



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Traitements physiques de l'atrophie vulvovaginale. RPC Les femmes ménopausées du CNGOF et du GEMVi



Management of vulvovaginal atrophy: Physical therapies. Postmenopausal women management : CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines

E. Maris^{a,*}, J. Salerno^b, B. Hédon^a, P. Mares^b^a Department of Obstetrics and Gynecology, Montpellier University Hospital, Université Montpellier, Montpellier, France^b Department of Obstetrics and Gynecology, Nîmes University Hospital, University Montpellier, Nîmes, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 20 mars 2021

Mots clés :

Syndrome génito-urinaire de la ménopause
Atrophie vulvovaginale
Sécheresse vaginale
Laser vaginal
Radiofréquence
Photobiomodulation
Photothérapie de faible intensité

R É S U M É

Introduction. – Chez certaines patientes, les traitements locaux, hormonaux ou non, du syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM) sont contre-indiqués ou insuffisamment efficaces. Différents traitements physiques, tels que le laser vaginal, la radiofréquence, la photobiomodulation, l'injection locale d'acide hyaluronique, de graisse autologue (lipofilling) et de plasma riche en plaquettes (PRP), ont été proposés comme alternatives.

Objectif. – L'objectif de ce travail est d'élaborer des recommandations pour la pratique clinique concernant ces nouvelles thérapeutiques proposées dans la prise en charge de l'atrophie vulvovaginale (AVV).

Méthodes. – Une recherche bibliographique dans la base de données Medline a été effectuée entre janvier 2014 et décembre 2020 concernant les traitements physiques de l'AVV.

Résultats. – Concernant les thérapies par laser vaginal, il existe peu d'essais contrôlés randomisés et aucune conclusion formelle ne peut être retenue. Dans ces premiers essais, le laser CO2 fractionné n'a pas démontré sa supériorité face à l'œstrogénothérapie locale. Le laser ERBIUM :YAG n'a pas fait l'objet d'essais contrôlés randomisés. Le manque de recul sur le laser vaginal et les séries de cas rapportant des risques de sténose vaginale ou de douleurs chroniques n'incitent pas à le recommander en première intention. La littérature concernant les autres traitements physiques de l'AVV est pauvre concernant la sphère génitale.

Conclusion. – Les lasers vaginaux CO2 ou ERBIUM:YAG ne constituent pas les traitements à proposer en première intention dans l'AVV (grade C). Chez les patientes présentant une contre-indication aux traitements hormonaux locaux, un traitement par laser vaginal CO2 ou ERBIUM:YAG pourrait s'envisager après information des risques (brûlure, sténose, douleur) (avis d'experts). Les autres traitements physiques du SGUM sont en cours d'évaluation.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Introduction. – For some patients, local hormonal or non-hormonal treatments for genitourinary syndrome of menopause (SGUM) are contraindicated or insufficiently effective. Different physical therapies such as vaginal laser therapy, radiofrequency therapy, photobiomodulation therapy and local injection of hyaluronic acid, autologous fat (lipofilling) and platelet rich plasma (PRP) have been proposed as alternatives.

Objective. – The objective of this review was to elaborate guidelines for clinical practice regarding the physical therapies proposed for management of vulvovaginal atrophy (AVV).

Methods. – A systematic review of the literature on AVV management with physical therapies was conducted on Medline between January 2014 and December 2020.

Keywords:

Genitourinary syndrome of menopause
Vulvovaginal atrophy
Vaginal dryness
Vaginal laser
Radiofrequency
Photobiomodulation
Low-level light therapy

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : e-maris@chu-montpellier.fr (E. Maris).

Results. – Regarding vaginal laser therapy, there are few randomized controlled trials and no formal conclusions can be drawn. The fractional CO2 laser did not demonstrate its superiority over local estrogen therapy. The ERBIUM:YAG laser has not been studied in randomized controlled trials. The lack of follow-up on the vaginal laser and the series of cases reporting risks of vaginal stenosis or chronic pain do not encourage recommending it as a first-line treatment. The literature concerning other physical treatments of AVV is weak concerning the genital area.

Conclusion. – CO2 or ERBIUM:YAG vaginal lasers are not the first-line treatment for AVV (grade C). In patients with a contraindication to local hormonal treatments, treatment with vaginal CO2 laser or ERBIUM:YAG may be considered after information about the risks (burn, stenosis, pain) (expert opinion). The other physical treatments of SGUM have to be evaluated.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Différents traitements physiques ont été proposés comme alternatives aux traitements hormonaux du syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM). Nous n'aborderons, dans ce chapitre, que la composante génitale du SGUM, c'est-à-dire l'atrophie vulvovaginale (AVV).

Chez certaines patientes, le traitement hormonal local de l'AVV est contre-indiqué, comme pour les patientes traitées pour un cancer du sein ou tout autre cancer hormonodépendant. Pour d'autres patientes, ce traitement ne permet pas ou peu d'améliorer leurs symptômes. De plus, les patientes sont de plus en plus demandeuses de techniques moins contraignantes que des gels ou des ovules vaginaux, et ayant un effet plus durable dans le temps. L'insuffisance des traitements locaux du SGUM et la demande croissante des patientes ont motivé les industriels à innover dans ce domaine. Le gynécologue se doit de connaître les principes de ces nouvelles technologies et doit pouvoir en informer les patientes.

Nous avons réalisé une revue de la littérature concernant les différents traitements physiques proposés dans cette indication. Il s'agit de techniques comme le laser vaginal, la radiofréquence, la photobiomodulation, l'injection locale d'acide hyaluronique, de graisse autologue (*lipofilling*) et de plasma riche en plaquettes (PRP).

Le traitement hormonal, et par topiques, du SGUM est abordé dans un chapitre dédié.

2. Méthodologie

Une recherche bibliographique en langue française et anglo-saxonne dans la base de données Medline a été effectuée entre janvier 2014 et décembre 2020. Les mots clés utilisés étaient : *genitorurinary syndrom menopause, vulvovaginal atrophy, dyspareunia (and) menopause* associés aux termes *laser, radiofrequency, photobiomodulation, low-level light therapy, injections, physiotherapy, relaxation, sex therapy, dilatation*. Seules les publications rédigées en français ou en anglais ont été retenues.

3. Thérapie par laser vaginal

3.1. Principe

Le terme de LASER signifie amplification de la lumière par émission stimulée de rayonnement.

Cette technique est utilisée depuis une cinquantaine d'années dans différentes spécialités médicales et chirurgicales (dermatologie, ophtalmologie, ORL, neurologie, esthétique, dentisterie...).

Dans le domaine de la gynécologie et en utilisation vaginale, on dispose de deux types de laser : le laser à CO2 à impulsions et le laser à cristaux solides ERBIUM:YAG.

3.2. Mécanisme d'action et effets histologiques

L'énergie du laser est absorbée par des cibles telles que l'eau et le sang. Cette énergie absorbée entraîne une élévation de la température des tissus [1].

L'échauffement de l'eau par le laser dépend de la longueur d'onde (10 600 nm pour le CO2 et 2940 nm pour le ERBIUM:YAG), de la quantité d'énergie apportée au tissu (en joules par cm²) et de la durée du pulse (en microsecondes) [1].

Le mode d'action commun à tous les lasers repose sur l'effet thermique permettant de créer une lésion tissulaire induisant une réponse de cicatrisation ; l'objectif est de restaurer la structure du tissu [2].

L'échauffement peut entraîner ou non une ablation [3]. Le fait d'avoir une ablation (laser CO2) n'est cependant pas dépourvu de risques (infection, inflammation, dépigmentation, fibrose cicatricielle de rétraction) [4].

Les contre-indications établies par les fabricants sont l'infection locale et l'antécédent d'infection à HPV et HSV.

Les séances de laser sont pratiquées en consultation sans anesthésie par un praticien formé à la technique. Le rythme et la durée des séances sont variables selon les auteurs, généralement il s'agit de 2 à 3 séances de 10 minutes espacées de 4 à 6 semaines.

3.3. Laser CO2

Le laser CO2 fractionné (10 600 nm) a un effet thermique micro-ablatif. Il entraîne une destruction cellulaire thermique. Cet effet peut atteindre 0,2 mm de profondeur [5].

L'étude de biopsies vaginales chez la femme ménopausée avec prolapsus, comparant l'épithélium ayant reçu du laser CO2 à l'épithélium controlatéral non traité, retrouve une activation des fibroblastes et une augmentation des fibres élastiques et de collagène. Le laser entraînerait une production de protéines de choc thermique (HSP) qui stimulerait la libération de facteurs de croissance et provoqueraient la synthèse de la matrice extracellulaire et de fibres de collagène et d'élastine [5].

L'étude de biopsies vaginales chez la femme ménopausée avec atrophie vulvovaginale avant et 2 mois après une séance de laser CO2 semble montrer un épithélium vaginal épaissi avec une couche basale de cellules plus dense et une exfoliation importante des cellules superficielles contenant du glycogène [6].

3.4. Laser ERBIUM:YAG

Le laser ERBIUM:YAG (2940 nm) agit par effet photothermique non ablatif sur l'épithélium vaginal. Cet effet peut atteindre 0,5 mm de profondeur [7].

L'étude histologique de biopsies vaginales avant et 2 mois après une séance de laser ERBIUM:YAG semble montrer un épaississement de l'épithélium, une augmentation du glycogène, des

fibroblastes, de fibres élastiques et de capillaires. Ces effets ne sont pour la plupart pas quantifiés ou précisément définis [7].

Une récente étude ayant analysée des biopsies vaginales de moutons ovariectomisés et randomisés pour recevoir trois séances mensuelles de laser ERBIUM:YAG ou 3 procédures simulées a comparée l'épaisseur vaginale et en fin de traitement ne semble pas retrouver de différence significative entre les deux groupes.

L'ensemble de ces études sont de faibles effectifs et peu reproductibles mais elles suggèrent des pistes de compréhension du fonctionnement du laser sur l'épithélium vaginal.

3.5. Efficacité

L'évaluation du laser vaginal (ERBIUM:YAG ou CO2 fractionné) pour traiter les symptômes d'AVV a fait l'objet de nombreuses publications [8–25]. La majorité des études ont observé une amélioration des symptômes subjectifs des patientes, tels que la sensation de sécheresse vaginale, de brûlure et de prurit vulvaire, ainsi que sur la dyspareunie avec une amélioration des scores de qualité de vie globale et sexuelle. La majorité des études ont été menées de façon observationnelle, sans groupe contrôle, conduisant à un faible niveau de preuve. Seuls trois essais contrôlés randomisés [23–25] ont été menés pour évaluer le laser CO2 fractionné dans le traitement de l'AVV, dont les conclusions sont résumées dans le [Tableau 1](#).

Ces études suggèrent, après traitement par laser CO2, une amélioration des symptômes avec des évaluations basées sur le ressenti des patientes concernant la sécheresse vaginale, le prurit, l'irritation et les douleurs aux rapports sexuels. Ces études ne retrouvent pas de supériorité du laser CO2 comparativement à l'Estriol local (NP3). Il semble, cependant, exister chez les patientes traitées par laser un effet durable jusqu'à un an après la fin du traitement.

3.6. Effets secondaires, complications

Les effets secondaires n'étaient pas rapportés de façon systématique dans ces études, et les durées de suivi étaient plutôt courtes.

Certains auteurs décrivent un inconfort, des sensations de brûlure, une irritation ou une douleur légère à modérée disparaissant rapidement dans les jours qui suivent les séances [21].

Dans une méta-analyse, publiée en 2019, à propos du traitement du SGUM par laser après cancer du sein, l'auteur ne retrouvait aucune complication à long terme [26].

Gordon et al. rapportent néanmoins une série de quatre cas de complications survenues à long terme après traitement par laser, deux patientes présentant des dyspareunies persistantes et deux cas de sténose vaginale secondaire au traitement par laser [4].

Tableau 1

Essais comparatifs sur le Laser dans l'AVV.

Étude	Type étude	Population	Intervention	Comparatif	Critères de jugement	Résultats
Cruz 2018 [23]	Essai prospectif randomisé en double aveugle	45 patientes entre 45–70 ans, ménopausées avec au moins un symptôme d'AVV évalué comme modéré (dyspareunie, sécheresse, brûlure avec EVA ≥ 4) randomisées en 3 groupes de 15	Groupe laser CO2 seul (2 séances S0+S4) avec traitement local placebo (L)	Groupe traitement local par estriol (1 mg \times 3/semaine pendant 20 semaines) et laser simulé (E), groupe laser CO2 et traitement local par estriol (LE)	VHI et EVA symptômes d'AVV Cytologie vaginale et score de sexualité (FSFI) Évaluation à 0, 8 et 20 semaines (S0, S8, S20)	VHI : à S20, VHI significativement plus élevé dans les groupes estriol seul et estriol associé au laser que dans le groupe laser seul EVA symptômes : pas de différence significative entre les 3 groupes FSFI : pas de différence significative entre les 3 groupes Cytologie vaginale : pas de différence significative entre les 3 groupes
Ruanphoo 2020 [24]	Essai prospectif contrôlé randomisé double aveugle	88 patientes ménopausées avec symptômes modérés ou sévères d'AVV	Groupe laser CO2 (3 séances espacées d'un mois) (n=44)	Groupe laser simulé (3 séances espacées d'un mois) (n=44)	VHI, EVA symptômes (sécheresse, irritation, douleur, dyspareunie), ICIQ-VS, satisfaction et effets secondaires Évaluation à 12 semaines de la fin du traitement	VHI, EVA et ICIQ-VS : amélioration significative dans le groupe laser VHI et EVA symptômes : différence significative entre les 2 groupes au profit du laser ICIQ-VS : amélioré dans le groupe laser par rapport au groupe laser simulé, seulement dans le sous-groupe des patientes sexuellement actives Satisfaction des patientes supérieure dans le groupe laser (79,5 % vs 44,7 %)
Paraiso 2020 [25]	Essai prospectif randomisé simple aveugle (non-infériorité)	62 patientes ménopausées avec EVA > 7 pour la sécheresse vaginale	Groupe laser CO2 (3 séances espacées de 6 semaines) (n=30)	Groupe traitement local par estrogène conjugué (0,5 mg/j pendant 14j puis 2 fois/semaine pendant 24 semaines) (n=32)	EVA sécheresse vaginale, prurit, irritation et dysurie VHI, VMI Qualité de vie (DIVA) FSFI UDI 6 mois après le début des traitements	Essai fermé prématurément suite au retrait de l'autorisation de la FDA pour le laser CO2 Puissance insuffisante pour conclure à la non-infériorité du laser comparé aux estrogènes conjugués locaux dans le traitement du SGUM Pas de différence significative entre les deux groupes sauf pour VMI en faveur des estrogènes locaux

DIVA : Day-to-day Impact of Vaginal Aging ; FSFI : Female Sexual Function Index ; ICIQ-VS : International Consultation on Incontinence Modular Questionnaire-Vaginal Symptoms ; UDI : Urogenital Distress Inventory ; VHI : Vaginal Health Index ; VMI : Vaginal Maturation Index.

Une série de trois cas rapporte des difficultés de dissection avec des tissus plus friables et rigides chez des patientes ayant bénéficié de chirurgies par voie vaginale après un traitement par laser vaginal [27].

Dans une méta-analyse, concernant le traitement par laser de l'incontinence urinaire, Mackova et al. concluent que les effets secondaires seraient modérés et transitoires [28]. Sur 1530 patientes, aucune complication majeure n'avait été rapportée. Les auteurs décrivaient au moment de l'application un douleur modérée (EVA entre 0 et 5), une sensation de brûlure et de chaleur sans que des effectifs précis ne puissent être donnés.

3.7. Sécurité du laser vaginal

Le manque de preuve scientifique et l'engouement des laboratoires, à diffuser leur matériel, ont motivé la *Food and Drug Administration* (FDA) à émettre un avertissement, en juillet 2018, en ciblant certains constructeurs de laser vaginal et en remettant en cause leur efficacité et leur sécurité [29]. En effet, la FDA a souhaité avertir les usagers des complications rapportées (brûlures vaginales, cicatrices douloureuses, douleurs lors des rapports sexuels et douleurs périnéales chroniques).

Suite à cet avis, l'*International continence society* (ICS) et l'*International society for the study of vulvovaginal disease* (ISSVD) ont émis des recommandations en janvier 2019 [30]. Ces sociétés ne recommandent pas à l'heure actuelle l'utilisation du laser dans le traitement de routine de l'atrophie vulvovaginale, en dehors d'essais cliniques.

3.8. Conclusion

Il existe peu d'essais contrôlés randomisés et aucune conclusion formelle ne peut être retenue. Dans ces premiers essais, le laser CO2 fractionné n'a pas démontré sa supériorité face à l'œstrogénothérapie locale.

Le manque de recul sur le laser vaginal, et les séries de cas rapportant des risques de sténose vaginale ou de douleurs chroniques n'incitent pas à le recommander en première intention. Il peut néanmoins constituer une alternative intéressante chez les patientes présentant des contre-indications ou ne répondant pas aux traitements hormonaux et locaux habituels.

4. Thérapie par radiofréquence

4.1. Principe

Les appareils de radiofréquence ou TECAR (*Transfert Energy Capacitif And Resistif*) thérapies génèrent un courant électrique alternatif de fréquence comprise en 0,3 et 10 mégahertz, un mouvement des charges électriques et une onde électromagnétique [31].

En circulant dans le corps, ce courant induit un effet thermique via la résistance électrique des tissus. Chaque tissu dispose d'une résistance spécifique et donc la température augmente de façon différente.

Plus la fréquence est basse, plus l'action est profonde dans le corps. À l'inverse, plus la fréquence est importante, plus l'effet thermique est invasif et local [31].

La radiofréquence utilisée sur la peau entraîne une réaction de cicatrisation caractérisée par une expression accrue des protéines de choc thermique (HSP) et des médiateurs inflammatoires couplée à un remodelage dynamique du collagène, par raccourcissement des fibres, et de l'élastine [32].

Des séries de 96 biopsies vaginales d'introitus ovins traités par radiofréquence ont été comparés à 15 témoins, 7 à 90 jours après le

traitement. Les épithéliums vaginaux traités pour des niveaux d'énergie de 90 et 120 J/cm² ont révélé une augmentation significative de l'activation des fibroblastes sous-muqueux, plus du double de celui des témoins aux jours 7, 30 et 90 ($p < 0,033$), sans complication observée [33].

4.2. Publications

Vicariotto et al. ont évalué la radiofréquence quadripolaire dans le traitement de l'AVV dans deux études observationnelles de faible effectif. Ils retrouvaient une amélioration des symptômes de sécheresse vaginale et de dyspareunies [34,35].

La littérature concernant la radiofréquence est pauvre concernant la sphère génitale.

5. Thérapie par photobiomodulation

5.1. Principe

La photobiomodulation (PBM) est l'ensemble des effets biologiques non thermiques et non cytotoxiques provoqués par l'exposition des tissus à des sources de lumière dans le visible et le proche infrarouge [36].

En théorie, la PBM agirait au niveau de la mitochondrie grâce à des longueurs d'onde dans la gamme rouge. En effet, cela activerait le cytochrome C oxydase et augmenterait le transport d'électrons mitochondrial, le tout entraînant une augmentation de l'adénosine triphosphate (ATP). La conséquence serait une cascade d'événements entraînant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de l'oxyde nitrique (NO) et des espèces réactives de l'azote [36].

La photobiomodulation permet de stimuler la synthèse du collagène et d'élastine et de favoriser la vasodilatation [36].

Différentes technologies existent le plus souvent à base de LED, de laser à basse puissance ou de lumières à large spectre.

5.2. Publications

Il existe de nombreuses études évaluant l'efficacité de la photobiomodulation sur les pathologies de la muqueuse buccale, avec une amélioration des mucites avec la PBM utilisée en soins de support en cancérologie ORL [37,38]. Les similitudes histologiques entre les épithéliums vaginaux et buccaux ainsi que le mécanisme d'action de la PBM encouragent les études concernant la sphère génitale [39].

Différents appareils ont été testés en gynécologie avec des propriétés combinant les énergies vibratoire, thermique et photonic. Les biopsies de tissu épithélial vaginal retrouvaient une augmentation des kératinocytes, une acanthose et une augmentation de la charge en glycogène. On notait également une angiogenèse et une collagénèse avec une cellularité accrue de la matrice extracellulaire et une papillomatose [36].

Un autre appareil associe de façon synergique des émetteurs de laser froid nanopulsé, des diodes infrarouges et RVB (rouge vert bleu), le tout fonctionnant dans un tunnel magnétique. Dans une étude observationnelle de faible effectif, utilisant cette technologie, on retrouvait une amélioration des scores cliniques d'atrophie vulvovaginale et des scores de sexualité [40].

6. Autres thérapies

Il n'existe pas dans la littérature d'études évaluant l'impact de thérapies physiques, telles que la kinésithérapie, les dilateurs vaginaux ou la sexothérapie sur le SGUM.

Une étude a évalué l'impact d'injections d'acide hyaluronique, associé à un concentré plaquettaire, sur l'atrophie vulvovaginale postménopausique chez des patientes aux antécédents de cancer du sein sans groupe contrôle [41]. Cette étude observationnelle portait sur 20 patientes avec une comparaison avant/après. Il a été rapporté une amélioration significative des scores de symptômes et de sexualité ainsi qu'une amélioration des scores cliniques (VHI) jusqu'à 6 mois après l'injection.

7. Conclusion

Les lasers vaginaux CO2 ou ERBIUM:YAG n'ont pas démontré leur supériorité face à l'œstrogénothérapie locale (NP3).

Les lasers vaginaux CO2 ou ERBIUM:YAG ne constituent pas les traitements à proposer en première intention dans l'AVV (grade C). Le traitement par laser vaginal CO2 fractionné améliore les symptômes génitaux du SGUM (NP3). Chez les patientes présentant une contre-indication aux traitements hormonaux locaux, un traitement par laser vaginal CO2 ou ERBIUM:YAG pourrait s'envisager après information des risques (brûlure, sténose, douleur) (avis d'experts). Des études sont nécessaires pour préciser la place du laser dans cette situation-là.

La radiofréquence : cette technique reste en cours d'évaluation.

La photobiomodulation : cette technique reste en cours d'évaluation.

Déclaration de liens d'intérêts

PM déclare animer des formations pour la société Physioquanta. Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Ansari MA, Erfanzadeh M, Mohajerani E. Mechanisms of laser-tissue interaction: II. Tissue thermal properties. *J Lasers Med Sci* 2013;4(3):99–106.
- Majaron B, Plestenjak P, Lukač M. Thermo-mechanical laser ablation of soft biological tissue: modeling the micro-explosions. *Appl Phys B* 1999;69(1):71–80.
- Niemz M. Laser-tissue interactions: fundamentals and applications. Springer; 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-11917-1>, ISBN 978-3-030-11916-4; ISBN 978-3-030-11917-1 (eBook).
- Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause* 2019;26(4):423–7.
- Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015;22(8):845–9.
- Zerbinati N, Serati M, Origoni M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015;30(1):429–36.
- Hympanova L, Mackova K, El-Domyati M, et al. Effects of non-ablative Er:YAG laser on the skin and the vaginal wall: systematic review of the clinical and experimental literature. *Int Urogynecology J* 2020;31(12):2473–84.
- Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2014;17(4):363–9.
- Salvatore S, Athanasiou S, Candiani M. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27(6):504–8.
- Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2015;18(2):219–25.
- Perino A, Cucinella G, Gugliotta G, et al. Is vaginal fractional CO2 laser treatment effective in improving overactive bladder symptoms in post-menopausal patients? Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(12):2491–7.
- Pagano T, De Rosa P, Vallone R, et al. Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause* 2016;23(10):1108–13.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, et al. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? *Lasers Med Sci* 2017;32(8):1865–72.
- Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:39–44.
- Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause* 2017;24(7):810–4.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017;103:78–88.
- Pieralli A, Bianchi C, Longinotti M, et al. Long-term reliability of fractioned CO2 laser as a treatment for vulvovaginal atrophy (VVA) symptoms. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296(5):973–8.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, et al. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: an observational study. *Maturitas* 2016;94:131–6.
- Gambacciani M, Levancini M, Russo E, et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc* 2018;21(2):148–52.
- Pitsouni E, Grigoriadis T, Douskos A, et al. Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;229:45–56.
- Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermo-therapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015;18(5):757–63.
- Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017;49(2):160–8.
- Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25(1):21–8.
- Ruanphoo P, Bunyavejchevin S. Treatment for vaginal atrophy using microablative fractional CO2 laser: a randomized double-blinded sham-controlled trial. *Menopause* 2020;27(8):858–63.
- Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET Trial. *Menopause* 2020;27(1):50–6.
- Jha S, Wyld L, Krishnaswamy PH. The impact of vaginal laser treatment for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2019.04.007>, PMID: 31227415.
- Al-Badr A, Alkhamis WH. Laser vaginal tightening complications: report of three cases. *Lasers Surg Med* 2019;51(9):757–9.
- Mackova K, Van Daele L, Page AS, et al. Laser therapy for urinary incontinence and pelvic organ prolapse: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2020;127(11):1338–46.
- FDA Warns Against Use of Energy-Based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA Safety Communication. July 30, 2018. (Updated November 20, 2018). <https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm615013.htm>. Accessed March 31, 2021.
- Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *J Low Genit Tract Dis* 2019;23(2):151–60.
- Kumaran B, Watson T. Thermal build-up, decay and retention responses to local therapeutic application of 448kHz capacitive resistive monopolar radiofrequency: a prospective randomised crossover study in healthy adults. *Int J Hyperther* 2015;31(8):883–95.
- Hantash BM, Ubeid AA, Chang H, Kafi R, Renton B. Bipolar fractional radiofrequency treatment induces neolastogenesis and neocollagenesis. *Lasers Surg Med* 2009;41(1):1–9.
- Coad J, Vos J, Curtis A, Krychman M. Safety and mechanisms of action supporting nonablative radiofrequency thermal therapy for vaginal introitus laxity occurring in women after childbirth: histological study in the sheep vaginal model. *J Sex Med* 2013;10:175.
- Vicariotto F, Seta DEF, Faoro V, Raichi M. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. *Minerva Ginecol* 2017;69(4):342–9.
- Vicariotto F, Raichi M. Technological evolution in the radiofrequency treatment of vaginal laxity and menopausal vulvo-vaginal atrophy and other genitourinary symptoms: first experiences with a novel dynamic quadripolar device. *Minerva Ginecol* 2016;68(3):225–36.
- Lanzafame RJ, de la Torre S, Leibaschoff GH. The rationale for photobiomodulation therapy of vaginal tissue for treatment of genitourinary syndrome of menopause: an analysis of its mechanism of action, and current clinical outcomes. *Photobiomodulation Photomed Laser Surg* 2019;37(7):395–407.
- Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2781–92.
- Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer* 2016;24(6):2793–805.

- [39] Thompson IO, van der Bijl P, van Wyk CW, van Eyk AD. A comparative light-microscopic, electron-microscopic and chemical study of human vaginal and buccal epithelium. *Arch Oral Biol* 2001;46(12):1091–8.
- [40] García PN, Elias JA, Parada JG, Luciañez DZ. Management of vaginal atrophy with intravaginal light-emitting diodes (LEDs). *Int J Gynaecol Obstet* 2018;5(2):632–41.
- [41] Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Belkacemi Y, et al. Efficacy of injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study. *Menopause* 2018;25(10):1124–30.