels entre synéchies et récidence notamment quand il n'y a plus de col de l'utérus.

PRISE EN CHARGE des VAGINITES, VULVITES TARDIVES (3)

- Clinique (3)
 - **Radiodermite chronique et cancers secondaires** : prise en charge identique au radiodermite chronique, pas de spécificité → [Cf. référentiel Toxicités cutanées radio-induites](#)
- Association fréquentes à des effets secondaires urologiques tardifs radio-induits → [Cf. référentiel Toxicités urologiques radio-induites](#)
- Association fréquentes à des effets secondaires digestifs tardifs radio-induits.

LYMPHŒDEME du PÉRINÉ et des MEMBRES INFÉRIEURS

- **Prévention : éducation thérapeutique des patientes :**

- Informations et explications avant le traitement : conseils hygiéno-diététiques
 - En cas d'effraction cutanée au niveau du membre inférieur, laver à l'eau et au savon ou désinfecter systématiquement
 - Pas d'interdiction concernant les loisirs (bains, soleil, avion...) ni les sports
 - La pratique d'une activité physique est conseillée (danse, yoga, course à pieds...)
 - Soins de peau : hydratation et massage des cicatrices et des zones irradiées.
- Pas d'indication au drainage lymphatique manuel (DLM) en prévention.

- **Traitement :**

- Le DLM avant et pendant la radiothérapie est possible en cas d'œdème post opératoire
- Le DLM doit être associé au port d'une compression (bas de compression, panty...)
- La prise en charge du lymphœdème doit être précoce pour éviter les complications.

→ Cf. [référentiel Prise en charge du lymphœdème secondaire du membre supérieur après cancer du sein.](#)

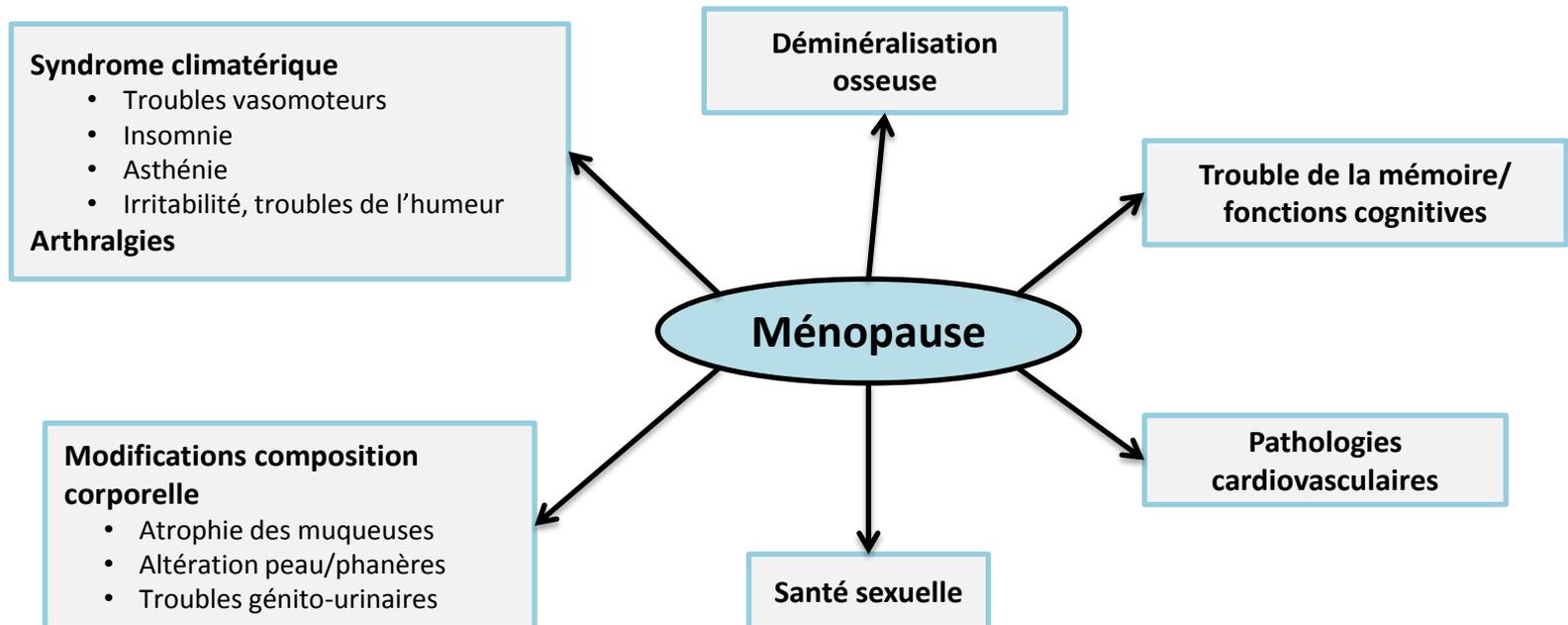
PRÉVENTION de l'INSUFFISANCE OVARIENNE RADIO-INDUITE

(avis médecin AMP)

- **Transposition ovarienne :**
 - Définition : déplacer l'ovaire en dehors du champ d'irradiation en préservant l'un de ses pédicules vasculaires
 - Indications :
 - cancer du col de la femme jeune de petit stade
 - cancer du rectum de la femme jeune
 - autres pathologies avec irradiation pelvienne : maladie de Hodgkin, médulloblastome, sarcome d'Ewing chez l'enfant...
 - Technique :
 - coelioscopie = voie d'abord idéale
 - transposition latérale des ovaires dans la gouttière pariéto-colique. La préférence va vers une transposition annexielle pour préserver l'arcade tubaire et la vascularisation ovarienne
 - procédure à part ou à intégrer à une lymphadénectomie de stadification (cancer invasif du col utérin)
 - uni- ou bilatérale
 - perd de son intérêt après 30–35 ans. À cet âge, la population folliculaire est déjà réduite et la perte additionnelle provoquée par l'irradiation ne permet pas d'obtenir de grossesse.
- **Cryoconservation ovarienne avant radiothérapie** (dans l'objectif d'une réimplantation secondaire après radiothérapie ± chimiothérapie avec un objectif au moins endocrine).

→ [Cf. Recommandations préservation de la fertilité \(INCa\)](#)

CONSÉQUENCES HORMONALES d'une MÉNOPAUSE RADIO-INDUITE (1)



CONSÉQUENCES HORMONALES d'une MÉNOPAUSE RADIO-INDUITE (2)

- **Déminéralisation osseuse**
 - Risque d'ostéoporose : diminution de la densité minérale osseuse 6 mois après la privation hormonale [Bedaiwy, 2006]
 - Augmentation du risque de fracture
- **Troubles des fonctions cognitives** [Ryan, 2014]
 - Altération de la fluence verbale (OR 1,56, 95 % CI 1,12-1,87, p=0,004)
 - Altération de la mémoire visuelle (OR 1,39, 95 % CI 1,09-1,77, p=0,007)
 - Risque accru de 30 % de déclin de la vitesse psychomotrice et de la fonction cognitive globale sur 7 ans.
- **Risque cardiovasculaire**
 - Modification du profil lipidique (augmentation triglycérides et baisse HDL cholestérol) [Knauff, 2008]
 - Augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires avant l'âge de 45 ans (HR=1,67 (1,16-2,40), p=0,006) [Rocca, 2006]
 - Augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les femmes n'ayant pas reçu d'œstrogénothérapie jusqu'à l'âge de 45 ans (HR=1,84(1,27-2,68), p=0,001) [Lobo, 2007].
- **Mortalité globale** [Mondul, 2005]
 - Augmentation de la mortalité liée à l'âge de la ménopause
 - Etude de cohorte (68 154 femmes non utilisatrices de THM et non fumeuses, comparaison des femmes ménopausées entre 40 et 44 ans au groupe des femmes ménopausées entre 50 et 54 ans)
 - Mortalité toutes causes (RR=1,04 (1,00-1,08)
 - Mortalité cardiovasculaire (RR=1,09 (1,00-1,18)
 - Mortalité par pathologies respiratoires (RR=1,19 (1,02-1,39).

PRISE EN CHARGE de l'INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉCOCE RADIO-INDUITE (1)

- Avant de débiter un traitement symptomatique, il est important de comprendre les attentes de la patiente
- Persistance d'une activité endométriale après radiothérapie pelvienne [Habshaw, 1992]
- Résultat non garanti
- Seulement 20 % des patientes bénéficient d'un traitement symptomatique
- **Traitement hormonal substitutif**
 - **Utérus en place** : utilisation d'un schéma comportant une combinaison d'œstrogène (20 jours/mois) et de progestérone (12 jours/mois) en discontinu le plus souvent
 - **Après hystérectomie** : œstrogènes seuls par voie orale, percutanée ou transdermique
 - Prise en compte des antécédents personnels et familiaux à la recherche de contre-indications
 - Adaptation du dosage en fonction des signes cliniques de sur et sous dosage.
- **Traitements locaux des troubles trophiques vulvo-vaginaux** : dérivés œstrogéniques (estradiol, estriol et promestriène)
 - AMM dans les vulvo-vaginites atrophiques par carence œstrogénique
 - Théoriquement contre-indiqués en cas de cancer du sein ou de l'endomètre, d'hyperplasie de l'endomètre non traitée ou d'accident thromboembolique veineux ou artériel.
- **Suivi régulier minimum 1 fois/an sans suivi biologique hormonal**
 - **Suivi cardiologique surtout en cas de facteurs de risque cardiovasculaires associés** : prise en charge des autres FDR cardiovasculaires
 - **Suivi rhumatologique** : éliminer une autre cause d'ostéoporose, prise en charge spécifique, exercice physique, alimentation riche en calcium/vitamine D
 - **Suivi gynécologique et/ou endocrinien.**

PRISE EN CHARGE de l'INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉCOCE RADIO-INDUITE (2)

- **Bouffées de chaleur :**
 - **Traitements non hormonaux : efficace sur le syndrome climatérique, pas de hiérarchisation réellement possible :**
 - **Antidépresseurs IRSS** (fluoxétine, paroxétine, citalopram, sertraline) **ou IRSNA** (venlafaxine) : à privilégier en cas de syndrome dépressif associé
 - **Anti-épileptiques** (gabapentine, prégabaline)
 - **Clonidine** : pas en 1^{ère} intention compte tenu du profil de tolérance.
 - **Prises en charge dites «comportementales» :** de type relaxation, réflexologie, yoga, exercices anaérobiques, électro-acupuncture, hypnose, blocage du ganglion stellaire (très faible niveau de preuve mais pas ou peu toxique)
 - **Autres traitements médicamenteux ou non médicamenteux n'ayant pas démontré d'efficacité au-delà du placebo :** méthyldopamine, vitamine E, déhydroépiandrostérone (DHEA), extraits de plantes (dong quai, ginseng...), supplémentation en oméga 3, homéopathie, thérapies dites «magnétiques», phytoestrogènes...
 - **Mesures hygiéno-diététiques :**
 - Tenir un journal de bord pour identifier les moments à stimuli déclencheurs (utilisation du sèche-cheveux, situations de stress...)
 - Une activité physique régulière est bénéfique
 - Porter plusieurs couches de vêtements faciles à retirer
 - Éviter la consommation d'alcool, de boissons excitantes, la nourriture épicée...
 - Arrêter de fumer.
 - **Changement de traitement antihormonal : à discuter avec l'oncologue** (changement d'anti-aromatase, passage d'anti-aromatase au tamoxifène).

PARTICULARITES de la PRISE EN CHARGE en PÉDIATRIE (1)

- **Prise en charge multidisciplinaire à court, moyen et long terme**
 - **Préservation de la fertilité** : transposition ovarienne à discuter - domaine en évolution rapide - avis auprès des médecins de PMA nécessaires pour pouvoir explorer et discuter l'ensemble des techniques et alternatives possibles (avant le traitement, mais également à distance)
 - **Effets secondaires précoces** : pas de spécificité par rapport à l'exception des irrigations vaginales chez une patiente vierge
 - **À moyen et long terme** :
 - sensibilisation des parents et des professionnels pour réaliser un suivi régulier
 - ré-information des patientes devenant adultes – nécessité d'un suivi régulier et précoce par un obstétricien en cas d'irradiation pelvienne et grossesse
 - évoquer la sexualité en consultation de suivi oncologique (selon âge ou si arrêt de suivi oncologique pendant la période pubertaire, l'évoquer auprès de parents pour proposer une consultation gynécologique plus tard).
 - **Vaccin HPV et dépistage du cancer du col de l'utérus** : pas de spécificité par rapport à la population générale
 - **Suivi pluridisciplinaire incluant** : gynécologue, radiothérapeute - curiethérapeute, sexologue, psychologue, sage-femme pour envisager des soins à moyen/long terme avec des dilatateurs (non recommandé chez des professionnels non expérimentés chez une jeune fille prépubère ou vierge)

→ Le risque de complication post curiethérapie existe mais cette thérapeutique permet d'éviter des chirurgies mutilantes ou des irradiations externes chez des enfants le plus souvent très jeunes. Par ailleurs, elle a significativement diminué avec l'évolution des traitements, le contrôle accru des doses aux organes à risque, et l'irradiation du reliquat tumoral seulement (au lieu du volume initial historiquement)

[Magne, IJROBP 2006].

PARTICULARITES de la PRISE EN CHARGE en PÉDIATRIE (2)

- **Séquelles endocriniennes (1)**
 - Risques d'insuffisance ovarienne après radiothérapie = ménopause radio-induite
 - La radiothérapie augmente l'atrésie des follicules primordiaux
 - Facteurs modulant la toxicité :
 - Âge [[Wallace, 2005](#)]
 - Dose reçue par les ovaires : risque significatif à partir de 4 Gy reçus [[Wallace, 2005](#) ; [Sudour, 2010](#) ; [Green, 2009](#)]
 - Traitements associés ou non : chimiothérapie (alkylant principalement)
 - Mesures de protection de la fonction ovarienne : transposition ovarienne.

Âge	Dose entraînant une IOP certaine	Dose entraînant un risque d'IOP de 50 %
naissance	20,2 Gy	19 Gy
5 ans	19,5 Gy	18 Gy
10 ans	18,5 Gy	17 Gy
15 ans	17,5 Gy	16 Gy
20 ans	16,5 Gy	15 Gy
25 ans	15,5 Gy	13,5 Gy
30 ans	14 Gy	12 Gy
35 ans	13 Gy	10,5 Gy
40 ans	11,5 Gy	8 Gy
45 ans	9,5 Gy	5 Gy

PARTICULARITES de la PRISE EN CHARGE en PÉDIATRIE (3)

- **Séquelles endocriniennes (2)**

- **Consultation auprès d'endocrinologue pédiatre**

- avec orientation gynécologique voire gynécologue pédiatre, puis relais auprès des confrères adultes avec une consultation commune de transition
 - après une radiothérapie pelvienne à réaliser chez une fille avant la puberté (à 11 ans).

→ Quelle que soit la problématique : retard de développement pubertaire (défini comme absence de poussée mammaire à 13 ans et de menstruations à 15 ans), saignements menstruels abondants et anémie, sexualité, contraception, fonction ovarienne, fertilité et traitement hormonal substitutif, suivi pour le dépistage du cancer du col de l'utérus et des seins...

→ En comparaison avec les taux de gonadotrophine, le dosage de l'hormone antimüllérienne est l'outil de dépistage optimal pour évaluer la réserve folliculaire [[Lundsford, 2014](#)].

- **En cas d'AMP :**

- Le risque utérin doit être pris en compte, et une surveillance rapprochée doit éventuellement être mise en place (très peu de grossesses rapportées avec des doses >40 Gy)
 - Ainsi que les autres thérapeutiques associées pouvant nécessiter une surveillance particulière (par exemple cardiaque si anthracyclines).

PARTICULARITES de la PRISE EN CHARGE en PÉDIATRIE (4)

• Séquelles vaginales

- Très peu de données : dose de 30-40 Gy rapportée, seuil diminué avec certaines chimiothérapies (dactinomycine)
- Examens gynécologiques réguliers en cas d'irradiation à forte dose (>30-40 Gy) ou après curiethérapie gynécologique (sous anesthésie générale chez les jeunes enfants) pour lever précocement d'éventuelles synéchies et procéder à des dilatations le cas échéant, par équipe entraînée
- Sténose, synéchie, trouble des menstruations, dyspareunie
- Sécheresse vaginale : pas de spécificité par rapport à l'adulte
- Sténose à long terme : recours à des dilatations (chirurgie et reconstruction à discuter).

PARTICULARITES de la PRISE EN CHARGE en PÉDIATRIE (5)

• Séquelles utérines

- La radiothérapie de l'utérus peut altérer la fonction utérine :
 - entraînant une réduction du volume utérin
 - une diminution de l'élasticité du myomètre
 - et des lésions vasculaires utérines
[Green 2009 ; Sudour, 2010 ; Watanabe, 2012].
- Les données sur les doses seuils pour le dysfonctionnement utérin sont limitées, des études antérieures rapportent :
 - une diminution de la longueur de l'utérus
 - une diminution de l'épaisseur de l'endomètre en réponse à l'œstradiol
 - et une absence de flux artériel utérin détectable par échographie Doppler chez les patients traités avec 14-30 Gy sur l'utérus [Larsen, 2004].
→ Le risque de dysfonction utérine augmente avec la dose reçue, le volume utérin irradié, un jeune âge (en particulier avant la puberté)
- Risques :
 - d'hypotrophie fœtale (dès 5 Gy reçus sur l'utérus)
 - de rupture utérine (principalement lors de la mise en travail)
 - de prématurité
 - de fausse couche [Green, 2009] / grossesse à risque : justifiant un suivi précoce avec un obstétricien et un accouchement recommandé dans une maternité de niveau 3 (avec une réanimation pédiatrique). Une césarienne est à discuter
- Traitement :
 - multimodal à discuter pour être le plus conservateur et le moins pourvoyeur d'effets secondaires
 - pas de traitement de référence – plusieurs petites études – pas de preuve concrète irréfutable que l'amélioration des paramètres utérins améliorent le devenir des grossesses
 - Hormones stéroïdes à forte dose (rôle dans la restauration du volume utérin, de l'épaisseur de l'endomètre et de la vascularisation utérine chez les femmes qui ont été exposées à des doses plus faibles de rayonnement utérin (<25 Gy) à l'âge post-pubertaire.
 - Pentoxifylline + tocophérol (vitamine E) : plusieurs petits essais publiés, quelques cas cliniques : amélioration des paramètres utérins.

ANNEXES : Œstrogènes à visée systémique (1)

- **Administration**
 - Par voie orale
 - Par voie transdermique : afin de réduire les risques thrombo-emboliques et métabolique. L'adaptation de la dose se fait en fonction des signes cliniques. La persistance de troubles climatériques peut amener à augmenter la dose d'œstrogènes.
- **Contre-indications**
 - Cancer du sein
 - Cancer de l'endomètre
 - Hémorragie génitale non diagnostiquée
 - Accident thromboembolique, récent ou en évolution, de type artériel (angor, infarctus du myocarde, AVC) ou veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire)
 - Porphyrurie
 - **La présence de facteurs de risque cardio-vasculaire (HTA, hypercholestérolémie, tabagisme, surpoids) n'est pas une contre-indication majeure.**
- **Surveillance**
 - Examen régulier des seins (palpation, mammographie, échographie) à adapter en fonction de chaque cas
 - Réévaluation du traitement au moins une fois par an. Elle pourra s'accompagner d'une suppression temporaire du traitement afin de contrôler la persistance du syndrome climatérique et de sa sévérité.

ANNEXES : Œstrogènes à visée systémique (2)

Dénomination commune internationale et voie d'administration	Noms commerciaux et dosages
<p>Estradiol par voie orale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ESTROFEM® 1 mg cp pellic, 2 mg cp pellic</u> • <u>OROMONE® 1 mg cp pellic, 2 mg cp pellic</u> • <u>PROGYNOVA® 1 mg cp enr, 2 mg cp enr</u> • <u>PROVAMES® 1 mg cp pellic, 2 mg cp pellic</u>
<p>Estradiol par voie percutanée</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>DELIDOSE® 0,5 mg gel sachet-dose, 1 mg gel en sachet-dose</u> • <u>DERMESTRIL® 100 µg/24 h, 25 µg/24 h, 50 µg/24 h disp transderm</u> • <u>DERMESTRIL SEPTEM® 25 µg/24 h, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h disp transderm</u> • <u>ESTRAPATCH® 40 µg/24 h, 60 µg/24 h, 80 µg/24 h disp transderm</u> • <u>ESTREVA® 0,1 % gel</u> • <u>FEMSEPT® 100 µg/24 h, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h disp transderm</u> • <u>OESCLIM® 25 µg/24 h (5 mg/11 cm²), 37,5 µg/24 h (7,5 mg/16,5 cm²), 50 µg/24 h (10 mg/22 cm²) disp transderm</u> • <u>OESTRODOSE® 0,06 % gel p appl cut en flacon</u> • <u>THAIS® 25 µg/24 h, 50 µg/24 h disp transderm</u> • <u>THAIS SEPT® 25 µg/24 h, 50 µg/24 h disp transderm</u> • <u>VIVELLEDOT® 100 µg/24 h, 25 µg/24 h, 37,5 µg/24 h, 50 µg/24 h, 75 µg/24 h disp transderm</u>

ANNEXES : Progestatifs (1)

- **Administration**

- **Toujours à associer aux œstrogènes au moins 10 jours par mois** pour éviter l'**hyperplasie de l'endomètre**, excepté chez les femmes hystérectomisées
- **Schémas d'associations possibles :**
 - **Séquentiel avec interruption** : œstrogène du 1^{er} au 21^{ème} ou 25^{ème} jour du cycle + progestatif du 10^{ème} au 21^{ème} jour ou du 14^{ème} au 25^{ème} jour du cycle
 - **Séquentiel sans interruption** : œstrogène du 1^{er} au 28^{ème} jour du cycle + progestatif du 14^{ème} au 28^{ème} jour du cycle
 - **Continu avec interruption** : œstrogène + progestatif du 1^{er} au 21^{ème} jour
 - **Continu (pour un traitement sans saignement)** : œstrogène + progestatif tous les jours.

- **Effets secondaires**

- Selon la classe à laquelle il appartient, le progestatif présente une **activité androgénique** plus ou moins importante avec pour conséquences des perturbations métaboliques : intolérance au glucose, prise de poids
- Des études épidémiologiques de grande puissance suggèrent qu'il n'y a **pas de sur-risque de cancer du sein lorsque l'œstrogène est associé à la progestérone micronisée**. Parmi les dérivés de la progestérone, la dihydrogesterone serait également moins impliquée que les autres progestatifs de synthèse dans la survenue de ce cancer.

ANNEXES : Progestatifs (2)

Dénomination commune internationale et voie d'administration	Noms commerciaux et dosages
chlormadinone	<ul style="list-style-type: none"> • <u>CHLORMADINONE® 10 mg, 5 mg cp</u> • <u>LUTERAN® 10 mg cp, LUTERAN 5 mg cp</u>
dydrogestérone	<ul style="list-style-type: none"> • <u>DUPHASTON® 10 mg cp pellic</u>
médrogestone	<ul style="list-style-type: none"> • <u>COLPRONE® 5 mg cp</u>
nomégestrol	<ul style="list-style-type: none"> • <u>LUTENYL® 3,75 mg cp</u> • <u>LUTENYL® 5 mg cp séc</u> • <u>NOMEGESTROL® 5 mg cp séc</u>
progestérone	<ul style="list-style-type: none"> • <u>PROGESTERONE® 100 mg caps molle</u> • <u>PROGESTERONE® 200 mg caps molle</u> • <u>UTROGESTAN® 100 mg caps oral/vagin</u> • <u>UTROGESTAN® 200 mg caps oral/vagin</u>
promégestone	<ul style="list-style-type: none"> • <u>SURGESTONE® 0,125 mg cp</u> • <u>SURGESTONE® 0,250 mg cp</u> • <u>SURGESTONE® 0,500 mg cp</u>

ANNEXES : Associations œstroprogestatives fixes

Administration

- L'utilisation des associations œstroprogestatives fixes permet de délivrer les 2 types d'hormones en 1 seule prise, pour traiter la carence œstrogénique de la femme non hystérectomisée
- Chez ces patientes, **l'adjonction d'un progestatif à un œstrogène** permet de prévenir le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre
- **Schémas d'associations possibles** : séquentiel ou continu ([Cf. page 38](#)) par voie percutanée (dispositif transdermique) ou voie orale.

Dénomination commune internationale et voie d'administration	Noms commerciaux et dosages
Estradiol + cyprotérone	• <u>CLIMENE® cp enr</u>
Estradiol + diénoGEST	• <u>CLIMODIENE® 2 mg/2 mg cp enr</u>
Estradiol + dydrogestérone	• <u>ANGELIQ® 1 mg/2 mg cp pellic</u>
Estradiol + lévonorgestrel	• <u>CLIMASTON®</u> <u>0,5 mg/2,5 mg ; 1 mg/10 mg ; 1 mg/5 mg ; 2 mg/10 mg cp pellic</u>
Estradiol + médroxyprogestérone	• <u>DIVINA® cp</u> • <u>DUOVA® 1 mg/2,5 mg cp ; 1 mg/5 mg cp ; 2 mg/5 mg cp</u>
Estradiol + noréthistérone	• <u>ACTIVELLE® cp pellic</u> • <u>KLIOGEST® cp pellic</u> • <u>NOVOFEMME® cp pellic</u> • <u>TRISEQUENS® cp pellic</u>

ANNEXES : Progestatif avec action œstrogénique

- **Tibolone : LIVIAL® cp à 2,5 mg**
 - Hormone synthétique ayant des propriétés œstrogéniques, progestatives et androgéniques
 - Indication exclusive dans le traitement des troubles climatiques chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an (absence d'indication en prévention ou en traitement de l'ostéoporose)
 - Données relatives à la tolérance à long terme limitées (augmentation des AVC)
 - Posologie : 1 cp/jour
 - Réévaluation du rapport bénéfice/risque à effectuer au moins une fois par an.

ANNEXES : Traitements locaux des troubles trophiques vulvo-vaginaux

- **Contiennent des dérivés œstrogéniques (estradiol, estriol et promestriène)**
- **Indiqués en cas de sécheresse vaginale par carence œstrogénique**
- **Traitements symptomatiques avec rapport efficacité/effets indésirables modeste**
[Cf. Avis de la Commission de Transparence, HAS]
- **Estradiol et estriol sont contre-indiqués** : en cas de cancer du sein, de l'endomètre, d'hyperplasie de l'endomètre non traitée, d'accident thrombo-embolique artériel ou veineux
- **Effets indésirables possibles** : saignements utérins, douleur ou gonflement des seins.

Dénomination commune internationale et voie d'administration	Noms commerciaux et dosages
Estradiol	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ESTRING® 2 mg syst diffus vagin</u>
Estriol	<ul style="list-style-type: none"> • <u>BLISSEL® 50 µg/g gel vagin</u> • <u>GYDRELLE® 0,1 % crème vagin</u> • <u>PHYSIOGINE® 0,1 % crème vagin</u> • <u>PHYSIOGINE® 0,5 mg ovule</u> • <u>TROPHICREME® 0,1 % crème vagin</u>
Estriol + <i>Lactobacillus casei</i> var rhamnosus (+ progestérone)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>FLORGYNAL® gélule vaginale</u> • <u>TROPHIGIL® gélule vaginale</u>
Promestriène	<ul style="list-style-type: none"> • <u>COLPOTROPHINE® 1 % crème</u> • <u>COLPOTROPHINE® 10 mg caps vagin</u>

ANNEXES : Traitements sans ordonnance non remboursés (1)

- Des médicaments de phytothérapie, d'homéopathie et certains oligo-éléments peuvent être proposés dans les troubles liés à la ménopause

Traitements	Noms commerciaux et dosages
HOMÉOPATHIE	<ul style="list-style-type: none">• ACTHÉANE®• L 25®• LACHESIS COMPLEXE No 122®
OLIGO-ÉLÉMENTS	<ul style="list-style-type: none">• OLIGOSOL ZINC-CUIVRE®
ACIDE AMINÉ	<ul style="list-style-type: none">• ABUFENE®
PHYTOTHÉRAPIE	<ul style="list-style-type: none">• CIMIPAX®

ANNEXES : Traitements sans ordonnance non remboursés (2)

- Des compléments alimentaires sont disponibles (avec ou sans phyto-œstrogènes)

Compléments alimentaires	Noms commerciaux et dosages
	<ul style="list-style-type: none">• <u>BETALANE® comprimé effervescent citron</u>• <u>BIOPAUSE® comprimé</u>• <u>CLIMEAL® comprimé à libération prolongée</u>• <u>GONAXINE 300® comprimé ménopause</u>• <u>GYDRELLE PHYTO FORT® comprimé ménopause</u>• <u>SIOPAUSE® gélule</u>• <u>KOTOR MENO 45® gélule</u>• <u>MENOCIA 12/12® gélule péri ménopause ménopause</u>• <u>MENOLISTICA® capsule femme 40 +</u>• <u>SERELYS® comprimé péri ménopause ménopause</u>• <u>SERELYS OSTEO® comprimé</u>• <u>TAIDO MENOA® gélule</u>

ANNEXES : Traitements sans ordonnance non remboursés (3)

- Des gels et liquides lubrifiants peuvent être placés à l'entrée du vagin avant chaque rapport : ils jouent le même rôle que les sécrétions physiologiques (les gels à base d'eau sont à préférer et non de corps gras)

Lubrifiants	Noms commerciaux et dosages
	<ul style="list-style-type: none"> AINARA® gel hydratant vaginal BARTOLINE SIMPLE® gel intime lubrifiant GYNOFIT® gel vaginal hydratant HYDRALIN® gel hydratant lubrifiant usage intime MONASENS® gel lubrifiant intime OXENS® gel lubrifiant vaginal SAFORELLE LUBRIFIANT® gel lubrifiant usage intime SAUGELLA® gel usage intime SENSILUBE DUREX® fluide lubrifiant intime SERELYS® gel vaginal lubrifiant TAÏDO® gel végétal lubrifiant AGINAX® crème fluide apaisante usage intime BACTIGYN® capsule vaginale mycoses vaginoses CICATRIDINE® ovule Acide hyaluronique DEUMAVAN® pommade nature soin usage intime femme homme FAMILYANE BIORGA® fluide pH 8 hydratant apaisant GELIOFIL® gel vaginal avec canule GYNOFIT® gel vaginal à l'acide lactique GYNOFIT® gel vaginal hydratant GYNOPHILUS® comprimé à libération prolongée vaginal GYNOPHILUS® gélule vaginale HYALOFEMME® gel vaginal

Lubrifiants	Noms commerciaux et dosages
	<ul style="list-style-type: none"> HYDRALIN BALANCE® gel vaginal triple action HYDRALIN FLORA® capsule vaginale déséquilibre de la flore vaginale JAILYS APAISANT® baume intime JAILYS HYDRATANT® fluide intime JAILYS PROTECTEUR® brume intime MEDIGYNE® gélule vaginale inconfort vaginal MUCOGYNE® gel intime non hormonal à l'acide hyaluronique liposomé MYCORESS® gélule vaginale PHYSIOFLOR® gélule vaginale PHYSIOFLOR LP® comprimé vaginal PHYSIOSTIM EQUILIBRE VAGINAL® gélule vaginale POLYBACTUM® ovule vaginal récidives vaginoses bactériennes PREMENO DUO® ovule vaginal sècheresse vaginale SAFORELLE® crème apaisante muqueuse et peau sensible SAUGELLA ANTISEPTIQUE® gel hydratant lubrifiant usage intime SAUGELLA® crème douceur usage intime SAUGELLA INTILAC® gel intravaginal flore vaginale SERELYS® gel soin vaginal SUVEFRESH INTIME® déodorant intime SUVEGEL® gel apaisant hydratant usage intime SUVEGEL IONIC® gélule vaginale

Références bibliographiques (1)

- Bedaiwy MA, Casper RF.
Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain.
[Fertil Steril. 2006; 86:220-2.](#)
- Beesley VL, Rowlands IJ, Hayes SC *et al.*
Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer.
[Gynecol Oncol. 2015;136:87-93.](#)
- Betalli P, De Corti F, Minucci D *et al.*
Successful topical treatment with mitomycin-C in a female with post-brachytherapy vaginal stricture
[Pediatr Blood Cancer. 2008 ;51:550-2.](#)
- Challberg J Ashcroft L, Laloo F *et al.*
Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT.
[Br J Cancer. 2011 ;105:22-7.](#)
- Fatton B.
Conséquences gynécologiques de la radiothérapie pelvienne.
[Correspondances en pelvi-périnéologie. 2003; 4-vol. III : 14-22.](#)
- Fernandez-Pineda I, Spunt SL, Parida L *et al.*
Vaginal tumors in childhood: the experience of St. Jude Children's Research Hospital.
[J Pediatr Surg. 2011;46:2071-5.](#)
- Green DM, Sklar CA, Boice JD *et al.*
Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study.
[J Clin Oncol. 2009 ;27:2374-81.](#)
- Habeshaw T, Pinion SB.
The incidence of persistent functioning endometrial tissue following successful radiotherapy for cervical carcinoma.
[Int J Gynecol Cancer. 1992 ;2:332-5.](#)

Références bibliographiques (2)

- Hareyama H, Hada K, Goto K *et al.*
Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study.
[Int J Gynecol Cancer. 2015;25:751-7.](#)
- Kim JH, Choi JH, Ki EY, Lee SJ *et al.*
Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer.
[Int J Gynecol Cancer. 2012 ;22:686-91.](#)
- Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K *et al.*
Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;89:88-95.](#)
- Larsen EC, Schmiegelox K, Rechnitzer C *et al.*
Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors.
[Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 ;83:96-102.](#)
- Levy A, Martelli H, Faye C *et al.*
Late toxicity of brachytherapy after female genital tract tumors treated during childhood: Prospective evaluation with a long-term follow-up.
[Radiother Oncol. 2015 ;117:206-12](#)
- Lobo R.
Surgical menopause and cardiovascular risks.
[Menopause 2007; 14: 562–66.](#)
- Lunsford AJ, Whelan K, McCormick K *et al.*
Antimüllerian hormone as a measure of reproductive function in female childhood cancer survivors.
[Fertil Steril. 2014 ;101:227-31.](#)

Références bibliographiques (3)

- Mendivil AA, Rettenmaier MA, Abaid LN *et al.*
Lower-extremity lymphedema following management for endometrial and cervical cancer.
[Surg Oncol. 2016 ;25:200-4.](#)
- Mohamed S, Lindegaard JC, de Leeuw AA *et al.*
Vaginal dose de-escalation in image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer.
[Radiother Oncol. 2016 ;120:480-485.](#)
- Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ *et al.*
Age at natural menopause and cause-specific mortality.
[Am J Epidemiol. 2005 ;162:1089-97.](#)
- Revelli A, Rovei V, Racca C *et al.*
Impact of oncologic treatments for childhood malignancies (radiotherapy and chemotherapy) on uterine competence to pregnancy.
[Obstet Gynecol Surv. 2007;62:803-11.](#)
- Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M *et al.*
Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study.
[Lancet Oncol 2006; 7: 821-28](#)
- Ryan J, Scali J, Carrière I *et al.*
Impact of a premature menopause on cognitive function in later life.
[BJOG. 2014 ;121:1729-39.](#)
- Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU *et al.*
Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study.
[Radiother Oncol. 2016 ;120:428-433.](#)

Références bibliographiques (4)

- Sudour H, Chastagner P, Claude L *et al.*
Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 1;76:867-73.](#)
- Tanaka T, Ohki N, Kojima A *et al.*
Radiotherapy negates the effect of retroperitoneal nonclosure for prevention of lymphedema of the legs following pelvic lymphadenectomy for gynecological malignancies: an analysis from a questionnaire survey.
[Int J Gynecol Cancer. 2007 ;17:460-4.](#)
- Wallace WH, Thomson AB, Saran F *et al.*
Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62:738-44.](#)
- Watanabe T, Matsubara S, Saito Y *et al.*
Pregnant woman with an extremely small uterus due to pelvic irradiation in childhood.
[J Obstet Gynaecol Res. 2012 ;38:559-61.](#)
- Westerveld H, de Leeuw A, Kirchheiner K *et al.*
Multicentre evaluation of a novel vaginal dose reporting method in 153 cervical cancer patients.
[Radiother Oncol. 2016;120:420-427.](#)