

GUNaiKeia

www.gunaikeia.be



MENSUEL - NE PARAÎT PAS EN JANVIER ET JUILLET - BUREAU DE DÉPÔT: CHARLEROI X - P301162

CRGOLF B

Le fibrome dans tous ses états

> Pierre Dewaele

SEXOLOGIE

Difficultés sexuelles postnatales: le point de vue d'une gynécologue sexologue

> Caroll Gilson (Institut belge de Sexoanalyse IBS)

GYNÉCOLOGIE & SOCIÉTÉ

Le devoir parental d'avoir un enfant génétiquement sien

> Guido Pennings (Bioethics Institute Ghent)

GIN_29_05_F_2024

Editeur responsable: V. Leclercq • Vaterslaan 6, 1950 Kraainem

Oestrogel[®]
Estradiol-17β

Utrogestan[®]
Micronised progesterone

Besins Healthcare SA

BES-2023-012 - Approval date: 04/2023

Organe officiel



Collège Royal
des Gynécologues Obstétriciens
de Langue Française de Belgique



Société Royale Belge de Gynécologie et d'Obstétrique

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. **Excipient à effet notoire** : Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Ryeqo est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer : dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ; dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Ryeqo doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose. **Posologie** : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. Perte de DMO et ostéoporose : Un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 ans de traitement. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser un examen DXA avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. **Instauration du traitement** : Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Lors de l'instauration du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les symptômes des fibromes utérins et ceux de l'endométriose régressent lorsque la ménopause débute. **Propriétés contraceptives de Ryeqo** : Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'instauration du traitement, car l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début de Ryeqo. Après au moins un mois d'utilisation de Ryeqo, Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, avant d'arrêter le traitement, il convient de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement.

ans dans le traitement de l'endométriose n'ont pas été démontrés. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thromboembolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPGa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormono-dépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques** : Fréquent : Irritabilité. Diminution de la libido (inclut une diminution de la libido, une perte de libido et un trouble de la libido). **Affections du système nerveux** : Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections vasculaires** : Très fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Nausées. Peu fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Alopecie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angioedème. Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : Arthralgie. **Affections des organes de re-**

production et du sein : Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail : adr@afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2023.

Présentation	Prix public	Ticket modérateur avec attestation	
		Actif	VIPO
RYEQO® 40 MG/ 1 MG/0,5 MG COMP PELL. 84	€ 253,92	€ 15	€ 9,90

Le 1^{er} antagoniste oral de la GnRH avec une thérapie de substitution[†] pour le traitement symptomatique de l'endométriose en Europe¹.

CETTE DOULEUR N'EST PAS DUE À L'ENDOMÉTRIOSE

CETTE DOULEUR, JE L'AI CHOISIE

- Soulage la douleur à long terme en cas de dysménorrhée et de douleurs pelviennes non menstruelles^{2,3}**
- Réduit significativement l'effet de la douleur sur les activités quotidiennes^{2,3}**
- Réduit significativement la consommation d'analgésiques^{2,3}**
- Préserve la densité minérale osseuse^{1,3}**
- Inhibe l'ovulation et offre une contraception adéquate après 1 mois de traitement^{1*}**
- Bonne tolérance¹⁻³**
- 1 comprimé par jour, par voie orale¹**

Maintenant remboursé en Cat. Bf[#]

Oubli de comprimés : En cas d'oubli d'un comprimé, le comprimé oublié doit être pris dès que possible et le traitement poursuivi le jour suivant en prenant un comprimé à l'heure habituelle. En cas d'oubli d'au moins deux comprimés pendant des jours consécutifs, la protection contraceptive peut être réduite. Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les sujets âgés dans ces indications. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique. **Population pédiatrique** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement des symptômes des fibromes utérins. La sécurité et l'efficacité de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18

* <https://webapps.rziv-inami.fgov.be/ssp/ProductSearch>
[#] L'ovulation revient rapidement après l'arrêt du traitement. [†] Add-back therapy.
 GnRH: hormone de libération des gonadotrophines.
 1. Ryeqo® SmPC, dernière version adaptée. 2. Giudice LC et al. Lancet. 2022;399:2267-2279. 3. Becker CM et al. Hum Reprod.2024;39(3):526-537.
 KEDP/DAFGMF/BEFR date de création 06/2024.

ÉDITO

Oncologie gynécologique

Les recommandations actualisées par le groupe Onco-GF sont à votre disposition!

Chers collègues,

C'est avec une grande satisfaction que nous vous annonçons la publication des nouvelles recommandations en oncologie gynécologique élaborées par le groupe ONCO-GF du CRGOLFB. Ces directives, dès à présent disponibles sur le site www.crgolfb.be, sont le fruit d'une réflexion et d'un travail de synthèse du groupe ONCO-GF. Elles visent à fournir aux gynécologues des outils utiles qui permettent d'initier la mise au point et la prise en charge des pathologies oncologiques en évitant autant que possible les écueils «dangereux», mais aussi d'orienter au mieux leurs patientes vers les centres référents, tout en les informant sur les étapes ultérieures de leur prise en charge.

Des outils essentiels pour les gynécologues

Les nouvelles recommandations couvrent un large éventail de pathologies onco-gynécologiques, incluant le cancer du sein, de l'ovaire, du corps et du col de l'utérus, de la vulve et du trophoblaste. Elles intègrent les dernières avancées médicales et visent à :

- centraliser les soins. La centralisation des traitements des cancers gynécologiques dans des centres spécialisés est cruciale pour ces pathologies rares. Elle permet d'améliorer les résultats cliniques en offrant des soins de haute qualité, délivrés par des équipes multidisciplinaires expérimentées. Pour rappel, les données récentes publiées par le KCE objectivent une meilleure survie pour les patientes traitées pour un cancer du sein ou de l'ovaire en centre de référence;
- informer et orienter les patientes. Grâce à ces guidelines, les gynécologues disposent de ressources actualisées pour informer leurs patientes sur le parcours de soins optimal et les raisons pour lesquelles une prise en charge spécialisée est recommandée;
- personnaliser les traitements. Les recommandations incluent des stratégies thérapeutiques adaptées aux caractéristiques spécifiques de chaque patiente, en tenant compte des dernières innovations telles que les thérapies ciblées et les immunothérapies.

Ces directives ont pour but d'harmoniser les pratiques, de réduire les disparités régionales et d'informer chaque gynécologue sur la manière dont chacune de ses patientes peut bénéficier d'une prise en charge optimale et individualisée selon les standards actuels.

Le dépistage du cancer du col par testing HPV-hr: une révolution en Belgique

En parallèle, une avancée majeure pour la santé des femmes en Belgique est à souligner: à partir du 1^{er} janvier 2025, le dépistage du cancer du col de l'utérus implémentera le testing HPV-hr. Cette stratégie de dépistage qui introduit le test HPV en première ligne, offre plusieurs avantages déterminants:

- une meilleure sensibilité. Le testing HPV-hr permet de détecter plus précocement les lésions précancéreuses, ce qui est crucial pour une prise en charge rapide et efficace;
- des intervalles de dépistage plus longs. La fiabilité du testing HPV-hr permet d'espacer les dépistages, ce qui améliore le confort des patientes tout en maintenant une haute efficacité du programme de dépistage;
- une réduction des faux négatifs. Ce qui renforce la confiance dans les résultats et permet une meilleure prévention du cancer du col de l'utérus.

Cette nouvelle stratégie de dépistage du cancer du col utérin s'accompagnera de campagnes d'information destinées à sensibiliser tant le public que les professionnels de la santé, afin d'assurer une transition harmonieuse vers cette méthode plus efficace.

Conclusion

Les nouvelles recommandations en oncologie pelvienne et mammaire ainsi que l'introduction du dépistage par le testing HPV-hr représentent des avancées significatives pour l'amélioration des soins en gynécologie oncologique. Ces initiatives visent à centraliser les traitements dans des centres de référence et à optimiser l'information et l'orientation des patientes, garantissant ainsi des prises en charge de qualité et des résultats cliniques améliorés.

Nous vous encourageons vivement à intégrer ces recommandations dans votre pratique et à participer activement à cette évolution positive de notre système de soins.

Avec nos salutations les plus distinguées,

Mathieu Luyckx¹, Frédéric Goffin²

1. Directeur sortant du groupe Onco-GF du CRGOLFB (2021-2024)
2. Directeur du groupe Onco-GF du CRGOLFB (2024-2027)

GG439F

GUNAÏKEIA
8x par an (éditions spéciales incluses)

Organe officiel



Gunaïkeia est réservé aux
Gynécologues & Obstétriciens.

Conseillère scientifique de rédaction

Laurent de Landsheere

Conseil d'administration

Maxime Fastrez, *Président*
Pierre Bernard, *Past-président*
Laurent de Landsheere,
Secrétaire académique
Pascale Grandjean, *trésorière*
Vinciane Biernaux
Gilles Ceysens
Aude Coupé
Sarah Delcominette
Marie Lambert
Mathieu Luyckx
Laetitia Rousseau

Cellule de Défense

professionnelle
Patrick Emonts

Secrétariat administratif et organisationnel

Céline Canei
(contact@crgolfb.be)

Groupes de travail

Endocrinologie : Catherine Scorey
Chirurgie : Charlotte Maillard
Oncologie : Frédéric Goffin
Périnatalité : Clotilde Lamy
Procréation Médicalement Assistée :
Catherine Houba
Humanitaire : Xavier Capelle

SOMMAIRE

3

ÉDITO

Les recommandations actualisées par le groupe Onco-GF sont à votre disposition!

Mathieu Luyckx (Directeur sortant du groupe Onco-GF) et Frédéric Goffin (Directeur du groupe Onco-GF)

6

CRGOLFB

Le fibrome dans tous ses états

Pierre Dewaele

13

GYNÉCOLOGIE & SOCIÉTÉ

Le devoir parental d'avoir un enfant génétiquement sien

Guido Pennings (Bioethics Institute Ghent [BIG])

19

GROSSESSE

Grossesse et 1.000 premiers jours: alimentaire, mon cher Watson!

Pierre Dewaele

22

FERTILITÉ

La prise en charge de l'endomètre fin en médecine reproductive

Florence Vandierendonck (Médecine reproductive, UZ Gent), et al.

30

CANCER DU SEIN

ASCO 2024

Cancer du sein de stade métastatique: la saga des anticorps conjugués prend corps

Dominique-Jean Bouilliez

38

FERTILITÉ

Une explication génétique au poids de naissance plus faible après un traitement de procréation médicalement assistée?

Claudia Spits (Research Group Genetics, Reproduction and Development, Vrije Universiteit Brussel), et al.

44

SEXOLOGIE

Difficultés sexuelles postnatales: le point de vue d'une gynécologue sexologue

Caroll Gilson (Gynécologue Obstétricienne, Sexologue clinicienne, Présidente de l'Institut belge de Sexoanalyse IBS)

50

AGENDA

GUNAïkeia

Tirage: 2.000 exemplaires

Rédacteur en chef

Dr Alex Van Nieuwenhove
a.van.nieuwenhove@rmnet.be

Rédaction

Dr Dominique-Jean Bouilliez

Production

Sandrine Virlée

Secrétariat de rédaction

Raquel Lacroix

Publicité

France Neven
f.neven@rmnet.be

Anne Piret
a.piret@rmnet.be

Éditeur responsable

Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel papier

€ 210 (Belgique)

Abonnement annuel digital

€ 210 (Belgique)

Copyright



Varenslaan 6 - 1950 Kraainem
02/785.07.20 - www.rmnet.be

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable du contenu des articles signés, qui engagent la responsabilité de leurs auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques recommandées.

Tous droits réservés, y compris la traduction, même partiellement. Paraît également en néerlandais.

Le fibrome dans tous ses états

Pierre Dewaele

La dernière réunion du CRGOLFB qui s'est tenue dans le Namurois avait pour thème un sujet que l'on pourrait croire banal: le fibrome. Il n'est certainement pas fréquent que ce sujet fasse l'objet de journée aussi complète en l'abordant sous tous ses aspects. Pourtant, on le verra, il s'agit d'une tumeur fréquente qui grève non seulement la fertilité, mais aussi la qualité de vie des patientes. Il a fallu opérer un choix parmi tous les sujets abordés par les différents intervenants. Malheureusement, parfois, choisir c'est aussi renoncer...

FIBROME: BACK TO BASICS

> Stavros Karampelas (ULB)

Afin de mieux comprendre, les initiateurs de la journée ont tenu à faire un rappel exhaustif de ce qu'est ou n'est pas un fibrome. C'est d'autant plus important que les critères restent parfois un peu flous...

Stavros Karampelas (ULB) a rappelé que le fibrome utérin est la tumeur bénigne pelvienne la plus fréquente, pouvant affecter 65 à 80% des femmes avant 50 ans. Généralement, ces tumeurs sont multiples: en moyenne 7,6 fibromes.

La classification des fibromes a été sujette à de nombreuses modifications depuis sa première version. En 2018, la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO) (1) a créé deux systèmes de classement des saignements normaux et anormaux répondant aux abréviations PALM et COEIN (Tableau 1). Le classement tient également compte de leur localisation (Figure 1).

> TO BLEED OR NOT TO BLEED?

Par ailleurs, cette classification s'est aussi attachée à définir les saignements utérins anormaux chroniques comme des saigne-

ments abondants, de durée excessive, fréquents et non prévisibles. L'algorithme proposé reprend évidemment une anamnèse fouillée ainsi qu'une évaluation du risque d'hyperplasie ou de néoplasie utérine par exemple (1). En cas de suspicion d'une telle pathologie, une biopsie endométriale est recommandée et si les résultats sont négatifs, une biopsie sous hystérocopie peut être envisagée. En absence de risque de cancer, une échographie peut suffire. «*Sans résultat, la FIGO propose de passer à l'examen par IRM.*»

Le classement tient compte également de la symptomatologie, sachant que le plus souvent les fibromes demeurent asymptomatiques. Les femmes consulteront généralement pour trois raisons:

- des troubles liés à la fertilité,
- des troubles liés aux saignements,
- des symptômes compressifs sur le pelvis.

> CONSÉQUENCES

Les fibromes de type 0, 1 ou 2 sont liés à une baisse de la fertilité. Les fibromes de type

Tableau 1:

Les critères de classification de la FIGO.

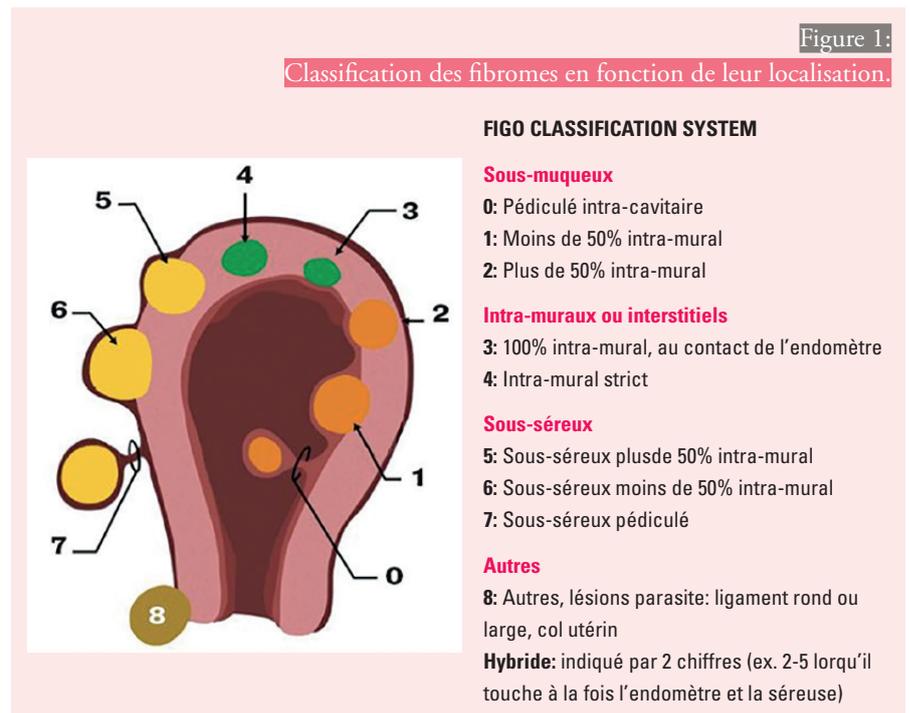
PALM		
Acronyme	Signification (français)	Signification (anglais)
P	Polypes	Polyp
A	Adénomyose	Adenomyosis
L	Léiomyomes	Leiomyoma
M	Malignité et hyperplasie	Malignancy and hyperplasia

COEIN		
Acronyme	Signification (français)	Signification (anglais)
C	Coagulopathies	Coagulopathy
O	Ovulatoire	Ovulatory
E	Endomètre	Endometrial
I	Iatrogène	Iatrogenic
N	Non classifié	Not yet classified

3 sont associés à une réduction de l'implantation, une baisse du taux de grossesses et de naissances vivantes. Néanmoins, il n'existe pas vraiment de conclusions concernant les bénéfices potentiels d'une intervention chirurgicale sur ces fibromes avant une FIV. De même, pour les fibromes ne touchant pas la cavité: même si le taux de naissances est réduit, il n'y a pas de preuves que la myomectomie préalable à une FIV donne de meilleurs résultats.

D'ailleurs, si les données épidémiologiques suggèrent une diminution potentielle de la fertilité naturelle, il n'y a pas de preuve réelle (2). Néanmoins il y a des risques plus importants de fausses couches surtout au cours du 2^e trimestre pour les fibromes qui déforment la cavité. En revanche la probabilité d'accouchements prématurés est la même pour les femmes présentant ou pas un fibrome comme le montre une étude récente. (3) Les auteurs insistent pour reconsidérer l'impression clinique liée à la présence de fibrome comme risque majeur d'un accouchement prématuré.

Enfin, rappelons que 30% des patientes avec fibromes présentent des ménorragies ou des saignements menstruels abondants.



Néanmoins, le lien causal entre fibrome et ménorragies demeure mal compris.

Enfin, Stavros Karampelas a tenu à insister sur les douleurs ressenties par les effets compressifs des fibromes, mais aussi de la dyspareunie, des pollakiuries et une influence négative sur leur qualité de vie, leur vie sexuelle, professionnelle ou sociale (4).

Références

- Munro MG, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(3):393-408.
- Somigliana E, et al. Fibroids and natural fertility: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(1):100-10.
- Sundermann AC, et al. Uterine fibroids and risk of preterm birth by clinical subtypes: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21(1):560.
- Zimmermann A, et al. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health* 2012;12:6.

TRAITEMENT MÉDICAL: TOUT BIEN CONSIDÉRÉ...

> *Charlotte Maillard (UCLouvain)*

Pour Charlotte Maillard (UCLouvain), les objectifs de la prise en charge des fibromes utérins sont multiples. Il sera nécessaire de contrôler la symptomatologie, de réduire la taille des fibromes et de prévenir leur croissance ainsi que d'optimiser la fertilité et la grossesse, tout en rassurant la patiente sur le caractère bénin de la pathologie.

«Pour les femmes en pérимénopause, on veillera à faciliter la transition vers la ménopause en évitant une chirurgie lourde.» La pathologie

étant bénigne, il est essentiel de pouvoir offrir aux femmes qui en souffrent une thérapie efficace et rapide avec le moins d'effets secondaires possible.

Un revue systématique de 2021 reprend l'essentiel des recommandations nationales et internationales au sujet de la prise en charge des fibromes (1). Parmi toutes les recommandations, trois rassemblent l'ensemble des suffrages:

- l'absence de prise en charge pour les patientes asymptomatiques;
- les agonistes de la GNRH réduisent l'anémie préopératoire;
- les patientes présentant un fibrome sous-muqueux doivent bénéficier d'une hystérocopie avec résection du fibrome.

> **WAIT AND SEE**

Concernant la prise en charge non chirurgicale, l'attitude expectative constitue la première mesure à prendre en considération, dans la mesure où les patientes sont asymptomatiques. Cela peut également être le cas selon le souhait de la patiente. Il existe différents critères, mais les données EBM sont peu nombreuses et dépassent rarement les 6 à 12 mois. Néanmoins, cette attitude expectative ne semble pas faire de différence en ce qui concerne les saignements, le taux d'hémoglobine ou la taille du fibrome. Cependant, l'observation doit être active en cas de désir de grossesse et mérite de renouveler les consultations, tout comme en cas d'apparition de symptômes.

Parmi les traitements médicamenteux non hormonaux, les anti-inflammatoires non stéroïdiens permettent de bloquer l'activité des prostaglandines au niveau de l'utérus. Ils agissent donc comme antidouleurs, mais permettent aussi une diminution de 20 à 40% des saignements, en cas de ménorragies. L'absence d'un effet contraceptif permet leur utilisation chez les femmes en désir de grossesse. Cependant, les AINS n'ont aucun impact sur la taille des fibromes.

L'acide tranexamique est une autre option non hormonale. Il agit comme antifibrinolytique durant les menstruations, permettant une réduction des saignements jusqu'à 40%. Il ne nécessite pas de prise quotidienne et est non contraceptif.

> PLUSIEURS OPTIONS

Les traitements hormonaux progestatifs ou œstroprogestatifs permettent de réduire les saignements et les douleurs. Cependant, il existe peu de données concernant l'effet des progestatifs, notamment sur la taille des fibromes (2). Les indications sont les ménorragies, l'anémie, les douleurs, etc. Ils peuvent être administrés en pré-opératoire mais, évidemment, les femmes traitées ne doivent pas être en désir de grossesse. Le cas du dispositif intra-utérin hormonal (DIU-LNG-52mg) est particulier, car il permet une

amélioration des saignements dans 80% des cas et une diminution de l'anémie à 1 an. Les données demeurent limitées. Il n'y a pas d'impact sur la taille des fibromes.

Concernant les modulateurs sélectifs des récepteurs à la progestérone, ceux-ci ont une action rapide avec une diminution du volume des fibromes de 50%, une réduction des saignements et une augmentation de l'hémoglobine. Cela peut induire jusqu'à 70% d'aménorrhée. Les modifications endométriales induites par l'ulipristal acétate sont réversibles à l'arrêt du traitement. Un suivi biologique est indispensable en raison d'effets secondaires de type hépatique rares, mais graves.

> AGONISTES OU ANTAGONISTES?

Les agonistes de la GnRH sont bien connus. Ils permettent une réduction significative de la taille des fibromes (30 à 65%) et du volume utérin jusqu'à 74%. Grâce à l'amélioration de l'anémie, ils permettent d'obtenir une diminution du risque de transfusion. Cependant, ce traitement ne peut être pris qu'à court terme (max 6 mois) vu ses effets secondaires au niveau osseux et cardiovasculaire. Il existe une récurrence à l'arrêt du traitement. Ce traitement peut être prescrit à court terme (*bridge therapy*) ou en préopératoire.

Les antagonistes de la GnRH sont, quant à elles, des préparations par voie orale qui bloquent également l'axe hypophysio-hypothalamo-ovarien qui agissent de manière dose-dépendante. Ces médicaments permettent d'obtenir une diminution des saignements chez plus de 70% des femmes. Le traitement peut être administré à long terme, associé à une *add-back therapy*, rendant le traitement sur la taille des fibromes moins efficace. Par ailleurs, une ostéodensitométrie doit être proposée après un an de traitement.

Le but des traitements médicamenteux préopératoire sera d'augmenter le taux d'hémoglobine et de diminuer la taille des fibromes afin de favoriser la voie mini-invasive.

En conclusion, on aura compris que le traitement médicamenteux possède une place importante dans la prise en charge des fibromes, tant en dehors d'un contexte opératoire qu'en pré-opératoire, afin de réduire les complications per- et post-opératoires. Cette prise en charge dépendra de nombreux facteurs, comme l'âge de la patiente, son désir de grossesse, ainsi que la taille et la localisation des fibromes.

Références

1. Amoah A, Joseph N, Reap S, et al. Appraisal of national and international uterine fibroid management guidelines: a systematic review. BJOG 2022;129(3):356-64.
2. Donnez J. Uterine fibroids and progestogen treatment: lack of evidence of its efficacy: a review. J Clin Med 2020;9(12):3948.

SARCOMES UTÉRINS: RARE, MAIS...

> Frédéric Goffin
(CHR La Citadelle, ULiège)

Le léiomyosarcome constitue le sarcome le plus fréquent, difficile à diagnostiquer et difficile à traiter. La vigilance reste donc de mise.

Frédéric Goffin (CHR La Citadelle, ULiège) a tenu à préciser que les sarcomes utérins ne représentent que moins de 5% de tous les cancers utérins. La grande majorité de ces tumeurs malignes sont des carcinomes endométriaux ou épithéliaux. «Traiter un

sarcome utérin est s'apprêter à se confronter à un adversaire de taille avec une stratégie bien réfléchi.» Les sarcomes utérins constituent un groupe hétérogène. «Dans la catégorie des carcinomes, on retrouve le carcinosarcome qui, en fait, n'est pas un sarcome. La composante sarcomateuse représente une transdifférenciation de la composante épithéliale» (1). L'objectif était de se limiter uniquement au léiomyosarcome utérin, qui ne représente que 1 à 2% des cancers utérins, mais il s'agit du sarcome utérin le plus fréquent: 40 à 50%.

> PRUDENCE

Il s'agit d'une tumeur très agressive, dont le pronostic est réservé. «La chirurgie

peut être curative dans les stades précoces, mais le diagnostic pré-opératoire demeure un défi: il est souvent posé après myomectomie ou hystérectomie.» L'étiologie reste inconnue jusqu'à présent. Cependant, ce sarcome correspond à une grande variété d'anomalies moléculaires dont seulement un petit nombre est sensible à un traitement ciblé. Le fibrome utérin ne constitue pas un facteur de risque; en revanche, 80% des léiomyosarcomes surviennent en post-ménopause. «Cela signifie aussi que 20% touchent des femmes plus jeunes. La croissance rapide de la tumeur peut constituer un facteur de risque, surtout en post-ménopause. L'utilisation prolongée de tamoxifène, l'irradiation pelvienne et des facteurs héréditaires peuvent être impliqués, également.»

La clinique ne diffère pas des fibromes ou des carcinomes endométriaux à un stade précoce. Les sites métastatiques sont, par ordre de fréquence, les poumons et l'abdomen. «L'histopathologie est typique, mais il est recommandé d'obtenir l'expertise d'un pathologiste connaissant bien la pathologie oncologique gynécologique et/ou sarcomateuse.»

> DIAGNOSTIQUER TÔT!

Le vrai défi demeure le diagnostic pré-opératoire, car une patiente sur 350 selon la FDA présente un sarcome utérin non suspecté au départ et découvert après une myomectomie ou une hystérectomie. L'échographie constitue la première ligne pour poser un diagnostic différentiel, alors que l'IRM vient dans un second temps comme dit plus haut. «La biopsie endométriale permet d'obtenir un diagnostic dans 50% des cas. En cas de saignements en post-ménopause, il ne faudrait pas se priver de ce geste qui a toute son utilité.»

La biopsie percutanée sous contrôle par imagerie constitue aujourd'hui un outil de choix pour obtenir un échantillon suffisant d'une tumeur suspecte. Le risque de dissémination sur le trajet de l'aiguille n'est pas démontré pour le cancer utérin, contrairement au cancer ovarien. En revanche, une étude récente montre qu'elle permet une réduction du risque d'une résection laparoscopique avec morcellement de ce qui se

révélera être un léiomyosarcome. La biopsie percutanée permet également d'éviter les surtraitements avec des hystérectomies inutiles chez des patientes jeunes encore en désir de grossesse (2). «Cela permet également de replacer de manière plus sécuritaire la chirurgie mini-invasive avec morcellement.»

> À TRAITER RAPIDEMENT

Les taux de survie pour les stades I s'échelonnent de 30 à 70% (médiane: 7,3 ans), pour les stades II de 30 à 40% (médiane: 3,7 ans), puis baissent à moins de 30% (médiane: 2,3 ans) et moins de 10% (médiane: 1,3 ans) pour les stades suivants (3).

La prise en charge pour les stades I et II consiste en la résection en bloc de la tumeur. S'il existe une suspicion de malignité, la lésion ne peut pas être morcelée afin d'éviter les risques de dissémination tumorale. La lymphadénectomie systématique n'est pas recommandée (4). Elle ne sera utile que si les ganglions paraissent suspects ou particulièrement volumineux.

La préservation ovarienne est la règle pour les femmes en préménopause présentant un léiomyosarcome à un stade précoce. L'annexectomie se justifie chez les femmes post-ménopausées (5).

«La chirurgie en monobloc est d'autant plus importante que les traitements adjuvants

donnent peu de résultats positifs en thérapie adjuvante. Pour les patientes avec un stade avancé, les anthracyclines, dont la doxorubicine, constituent une option thérapeutique.» Ces tumeurs ne répondent ni aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires ni aux anti-VEGF. Des études sont en cours avec d'autres agents comme les inhibiteurs de PARP, les médicaments de la voie PI3K/mTOR/AKT, les inhibiteurs de CDK4/6, etc.

En conclusion, le léiomyosarcome constitue un réel défi, tant pour le diagnostic précoce que pour la prise en charge. Actuellement, le système de stadification ne permet pas d'identifier quels patients sont à haut risque de décès et il est donc complexe de définir quel patient bénéficiera le plus d'une thérapie adjuvante.

Références

- Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoekel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(10):1145-53.
- Smadja J, El Zein S, Pierron G, et al. Percutaneous Uterine Needle Biopsy with Microscopic and Array-CGH Analyses for Preoperative Sarcoma Diagnosis in Patients with Suspicious Myometrial Tumors on MRI: A Prospective Pilot Study (SARCGYN). *Ann Surg Oncol* 2023;30(2):943-53.
- Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89(3):460-9.
- Li Y, Gong Q, Peng J, Liu Y, Jiang Y, Zhang S. Prognostic significance of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas and endometrial stromal sarcomas: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022;279:94-101.
- Sia TY, Huang Y, Gockley A, et al. Trends in ovarian conservation and association with survival in premenopausal patients with stage I leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2021;161(3):734-40.

FIBROME DE TYPE 3: UNE BOUTEILLE À ENCRE?

> Michelle Nisolle (ULiège)

La prise en charge des fibromes de type 3 représente un défi, car s'ils influencent bien la fertilité, il n'est pas sûr que la prise en charge soit effectivement bénéfique de ce point de vue... Explications.

La question soulevée par Michelle Nisolle (ULiège) est de savoir s'il faut ou non opérer les fibromes de type 3. Rappelons que ces fibromes ont une dimension inférieure à

3cm, sinon il s'agirait de fibrome de type 2-5. Les fibromes de type 3 sont donc à 100% intramuraux. Ils ont un impact négatif sur les résultats de la fécondation in vitro. Les raisons de cette baisse de fertilité sont multiples, mais la diminution de la réceptivité endométriale constitue un des mécanismes particulièrement présents pour les fibromes de type 3 et une implication potentielle du gène HOXA10. Une expression insuffisante de HOXA10 peut entraîner une décidualisation défectueuse des fibroblastes stromaux utérins, rendant l'utérus moins réceptif à l'embryon. Cette baisse d'expression est démontrée pour les fibromes de type 2, mais les études sont toujours en cours pour les fibromes de type 3.

> FIV ET FIBROME

En 2023, un article de revue (1) a cherché à savoir si la taille et le nombre de fibromes avaient une influence sur les résultats de la FIV. Seules 3 études ont pu être retenues. Les auteurs voulaient aussi connaître l'intérêt d'une intervention pour la réussite de la FIV.

Les patientes sans fibrome présentent plus de chances d'avoir une grossesse réussie que les autres. «Au niveau de l'implantation, il existe une tendance en faveur de celles sans fibrome. En revanche, par rapport au taux de fausses couches, il n'y a pas de différences.» Les conclusions des auteurs confirment qu'il existe une diminution significative des résul-

tats de la FIV en présence d'un fibrome de type 3, qu'un seul fibrome engendre déjà un impact négatif et que la taille du ou des fibromes est importante.

Néanmoins, ils ne concluent pas définitivement concernant la chirurgie. D'autres articles ont tenté de répondre à cette dernière question, mais le nombre de patientes est faible pour un nombre d'études restreint. Néanmoins, une étude de revue (2) a été menée et les auteurs concluent: «*La myomectomie hystéroscopique semble être une approche sûre et réalisable. Néanmoins, les données rapportées dans la littérature sont extrêmement rares et basées sur des études avec un nombre limité de patientes. De nouvelles preuves sont nécessaires*

pour évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement hystéroscopique des myomes de type 3.»

> RADIOFRÉQUENCE

D'autres techniques peuvent être utilisées, comme la myolyse par radiofréquence coelioscopique sous contrôle échographique (3). Cette technique permet l'obtention d'une réduction d'environ 20% des fibromes de type 3. Le traitement par radiofréquence transcervicale permet de réduire également la taille des fibromes, mais des études sont encore nécessaires.

En conclusion, la spécialiste liégeoise estime que vu l'impact négatif des fibromes de type 3 sur la FIV, un traitement peut être entrepris. Les études ne sont pas suffisantes

pour conclure concernant l'intérêt de la chirurgie et de la radiofréquence actuelle. Le traitement médical reste disponible avant de procéder à une FIV. «*Je me demande néanmoins si nous ne devrions pas entreprendre dans nos services des traitements par radiofréquence qui ne sont tout de même pas trop agressifs.*»

Références

1. Favilli A, Etrusco A, Chiantera V, et al. Impact of FIGO type 3 uterine fibroids on in vitro fertilization outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;163(2):528-39.
2. Etrusco A, Laganà AS, Chiantera V, et al. Feasibility and surgical outcomes of hysteroscopic myomectomy of FIGO type 3 myoma: a systematic review. *J Clin Med* 2023;12(15):4953.
3. Bertogli H, Lucot JP, Lafourcade J, et al. Myolyse des fibromes utérins par radiofréquence coelioscopique sous contrôle échographique: à propos d'une série rétrospective [Laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of uterine fibroid: A retrospective study]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2024;S2468-7189(24)00191-0.

MYOMECTOMIE ET GROSSESSE: À BIEN PLANIFIER...

> Frédéric Buxant (HIS-IZZ, Bruxelles)

Le traitement des fibromes asymptomatiques pose lui aussi d'autres questions, car le risque associé à une prise en charge trop agressive peut être délétère. Il faut donc bien considérer la balance bénéfice-risque.

Frédéric Buxant (HIS-IZZ, Bruxelles) s'est intéressé à la prise en charge des femmes présentant un ou des fibromes de type 0, 1 ou 2 en désir de grossesse. «*Pour les fibromes de type 0 ou 1, il n'existe aucune recommandation chirurgicale. En effet, ils sont reconnus comme 100% symptomatiques car associés à des métrorragies et/ou à des problèmes de stérilité ou de fausses couches à répétition. Dès lors, la chirurgie demeure la seule option.*»

> ET LE DEUXIÈME TYPE?

Mais qu'en est-il des fibromes de type 2? Les guidelines de l'*International Society for Gynecologic Endoscopy* (ISGE) en 2022 (1) ne donnent aucune indication utile pour cette prise en charge. «*Dès lors, on peut s'orienter vers une myomectomie par hystéroscopie si possible, dépendant de la taille, pour les fibromes symptomatiques.*» Pour les fibromes

asymptomatiques, la réponse est bien moins évidente. Cela concerne environ 25 à 40% des patientes. Pour autant, comme on l'a vu, les altérations endométriales et myométriales ne sont pas négligeables avec une diminution potentielle de la fertilité, l'apparition de douleurs, d'hémorragies post-partum, etc. «*D'un autre côté, la prise en charge d'un fibrome de type 2 peut également engendrer des complications avec l'apparition d'adhérences, de ruptures utérines ou de césariennes électives.*»

> CHOIX CORNÉLIEN

Une étude ancienne de 15 ans montre qu'il existe une baisse de fertilité en cas de fibromes sous-muqueux et une tendance à l'amélioration de celle-ci après chirurgie (2). En revanche, pour les fibromes sous-séreux, il n'existe pas de différences. Pour les fibromes intramuraux qui baissent la fertilité, la myomectomie n'accroît pas significativement le taux de grossesse et de naissances vivantes.

Pour les fibromes de type 2 asymptomatiques, une revue Cochrane avec seulement 4 études et un peu plus de 400 patientes montre qu'on ne dispose pas d'assez de preuves pour justifier une intervention en termes d'améliorations du taux de grossesses cliniques pour recommander une intervention qu'il s'agisse de fibromes sous-muqueux ou intramuraux. (3) «*Malheureusement, ces*

études ne s'intéressent souvent qu'au taux de grossesses cliniques et non au taux de naissances vivantes ou au nombre d'accouchements prématurés. Malgré le manque de données, le Collège français de gynécologie obstétrique a publié récemment une recommandation forte de réaliser une résection par hystéroscopie opératoire en cas de myome intracavitaire de type 0, 1 ou 2. Pour l'European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), il n'y a cependant aucun avantage à enlever les fibromes sous-muqueux ou endométriaux pour réduire les fausses couches à répétition. Cela ne nous dit rien sur le taux de grossesses vivantes ou la réduction des accouchements prématurés.»

En conclusion, pour les fibromes symptomatiques de type 0, 1 ou 2, il existe une indication chirurgicale, mais pas pour les fibromes de type 2 asymptomatiques.

Références

1. Loddio A, Djokovic D, Drizi A, et al. Hysteroscopic myomectomy: The guidelines of the International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022;268:121-8.
2. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91(4):1215-23.
3. Metwally M, Raybould G, Cheong YC, et al. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1(1):CD003857.
4. Sonigo C, Robin G, Boitrelle F, et al. Prise en charge de première intention du couple infertile: mise à jour des RPC 2010 du CNGOF [First-line management of infertile couple. Guidelines for clinical practice of the French College of Obstetricians and Gynecologists 2022]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2024;52(5):305-35.

QUAND AUTORISER UNE GROSSESSE APRÈS UNE MYOMECTOMIE?

> Jean-Luc Squifflet (UCLouvain)

La question est l'une des plus importantes, tant pour le clinicien que pour la patiente, et la réponse n'est pas évidente, car le risque de rupture doit être balancé avec celui de trop retarder une grossesse.

Pour Jean-Luc Squifflet (UCLouvain), l'importance est de pouvoir déterminer quel est le moment optimal pour qu'une grossesse survienne, sans aller trop vite afin de réduire les risques de complications obstétricales liées à la fragilité du myomètre et sans trop tarder afin de préserver au mieux la fertilité au maximum des patientes. «Si on attend trop longtemps, il existe un risque de récurrences non négligeable, allant de 34 à 41% à 3 ans» (1).

> PEU DE RISQUE

De manière rassurante, la littérature convient que le risque de rupture utérine après myomectomie reste très faible: 0,5%. Le risque de rupture ne semble pas être influencé par le délai entre l'intervention et le début de la grossesse. Une revue de la littérature montre que parmi les 3.852 femmes en désir de grossesse après l'intervention chirurgicale, 2.889

sont tombées enceintes. Ceci a représenté un total de 3.000 grossesses (77,9%), avec l'obtention de 2.097 naissances vivantes (54,4%). Le délai moyen entre la myomectomie et la grossesse a été estimé à 17,6 mois (écart-type 9,2), pour 2.451 femmes enceintes. Parmi 1.016 femmes, on a conseillé à un tiers de retarder les tentatives de conception entre 3 et 6 mois et à un autre tiers entre 6 et 12 mois. Un total de 70 ruptures utérines spontanées avec un âge gestationnel moyen de 31 semaines au moment de l'événement sont survenues. Aucune relation linéaire n'a été trouvée entre l'âge gestationnel au moment de l'événement et l'intervalle de temps entre la myomectomie et la conception ($p = 0,706$). Dans 66% des cas, l'accouchement a lieu par césarienne (2). «La plupart des interventions ont eu lieu en laparoscopie et il est important de considérer l'existence d'intervention chirurgicale utérine préalable qui peut influencer le risque de ruptures. Par ailleurs, précisons que la grande majorité des ruptures (95,7%) surviennent en dehors du travail proprement dit.»

> DÉCELER LES FACTEURS DE RISQUE

Le suivi des myomectomies par échographie montre une stabilisation du myomètre après 3 mois. «Cependant, il n'y a pas de conclusions en termes de risque obstétrical à en tirer.»

Néanmoins les données manquent concernant la place de l'hystérocopie post-opératoire. «J'insiste auprès des assistants pour obtenir les informations les plus précises possibles sur le type d'incisions effectuées, leur profondeur et les sutures utilisées, car cela peut influencer les décisions à prendre dans le futur.» Comme on le voit dans une étude notamment (3), le taux de grossesses est influencé par le type de sutures, mais plus intéressant encore, certaines grossesses surviennent dans le mois suivant l'intervention.

«L'âge reste un facteur important et, dans la mesure du possible, il ne faudrait pas postposer la grossesse, notamment dans le cas d'un fibrome unique sans ouverture de la cavité. Ce ne serait pas le cas pour une myomectomie multiple avec ouverture de la cavité. Dans ce cas, un contrôle est probablement nécessaire dans les 3 mois afin de s'assurer que tout est redevenu normal.»

Références

1. Kotani Y, Tobiume T, Fujishima R, et al. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. J Obstet Gynaecol Res 2018;44(2):298-302.
2. Marguerite F, Adam C, Fauconnier A, et al. Time to conceive after myomectomy: should we advise a minimum time interval? A systematic review. Reprod Biomed Online 2021;43(3):543-52.
3. Paul PG, Mehta S, Annal A, Chowdary KA, Paul G, Shilohri M. Reproductive outcomes after laparoscopic myomectomy: conventional versus barbed suture. J Minim Invasive Gynecol 2022;29(1):77-84

ACCOUCHEMENT ET MYOMECTOMIE: RECOURS SYSTÉMATIQUE À LA CÉSARIENNE?

> Mathilde Maskens
(Cliniques Saint-Jean, Bruxelles)

Le choix de la voie d'accouchement vient certainement à la future maman. Cependant ce choix peut être guidé par certains impératifs. Malheureusement, les données EBM sont peu nombreuses...

La question de la voie d'accouchement est importante. Selon Mathilde Maskens (Cli-

niques Saint-Jean, Bruxelles), il est important de guider les patientes par rapport au mode d'accouchement. Le TOLAM (*trial of labor after myomectomy*) est possible et présente plusieurs avantages par rapport à la césarienne électorale. Ainsi, le TOLAM bénéficie d'un taux inférieur d'hémorragie, d'événements thrombo-emboliques, d'infection et permet une réduction de la période de convalescence. Par ailleurs, le risque de morbi-mortalité maternelle lié aux césariennes multiples est lui aussi réduit. «Il est donc nécessaire de réduire ces césariennes en évaluant correctement ses indications, dans un contexte où l'on constate une augmentation du nombre de césariennes d'année en année.»

> TOLAM CONTRE CÉSARIENNE

Par ailleurs, une étude publiée en 2020 (1) montre que les césariennes post-myomectomie par rapport aux césariennes sans myomectomie nécessitent plus de transfusions per-opératoires, plus de transfusions post-partum, plus d'usage d'utérotoniques, plus de plaies digestives et plus d'hystérectomies. Le délai pour la césarienne serait entre 37 et 38 semaines (± 6 jours).

La question est de savoir quand décider d'une TOLAM ou d'une césarienne électorale. Peu de données existent concernant l'autorisation du TOLAM dans 100% des cas avec des cohortes restreintes. «Ceci pose problème,

car le taux de ruptures utérines étant faible, il n'est pas sûr d'en trouver une d'un point de vue statistique sur un petit nombre de patientes, ce qui caractérise ces études.» Par ailleurs, les raisons qui poussent les auteurs d'études à opter pour une césarienne électorive demeurent obscures. Dans l'étude rétrospective de Gambacorti (2), 66,4% (n = 73) ont pu accoucher par voie basse et 21,8% (n = 24) par césarienne programmée. Dans le premier groupe, 1 seule femme présentait un effraction cavitaire contre 33,3% dans l'autre groupe. C'est globalement la seule différence significative entre elles (p < 0,000...) En cas d'effraction cavitaire, on propose plus facilement une césarienne par la suite (3).

> MYOMECTOMIE = CÉSARIENNE?

La question suivante est de savoir s'il faut considérer tous les antécédents de myomectomies comme des utérus cicatriciels post-césarienne. «La majorité des auteurs répondent par l'affirmative. Néanmoins, le timing de la rup-

ture est différent. En effet, en cas d'antécédent de césarienne, 50% des ruptures ont lieu pendant le travail. Au contraire, en cas d'antécédent de myomectomie, 2/3 des ruptures ont lieu avant le travail.»

En conclusion, il y a peu de preuves concernant le choix de la voie d'accouchement post-myomectomie. Les études sont soit rétrospectives ou des *cases reports*, ou des articles de synthèse et des avis d'experts. Le taux de rupture utérine reste très faible et est comparable à ce qui survient après une césarienne. Dans 70 à 80% des cas, les patientes subissent une rupture utérine avant 36 semaines. La césarienne électorive ne pourrait prévenir qu'une petite partie des ruptures puisque celles-ci ne surviennent pas durant le travail. «Néanmoins, il est possible que ce taux de rupture durant le travail soit sous-estimé dû au recours à la césarienne électorive.» Les facteurs de risque sont mal définis et aucun facteur de risque (nombre de fibromes, taille, localisa-

tion, effraction cavitaire...) n'a pu être confirmé comme facteur de risque dans les études. Ces résultats sont à considérer sous réserve du manque d'études. Par ailleurs, il convient de rester prudent, car toute myomectomie peut aboutir à une rupture, même pour les petits fibromes et les sous-séreux. Enfin, l'effraction cavitaire peut constituer un facteur de risque, mais le nombre d'études reste limité pour le démontrer clairement.

Le choix de la voie d'accouchement doit être discuté avec la patiente en abordant tous les sujets, afin qu'elle puisse donner un avis éclairé sur le sujet.

Références

1. Gimovsky AC, Frangieh M, Phillips J, et al. Perinatal outcomes of women undergoing cesarean delivery after prior myomectomy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(13):2153-8.
2. Gambacorti-Passerini ZM, Penati C, Carli A, et al. Vaginal birth after prior myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;231:198-203.
3. Kumakiri J, Takeuchi H, Itoh S, et al. Prospective evaluation for the feasibility and safety of vaginal birth after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15(4):420-4.



GUNAïKEIA
www.gunaikeia.be
sur internet

Le devoir parental d'avoir un enfant génétiquement sien

Guido Pennings

Bioethics Institute Ghent (BIG), Unité de philosophie et sciences morales, Universiteit Gent

Cet article avance trois arguments: tout d'abord, les individus conçus par donneur ont un risque plus important de moindre qualité de vie que les individus génétiquement apparentés à leurs deux parents. Ensuite, le principe de bienfaisance procréative demande que les parents, s'ils en ont la possibilité, choisissent l'enfant qui aura la qualité de vie la plus élevée, et donc l'enfant génétiquement apparenté. Enfin, ce constat constitue un motif sérieux, pour la communauté, d'investir des ressources publiques dans le développement de techniques qui permettent aux personnes de créer des enfants qui leur sont génétiquement apparentés.

INTRODUCTION

Le débat sur la valeur de la parenté génétique n'est pas neuf. D'aucuns prétendent que la valeur de la parenté génétique est limitée et que les futurs parents devraient opter pour l'adoption ou le don de gamètes. D'autres, en revanche, argumentent que la parenté génétique est un projet naturel et précieux, qui peut être défendu dans le cadre de l'autonomie reproductive (1). La grande majorité des individus ont une préférence marquée pour la parenté génétique. Les gamètes de donneurs ne sont généralement utilisés qu'en dernier recours, lorsque toutes les autres options ont été épuisées. Cet article fournit un nouvel argument en faveur de la parenté génétique, à savoir le bien-être de l'enfant.

LE PRÉJUDICE DE LA CONCEPTION PAR DONNEUR

Les études menées ces 20 dernières années ont mis au jour les problèmes que rencontrent les enfants et les adultes nés grâce à l'intervention d'un donneur. Ces derniers ont exprimé leurs préoccupations au fil des ans. Jusqu'à ce jour, les problèmes étaient en grande partie négligés, car ils semblent être en contradiction avec la littérature, se-

lon laquelle le développement psychologique général n'est pas différent entre les enfants conçus naturellement et ceux conçus par donneur (2). La généralisation de cette conclusion aux adultes conçus par donneur (ACD) peut être mise en doute. Il existe une divergence notable entre les résultats d'études parmi des enfants conçus par donneur et ceux d'études parmi des adultes conçus par donneur.

Les données probantes établissant le préjudice doivent être traitées avec toute la prudence qui s'impose, car la plupart des recherches ont été menées sur des échantillons issus de groupes très sélectifs. La majorité des études ont recruté leurs participants au travers de groupes d'entraide et de registres de personnes à la recherche de parents génétiques. Or ces personnes ont possiblement davantage de problèmes que la population globale des ACD. Néanmoins, ces recherches sont actuellement utilisées pour formuler des recommandations sur la notification à l'enfant de sa conception par donneur et sur l'anonymat des donneurs dans la pratique clinique et la législation. De manière générale, les études démontrent qu'un pourcentage (variable) d'ACD souffre de problèmes psychologiques et sociaux et que la gravité des problèmes varie considérablement d'un ACD à l'autre. Les études présentées ci-dessous visent uni-

quement à démontrer qu'il existe des preuves raisonnables selon lesquelles un nombre significatif d'ACD subissent des effets négatifs en lien avec leur conception par donneur.

L'EXPÉRIENCE NÉGATIVE DE LA CONCEPTION PAR DONNEUR

Une récente étude menée parmi des ACD a révélé que les diagnostics de trouble de l'attention (TDAH) et de trouble du spectre autistique étaient plus fréquents chez ces personnes que chez les adultes conçus naturellement. Les adultes conçus avec du sperme de donneur ont également signalé des consultations à un professionnel en soins de santé mentale, des problèmes de construction identitaire, des problèmes d'apprentissage, des attaques de panique, des cauchemars récurrents et des cas d'alcoolisme/toxicomanie à une fréquence statistiquement significativement plus élevée (3). Dans une étude, la qualité de vie des ACD était significativement plus faible que dans la population générale (4). De récentes études sur le vécu d'enfants et d'adultes conçus avec du sperme de donneur ont démontré que bon nombre d'entre eux luttent à vie pour accepter leur conception par donneur. Environ 3 sur 4 (71%) ont déclaré que

leur conception par donneur les rendait parfois tristes ou en colère, et la moitié environ (47%) se sentaient parfois tristes, déçus ou fâchés que leurs parents les aient conçus avec des gamètes de donneurs. Une autre étude a révélé que les répondants avaient une mauvaise (22,4%) ou une très mauvaise (11,7%) opinion concernant leur conception par donneur. Un petit groupe (13%) estimait même que le don de sperme ne devrait pas exister du tout (5).

Les défenseurs du don de gamètes pourraient invoquer que les problèmes et la souffrance des ACD d'aujourd'hui sont une conséquence de caractéristiques de la pratique du don de gamètes du passé, en particulier le secret et l'anonymat. Ces problèmes disparaîtront à l'avenir, car les futurs parents informeront leurs enfants de leur conception par donneur à un plus jeune âge et que de plus en plus de pays abandonneront l'anonymat des donneurs. Si cette prévision contient une part de vérité, la franchise et l'identifiabilité créeront aussi de nouveaux problèmes.

LES EFFETS NÉGATIFS DU SECRET ET DE LA FRANCHISE

La franchise au sujet de la conception par donneur pourrait améliorer le bien-être des ACD. Dans la littérature, il est souvent suggéré que, lorsqu'un enfant est informé de sa conception par donneur à un stade précoce de sa vie, il intégrera plus facilement cette information dans son identité, la conception par donneur entraînant moins de problèmes avec ses parents et l'information limitant les sentiments de trahison (6). Pourtant, une récente recherche n'a pas trouvé de preuves empiriques de différences de bien-être psychologique entre les familles ayant levé le secret sur la conception par donneur ou celles ne l'ayant pas fait et, dans le meilleur des cas, de petites différences entre une révélation précoce ou tardive (7). Les ACD qui en sont informés tôt peuvent avoir besoin d'aide pour intégrer la conception par donneur dans leur vie et pour ajuster leur vision de la famille et de la parenté. Les études suggèrent que les enfants qui en sont informés tôt ont moins de problèmes que les enfants qui en sont informés

à un stade plus tardif de leur vie, mais cela ne signifie pas qu'il n'y a aucune conséquence négative. Dans une étude, 37% des enfants qui en avaient été informés dans leur enfance se sentaient troublés, tandis que 27% étaient choqués par l'information (8).

LES EFFETS NÉGATIFS DE L'ANONYMAT ET DE L'IDENTIFIABILITÉ DES DONNEURS

Un grand nombre d'ACD souhaitent connaître l'identité de leur donneur. L'incapacité d'obtenir cette information est à l'origine d'une grande souffrance. Une solution possible serait d'abandonner l'anonymat des donneurs. Mais nous faisons déjà actuellement face à une grave pénurie de donneurs et des milliers de candidats receveurs recherchent un donneur de sperme sur Internet, où les droits ne sont pas garantis, pas plus que l'accès à l'identité du donneur. En imposant des conditions aux donneurs et aux receveurs contre leur volonté, on induit un comportement d'évitement, comme en attestent le tourisme procréatif et les circuits non régulés d'échange de sperme (9). Qui plus est, la possibilité d'identifier le donneur ne signifie pas automatiquement que tous les problèmes psychologiques et sociaux seront résolus. Les ACD doivent décider de ce qu'ils feront de cette information, s'ils prendront contact avec le donneur et le type de relation qu'ils engageront avec lui. Ils devront aussi gérer la situation en cas de conflit et de litige avec des tiers. La prise de contact avec le donneur peut entraîner des conflits avec le parent génétique ou non génétique (10). Les donneurs peuvent avoir un autre regard sur la relation qu'ils devraient avoir: ils peuvent en attendre plus ou moins que les ACD et leurs parents (11). De plus, les recherches montrent que la majorité des donneurs identifiables n'acceptent pas de contact personnel (n'admettant qu'un contact par téléphone ou par e-mail) et qu'un petit groupe d'entre eux choisit même de ne pas avoir le moindre contact (12). Or, ce refus peut conduire à de la frustration et de la colère. Les ACD peuvent découvrir qu'ils font partie de grandes familles, car les cliniques (y compris belges) ont souvent recours à des banques de sperme internationales, qui res-

pectent les quotas nationaux mais qui créent de grands nombres de demi-frères et de demi-sœurs un peu partout dans le monde (13). Quelle attitude doivent-ils avoir avec ces membres de leur famille et quelles sont leurs responsabilités envers eux?

Les données probantes qui précèdent laissent prédire que le bien-être psychosocial des ACD sera inférieur à celui de personnes génétiquement apparentées à leurs deux parents. L'usage croissant de tests ADN et de recherches généalogiques, ainsi que la conscience de la contribution génétique à différents traits de personnalité, soulignent l'importance de la génétique pour chacun des aspects de la vie d'un individu. L'intérêt d'obtenir des informations génétiques et la prise de contact avec des parents génétiques vont vraisemblablement encore augmenter à l'avenir.

LE PRINCIPE DE BIENFAISANCE PROCRÉATIVE

Le principe de bienfaisance procréative veut que, lorsqu'un couple envisage d'avoir un enfant, il ait d'importantes raisons morales de choisir l'enfant qui bénéficiera vraisemblablement du plus haut niveau de bien-être (14). Ce principe a donné lieu à nombre de commentaires et de réserves. Il possède néanmoins un grand attrait intuitif. Comme nous l'avons démontré ci-dessus, les ACD peuvent être confrontés à davantage de problèmes psychologiques et sociaux que les individus qui sont génétiquement apparentés à leurs deux parents. Personne ne sait combien d'ACD sont en conflit avec leur conception par donneur et éprouvent des sentiments négatifs, mais il suffit pour notre argument qu'il en soit ainsi pour une part substantielle d'entre eux. La conclusion est que, si de futurs parents ont le choix entre l'utilisation de leurs propres gamètes et l'utilisation de gamètes de donneurs, ils doivent choisir leurs propres gamètes.

Le principe de bienfaisance procréative est un principe maximisant, et donc comparatif: les futurs parents doivent choisir l'enfant à venir qui aura la meilleure vie possible. Le principe ne veut pas que les parents

qui ont une bonne raison de ne pas utiliser leurs propres cellules gamétiques ou qui ne peuvent pas les utiliser doivent définitivement renoncer à procréer. L'importante raison morale de choisir le meilleur enfant doit être pondérée à l'aune d'autres raisons. Bon nombre d'auteurs pensent qu'il devrait aussi exister un seuil minimal pour le bien-être de l'enfant, en dessous duquel les futurs parents devraient renoncer à procréer. Il serait incorrect de concevoir un enfant dont la qualité de vie serait très mauvaise (une vie qui ne vaut pas la peine d'être vécue) ou serait inférieure à un minimum raisonnable, même s'il s'agissait du meilleur enfant possible que les parents pourraient avoir (15). Ce seuil minimum ne changerait pas grand-chose pour notre argument, car personne ne prétend que la qualité de vie des ACD est faible, et encore moins que leur vie ne vaut pas la peine d'être vécue. La plupart des ACD mènent une vie assez heureuse. Ce seuil est important, car il implique que, lorsque des parents n'ont pas la possibilité d'utiliser leurs propres gamètes ou que cette utilisation demanderait des efforts déraisonnables, il est totalement acceptable qu'ils utilisent des gamètes de donneurs. Pour ce qui concerne les effets sur la vie d'un individu, le fait d'être né grâce à des gamètes de donneurs s'apparente au fait d'être né avec une affection génétique d'expression variable et de pénétrance réduite de gravité modérément sévère. Nous pouvons prendre la surdité en exemple. Si de futurs parents peuvent choisir d'avoir un enfant entendant ou sourd, ils ont aussi une bonne raison d'opter pour l'enfant entendant.

Le devoir de donner naissance à l'enfant qui aura la meilleure vie peut être dépassé face à d'autres obligations qui comptent davantage ou à d'autres caractéristiques du contexte dans lequel la décision de procréer est prise. En ce moment, la principale raison est qu'il n'existe pas d'alternative pour les personnes sans cellules gamétiques (fonctionnelles), comme les couples de lesbiennes. Une autre raison possible est que les aspirants parents soient porteurs d'une maladie héréditaire grave, qu'ils pourraient transmettre à leur enfant. Et pourtant, même dans ce cas, ils devraient de préférence opter pour des tests génétiques préimplantatoires

plutôt que pour des gamètes de donneurs. Une dernière raison est l'incapacité à payer le traitement. Dans de nombreux pays, les limites financières constituent un important obstacle à l'accès à la procréation médicalement assistée. En l'absence de ces raisons, les parents devraient essayer d'avoir un enfant génétiquement apparenté.

LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES TECHNIQUES

Il existe un débat incessant sur l'importance du désir de parenté génétique. Le souhait de devenir un parent génétique est défendu en tant que composante du droit à l'autonomie reproductive. Ce droit a ses limites en termes de risques et de coûts (16). La communauté doit-elle investir de l'argent et des ressources dans le développement et le remboursement de techniques de procréation médicalement assistée visant la conception d'un enfant génétiquement apparenté? Certaines techniques, comme la fécondation in vitro, l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes et la gamétogenèse in vitro (GIV), sont surtout ciblées sur la parenté génétique. Dans la plupart des pays (riches), le souhait d'avoir un enfant est jugé suffisamment important pour justifier l'investissement de moyens publics dans le développement et le soutien de telles techniques.

Les décideurs politiques ont le devoir d'offrir le meilleur à la société qu'ils dirigent. Ce qui inclut le développement de technologies qui déterminent les groupes d'individus qui y naissent. Des techniques de dépistage de maladies génétiques ont été développées, appliquées et remboursées parce qu'elles permettraient aux parents d'avoir un enfant en bonne santé. Les parents n'avaient pas de vrai choix avant l'apparition de ces tests génétiques. Dans un raisonnement similaire, la GIV et les techniques comparables devraient être développées pour permettre aux parents d'avoir des enfants génétiquement apparentés. Ces techniques ne sont pas seulement des moyens qui permettent aux candidats parents d'exprimer leur autonomie reproductive, elles font aussi partie de leurs obligations reproductives.

CONCLUSION

Au fil des années, les recherches menées auprès d'adultes conçus avec des gamètes de donneurs ont démontré que bon nombre d'entre eux font face à des problèmes psychologiques et sociaux. Ces problèmes ne seront pas résolus en changeant les règles de la pratique, comme le secret et l'anonymat. Selon le principe de bienfaisance procréative, associé aux preuves empiriques, les parents qui ont le choix doivent essayer d'avoir un enfant qui leur est génétiquement apparenté. Si les parents n'ont pas de vrai choix, l'utilisation de gamètes de donneurs est parfaitement acceptable.

Références

1. Scott R. New reproductive technologies and genetic relatedness. *Modern Law Rev* 2024;87(2):280-316.
2. Golombok S. The psychological wellbeing of ART children: what have we learned from 40 years of research? *Reprod Biomed Online* 2020;41:743-6.
3. Adams DH, Gerace A, Davies MJ, de Lacey S. Self-reported mental health status of donor sperm-conceived adults. *J Developmental Origins Health Disease* 2021;13:220-30.
4. Macmillan CM. A study on the effects of donor conception, secrecy and anonymity, according to donor-conceived adults. *Masters of Research, Macquarie University*, 2016.
5. Mahlstedt PP, LaBounty K, Kennedy WT. The views of adult offspring of sperm donation: essential feedback for the development of ethical guidelines within the practice of assisted reproductive technology in the United States. *Fertil Steril* 2010;93:2236-46.
6. Bauer T, Meier-Creder A. Circumstances leading to finding out about being donor-conceived and its perceived impact on family relationships: a survey of adults conceived via anonymous donor insemination in Germany. *Social Sciences* 2023;12:155.
7. Pennings G. Disclosure of donor conception, age of disclosure and the well-being of donor offspring. *Hum Reprod* 2017;32:969-73.
8. Jadvva V, Freeman T, Kramer W, Golombok S. The experiences of adolescents and adults conceived by sperm donation: comparisons by age of disclosure and family type. *Hum Reprod* 2009;24:1909-19.
9. Pennings G. A SWOT analysis of unregulated sperm donation. *Reprod BioMed Online* 2023;46:203-9.
10. Widbom A, Isaksson S, Sydsjö G, Skoog Svanberg A, Lam-pic C. Positioning the donor in a new landscape: mothers' and fathers' experiences as their adult children obtained information about the identity-release donor. *Hum Reprod* 2021;36:2181-8.
11. Hertz R, Nelson MK., Kramer W. Sperm donors describe the experience of contact with their donor-conceived offspring. *Facts Views Vision ObGyn* 2015;7:91-100.
12. Scheib JE, Ruby A, Benward J. Who requests their sperm donor's identity? The first ten years of information releases to adults with open-identity donors. *Fertil Steril* 2017;107:483-92.
13. Indekeu A, Bolt SH, Maas JBM. Meeting multiple same-donor offspring: psychosocial challenges. *Hum Fertil* 2022;25:677-87.
14. Savulescu J, Kahane G. The moral obligation to create children with the best chance of the best life. *Bioethics* 2009;23:274-90.
15. Steinbock, B. *Wrongful life and procreative decisions*. In: Roberts MA, Wasserman DT (eds.) *Harming future people* 2009:155-78. Dordrecht: Springer.
16. Segers S, Pennings G, Mertes H. Getting what you desire: the normative significance of genetic relatedness in parent-child relationships. *Med Health Care Phil* 2019;22:487-95.

VEOZA™: pour une prise en charge efficace des SVM (symptômes vasomoteurs), également connus sous le nom de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes

Lors du colloque organisé par la *Belgian Menopause Society*, un symposium satellite supporté par Astellas a permis de découvrir un nouveau médicament traitant les symptômes vasomoteurs associés à la ménopause: le fezolinetant ou Veoza™.

le groupe traité qui s'est maintenue tout au long des 12 semaines.

Le traitement a été très bien toléré: 7 patientes ont quitté l'étude, 4 dans le groupe placebo et 3 dans le groupe traité. L'effet secondaire le plus rapporté concernait la sphère gastro-intestinale (11).

Prouvé en phase III

À la suite de cette étude, des études de phase III ont été menées: SKYLIGHT 1 et 2 (12, 13), comme l'a expliqué le Pr Serge Rozenberg (CHU Saint-Pierre, Bruxelles). Ces deux études sont pratiquement jumelles en raison des directives des agences américaine et européenne des médicaments (FDA et EMA). Ces études en double aveugle et contrôlées par placebo ont duré 12 semaines, comparant deux dosages différents de Veoza™ : 30 et 45mg (12, 13). Notons que le dosage de 30mg de fezolinetant n'est pas enregistré en Europe. Après 12 semaines, les participantes sous placebo ont été traitées par l'un des deux dosages disponibles de fezolinetant, les autres ont poursuivi leur traitement d'origine. L'étude d'extension a duré 40 semaines supplémentaires et la dernière visite de suivi a eu lieu à la 55^e semaine. Les femmes incluses étaient âgées entre 40 et 65 ans. Leur indice de masse corporelle était compris entre 18 et 28kg/m². Elles souffraient en moyenne de 11 bouffées de chaleur modérées à sévères par jour ou 50 à 60 par mois.

Les bouffées de chaleur et sueurs nocturnes concernent 80% (1) des femmes en ménopause. Jusqu'il y a peu, les mécanismes intimes de l'apparition des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes restaient mal compris. Comme l'a rappelé le Pr Herman Depypere (UZ Gent), les symptômes vasomoteurs sont des événements aigus de dissipation de chaleur qui interviennent dans un contexte de dysfonctionnement de la thermorégulation. Comme on le sait, la thermorégulation corporelle est sous contrôle hypothalamique. Or le seuil de la zone thermoneutre au moment de la ménopause s'abaisse: en raison de la baisse ou de la fluctuation des niveaux d'œstrogènes, de petites variations de température corporelle peuvent déclencher une dissipation de la chaleur importante, ressentie comme des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes.

à 10 ans (2). Ces bouffées peuvent durer entre 1 et 5 minutes généralement, mais certaines femmes en souffrent pendant une heure. Ces symptômes impactent fortement la qualité de vie, mais perturbent aussi la vie socio-professionnelle et le sommeil (3).

Une origine hypothalamique

Le centre de thermorégulation de l'hypothalamus est sous le contrôle des neurones KNDy* (4-6), qui jouent un rôle prépondérant. Ils sont stimulés par la neurokinine B via le récepteur NK3** (7, 8) et sont inhibés par les œstrogènes (9,10). Lorsque les taux d'œstrogènes diminuent, il existe une augmentation de l'activité des neurones KNDy, ce qui provoque une altération du centre de thermorégulation. Le fezolinetant est le premier antagoniste sélectif du récepteur NK3. Dans une étude de phase II (Proof-of-Concept), H. Depypere et ses collègues ont analysé les données de 80 patientes présentant ≥ 7 symptômes vasomoteurs modérés à sévères par 24 heures. Les patientes ont été randomisées en deux groupes: l'un traité par 2x90mg/j*** de Veoza™ pendant 12 semaines, l'autre par un placebo. Toutes les patientes ont été suivies ensuite pendant 12 semaines (11). Le groupe traité a connu, déjà à 4 semaines, une diminution de 60% des plaintes contre 12% dans le groupe placebo. «Cependant, chez certaines femmes, nous avons constaté une disparition totale des symptômes en 1 semaine seulement.» À 12 semaines, les plaintes dans le groupe Veoza™ avaient baissé de 77% contre 23% avec le placebo. Par ailleurs, les auteurs ont constaté une amélioration de la qualité de vie pour



Pr Depypere

Si les symptômes vasomoteurs sont ressentis par la plupart des femmes, ceux-ci sont bien différents d'une femme à l'autre en termes de fréquence, de sévérité et de durée. Le plus souvent, elles en souffrent pendant 7



Pr Rozenberg

Les résultats de SKYLIGHT 1 montrent une réduction significative de la fréquence des symptômes vasomoteurs par rapport au placebo aux semaines 4 et 12 (Figure 1). En outre, les chercheurs ont aussi constaté une diminution significative de la sévérité de ces symptômes (Figure 2).

Action très rapide

Comme dans l'étude de phase II, ces symptômes ont diminué déjà dès la 1ère semaine de traitement. À la semaine 12, la fréquence des symptômes vasomoteurs avait diminué de $\geq 50\%$ chez 99 (57%) des 174 participantes du groupe fezolinetant 45mg, contre 52 (30%) des 175 participantes du groupe placebo. Ces changements se sont maintenus tout au long des 52 semaines. Le groupe initialement traité par placebo a rattrapé le groupe traité à la semaine 16 en termes d'amélioration de la symptomatologie, soit 4 semaines après avoir débuté le traitement par Veoza™. Des analyses exploratoires ont montré que les femmes traitées par Veoza™ rapportaient une amélioration de la qualité de leur sommeil par rapport à celles qui avaient pris le placebo. Ceci s'est traduit par une amélioration significative de la qualité de vie aux semaines 4 et 12. Les effets secondaires rapportés ont été équivalents dans tous les groupes traités ou placebo: entre 5 à 7% des participantes. L'effet secondaire le plus fréquemment cité était des céphalées. L'incidence sur les transaminases hépatiques a été faible et a été autorésolutive ou s'est résolue à l'arrêt du traitement. L'étude SKYLIGHT 2 a été conçue de manière similaire à la première étude. Les auteurs ont cependant constaté une amélioration significative des troubles du sommeil à la semaine 12 pour le dosage 45mg/j par rapport au placebo.

Les résultats concernant les effets secondaires dans SKYLIGHT 2 sont similaires à ceux retrouvés dans SKYLIGHT 1 (12, 13).

Les analyses poolées des deux études sœurs ont donc rassemblé plus de 1.000 participantes (14). Ces analyses ont montré que Veoza™ permet d'obtenir une amélioration significative de la qualité de vie des femmes ménopausées avec un effet positif notamment sur la vie socio-professionnelle (14).

Figure 1: Réduction de la fréquence des symptômes vasomoteurs.

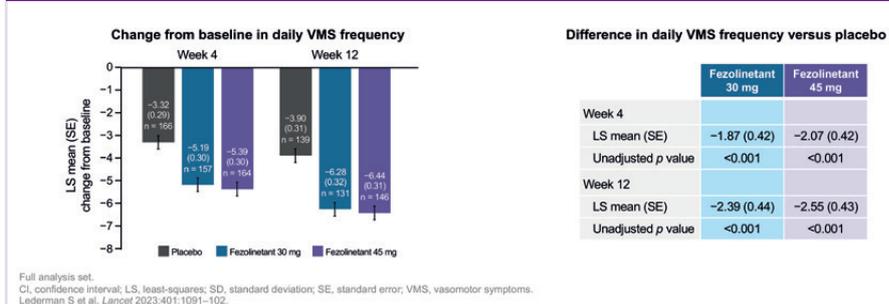
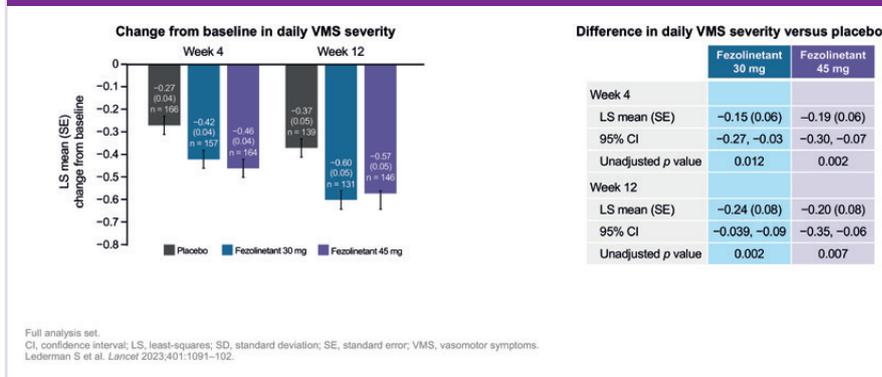


Figure 2: Réduction de la sévérité des symptômes vasomoteurs.



En conclusion, Veoza™, l'antagoniste oral du récepteur NK3R, constitue une option thérapeutique non hormonale efficace pour les troubles vasomoteurs liés à la ménopause. Ce traitement cible directement le centre de thermorégulation situé dans l'hypothalamus. Les études cliniques de phase III ont montré que Veoza™ permet d'obtenir une réduction cliniquement significative de la fréquence et de la sévérité des symptômes modérés à sévères (12-13).

Cette diminution est observée déjà dès la 1^{ère} semaine et est maintenue pendant 52 semaines. Les femmes traitées par Veoza™ ont également signalé des améliorations des troubles du sommeil et de la qualité de vie ainsi que de la productivité au travail (14).

Il s'agit donc d'un traitement non hormonal innovant qui permet de soulager la vie des femmes présentant des symptômes vasomoteurs modérés à sévères dus à la ménopause.

* Un neurone KNDY, aussi connu sous le nom de neurone à kisspeptine/neurokinine B/dynorphine (KNDY).

** Le récepteur NK3 (récepteur à la neurokinine 3) est une protéine située à la surface des cellules, qui répond spécifiquement à la liaison de la neurokinine B (NKB).

*** Note: La dose de 90mg de fezolinetant deux fois par jour n'est pas enregistrée en Europe. La dose enregistrée est de 45mg de fezolinetant une fois par jour (15).

Références

1. Avis NE et al. JAMA Intern Med. 2015 Apr;175(4):531-9.
2. Freeman EW et al. Menopause 2014;21:924-932.
3. Whiteley J et al. Menopause 2013;20:518-524.
4. Depypere H et al. Expert Opin Investig Drugs 2021;30(7):681-94.
5. Padilla SL et al. Cell Rep 2018;24(2):271-7.
6. Dacks PA et al. Endocrinology 2011;152(12):4894-905.
7. Jayasena CN et al. Sci Rep 2015;5:8466.
8. Krajewski-Hall SJ et al. Temperature (Austin) 2017;5(1):56-69.
9. Ruka KA et al. Endocrinology 2016;157(2):752-63.
10. Mittelman-Smith MA et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109(48):19846-51.
11. Depypere H et al. J Clin Endocrinol Metab 2019;104(12):5893-905.
12. Lederman S et al. Lancet 2023;401(10382):1091-02.
13. Johnson KA et al. J Clin Endocrinol Metab 2023;108(8):1981-97.
14. Cano A et al. BJOG. 2024 (in press); doi: 10.1111/1471-0528.17773.
15. VEOZA™ (fezolinetant), RCP - résumé des caractéristiques produit, Astellas.



En savoir plus
sur VEOZA™?

Scanner le code QR



FIGHT *the* FIRE

Un nouveau traitement non hormonal contre les SVM^{1*}

(bouffées de chaleur et sueurs nocturnes)



Astellas Pharma B.V., Medialaan 50 1800 Vilvoorde

SVM*= symptômes vasomoteurs



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. VEOZA™ est soumis à une prescription médicale. Le RCP complet et prix peuvent être consultés via www.astellas.com/be/fr/products

E.R.: V. Vanderroost Pharm. D., Astellas Pharma B.V. Medialaan 50, 1800 Vilvoorde, België

MAT-BE-VEO-2024-00022 May 2024

ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Veoza 45 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each film-coated tablet contains 45 mg of fezolinetant. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet (tablet), Round, light red tablets (approximately 7 mm diameter x 3 mm thickness), debossed with the company logo and '645' on the same side. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1 Therapeutic indications** Veoza is indicated for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause (see section 5.1). **4.2 Posology and method of administration** **Posology** The recommended dose is 45 mg once daily. Benefit of long-term treatment should be periodically assessed since the duration of VMS can vary by individual. **Missed dose** If a dose of Veoza is missed or not taken at the usual time, the missed dose should be taken as soon as possible, unless there is less than 12 hours before the next scheduled dose. Individuals should return to the regular schedule the following day. **Elderly** Fezolinetant has not been studied for safety and efficacy in women initiating Veoza treatment over 65 years of age. No dose recommendation can be made for this population. **Hepatic impairment** No dose modification is recommended for individuals with Child-Pugh Class A (mild) chronic hepatic impairment (see section 5.2). Veoza is not recommended for use in individuals with Child-Pugh Class B (moderate) or C (severe) chronic hepatic impairment. Fezolinetant has not been studied in individuals with Child-Pugh Class C (severe) chronic hepatic impairment (see section 5.2). **Renal impairment** No dose modification is recommended for individuals with mild (eGFR 60 to less than 90 ml/min/1.73 m²) or moderate (eGFR 30 to less than 60 ml/min/1.73 m²) renal impairment (see section 5.2). Veoza is not recommended for use in individuals with severe (eGFR less than 30 ml/min/1.73 m²) renal impairment. Fezolinetant has not been studied in individuals with end-stage renal disease (eGFR less than 15 ml/min/1.73 m²) and is not recommended for use in this population (see section 5.2). **Paediatric population** There is no relevant use of Veoza in the paediatric population for the indication of moderate to severe VMS associated with menopause.

Method of administration Veoza should be administered orally once daily at about the same time each day with or without food and taken with liquids. Tablets are to be swallowed whole and not broken, crushed, or chewed due to the absence of clinical data under these conditions. **4.3 Contraindications** - Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. - Concomitant use of moderate or strong CYP1A2 inhibitors (see section 4.5). - Known or suspected pregnancy (see section 4.6). **4.4 Special warnings and precautions for use** **Medical examination/consultation** Prior to the initiation or reinstitution of Veoza, a careful diagnosis should be made, and complete medical history (including family history) must be taken. During treatment, periodic check-ups must be carried out according to standard clinical practice. **Liver disease** Veoza is not recommended for use in individuals with Child-Pugh Class B (moderate) or C (severe) chronic hepatic impairment. Women with active liver disease or Child-Pugh Class B (moderate) or C (severe) chronic hepatic impairment have not been included in the clinical efficacy and safety studies with fezolinetant (see section 4.2) and this information cannot be reliably extrapolated. The pharmacokinetics of fezolinetant has been studied in women with Child-Pugh Class A (mild) and B (moderate) chronic hepatic impairment (see section 5.2). Monitoring of liver function in women with known or suspected hepatic disorder is advised during treatment. **ALT and AST elevations** Elevations in serum alanine aminotransferase (ALT) levels at least 3 times the upper limit of normal (ULN) occurred in 2.1% of women receiving fezolinetant compared to 0.8% of women receiving placebo. Elevations in serum aspartate aminotransferase (AST) levels at least 3 times the ULN occurred in 1.0% of women receiving fezolinetant compared to 0.4% of women receiving placebo (see section 4.8). ALT and/or AST elevations were not accompanied by an increase in bilirubin (greater than two times the ULN, i.e., there were no cases of Hy's law) with fezolinetant. Women with ALT or AST elevations were generally asymptomatic. Transaminase levels returned to pre-treatment levels (or close to these) without sequelae with dose continuation, and upon dose interruption, or discontinuation. Acute liver test abnormalities may necessitate the discontinuation of Veoza use until the liver tests return to normal. **Known or previous breast cancer or oestrogen-dependent malignancies** Women undergoing oncologic treatment (e.g., chemotherapy, radiation therapy, anti-hormone therapy) for breast cancer or other oestrogen-dependent malignancies have not been included in the clinical studies. Therefore, Veoza is not recommended for use in this population as the safety and efficacy are unknown. Women with previous breast cancer or other oestrogen-dependent malignancies and no longer on any oncologic treatment have not been included in the clinical studies. A decision to treat these women with Veoza should be based on a benefit-risk consideration for the individual. **Concomitant use of hormone replacement therapy with oestrogens (local vaginal preparations excluded)** Concomitant use of fezolinetant and hormone replacement therapy with oestrogens has not been studied, and therefore concomitant use is not recommended.

Seizures or other convulsive disorders Fezolinetant has not been studied in women with a history of seizures or other convulsive disorders. There were no cases of seizures or convulsive disorders during clinical studies. A decision to treat these women with Veoza should be based on a benefit-risk consideration for the individual. **4.8 Undesirable effects** **Summary of the safety profile** The most frequent adverse reactions with fezolinetant 45 mg were diarrhoea (3.2%) and insomnia (3.0%). There were no serious adverse reactions reported at an incidence greater than 1% across the total study population. On fezolinetant 45 mg, four serious adverse reactions were reported. The most serious adverse reaction was an event of endometrial adenocarcinoma (0.1%). The most frequent adverse reactions leading to dose discontinuation with fezolinetant 45 mg were alanine aminotransferase (ALT) increased (0.3%) and insomnia (0.2%). **Tabulated list of adverse reactions** The safety of fezolinetant has been studied in 2203 women with VMS associated with menopause receiving fezolinetant once daily in phase 3 clinical studies. Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category in each system organ class. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100); rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000); very rare (< 1/10 000); and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1. Adverse reactions for fezolinetant 45 mg

MedDRA system organ class (SOC)	Frequency category	Adverse reaction
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
Gastrointestinal disorders	Common	Diarrhoea, Abdominal pain
Investigations	Common	Alanine aminotransferase (ALT) increased, Aspartate aminotransferase (AST) increased

Reporting of suspected adverse reactions Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **België/Belgique** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten / Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.fagg.be / www.afmps.be **Afdeling/Vigilantie / Division Vigilancia** Website / Site internet: www.eenbijwerkingmelden.be/ adr@fagg-afmps.be **Nederland** Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl **Luxembourg/Luxemburg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES** Pharmacotherapeutic group: Other gynaecologicals, other gynaecologicals, ATC code: G02CX06. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/23/1771/001 EU/1/23/1771/002 EU/1/23/1771/003 EU/1/23/1771/004 **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 04/2024 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. Delivery Status: subject to medical prescription. Astellas Pharma B.V., NL: Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands BE/LU: Medialaan 50, 1800 Vilvoorde, Belgium



MAT-BE-VEO-2024-00018 May 2024

Grossesse et 1.000 premiers jours: alimentaire, mon cher Watson!

Pierre Dewaele

La grossesse et les 1.000 premiers jours de vie sont des moments essentiels pour la santé des mamans et des nourrissons, puis des enfants. Sans être exhaustif, nous mettons en exergue quelques vitamines et nutriments auxquels on ne pense pas assez...

Comme on le sait, l'alimentation maternelle est extrêmement importante. Il s'agit de l'un des facteurs modifiables qui influencent non seulement la grossesse, mais aussi le fœtus et l'enfant à long terme. C'est ce que l'on appelle la programmation nutritionnelle.

Ainsi, les modifications épigénétiques, c'est-à-dire la façon dont peuvent être exprimés nos gènes, sont influencées par les macro- et micronutriments favorisant la stabilité de l'ADN, et cela concerne aussi bien le placenta que le fœtus lui-même (1). Le surplus de calories nécessaires pour mener à bien une grossesse ne dépasse pas 10 à 15% par jour par rapport aux besoins nutritionnels quotidiens. En revanche, pour les micronutriments, c'est bien plus. La femme enceinte doit donc prendre une proportion importante de ces micronutriments pour satisfaire à ses besoins et à ceux de son bébé.

SÉPARER LE BON GRAIN DE L'IVRAIE

Quoique l'alimentation de la femme enceinte soit soumise à beaucoup d'allégations, elle est finalement assez mal connue. Bien entendu, l'arrêt de la consommation d'alcool ainsi que du tabagisme est une évidence, tout comme la supplémentation en folates, si possible déjà avant la conception de l'enfant. Pour le reste, il s'agit souvent d'une bouteille à encre où les conseils, bons ou pas, trouvés sur le Web, font florès.

Moins connue que les folates, la choline présente cependant un intérêt de plus en plus



important aux yeux des obstétriciens et des pédiatres. En effet, si les folates sont capables de réduire l'homocystéinémie dans le sang de la future maman, la choline peut également remplir ce rôle, empêchant ainsi la formation de méthionine, qui a un rôle de méthylation de l'ADN (2).

Moins connue que les folates, la choline présente cependant un intérêt de plus en plus important aux yeux des obstétriciens et des pédiatres.

FOLATES ET CHOLINE

Une carence en folates ou en choline peut induire une accumulation d'homocystéine,

ce qui est particulièrement délétère, avec des modifications de l'ADN et la production de radicaux libres. Une concentration élevée en homocystéine conduit à des malformations congénitales tout au long de la grossesse, et favorise les fausses couches à répétition et le décollement du placenta, ce qui est connu de longue date. Plus récemment, des groupes de recherche néerlandais ont montré que ces troubles apparaissent très tôt durant la grossesse, induisant des retards de croissance importants, mais qu'ils sont aussi liés au diabète gestationnel, à l'hypertension et à un risque plus élevé de pré-éclampsie.

La choline est produite naturellement dans le foie grâce à l'acide folique et à la vitamine B12. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) recommande aux femmes enceintes de consommer quotidiennement 480mg de choline, soit 80mg de plus que les femmes qui ne sont pas

enceintes (3). Pour les femmes allaitantes, les besoins sont encore supérieurs, avec une consommation recommandée de 520mg par jour. Rappelons que le bébé est incapable de produire de la choline durant ses premiers jours de vie. Toutefois, il est difficile d'atteindre ces niveaux uniquement par l'alimentation, sauf si les femmes augmentent substantiellement leur consommation d'aliments riches en choline comme les œufs, le poisson et la viande durant leur grossesse et la période d'allaitement (4).

La choline joue un rôle essentiel dans divers aspects de la croissance et du développement fœtal. Par exemple, la phosphatidylcholine, qui est dérivée de la choline, constitue un élément principal des membranes cellulaires. De grandes quantités de choline sont nécessaires durant la grossesse pour faciliter la division cellulaire et la synthèse de nouvelles cellules et d'organes, tels que le placenta et les tissus fœtaux. Elle est également cruciale pour la production d'acétylcholine, un neurotransmetteur principalement actif dans le cerveau et le placenta (5).

LE MAGNÉSIUM, CET INCONNU

Un autre inconnu qui mériterait de sortir de l'ombre est le magnésium. Si tout le monde est convaincu par l'intérêt d'une supplémentation en calcium, son cousin sur le tableau de Mendeleïev n'est pas moins important durant la grossesse, l'allaitement et durant toute la vie.

Le magnésium est impliqué comme cofacteur dans de nombreuses réactions biochimiques, notamment celles liées au fonctionnement des mitochondries et à la production d'énergie dans les cellules. De plus, il joue un rôle dans le mécanisme de relâchement des contractions musculaires. Une carence en magnésium peut conduire à des troubles spastiques: apparition de clonies musculaires, crampes, tensions musculaires, reflux acide, courbatures, etc. (6). Cependant le symptôme le plus fréquemment cité concerne certainement la fatigue, qui ne peut être expliquée ni par le mode de vie ni par

des troubles du sommeil. Cette fatigue peut apparaître très tôt.

La prévention et le traitement consistent en une supplémentation en magnésium. Globalement, les experts estiment que 75% des femmes enceintes devraient être supplémentées en magnésium. L'apport quotidien recommandé par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) se situe entre 300 et 400mg par jour pour les femmes enceintes ou allaitantes (7). Bien que le magnésium soit presque omniprésent dans une alimentation équilibrée, les apports quotidiens sont souvent insuffisants pour couvrir les besoins journaliers, d'où la nécessité de recourir à une supplémentation. Il est donc essentiel de bien vérifier la composition des suppléments alimentaires. Le risque de surdosage est faible, car il faudrait dépasser 2.500mg/j, et le CSS limite la supplémentation maximale à 800mg/j, soit 3 fois moins.

INDISPENSABLE VITAMINE D

Enfin, la vitamine D est également souvent négligée durant la grossesse. Pourtant, une analyse Cochrane explique que *«il existe certaines données indiquant que la supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque de pré-éclampsie et augmenter la taille et le périmètre crânien à la naissance, mais d'autres essais randomisés rigoureux sont nécessaires pour confirmer ces effets»* (8). Il est recommandé de commencer la supplémentation en vitamine D pendant ou avant la grossesse et de la poursuivre pendant l'enfance, l'adolescence et même à l'âge adulte. En effet, le lait maternel contient seulement 3UI de vitamine D par 100ml, ce qui est insuffisant pour répondre aux besoins du nourrisson. Bien que le lait artificiel soit souvent enrichi en vitamine D, il est toujours nécessaire de supplémenter les enfants. Il est aussi crucial de ne pas négliger la supplémentation en calcium, car les futures mères présentent souvent une carence en cet oligo-élément, ce qui peut affecter le bébé par la suite. La vitamine D est essentielle pour la fixation du calcium et du phosphore, contribuant ainsi à la santé des tissus minéralisés tels que les os et les dents. Par conséquent, il est nécessaire de supplémenter tous les bébés, qu'ils soient allaités ou nourris au lait artificiel, dès les premiers jours de

vie et cela pendant toute l'année pendant 3 à 4 ans (9). Après cet âge, la supplémentation peut être limitée aux mois d'hiver. Les risques d'hypervitaminose existent, mais seulement pour des personnes utilisant des produits très fortement dosés. Les recommandations actuelles proposent une supplémentation de 400 à 800UI par jour (10). Cependant, comme certains complexes vitaminés en contiennent, il est important de vérifier le dosage et de ne pas multiplier les sources.

Il est nécessaire de supplémenter tous les bébés en vitamine D, qu'ils soient allaités ou nourris au lait artificiel, dès les premiers jours de vie et cela pendant toute l'année pendant 3 à 4 ans.

À retenir

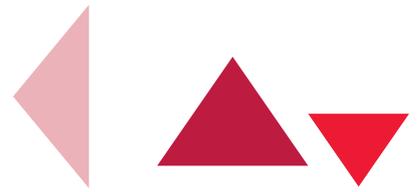
La supplémentation en nutriments est souvent essentielle pour la future maman et pour son enfant avant comme après la naissance.

Il convient d'adapter les conseils à chaque situation, ce qui peut être réalisé lors de toute consultation!

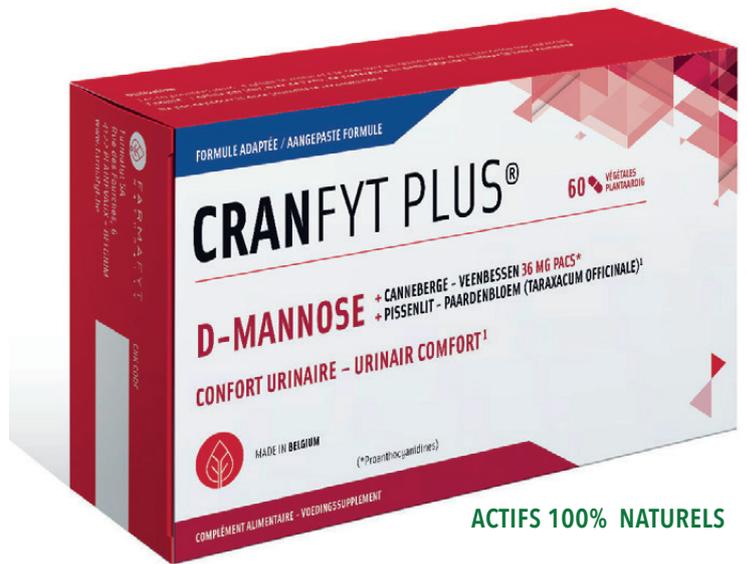
Références

- Cetin I, Mandò C, Calabrese S. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(3):310-9.
- Fernández-Roig S, Cavallé-Busquets P, Fernandez-Ballart JD, et al. Low folate status enhances pregnancy changes in plasma betaine and dimethylglycine concentrations and the association between betaine and homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2013;97(6):1252-9.
- Dietary Reference Values for choline <https://www.efsa.europa.eu/ft/efsajournal/pub/4484>
- Zeisel SH. Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. *Int J Womens Health* 2013;5:193-9.
- Obeid R, Derbyshire E, Schön C. Association between maternal choline, fetal brain development, and child neurocognition: systematic review and meta-analysis of human studies. *Adv Nutr* 2022;13(6):2445-2457.
- Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, et al. The role of magnesium in pregnancy and in fetal programming of adult diseases. *Biol Trace Elem Res* 2021;199(10):3647-57.
- Dietary guidelines for the Belgian adult population <https://www.health.belgium.be/en/report-9285-dietary-recommendations-belgium-2016>
- Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy *Cochrane Review* 2019 https://www.cochrane.org/CD013446/PREG_regimens-vitamin-d-supplementation-women-during-pregnancy
- Lautatzis ME, Keya FK, Al Mahmud A, et al. Maternal vitamin D supplementation and infantile rickets: secondary analysis of a randomized trial. *Pediatrics* 2024 May 10:e2023063263.
- Recommandations nutritionnelles pour la Belgique - Partim I : vitamines et oligo-éléments (juin 2015) (CSS 9164 et 9174) https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9164_9174_avis_recommandations_nutritionnelles.pdf

CRANFYT PLUS®



Confort urinaire*



ACTIFS 100% NATURELS

Combinaison unique de :

D-MANNOSE 500 mg + CANNEBERGE 36 mg PAC's
+ extrait de PISSENLIT* (soutient le confort urinaire)



60 gélules, 1 gélule/jour

Prix public 28,50 € CNK 4324-380 PL/AS 1056/7

Informations et échantillons : cecile@farmafyt.be

60 gélules
végétales

Actifs naturels hautement
concentrés sans effets indésirables.



FARMAFYT
NATURALLY

Exclusivement en pharmacie et pharmacie en ligne, **sans prescription.**

Farmafyt sa/nv Rue des Fourches, 6 B-4122 Plainevaux BELGIUM

Farmafyt est un laboratoire 100% belge, spécialisé depuis 2006 dans le bien-être urogénital.

Nos compléments nutritionnels sont issus d'une collaboration étroite avec les professionnels de la santé urogénitale. Nous développons et fabriquons exclusivement en Belgique dans le respect des plus strictes normes de sécurité et traçabilité.

Un complément alimentaire ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain

Information destinée aux professionnels de santé.

www.farmafyt.com

La prise en charge de l'endomètre fin en médecine reproductive

Florence Vandierendonck, Dominic Stoop
Médecine reproductive, UZ Gent

L'épaisseur de l'endomètre est l'un des critères les plus étudiés et les plus utilisés dans le domaine de la fertilité, en tant que paramètre de la réceptivité endométriale. Bien que la valeur prédictive pure de l'épaisseur de l'endomètre sur les chances de grossesse clinique soit limitée, il semble qu'un endomètre fin ait un impact négatif clair sur les chances de grossesse, et ce, que l'on transfère des embryons frais ou congelés. Cependant, la prise en charge et les options thérapeutiques restent un défi pour les médecins et les patientes dans le cadre d'une assistance médicale à la procréation. C'est surtout chez les patientes présentant de manière répétitive un endomètre fin, résistant à l'hormonothérapie, que l'on peut s'interroger sur de nouvelles options thérapeutiques avec des facteurs vasculaires ou des facteurs de croissance. Cet article se concentre sur la prise en charge de l'endomètre fin dans le cadre d'une fécondation *in vitro* ou d'une injection intracytoplasmique de spermatozoïde.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 30 ans atteinte du syndrome de Turner (45 X0) a été adressée au centre de Médecine reproductive par l'équipe Turner et l'endocrinologue en raison d'un désir d'enfant. Le diagnostic du syndrome de Turner a été posé à l'âge de 6 ans, en raison d'un retard de croissance, après quoi un traitement à base d'hormone de croissance a été instauré. À l'âge de 12 ans, la puberté a été induite au moyen d'estrogènes et, à l'âge de 14 ans, on a ajouté un progestatif, suite à quoi la patiente est passée à une minipilule.

La patiente et son partenaire se sont inscrits sur la liste d'attente pour un don d'ovules anonyme et, pendant la période d'attente, un cycle d'essai a été entamé dans l'espoir d'obtenir une croissance endométriale adéquate.

Chez cette patiente, l'échographie initiale montrait un utérus plutôt petit, d'une longueur totale de 6,6cm pour un diamètre antéro-postérieur de 2,8cm, et une épaisseur en-

dométriale de 2,3mm. Lors du premier cycle d'essai, la patiente a pris 2mg d'estradiol par voie orale 3 fois par jour. Après 16 jours, on a observé un endomètre de 5,4mm avec un aspect trifolié (*triple line*) débutant. Au jour 20, l'aspect de l'endomètre était inchangé. Deux autres cycles d'essai ont suivi, respectivement avec 8mg (6mg par voie orale et 2mg par voie vaginale) et 12mg d'estradiol (8mg par voie orale et 4mg par voie vaginale). L'épaisseur maximale de l'endomètre a alors atteint 6mm et il avait un aspect variable, allant d'un triple feuillet à un aspect dense, avec une lame de liquide intracavitaire (**Figure 1**).

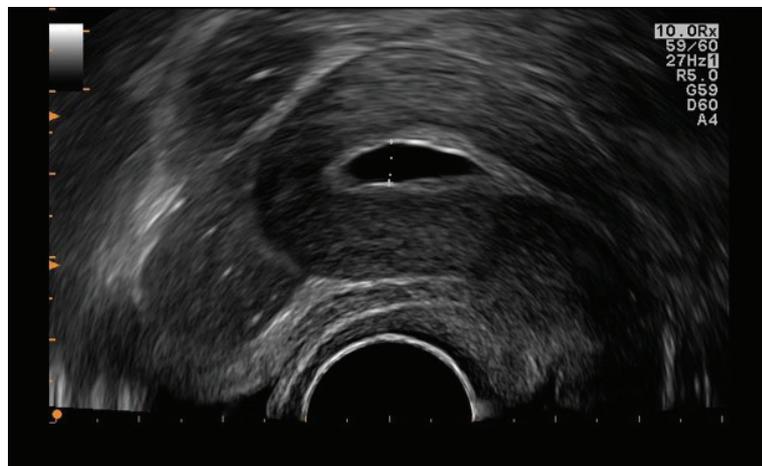
En raison du long délai d'attente, le couple a également décidé d'entamer un processus de don d'ovules en Espagne. En tout, 2 embryons du 5^e jour ont été transférés, l'un à une épaisseur endométriale de 6,6mm et l'autre à une épaisseur endométriale de 7,0mm. Les deux tentatives ont échoué.

À leur retour, une nouvelle tentative a été réalisée avec une combinaison d'administration orale (12mg), vaginale (2mg) et

transcutanée (150µg tous les 3 jours) d'estradiol. Après 21 jours, un endomètre trifolié de 7mm a été visualisé, après quoi on a procédé au transfert d'un embryon du 5^e jour frais (5,1AB selon le système de notation Gardner). Une grossesse biochimique a ensuite été confirmée. Au cours des 2 années suivantes, le même schéma thérapeutique a été conservé et, en tout, 5 autres embryons du 5^e jour ont été transférés, sans aboutir à une grossesse. L'épaisseur de l'endomètre a varié de 7,8 à 8,6mm après 15 à 20 jours d'administration d'estradiol. Finalement, un 11^e cryotransfert de blastocyste à une épaisseur endométriale de 8mm après 11 jours d'administration d'estradiol conduira à la première grossesse évolutive et à un accouchement par césarienne à 38+5 semaines en raison d'une présentation par le siège (**Figure 2**). Deux ans plus tard, en raison d'un nouveau désir d'enfant, on a pratiqué une hystérocopie diagnostique qui s'est avérée sans particularités, hormis une cavité plutôt petite. Après une administration de 6mg d'estradiol par voie orale et de 150µg

Figure 1:

Coupe sagittale de l'utérus après 20 jours de prise d'estradiol, montrant une lame de liquide intracavitaire et une croissance endométriale limitée.



Dans les cycles de fécondation *in vitro* (FIV) «frais», la mesure est effectuée le jour de l'induction de l'ovulation, et l'incidence d'un endomètre fin fluctue entre 1 et 8,5% dans les grandes études de cohorte rétrospectives (1-4). La variation entre les différentes études peut probablement s'expliquer en partie par la technique de mesure échographique et par le fait que la plupart des études n'ont inclus que les cycles au cours desquels un transfert d'embryon avait effectivement eu lieu. De ce fait, l'incidence réelle d'un endomètre fin est probablement plus élevée. L'incidence d'un endomètre fin dans les cycles avec transfert d'embryons congelés avoisine 3,9% (5).

Il n'y a pas de consensus sur la définition d'un endomètre fin persistant ou récurrent lors de différents cycles de FIV ou de cryotransfert, qu'ils soient successifs ou non. Il n'y a pas non plus d'études décrivant son incidence.

en patches tous les 3 jours, on a observé, au bout de 15 jours, une épaisseur endométriale de 7mm, avec un aspect en triple feuillet. À nouveau, le cryotransfert d'un blastocyste aboutira ici à une grossesse évolutive et à une naissance à terme.

DÉFINITION ET INCIDENCE DE L'ENDOMÈTRE FIN

De manière générale, la valeur limite pour un endomètre fin est définie comme une épaisseur inférieure à 7mm.

MESURE DE L'ENDOMÈTRE EN MÉDECINE REPRODUCTIVE

L'épaisseur endométriale est corrélée à la réceptivité de l'endomètre à l'embryon,

Méthodologie

Pour préparer cette revue de la littérature, nous avons effectué une recherche systématique sur PubMed en mai 2023, portant sur les études cliniques, les méta-analyses, les essais contrôlés randomisés (ECR), les revues et les revues systématiques. Par ailleurs, nous avons utilisé les filtres «humain» et «féminin», et nous avons également recherché des articles en anglais et en néerlandais. Dans un premier temps, nous avons essayé d'utiliser les termes de recherche *thin AND endometrium AND infertility*, puis nous avons mené une recherche plus large en utilisant uniquement *thin AND endometrium*. Des listes de références et de citations ont également été utilisées, mais tous les articles figurant dans ces listes avaient également été trouvés grâce à la recherche initiale sur PubMed. La sélection a tout d'abord été effectuée sur la base du titre, puis du résumé et enfin de la lecture du texte intégral. En fin de compte, 27 articles ont été retenus (Figure 3).

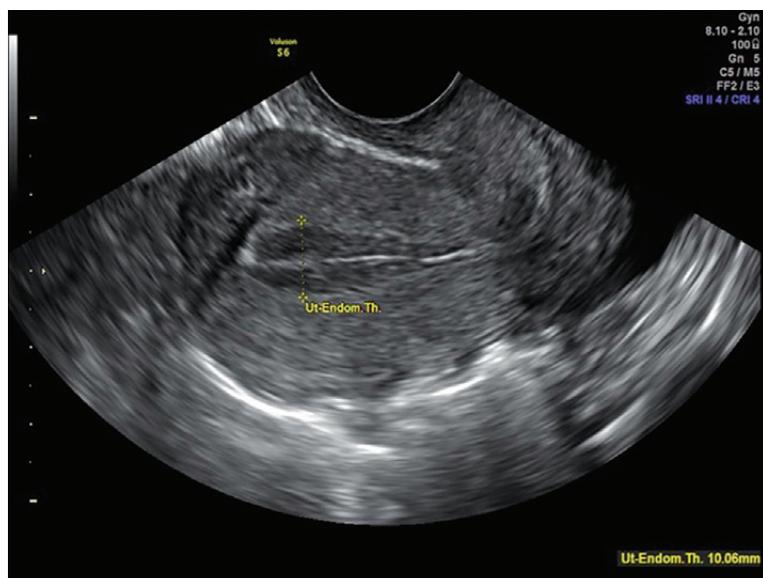
Figure 2:

Image de l'endomètre en triple feuillet après 11 jours d'administration maximale d'estradiol, préalablement au transfert de l'embryon lors de la première grossesse évolutive.



Figure 3:

Organigramme de la sélection des articles pertinents.



tage par aspiration, une chirurgie intra-utérine telle que la résection d'un polype ou d'un myome et la réparation d'une anomalie mullérienne congénitale.

Outre l'étiologie chirurgicale, des facteurs hormonaux et vasculaires peuvent également jouer un rôle. L'estradiol joue un rôle crucial dans la croissance de l'endomètre. En cas de déficience structurelle comme en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope ou d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), la croissance endométriale sera insuffisante (7). La patiente atteinte du syndrome de Turner et d'une IOP concomitante évoquée ci-dessus présentait également un utérus typiquement petit et un endomètre fin.

Une vascularisation réduite de l'utérus peut également donner lieu à un endomètre fin. Des études menées chez des patientes ayant subi une radiothérapie abdominale montrent que les troubles de la vascularisation peuvent entraîner un endomètre atrophique, résistant au traitement hormonal de substitution (10).

Par ailleurs, on pense qu'il y existe une corrélation avec des affections inflammatoires

et elle constitue un facteur pronostique de grossesse (6). À cet égard, la mesure correcte de l'épaisseur endométriale se révèle cruciale. On donne la préférence à une mesure transvaginale dans le plan sagittal, vessie vide. Il faut mesurer la partie la plus épaisse de l'endomètre, le plus souvent à environ 1cm du fond utérin dans le plan sagittal. La mesure doit être effectuée à angle droit par rapport à l'axe longitudinal de l'endomètre et d'une interface endométriale à l'autre (Figure 4). S'il y a du liquide intracavitaire, il ne peut être pris en compte dans la mesure. Les études montrent que la variabilité inter-observateur est d'environ 1mm, tandis que la variabilité intra-observateur atteint 0,6-0,7mm (7, 8). Par conséquent, chez les patientes ayant un endomètre fin, il est indiqué de répéter la mesure.

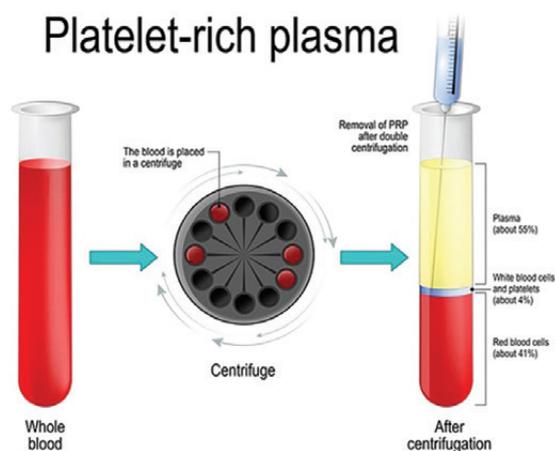
CAUSES D'UN ENDOMÈTRE FIN ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La cause la plus connue d'un endomètre fin récurrent est la formation de synéchies intra-utérines ou syndrome d'Asherman. En principe, tout traumatisme de l'endomètre

peut donner lieu à la formation d'une fibrose intra-utérine et d'adhérences de nature à perturber la croissance endométriale (9, 10). Dans le cadre de cette étiologie chirurgicale, les 3 causes les plus fréquentes sont le cure-

Figure 4:

Préparation du PRP. La partie centrale, bleue, du tube à essai représente la couche de PRP.



telles qu'une métrite post-partum ou un avortement septique. La relation entre une endométrite chronique et l'épaisseur endométriale n'est pas claire (7, 9).

La plupart des patientes qui suivent un parcours de procréation médicalement assistée subissent une hystérocopie dans le cadre de la mise au point diagnostique. Chez les patientes présentant un endomètre fin, il existe peu de preuves dans la littérature en faveur de la réalisation d'examen complémentaires tels que l'échographie SIS ou une hystérocopie diagnostique dans le cadre d'un protocole standard. Cependant, ceci peut s'avérer utile chez les patientes présentant des facteurs de risque de pathologie intra-utérine ou des adhérences et, si nécessaire, une réparation chirurgicale peut alors être effectuée dans le même temps ou dans un second temps.

APPROCHE HORMONALE

Adaptations de la posologie d'estradiol

Les estrogènes jouent un rôle capital dans la croissance de l'endomètre lors de la phase folliculaire du cycle menstruel. Ils assurent la prolifération endométriale en réduisant la tension en oxygène dans la couche fonctionnelle de l'endomètre, ce qui favorise à son tour l'implantation de l'embryon.

Classiquement, on commence aux jours 1 à 3 du cycle avec une dose orale élevée d'estradiol (E2) de 6-8mg par jour. Le fait de commencer par une dose plus faible qu'on augmentera progressivement pour imiter le cycle naturel n'a pas donné de meilleurs résultats (9). Par contre, on peut essayer d'administrer la dose d'estradiol sur une période plus longue ou d'augmenter la dose jusqu'à une dose maximale de 12mg par jour. Chen M-J et al. ont étudié l'utilisation prolongée d'estradiol (durée moyenne de 30 jours) chez des patientes présentant un endomètre fin dans un cycle avec cryotransfert, et ils ont pu montrer que les chiffres de grossesse étaient significativement plus élevés dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (38,5% vs 4,3%; $p = 0,016$) (11).

Outre l'utilisation prolongée ou l'augmentation de la dose, la voie d'administration peut également avoir une influence sur l'épaisseur de l'endomètre. L'administration orale est facile et bien tolérée, mais l'effet de premier passage hépatique est important. Cet effet peut être contourné par l'utilisation vaginale ou transcutanée de l'estradiol. L'administration vaginale induit des taux sériques d'E2 plus élevés et a un effet direct sur l'endomètre. Des études rétrospectives menées chez des patientes dont l'endomètre était fin au 13^e jour de l'administration orale d'estrogènes ont montré que l'ajout d'estradiol par voie vaginale entraînait un épaissement significatif de l'endomètre comparativement à une augmentation de la dose orale d'estrogènes. Cet effet ne s'est toutefois pas reflété dans les chiffres de grossesse (12).

Administration sous-cutanée d'hCG au cours de la phase folliculaire

La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est produite par le syncytiotrophoblaste dans le but principal de maintenir la production de progestérone par le corps jaune. L'idée d'utiliser l'amorçage (*priming*) à l'hCG comme traitement d'un endomètre fin est née de la découverte de récepteurs à l'hCG dans l'endomètre. En effet, l'hCG est également produite par les cellules épithéliales de l'endomètre au cours de la phase sécrétoire du cycle, et ceci joue donc un rôle majeur dans la réceptivité endométriale. Une première étude menée en 2009 chez des receveuses d'ovocytes a toutefois été interrompue prématurément en raison de l'impact négatif du *priming* à l'hCG sur l'endomètre. Dans cette étude, une dose élevée de 750UI d'hCG avait été administrée tous les 3 jours à des patientes ayant une épaisseur endométriale normale en cycle artificiel. Les premiers résultats ont montré un endomètre plus fin et des chances de grossesse plus faibles dans le groupe hCG (13). En 2013, on a de nouveau essayé d'utiliser le *priming* à l'hCG, mais cette fois dans un groupe sélectionné de patientes présentant un endomètre fin réfractaire. Au jour 8 de l'administration d'estradiol, on a administré 150UI d'hCG par voie sous-cutanée pendant 7 jours, cette fois avec des résultats favorables, à savoir une augmentation significative de l'épaisseur endométriale: 52,9% des patientes

ont connu une augmentation de > 10% de l'épaisseur de l'endomètre et 17% ont obtenu un endomètre > 7mm. Dans le groupe intervention, 9 patientes sur 17 sont tombées enceintes après le transfert d'embryons, et 41% ont finalement donné naissance à un enfant en vie. Ces premiers résultats suggèrent un effet dose-dépendant du *priming* à l'hCG sur l'endomètre (9). Jusqu'à présent, on ne dispose pas d'autres études contrôlées randomisées sur une large population de patientes.

APPROCHE VASCULAIRE

Aspirine

L'aspirine influencerait la vascularisation endométriale, et ceci pourrait donc stimuler l'épaisseur de l'endomètre. Cette hypothèse a déjà été étudiée en 1997 par Weckstein et al. dans une population de 28 receveuses d'ovocytes ayant un endomètre dont l'épaisseur était < 8mm (14). Il s'agissait d'une petite étude prospective randomisée. Le groupe intervention a montré un taux d'implantation et de grossesse plus élevé, mais il n'y avait pas de différences significatives sur le plan de l'épaisseur de l'endomètre ou du nombre de naissances vivantes. Une étude Cochrane réalisée en 2010 n'a pas non plus montré d'effet d'une faible dose d'aspirine sur l'épaisseur de l'endomètre ou les chiffres de grossesse (15). Ainsi, bien que l'aspirine soit fréquemment utilisée de manière empirique, il n'existe à ce jour aucune preuve de son efficacité.

Sildénafil

Le citrate de sildénafil est un inhibiteur sélectif de la phosphodiésterase qui provoque une vasodilatation médiée par le NO. Un premier rapport de cas en 2000 a montré une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre et du flux endométrial après l'utilisation de 25mg de sildénafil par voie vaginale 4x par jour pendant la phase folliculaire chez 4 patientes ayant un endomètre fin récurrent (16). Par la suite, 3 ECR ont été menés, mais seule une étude a montré des effets bénéfiques sur l'endomètre. Dans ces études, 80 patientes ayant un antécédent d'endomètre fin ont été randomisées en deux groupes. Le groupe intervention a reçu 50mg/jour de sildénafil par voie orale à partir du début de l'admi-

nistration d'estradiol en cycle artificiel avec cryotransfert. Le sildénafil a ensuite été arrêté 2 à 3 jours avant le transfert d'embryons. L'épaisseur de l'endomètre était significativement plus élevée dans le groupe intervention (9,8mm vs 8mm) que dans le groupe témoin. Cependant, il n'y avait pas de différences significatives sur le plan du nombre de grossesses (17).

Vitamine E et pentoxifylline

La pentoxifylline a un effet vasodilatateur et diminue la viscosité du sang. Elle est principalement utilisée en médecine vasculaire et pour la prévention de la fibrose induite par la radiothérapie. La vitamine E renforce l'action de la pentoxifylline et joue le rôle d'un antioxydant. Il n'existe que de petites études de cohorte rétrospectives. Acharya et al. ont inclus 20 patientes présentant un endomètre fin réfractaire (6mm) dans une étude rétrospective et ont conclu à une augmentation nette de l'épaisseur de l'endomètre chez 73,7% d'entre elles après l'utilisation quotidienne de 800mg de pentoxifylline et de 100UI de vitamine E pendant 8 mois en moyenne (18).

PERFUSION INTRA-UTÉRINE DE FACTEURS DE CROISSANCE

Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

Le G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) est produit par l'organisme en tant que facteur de croissance des neutrophiles de la moelle osseuse, mais il est également produit par l'endothélium vasculaire et favorise la décidualisation des cellules stromales de l'endomètre. Des facteurs artificiels de stimulation des colonies, tels que le filgrastim, ont été développés pour traiter la myélosuppression dans le contexte oncologique. En 2011, la perfusion intra-utérine de G-CSF a été utilisée pour la première fois chez 4 receveuses d'ovocytes présentant un endomètre fin persistant. Après le traitement, toutes les patientes avaient une épaisseur endométriale > 7,3mm et ont obtenu une grossesse évolutive (19). Ce succès initial a conduit à mettre sur pied quelques études prospectives plus importantes avec une administration de 30UI

de G-CSF 6-12h avant le *priming* à l'hCG. Si cette stratégie a montré un effet bénéfique sur l'endomètre, on n'a noté aucune différence sur le plan des chiffres de grossesse (5, 9). Une étude plus vaste portant sur 68 patientes devant subir un transfert d'embryons congelés et présentant un endomètre fin après un traitement par estradiol n'a pas montré de différences significatives au niveau de l'épaisseur de l'endomètre après le traitement par G-CSF, mais les chiffres de grossesse étaient toutefois plus élevés (32% vs 12% dans le groupe témoin) (20). Le groupe pionnier a finalement publié un ECR en double aveugle en 2014, mais n'a pas pu montrer de différences significatives entre les deux groupes en termes d'augmentation de l'épaisseur endométriale ou du nombre de grossesses. L'inconvénient majeur de cette étude est qu'elle a inclus toutes les patientes, quelle que soit l'épaisseur de leur endomètre (9, 21).

Plasma riche en plaquettes

Le plasma riche en plaquettes (PRP) autologue est obtenu par centrifugation d'un échantillon de sang veineux périphérique, après quoi les globules rouges sont extraits du centrifugat. Il en résulte une concentration élevée de plaquettes dans le centrifugat restant (Figure 4). On peut alors y ajouter un agoniste plaquettaire pour activer les plaquettes et déclencher la cascade de coagulation avec libération de diverses cytokines et de facteurs de croissance tels que le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β), etc. Le PRP joue ainsi un rôle dans l'angiogenèse, la migration, la prolifération et la différenciation cellulaires et la régénération des tissus. Ces dernières années, l'utilisation du PRP a déjà été appliquée avec succès, entre autres en orthopédie, en chirurgie plastique, en dermatologie et dans le cadre de la cicatrisation des plaies diabétiques (22).

En 2015, une première étude pilote observationnelle a été publiée, portant sur 5 patientes ayant un antécédent d'endomètre fin réfractaire. Il s'agissait d'un cycle avec cryotransfert, avec une administration d'estradiol à raison de 6mg/jour, dose qui a été augmentée progressivement jusqu'à 12mg/

jour. Toutes ces patientes avaient un endomètre < 7mm. Une hystérocopie diagnostique n'avait pas révélé de pathologies endométriales. Le PRP a été introduit dans l'utérus à l'aide d'un cathéter Tomcat, et l'endomètre a été remesuré 72 heures plus tard. Deux des 5 patientes ont subi une deuxième perfusion, suite à laquelle elles présentaient toutes un endomètre > 7mm, de sorte que l'on a commencé l'administration de progestérone. Toutes les patientes sont tombées enceintes après le transfert d'embryons, aboutissant à 4 naissances vivantes et une fausse couche (22, 23). Après une deuxième petite étude de cohorte, une étude plus importante a été mise sur pied en 2018, avec l'inclusion de 68 patientes dans une étude de cohorte prospective. Après l'administration de PRP, toutes présentaient un endomètre plus épais et des chiffres de grossesse prometteurs.

Eftekhar et al. ont été les premiers à mettre sur pied un ECR incluant 66 patientes ayant un antécédent d'endomètre fin, après une administration standard d'estradiol. On a mesuré l'endomètre au jour 13, et les patientes ayant un endomètre < 7mm ont été réparties en deux groupes. Les deux groupes ont reçu une dose croissante d'estradiol (dose finale 10mg/jour) et le PRP a été injecté à l'aide d'un cathéter d'insémination. Au bout de 48 heures, une réévaluation échographique a été réalisée, éventuellement suivie d'une deuxième dose de PRP si l'endomètre restait < 7mm. Si l'endomètre était toujours < 7mm au 17^e jour, le transfert était annulé. Dans le groupe ayant reçu une perfusion de PRP, l'endomètre était significativement plus épais ($p = 0,001$) et le taux d'implantation était plus élevé (21% vs 9,3%; $p = 0,002$). Les chiffres de grossesse clinique étaient également plus élevés, mais sans signification statique (24). Un deuxième ECR a été réalisé en double aveugle, et les 60 patientes présentant un endomètre fin ont été randomisées vers le groupe PRP ou le groupe «procédure factice». Dans le groupe PRP, l'endomètre était significativement plus épais et les chiffres de grossesse clinique significativement plus élevés (25).

Le groupe pionnier a encore publié une autre étude de cohorte prospective plus vaste, avec des résultats similaires, mais

sans suivi de l'évolutivité des grossesses ou du nombre de naissances vivantes. Une récente étude de Frantz et al. a toutefois réalisé un suivi jusqu'à la naissance, avec un taux de naissances vivantes de 54%. Il s'agissait d'un petit groupe de 21 patientes (21). En mai 2022, on a publié une étude canadienne portant sur le PRP chez des patientes présentant des échecs d'implantation répétés et des patientes présentant un endomètre fin, ou une combinaison de ces deux paramètres. Les auteurs ont analysé rétrospectivement 133 cycles au cours desquels on a administré du PRP et ils ont comparé les résultats avec les cycles précédents dans la même population de patientes. Les résultats étaient favorables, avec des chiffres de grossesse clinique significativement plus élevés dans le groupe PRP (37,1% vs 20,2%) après le transfert d'un embryon PGT-A euploïde (26).

Une récente méta-analyse de mai 2023 a inclus 29 études portant sur 3.308 cas, pour évaluer l'effet du PRP sur l'échec de l'implantation (27). Outre une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre, la méta-analyse a montré un effet bénéfique sur l'implantation,

les taux de grossesse clinique et biochimique et le nombre de naissances vivantes. Cependant, la méta-analyse n'a inclus que 4 études portant sur des patientes présentant un endomètre fin réfractaire (307 cas au total), et la plupart des ECR étaient très hétérogènes dans leur conception. Ces facteurs influencent la qualité des preuves scientifiques actuelles concernant l'utilisation du PRP intra-utérin. Par conséquent, il faudrait un ECR de plus grande envergure avec un aveuglement correct, des critères d'inclusion bien définis et une technique de production du PRP claire pour pouvoir confirmer l'effet bénéfique du PRP sur l'endomètre fin.

CONCLUSIONS

Ce cas clinique montre comment un endomètre initialement fin peut voir son épaisseur augmenter jusqu'à > 7mm grâce à l'adaptation de la dose d'estradiol et de sa voie d'administration. Il a cependant fallu attendre le 11^e transfert d'embryons pour obtenir une grossesse évolutive, ce qui illustre également l'importance d'autres facteurs pronostiques

de l'implantation. Néanmoins, notamment en raison de son caractère peu invasif et de sa facilité d'utilisation, l'épaisseur endométriale reste l'un des paramètres pronostiques les plus utilisés dans les centres de fertilité. Étant donné le suivi échographique du cycle, la femme est également confrontée personnellement à l'épaisseur de son endomètre, ce qui s'avère souvent anxiogène.

Cependant, la littérature scientifique actuelle ne peut donner une réponse claire à la définition ou à la prise en charge d'un endomètre fin. Lorsque l'on observe à plusieurs reprises un endomètre fin, de moins de 7mm d'épaisseur, l'approche hormonale avec optimisation de la posologie de l'estradiol est bien établie. Outre l'utilisation prolongée de préparations à base d'estradiol, les formes d'administration vaginale doivent également être recommandées. Parmi les techniques plus récentes, on dispose de peu de preuves concernant l'approche vasculaire ou l'utilisation du G-CSF. Les premiers essais contrôlés randomisés avec du PRP sont prometteurs, mais ils devront être confirmés sur de plus grandes populations de patientes.

Références

- Kumbak B, Erden HF, Tosun S, Akbas H, Ulug U, Bahçeci M. Outcome of assisted reproduction treatment in patients with endometrial thickness less than 7 mm. *Reprod BioMed Online* 2009;18:79-84.
- Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20:530-41.
- Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:37.
- Bozdag G, Esinler I, Yerali H. The impact of endometrial thickness and texture on intracytoplasmic sperm injection outcome. *J Reprod Med* 2009;54:303-11.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A, Luo ZC, Mahutte N. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. *Hum Reprod* 2018;33:1883-8.
- Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(2):202-23.
- Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *Reprod Biomed Online* 2019;39:49-62.
- Spandorfer SD, Arrendondo-Soberon F, Loret de Mola JR, Feinberg RF. Reliability of intraobserver and interobserver sonographic endometrial stripe thickness measurements. *Fertil Steril* 1998;70:152-4.
- García-Velasco JA, Acevedo B, Alvarez C, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online* 2016;32:474-89.
- Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, Grynberg M, Sonigo C. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2217-31.
- Chen MJ, Yang JH, Peng FH, et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. *J Assist Reprod Genet* 2006;23:337-42.
- Liao X, Li Z, Dong X, Zhang H. Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:6992-7.
- Prapas N, Tavaniotou A, Panagiotidis Y, et al. Low-dose human chorionic gonadotropin during the proliferative phase may adversely affect endometrial receptivity in oocyte recipients. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:53-9.
- Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Hammel J. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1997;68(5):927-30.
- Glujovsky D, Pesce R, Fiszbajn G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006359.
- Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000;15:806-9.
- Dehghani Firouzabadi R, Davar R, Hojjat F, Mahdavi M. Effect of sildenafil citrate on endometrial preparation and outcome of frozen-thawed embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013;11:151-8.
- Acharya S, Yasmin E, Balen AH. The use of combination of pentoxifylline and tocopherol in women with a thin endometrium undergoing assisted conception therapies - a report of 20 cases. *Hum Fertil* 2009;12:198-203.
- Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril* 2011;95:e13-e17.
- Eftekhari M, Sayadi M, Arabjehani F. Transvaginal perfusion of G-CSF for infertile women with thin endometrium in frozen ET program: a non-randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2014;12:661-6.
- Barad DH, Yu Y, Kushnir VA, et al. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertil Steril* 2014;101:710-5.
- Sharara FI, Lelea LL, Rahman S, et al. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:1003-12.
- Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:1286-90.
- Eftekhari M, Neghab N, Naghshineh E, Khani P. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57:810-3.
- Nazari L, Salehpour S, Hosseini M, Moghanjoughi M. The effects of autologous platelet-rich plasma in repeated implantation failure: a randomized controlled trial. *Hum Fertil* 2020;23(3):209-13.
- Russell SJ, Kwok YSS, Nguyen TTTN, et al. Autologous platelet-rich plasma improves the endometrial thickness and live birth rate in patients with recurrent implantation failure and thin endometrium. *J Assist Reprod Genet* 2022;39:1305-12.
- Maged AM, El-Mazny A, Kamal N, et al. The value of platelet-rich plasma in women with previous implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2023;40(5):969-83.

DHA - Oméga-3

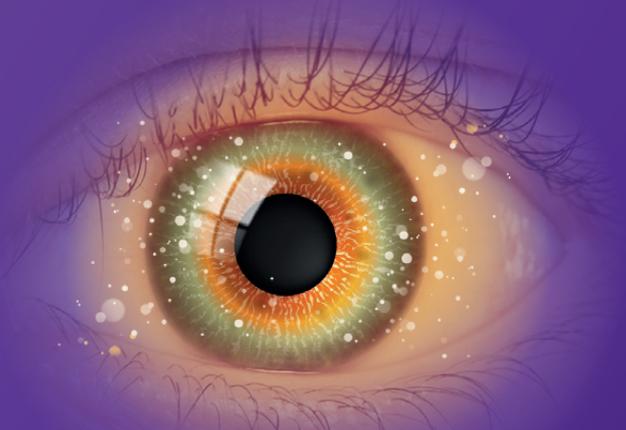
Essentiel pour le **développement du cerveau et des yeux du bébé**¹



Les acides gras Oméga-3 - DHA jouent un rôle structurel et fonctionnel dans le cerveau et dans la rétine de l'œil.²



97% des acides gras Oméga-3 présents dans le cerveau sont constitués de DHA.³



50 à 70% des acides gras présents dans les segments externes des bâtonnets de la rétine proviennent du DHA.⁴

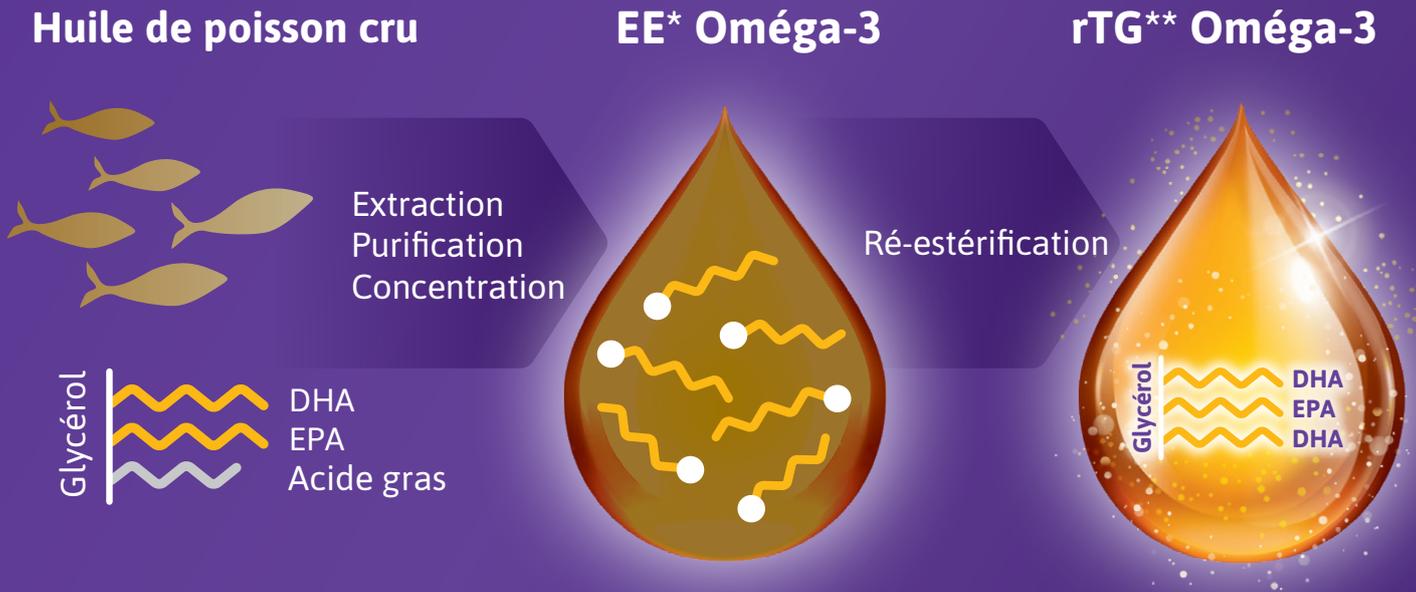
Le dépôt d'acides gras Oméga-3 - DHA dans le cerveau du fœtus se produit principalement pendant la deuxième partie de la grossesse et au cours des premiers mois après la naissance.⁵

Les femmes enceintes ont un besoin accru de DHA préformé, en particulier en fin de grossesse.^{3,6,7}

Cependant, le régime alimentaire occidental standard est déficient en ce nutriment essentiel.⁸

La plupart des femmes enceintes ne consomment probablement pas assez d'acides gras DHA.⁹ Un consensus international recommande au moins 200 mg de DHA par jour pendant la grossesse et l'allaitement.¹⁰

Dans la nature, l'huile de poisson Oméga-3 se trouve sous forme de triglycérides. Pour purifier l'huile de poisson, elle doit être convertie sous forme d'ester éthylique (EE) pour stabiliser les acides gras sensibles. Cette huile d'ester éthylique (EE) peut être réestérifiée en triglycérides naturels (rTG) après purification **pour augmenter sa biodisponibilité**.¹¹



Omnibionta[®] Pronatal 2 contient une **forme biodisponible d'Oméga-3 de haute qualité**, une technologie de **triglycérides réestérifiés (rTG)**, dont la **biodisponibilité est 70 % plus élevée** que celle de l'huile de poisson sous forme d'ester éthylique.¹¹

Omnibionta[®] Pronatal 2 fournit l'apport journalier recommandé de 200 mg d'acides gras Oméga 3 - **DHA**, pour soutenir le bon développement du cerveau et des yeux du bébé.



1) EFSA - COMMISSION REGULATION (EU) No 440/2011. 2) Demmelmair and Koletzko, 2015. 3) Koletzko et al., 2011. 4) Calder P. Ann Nutr Metab 2016;69 Suppl 1:7-21 5) Martinez M. J Pediatr 1992;120(4 Pt 2):S129-S138. 6) Connor et al., 1996. 7) Rees et al., 2014. 8) Simopoulos AP. Nutrients. 2016;8(3):128. 9) Wierzejska, Regina - Rocz Panstw Zakl Hig (2018). 10) Koletzko et al., 2008. 11) Dyerberg J et al. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 2010 Sep 1;83(3):137-41.

* Éthyle Esters ** Ré-esterifié Triglycérides

Cancer du sein de stade métastatique: la saga des anticorps conjugués prend corps

Dominique-Jean Bouilliez

Si la session plénière de l'ASCO est traditionnellement celle qui contribue aux plus grandes modifications potentielles de pratique, le comité scientifique de l'ASCO a cependant depuis peu inclus dans son programme une session réservée exclusivement à une étude. Cette année, c'est DESTINY-Breast06 qui a été sélectionnée. Quant à la session spécifiquement consacrée au cancer du sein métastatique, elle abordait les cancers du sein métastatiques avec récepteurs hormonaux positifs – avec en particulier l'intérêt d'un rechallenge par inhibiteur CDK4/6 –, l'évolution des connaissances sur le potentiel des anticorps conjugués, ainsi que les nouvelles combinaisons en cas de cancer du sein HER2+.



DESTINY-BREAST06: UNE ÉTUDE DANS LE CANCER DU SEIN DE STADE MÉTASTATIQUE AVEC STATUT HER2 *ULTRA LOW*(1)

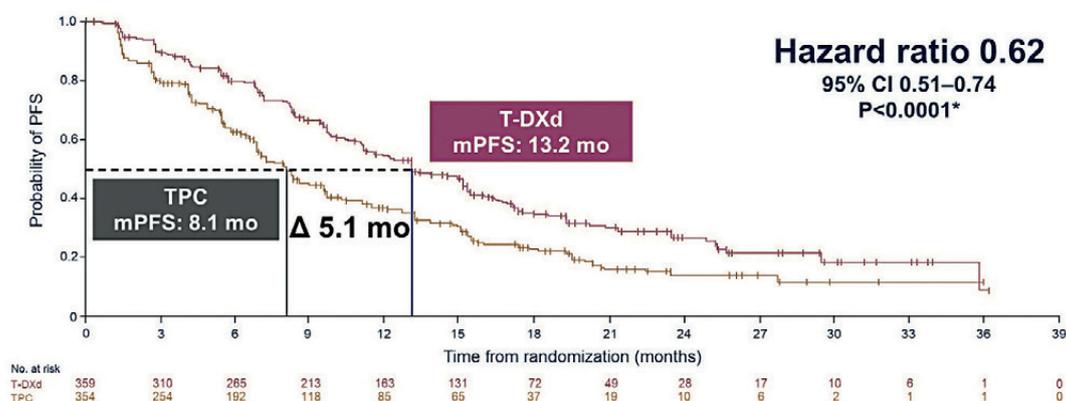
DESTINY-Breast 06 pose la question d'un anticorps conjugué, le trastuzumab deruxtécane (T-Dxd) en l'occurrence, en 1^{ère} ligne de chimiothérapie d'un cancer du

sein métastatique HER2 faible, alors que le T-Dxd n'est actuellement réservé qu'à partir de la 3^e ligne chez les patientes avec cancer du sein métastatique positif aux récepteurs hormonaux (*hormone receptor positive*, HR+) et HER2-. Dans DESTINY-Breast06, les 866 patientes incluses, qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie en 1^{ère} ligne, devaient cependant avoir reçu un traitement hormonal à raison de 2 lignes, dont un anti-CDK4/6

pour la grande majorité (90% environ), avant de recevoir soit le T-Dxd (n = 436), soit une chimiothérapie au choix de l'investigateur (le plus souvent de la capecitabine et du paclitaxel) (n = 430). Cette étude avait pour particularité d'inclure des patientes avec un HER2 faible (*low*) (60-65% de cellules marquées en immuno-histochimie), certaines ayant même un statut HER2 dit *ultra low* (entre 0 et 25%; n = 152; équitablement réparties), une popu-

Figure 1:

Survie sans progression en cas de HER2 bas dans l'étude DESTINY-Breast06 (adapté de 1).



TPC: treatment of physician's choice; CI: confidence interval; mPFS: median progression-free survival

lation pour laquelle on dispose encore de peu d'informations.

L'objectif principal a été rempli, avec une médiane de survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) de 13,2 mois sous T-DXd (contre 8,1 mois avec la chimiothérapie conventionnelle) (Figure 1). La courbe de survie va dans le même sens, avec 87,6% en survie à 12 mois (contre 81,7%; *hazard ratio* [HR]: 0,83; $p = 0,1181$; malgré le fait que 20,1% des patientes ont arrêté le traitement). Tous les sous-groupes prédéfinis ont bénéficié de ce traitement, avec également un bénéfice dans la population avec statut HER2 *ultra low*, avec une PFS mesurée à 13,2 mois (contre 4,9 mois; HR: 0,78) et un taux de survie globale (*overall survival*, OS) de 84,0% à 12 mois (contre 78,7%; HR: 0,75).

Le taux de réponse est également très important (56,5% contre 32,2% pour les patientes HER2 *low* et 61,8% contre 26,3% pour les patientes *ultra low*). La toxicité observée est sans surprise avec un taux de pneumopathies interstitielles de tous grades de 11,3%, ce qui implique donc une certaine vigilance.

Ces résultats, qui montrent que près de 85% des patientes avec cancer du sein de stade métastatique HR+/HER2- pourraient bénéficier d'un traitement par T-DXd, posent aussi

la question de savoir si l'on peut proposer cet anticorps conjugué dès l'échappement à la 1^{ère} ou à la 2^e ligne d'hormonothérapie, en raison du bénéfice très net en PFS. De plus, comme les taux de réponse sont importants dans la population HER2 *ultra low*, la question se pose de savoir s'il faut redéfinir un seuil nettement plus bas d'expression d'HER2 pour sélectionner les patientes pour ce traitement. Voir se passer complètement de ce test?

En attendant, DESTINY-Breast06 installe clairement le T-DXd en tant qu'option thérapeutique potentielle, au décours immédiat de l'hormonothérapie dans les cancers du sein HR+/HER2- de stade métastatique.

CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE HR+

> POSTMONARCH: DES PREMIERS RÉSULTATS PROMETTEURS EN FAVEUR DU RECHALLENGE PAR ABÉMACICLIB (2)

L'étude postMONARCH a été mise sur pied car les études réalisées en rechallenge ont montré des résultats contradictoires (3) et parce que le fulvestrant seul manque d'efficacité (4). Il s'agit de la première étude randomisée contrôlée de phase III à évaluer le bénéfice à poursuivre l'inhibition de CDK4/6 avec l'abémaciclib associé au fulvestrant après progression sous inhibiteur de CDK4/6

(iCDK4/6), traitement de référence en 1^{ère} ligne d'un cancer du sein de stade avancé (5). Il est approuvé en plus de l'endocrinothérapie en cas de cancer du sein de stade précoce à haut risque. Les 368 patientes incluses, porteuses d'un cancer du sein avancé HR+/HER2- en progression sous iCDK4/6 (palbociclib dans 59% des cas et ribociclib dans 34%) ont reçu ensuite le fulvestrant avec/sans abémaciclib.

L'analyse intermédiaire du critère principal, à savoir la PFS selon l'investigateur, montrait un bénéfice significatif en faveur de l'introduction de l'abémaciclib (5,6 mois contre 3,9 mois; HR: 0,66; $p = 0,01$; 50% de PFS à 6 mois contre 37%), bénéfice qui est resté significatif mais plus modeste à l'analyse primaire – 6,0 mois contre 5,3 mois (HR: 0,73; $p = 0,02$) – et qui s'est avéré homogène selon les sous-groupes. L'analyse secondaire, effectuée par un comité central indépendant, montre de son côté une réduction de 45% du risque de récurrence (PFS mesurée à 12,9 mois contre 5,6 mois; HR: 0,55; $p = 0,0004$) (Figure 2). Le bénéfice de cette stratégie est surtout significatif dans la population de patientes ayant eu une réponse de plus de 12 mois en 1^{ère} ligne sous iCDK4/6 associé à un inhibiteur de l'aromatase (HR de 0,70 contre 0,80 en cas de réponse ≤ 12 mois) et en l'absence de métastases viscérales (HR de 0,53 contre 0,87 en leur présence).

Le taux de réponse objective est passé de 7 à 17% pour les investigateurs ($p = 0,0145$), et de 8 à 23% pour la revue centralisée ($p = 0,0008$). Enfin, une analyse exploratoire laisse entrevoir que les résultats sont constants quels que soient les biomarqueurs (ESR1, PIK3CA, AKT1, PTEN).

En résumé, ces résultats laissent entrevoir la possibilité de rechallenger avec de l'abémaciclib chez les patientes ayant une maladie HR+/HER2- peu agressive, en progression après la 1^{ère} ligne, sans sélection par un biomarqueur.

> YOUNG-PEARL: UNE ACTUALISATION POSITIVE DES RÉSULTATS SUR LA PFS ET NÉGATIVE SUR L'OS (6)

Cette étude coréenne de phase II pose la question de l'intérêt de proposer un iCDK4/6, le palbociclib en l'occurrence, en association avec l'exémestane et une suppression ovarienne chez les femmes préménopausées en progression sous tamoxifène ou en stade métastatique, en comparaison avec la capécitabine plutôt qu'avec une hormonothérapie comme c'était le cas dans MONALEE-SA-7 (7).

Au total, cette étude confirme que le palbociclib en 1^{ère} ligne augmente significativement la PFS (19,5 mois contre 14,0 mois; HR: 0,744; $p = 0,0357$). En revanche, au-

cune significativité n'est apparue pour l'OS (54,8 mois contre 57,8 mois; HR: 1,021; $p = 0,919$). En outre, recherchant la présence de marqueurs associés à l'OS, les auteurs ont pu constater que le rechallenge par un iCDK4/6 est le seul marqueur associé à une meilleure survie (HR: 0,057; $p = 0,0450$). Aucune surprise n'est apparue en terme de tolérance.

QUE PEUT-ON ATTENDRE DES ANTICORPS CONJUGUÉS EN SITUATION MÉTASTATIQUE?

> SACI-IO HR: L'ASSOCIATION ANTICORPS CONJUGUÉS-IMMUNOTHÉRAPIE EN ÉCHEC RELATIF (8)

Le sacituzumab govitécan est un anticorps conjugué visant Trop-2 qui a montré dans TROPICS-02 une augmentation significative de la PFS et de l'OS par rapport à la chimiothérapie en cas de cancer du sein métastatique HER+/HER2- (9). Dans la mesure où l'inhibiteur de la topoisomérase I qu'il contient stimule le recrutement des cellules T et voit son action facilitée par les inhibiteurs de points de contrôle (10), le sacituzumab govitécan a été testé seul ($n = 52$) ou en combinaison avec le pembrolizumab ($n = 52$) auprès de 110 patientes avec cancer du sein non résectable localement avancé ou métastatique HR+/HER2- déjà traité.

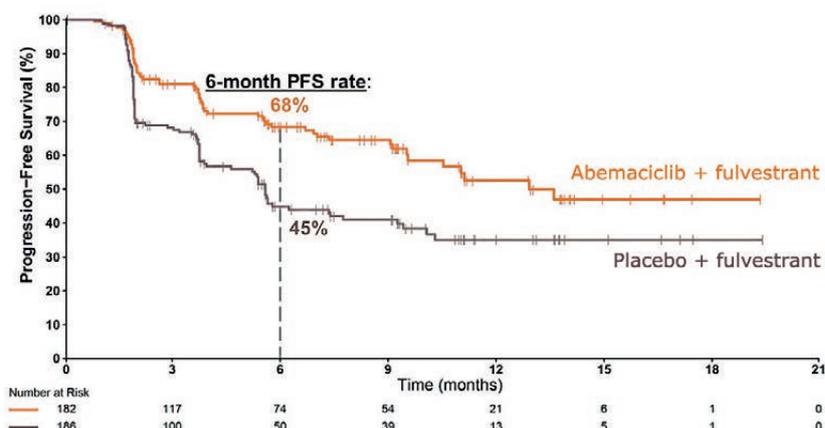
Les résultats ont déçu, dans la mesure où la combinaison n'a pas amélioré la PFS de manière significative (8,12 mois contre 6,22 mois; HR: 0,81; $p = 0,37$). La courbe d'OS suit le même schéma (HR: 0,66; $p = 0,21$), mais les données ne sont pas encore matures. Elles ne montrent par ailleurs pas d'avantage significatif en cas de positivité de PD-L1 pour la PFS (11,1 mois contre 6,7 mois; HR: 0,61; $p = 0,42$) ni pour l'OS (18,5 mois contre 12,5 mois; HR: 0,61; $p = 0,42$). Les taux de réponse objective ont été évalués à 21,2% et 17,3%, tandis que le profil de sécurité a été sans surprise. Quoi qu'il en soit, bien que négatifs sur le plan statistique, ces résultats permettent d'envisager de poursuivre la recherche chez les patientes avec cancer du sein métastatique HR+/HER2- positif pour PD-L1.

> EV-202: UNE ÉTUDE PRÉLIMINAIRE DE PHASE II CONCERNANT L'ENFORTUMAB VEDOTIN (11)

Cette étude de phase II multicohorte concerne l'enfortumab vedotin, un anticorps conjugué ciblant la nectine-4 (une molécule d'adhésion fortement exprimée dans les tumeurs solides) (12) administré en cas de tumeurs solides de stade avancé. EV-202 comportait une cohorte de patientes avec cancer du sein HR+/HER2- déjà traité par endocrinothérapie avec/sans iCDK4/6 ($n = 45$) ou triple négatif déjà traité par un anti-PD-(L)1 ($n = 42$).

Figure 2:

Survie sans progression selon l'analyse secondaire par le comité central indépendant dans l'étude postMONARCH (adapté de 2).



Pratiquement, les taux de réponse objective ont été de 15,6% dans la cohorte HR+/HER2- et de 19,0% dans la cohorte triple négatif, les taux de contrôle de la maladie étant respectivement de 51,1% et 57,1%. Ils ne dépendaient pas de l'expression de la nectine-4. Quant à la PFS médiane, elle a été évaluée à 5,39 mois dans la cohorte HR+/HER2- et à 3,52 mois dans la cohorte triple négatif, l'OS médiane étant respectivement de 19,75 et 12,91 mois.

Les données de sécurité ont été conformes aux études précédentes et ont mené à des réductions de dose dans près d'un tiers des cas et des interruptions dans 36 à 44% des cas.

> TROPION-BREAST01: UNE QUALITÉ DE VIE QUI SUIT LA PFS (13)

Le datopotamab deruxtécán (Dato-DXd), un anticorps conjugué qui vise Trop-2 et qui délivre un inhibiteur de la topoisomérase-1, le deruxtécán (14), a montré dans TROPION BReast01 une amélioration cliniquement significative de la PFS chez des patientes avec cancer du sein métastatique ou inopérable HR+/HER2- (15).

Ce sont les données de qualité de vie qui ont été présentées ici par Sonia Bernas (Barcelone). Elles ont montré que le délai avant détérioration de la qualité de vie est allongé significativement sous Dato-DXd (HR: 0,76), au même titre que le délai avant aggravation de la douleur (HR: 0,75), le délai avant détérioration du fonctionnement physique (HR: 0,77) ou avant apparition ou détérioration de la fatigue (HR: 0,89). Enfin, les effets secondaires ont eu moins d'influence sur le quotidien que dans le groupe contrôle. Toutes ces données confirment par ailleurs le parallélisme entre allongement de la PFS et supériorité d'un traitement en qualité de vie, et donc l'importance d'améliorer la PFS avec un nouveau traitement, concluent les auteurs

CANCER DU SEIN HER2+: VERS DE NOUVELLES COMBINAISONS?

> EMERALD: POURRA-T-ON OUBLIER LES TAXANES? (16)

CLEOPATRA a fait de l'association pertuzumab + trastuzumab + docétaxel le

traitement de référence en 1^{ère} ligne d'un cancer du sein HER2+ récurrent ou métastatique (17). Parallèlement, l'éribuline, un inhibiteur dynamique des microtubules n'appartenant pas à la classe des taxanes, a prouvé améliorer la survie en cas de cancer du sein métastatique lourdement prétraité (18). Elle offre également un taux de réponse globale et une PFS au moins équivalents à ceux observés dans CLEOPATRA avec la combinaison éribuline + trastuzumab (19). Elle apporte aussi un bénéfice en taux de réponse lorsqu'elle est ajoutée à la combinaison pertuzumab + trastuzumab (20), ce qui en fait un substitut possible aux taxanes dans cette indication. Mais l'éribuline n'avait jamais été comparée aux taxanes (docétaxel et paclitaxel), ce qu'EMERALD a réalisé dans une étude de non-infériorité en termes de PFS. Cette non-infériorité se retrouve dans tous les sous-groupes prédéfinis.

Les taux de réponse objective et de bénéfice clinique sont également du même ordre, ainsi que l'OS (non atteinte sous éribuline, contre 65,3 mois avec les taxanes). C'est par leur profil de sécurité que les deux produits se distinguent, l'éribuline engendrant plus de neutropénie et les taxanes plus de problèmes cutanés, de diarrhée et d'œdème. Cependant, dans la mesure où les patientes sont traitées significativement plus longtemps avec l'éribuline, les auteurs concluent en l'intérêt de cette dernière en cas de traitement de longue durée, et certainement en cas de neuropathie limitante aux taxanes.

> PATRICIA: SE PASSER DE CHIMIOTHÉRAPIE APRÈS STRATIFICATION SELON PAM50 EN CAS DE CANCER HR+/HER2+ (21)

Combiner l'abamaciclib au fulvestrant et au trastuzumab améliore la PFS en cas de cancer du sein de stade avancé HR+/HER2+ (22). SOLTI-1303 PATRICIA a évalué un autre iCDK4/6, le palbociclib, en association avec le trastuzumab avec/sans létrozole selon 3 cohortes. On disposait déjà des résultats pour les cohortes A (HR-/HER2+, traitées par palbociclib et trastuzumab) et B (HR+/HER2, qui recevaient en plus une hormonothérapie), qui ont montré que cette association était possible et sans risque majeur,

mais aussi qu'il y avait un signal d'efficacité particulièrement intéressant pour la population avec sous-type luminal (23).

C'est dans ce contexte qu'a été développée la cohorte C, qui concernait une population HER2+ sélectionnée avec le test PAM50 de manière à ne traiter que les patientes avec sous-type luminal (n = 73). Ces patientes recevaient soit le palbociclib + trastuzumab + une hormonothérapie ou un traitement au choix de l'investigateur (majoritairement le TDM-1). Les résultats de la PFS sont en faveur du bras expérimental (HR: 0,52) et peuvent être mis en parallèle avec ceux de monarchHER (24). Il en va de même du taux de réponse objective (18,0% contre 7,1%).

Il s'agit donc d'un signal intéressant, même si l'on n'a pas encore les données d'OS. Cependant, la très faible puissance de l'étude nécessite des données complémentaires sur de plus grosses cohortes.

> DESTINY-BREAST07: LA SAGA DU T-DXD SE POURSUIT (25)

Alors que CLEOPATRA a fait de l'association pertuzumab + trastuzumab + docétaxel le traitement de référence en cas de cancer du sein métastatique HER2+ (17), l'intérêt s'est rapidement porté sur le T-Dxd, qui a montré des résultats impressionnants en monothérapie après progression sous trastuzumab et taxanes, notamment dans DESTINY-Breast03 (26). L'essai DESTINY-Breast07 de phase Ib/II présenté ici par Fabrice André (Gustave-Roussy) a dès lors été conduit dans ce cadre pour évaluer l'apport de combinaisons au T-Dxd, ici avec le pertuzumab. Sur les 125 patientes incluses, 50 ont reçu l'association, les 75 autres bénéficiant d'une monothérapie par T-Dxd. Au total, les résultats ont été assez impressionnants, avec un taux de réponse extrêmement précoce en 1^{ère} ligne dès la première évaluation (76,0% en monothérapie et 84,0% avec la combinaison) et une PFS à 12 mois qui atteint 80,8% en monothérapie et 89,4% avec la combinaison, avec en outre des courbes plutôt plates. Le pertuzumab améliore donc légèrement la PFS, sans ajouter de réelle toxicité. Par ailleurs, la durée médiane de réponse n'est atteinte dans aucun des deux bras, avec

une durée médiane de suivi respective de 23,9 mois et 25,3 mois chez des patientes toujours sous traitement dans 62,7% et 56,0% des cas. Prochaine étape avec DESTINY-Breast09, qui va comparer l'efficacité du T-DXd, avec ou sans pertuzumab, versus l'association taxane + trastuzumab + pertuzumab dans le cancer du sein métastatique HER2+ en 1^{ère} ligne.

Références

1. Curigliano G, HU X, Dent R, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): Primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06). ASCO 2024. Abstract#LBA1000.
2. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, et al. Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+, HER2- advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: Primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial. ASCO 2024. Abstract#LBA1001.
3. Mai N, Dos Anjos CH, Razavi P, et al. Predictors of response to CDK4/6i retreatment after prior CDK4/6i failure in ER+ metastatic breast cancer. Res Sq [Preprint]. 2024 May 2;rs.3.rs-4237867.
4. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2023;388(22):2058-70.
5. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. J Natl Compr Canc Netw 2023;21(6):594-608.
6. Park Y, Lee HK, Kim G, et al. Palbociclib plus exemestane with GnRH agonist vs capecitabine in premenopausal patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer: Updated survival results of the randomized phase 2 study Young-PEARL. ASCO 2024. Abstract#LBA1002.
7. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):904-915.
8. Garrido-Castro A, Kim S, Desrosiers J, et al. SACI-IO HR+: A randomized phase II trial of sacituzumab govitecan with or without pembrolizumab in patients with metastatic hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer. ASCO 2024. Abstract#1004.
9. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023;402(10411):1423-33.
10. McKenzie JA, Mbofung RM, Malu S, et al. The effect of topoisomerase I inhibitors on the efficacy of T-cell-based cancer immunotherapy. J Natl Cancer Inst 2018;110(7):777-86.
11. Giordano A, Awan A, Bruce J, et al. Enfortumab vedotin (EV) in triple-negative breast cancer (TNBC) and HR+/HER2- breast cancer (BC) cohorts of EV-202. ASCO 2024. Abstract#1005.
12. Boulefour W, Guillot A, Magne N. The anti-nectin 4: a promising tumor cells target. A systematic review. Mol Cancer Ther 2022;21(4):493-501.
13. Pernas S, Im S, Hattoni M, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy (CT) in previously treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): Patient-reported outcomes (PROs) from the TROPION-Breast01 study. ASCO 2024. Abstract#1006.
14. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Datopotamab deruxtecan, a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells. Mol Cancer Ther 2021;20(12):2329-40.
15. Jhaveri K, Bardia A, Im S, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy (CT) in pretreated, inoperable/metastatic HR+/HER2- breast cancer (BC): Additional safety analysis from TROPION-Breast01. ESMO Breast 2024. Abstract#LBA2.
16. Yamashita T, Saji S, Takano T, et al. Trastuzumab and pertuzumab in combination with eribulin mesylate or a taxane as first-line chemotherapeutic treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: Results of a multicenter, randomized, non-inferiority phase 3 trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD). ASCO 2024. Abstract#1007.
17. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21(4):519-30.
18. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011;377(9769):914-23.
19. Wilks S, Puhalla S, O'Shaughnessy J, et al. Phase 2, multicenter, single-arm study of eribulin mesylate with trastuzumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic HER2-positive breast cancer. Clin Breast Cancer 2014;14(6):405-12.
20. Yamashita T, Kawaguchi H, Masuda N, et al. Efficacy of the eribulin, pertuzumab, and trastuzumab combination therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic breast cancer: a multicenter, single arm, phase II study (JBCRG-M03 study). Invest New Drugs 2021;39(1):217-25.
21. Ciruelos E, Pascual T, Villacampa G, et al. Primary results from PATRICIA cohort C (SOLTI-1303), a randomized phase II study evaluating palbociclib with trastuzumab and endocrine therapy in pretreated HER2-positive and PAM50 luminal advanced breast cancer. ASCO 2024. Abstract#1008.
22. Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2020;21(6):763-75.
23. Ciruelos E, Villagrana P, Pascual T, et al. Palbociclib and Trastuzumab in HER2-Positive Advanced Breast Cancer: Results from the Phase II SOLTI-1303 PATRICIA Trial. Clin Cancer Res 2020;26(22):5820-9.
24. André F, Nadal JC, Denys H, et al. Final overall survival (OS) for abemaciclib plus trastuzumab +/- fulvestrant versus trastuzumab plus chemotherapy in patients with HR+, HER2+ advanced breast cancer (monarchHER): a randomized, open-label, phase 2 trial. ESMO Congress 2022, Abstract#LBA2806.
25. André F, Hamilton A, Loi S, et al. DESTINY-Breast07: Dose-expansion interim analysis of T-DXd monotherapy and T-DXd + pertuzumab in patients with previously untreated HER2+ mBC. ASCO 2024. Abstract#1009.
26. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1143-54.



GUNAÏKEIA
www.gunaikeia.be
sur internet



Se faire **vacciner** contre le **Papillomavirus** **Humain (HPV) ?**

Le papillomavirus humain est une famille de virus dans laquelle certaines variantes de l'HPV peuvent provoquer des maladies allant de gênantes (verrues génitales) à graves (cancer). Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent.¹

*Pour en savoir plus, consultez votre médecin
ou pharmacien ou visitez www.hpvinfo.be*



ERGNATAL: Accompagner la femme avant, pendant et après la grossesse

L'adage est connu: «Fais de ton alimentation ta première médecine!» Cependant, ce n'est pas si simple en ce qui concerne l'adoption d'un bon équilibre nutritionnel pour mener une grossesse le mieux possible. C'est d'autant plus complexe que les habitudes alimentaires se modifient. ERGNATAL constitue une formulation de divers micronutriments adaptée à la femme avant, pendant et après sa grossesse, de la période de préconception jusqu'à l'allaitement.

L'alimentation est reconnue comme l'un des facteurs majeurs influençant la fertilité, la conception, la grossesse, l'allaitement et le développement du futur enfant. Il s'agit de l'un des facteurs modifiables qui influencent non seulement la grossesse, mais aussi le fœtus et la santé à long terme. C'est ce que l'on appelle la programmation nutritionnelle: la façon dont sont exprimés nos gènes est influencée par les macro- et micronutriments favorisant la stabilité de l'ADN. Cela concerne aussi bien le placenta que le fœtus lui-même (1). Beaucoup de femmes occidentales présentent des subcarences en micronutriments en raison de l'épuisement des réserves micronutritionnelles, de la pauvreté de la densité nutritionnelle, du stress et de l'exposition aux additifs alimentaires. Une majorité de femmes enceintes ne reçoit pas les apports quotidiens recommandés en vitamines B2, bêta-carotène et calcium. Beaucoup présentent également des déficits en vitamines B1, B6, B9 et magnésium (2). Ces carences sont souvent présentes dès le début de la grossesse, mettant à mal les réserves nécessaires pour mener à bien une grossesse en toute sécurité, tant pour la mère que pour le fœtus.

De plus, l'âge moyen des femmes à la maternité n'a cessé d'augmenter chez nous. En Belgique, il était de 27,3 ans en 2004 et atteint près de 30 ans aujourd'hui, selon les dernières données Statbel. Or, la fertilité féminine diminue avec l'âge, pouvant engendrer des difficultés pour atteindre le nombre d'enfants désirés.

Micronutriments essentiels

Certains micronutriments sont à privilégier avant, pendant et après la grossesse pour optimiser son bon déroulement. Les nutriments sont indispensables à une bonne fécondité en créant un climat hormonal et métabolique favorable.

L'alimentation actuelle, souvent riche en glucides raffinés et pauvre en nutriments essentiels, ne répond pas toujours à ces besoins. La synthèse d'ADN, essentielle pour le développement des ovocytes, dépend essentiellement du zinc et des vitamines B (2). Les apports nutritionnels du cycle précédant la fécondation influencent la qualité de l'endomètre et du milieu utérin. Les réactions de méthylation, cruciales pour les étapes de division cellulaire et l'activité mitochondriale, nécessitent magnésium, antioxydants, vitamines B6, B9 et B12.

Par ailleurs, la réduction de la qualité alimentaire participe à la réduction de la fertilité. Les vitamines B, le magnésium, le fer et les antioxydants comme le zinc, le sélénium, les vitamines C et E, soutiennent les fonctions de reproduction de la femme (3).

Durant le premier trimestre, une bonne placentation est primordiale pour l'approvisionnement en nutriments et oxygène du fœtus dans la suite de la grossesse. Les antioxydants protègent le développement des vaisseaux placentaires, tandis que l'anémie et le stress oxydatif dû aux radicaux libres peuvent le freiner. L'importance des antioxydants est particulièrement notable durant le premier trimestre, où le placenta se protège en créant une pression basse en oxygène. L'excès de radicaux libres peut pénaliser la croissance des vaisseaux placentaires, prédisposant à l'hypertension gravidique, la prééclampsie et le retard de croissance intra-utérin. Le zinc, les vitamines B2 et B12 ainsi que les folates sont indispensables à l'organogenèse (5). Leur biodisponibilité régulière soutient la santé de l'enfant à court et long terme. Un apport adéquat de minéraux et de vitamines peut également réduire la fréquence des nausées, des crampes et de la fatigue.

Réduire les risques

Les vitamines B9 et B12 méthylées jouent un rôle crucial en tant que donneurs de groupement méthyle, participant à de nombreuses réactions de transméthylation. Elles ont une meilleure biodisponibilité que leurs formes classiques, particulièrement chez les personnes présentant des mutations du gène MTHFR, lesquelles limitent la transformation de la vitamine B9 en tétrahydrofolate puis en méthyle-tétrahydrofolate (MTHF). Chez les personnes présentant ces mutations, seule une partie des folates est active, le reste ne peut pas être utilisé par les cellules. On peut observer une élévation du taux d'homocystéine, phénomène également

favorisé par une baisse de la production de choline par le foie à partir de vitamine B12 et des folates. L'hyperhomocystéinémie favorise des malformations congénitales tout au long de la grossesse, les fausses couches à répétition et le décollement du placenta, ce qui est connu de longue date. Plus récemment, des groupes de recherche néerlandais ont montré que ces troubles apparaissent très tôt durant la grossesse, induisant des retards de croissance importants. Ils sont également liés aux risques de diabète gestationnel, d'hypertension et de prééclampsie.

Durant les deuxième et troisième trimestres, le développement des organes et tissus fœtaux exige des quantités accrues de nutriments. Un diabète gestationnel peut apparaître, et la tolérance glucidique peut être améliorée grâce aux vitamines B, au magnésium, au zinc et au chrome. D'après les récentes recherches, la relation se confirme entre le taux de diabète gestationnel et un taux sanguin abaissé de sélénium. Le sélénium agirait via son effet anti-oxydant et protecteur des cellules beta du pancréas. En cas de taux sanguin bas, un apport en sélénium aide à la prévention ou au traitement du diabète gestationnel (6).

Les apports suffisants en vitamines B et D, ainsi qu'en minéraux et antioxydants, réduisent le risque de prééclampsie (5,7-8). L'administration d'antioxydants pendant le deuxième trimestre diminue le risque de prééclampsie de 76% (9), ce qui est confirmé par la dernière méta-analyse de 2023, en prévention et en traitement, avec des résultats sur la prééclampsie et sur la réduction du retard de croissance fœtale (10). Les mécanismes du stress oxydatif sur l'homéostasie placentaire et l'inflammation sont en partie identifiés et confirment leur rôle délétère sur la croissance intra-utérine (11).

Aussi après l'accouchement...

Durant toute la grossesse et après celle-ci, le magnésium est impliqué comme cofacteur dans de nombreuses réactions biochimiques, notamment celles liées au fonctionnement des mitochondries et à la production d'énergie dans les cellules. De plus, le magnésium joue un rôle dans le mécanisme de relâchement des contractions musculaires. Une carence en magnésium peut conduire à des troubles spastiques: apparition de clonies musculaires, crampes, tensions musculaires, reflux acide, courbatures, etc (12). Cependant, le symptôme le plus fréquemment cité concerne certainement la fatigue qui ne peut être expliquée ni par le mode de vie ni par des troubles du sommeil. Cette fatigue peut apparaître très tôt.

La prévention et le traitement de cette fatigue consistent en une supplémentation en magnésium. Globalement, les experts estiment que 75% des femmes enceintes devraient être supplémentées en magnésium. L'apport quotidien recommandé en magnésium par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) se situe entre 300 et 400mg par jour pour les femmes enceintes ou allaitantes (13). Bien que le magnésium soit presque omniprésent dans une alimentation équilibrée, les apports quotidiens sont souvent insuffisants pour

couvrir les besoins journaliers, d'où la nécessité de recourir à une supplémentation.

Après l'accouchement et pendant l'allaitement, les besoins en calcium, magnésium et fer sont accrus. Les apports en minéraux, oligoéléments et vitamines, dont la vitamine D, doivent être suffisants pour reconstituer les réserves maternelles et améliorer l'état de fatigue.

Forts de ces arguments, les professionnels de la santé peuvent se reposer sur des bases scientifiques solides pour conseiller ERGYNATAL aux femmes en désir de grossesse, enceintes ou qui allaitent afin de maintenir le meilleur équilibre de micronutriments possible.

Références

1. Cetin I et al. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 May;16(3):310-9.
2. Insee – Statistiques et études - « Âge moyen de la mère à l'accouchement » 14/01/2020 « Un premier enfant à 28,5 ans en 2015: 4,5 ans plus tard qu'en 1974 » 27/03/2017
3. Ebisch IMW et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007;13:163-174.
4. Agullol Ladiététiq de la fertilité, Ed. Thierry Souccar 2010:158.
5. Cetin I et al. Role of micronutrients in the periconceptual period. *Human Reproduction Update* 2010 ;16(1):80-95.
6. Yan Shuai et al. Association between blood selenium levels and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front. Nutr.*, 23 November 2022 Sec. Nutritional Epidemiology 2022;(9).
7. Wynna et al. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible causes of hypertension and lowbirthweight. *Nutr Health* 1988;6(2):69-88.
8. Wacker J et al. Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;96(1):38-44.
9. Bodnar LM Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007;92:3517-22.
10. Palloma R.M.M. et al The role played by oral antioxidant therapies in preventing and treating preeclampsia: An updated meta-analysis, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2023;33(7):1277-92.
11. Nüsken, E et al. Intrauterine Growth Restriction: Need to Improve Diagnostic Accuracy and Evidence for a Key Role of Oxidative Stress in Neonatal and Long-Term Sequelae. *Cells* 2024;13:501.
12. Fanni D et al. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Oct;199(10):3647-57.
13. Dietary guidelines for the Belgian adult population <https://www.health.belgium.be/en/report-9285-dietary-recommendations-belgium-2016>.



Une explication génétique au poids de naissance plus faible après un traitement de procréation médicalement assistée?

Claudia Spits, Charlotte Janssens, Marius Regin et Karen Sermon

Research Group Genetics, Reproduction and Development, Vrije Universiteit Brussel

La procréation médicalement assistée (PMA) couvre diverses procédures médicales, comme la FIV et l'IICS, visant à aider les couples confrontés à des problèmes de fertilité à concevoir un enfant. Bien que la PMA ait permis des millions de naissances depuis 1978, la santé des enfants conçus par PMA suscite certaines inquiétudes en raison de leur risque accru d'anomalies congénitales et de leur faible poids de naissance. Des recherches antérieures ont suggéré que ces effets négatifs sont en lien avec la moindre fertilité des mères, les procédures telles que la stimulation ovarienne et la manipulation *in vitro* d'embryons. Notre récente étude, publiée dans *Nature Communications*, établit que les enfants nés par PMA présentent davantage de mutations dans leur ADN mitochondrial (ADNmt). Ces mutations sont associées à un poids de naissance plus faible, et ce, chez les enfants conçus tant par PMA que spontanément. Nous avons trouvé que ces modifications sont *de novo* (elles ne sont pas transmises par la mère) et qu'elles sont influencées par l'âge de la mère au moment de la grossesse et par le nombre d'ovocytes obtenus après la stimulation ovarienne dans le cadre d'un traitement de PMA. Il s'agit de la première étude qui dégage une cause mécaniste au faible poids de naissance chez les enfants nés par PMA et qui ouvre les portes à de nouvelles recherches sur les facteurs génétiques liés au faible poids de naissance dans la population générale, ainsi que sur ses conséquences à long terme.

La procréation médicalement assistée (PMA) est un terme parapluie qui couvre diverses procédures médicales qui aident les couples à combler leur désir d'enfant lorsque la conception naturelle échoue. Ces techniques offrent une lueur d'espoir aux couples qui sont confrontés à des problèmes de fertilité. La PMA englobe un large éventail de traitements, dont la fécondation *in vitro* (FIV), l'injection intracytoplasmique de spermatozoïdes (IICS) et le don d'ovocytes. La FIV consiste à réunir des ovocytes et des spermatozoïdes à l'extérieur du corps, la fécondation se déroulant dans un environnement de laboratoire. Après la stimulation des ovaires de la femme afin de produire plusieurs ovocytes, ces derniers sont réunis avec des spermatozoïdes dans une boîte de Pétri, où la fécondation intervient et où les embryons

se développent pendant trois à six jours. Ces embryons sont ensuite transférés dans l'utérus, où ils peuvent s'implanter et conduire à une grossesse. L'IICS est une forme avancée de FIV, qui consiste à injecter un seul spermatozoïde dans un ovocyte mature au moyen d'une micropipette. Cette technique est souvent appliquée en cas de problèmes de qualité du sperme, car l'injection directe du sperme dans l'ovocyte esquivé les barrières naturelles, ce qui augmente les chances de fécondation.

La naissance de Louise Brown, en 1978, a marqué les débuts d'un développement révolutionnaire dans la médecine de la reproduction, offrant la possibilité de devenir parents à des couples qui étaient jusque là considérés infertiles sans espoir de traitement. Depuis lors, la PMA a enregistré

des progrès considérables et son utilisation a connu une augmentation exponentielle. Plus de 12 millions d'enfants dans le monde sont déjà nés grâce à la PMA. En dépit des nombreuses améliorations apportées aux techniques de PMA au fil des années, il persiste toutefois une inquiétude sur la sécurité de ces procédures, surtout en ce qui concerne la santé des enfants nés après un traitement de PMA. Des études systématiques menées sur de longues périodes ont démontré que les enfants nés après une PMA sont exposés à un risque 2 à 3 fois plus élevé d'anomalies congénitales et de faible poids de naissance (1, 2). Des études à long terme ont aussi établi que ces enfants risquent, à un stade ultérieur de leur vie, de présenter des profils hormonaux et cardiométaboliques anormaux (3, 4).

Au fil des années, de nombreux travaux de recherche ont été consacrés à l'identification des causes et de la base moléculaire de ces effets néfastes chez les enfants conçus par PMA. Des circonstances sous-optimales lors du développement précoce ayant une influence significative sur la santé future d'un individu, trois facteurs ont en particulier été étudiés (2).

Primo, les résultats de santé négatifs chez les enfants nés par PMA sont associés à la moindre fertilité de leurs mères, ce qui évoque un rôle important du patrimoine génétique maternel.

Secundo, il a été démontré que la procédure de stimulation ovarienne utilisée dans la PMA pour augmenter le nombre d'ovocytes disponibles au cours d'un seul cycle de traitement, a une influence sur le poids de naissance.

Tertio, la manipulation *in vitro* des embryons, comme l'utilisation de différents milieux de culture et la congélation et décongélation des embryons, a une influence significative sur le poids de naissance. Étant donné que les centres de PMA à travers le monde utilisent des milieux différents, dont la composition change constamment et est souvent protégée par un brevet, il reste quasi impossible d'établir l'impact précis sur la santé des enfants conçus par PMA et les ingrédients des milieux qui en sont responsables (5).

D'un point de vue moléculaire, la plupart des études se sont concentrées sur l'identification de modifications épigénétiques provoquées par la PMA. Bien que de nombreuses études animales aient démontré un lien entre des modifications épigénétiques et divers aspects de la PMA, ce lien n'a pas pu être confirmé dans des études chez l'être humain (6, 7). Dans notre étude, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle les différences de poids de naissance entre les enfants conçus par PMA et conçus spontanément (CS) sont causées par des mutations dans l'ADN mitochondrial (ADNmt) (8).

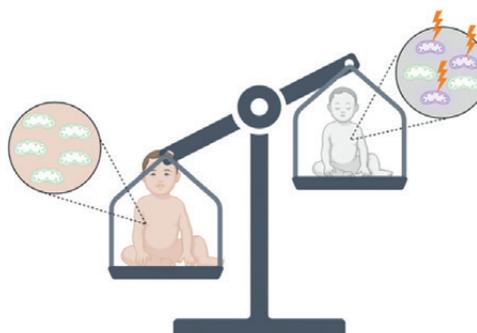
Les mitochondries sont des petites structures (dites organelles) dans les cellules, connues pour être les «centrales énergétiques» de l'organisme. Elles jouent un rôle essentiel

dans la génération d'énergie sous la forme d'ATP, qui est nécessaire pour divers processus cellulaires. Un fait remarquable est que les mitochondries ont leur propre ADN, connu sous le nom d'ADN mitochondrial (ADNmt). Cet ADN circulaire contient des gènes qui codent pour des protéines impliquées dans la production d'énergie et la fonction normale des mitochondries. Ce qu'il y a de particulier, dans l'ADNmt, c'est qu'il est transmis uniquement par la mère, car les mi-

ment plus de modifications dans des parties de l'ADN qui codent pour des protéines ou qui contribuent à la fabrication de protéines, comme l'ARN ribosomique. Nous avons ensuite étudié le lien entre le poids de naissance et le profil d'ADN mitochondrial et nous avons constaté que les enfants conçus tant par PMA que spontanément qui avaient un poids de naissance plus faible présentaient plus souvent le même profil de mutations dans les protéines et l'ARN ribosomique.

Figure 1 :

L'ADN mitochondrial contribue grandement au poids de naissance.



tochondries sont présentes dans l'ovocyte de la mère et que celles du père, qui sont présentes dans le spermatozoïde, sont éliminées pendant la fécondation. Des mutations dans l'ADNmt peuvent entraîner différentes maladies mitochondriales et peuvent aussi être associées à tout un panel d'autres problèmes de santé.

Pour étudier si les génotypes d'ADNmt d'enfants nés par PMA sont différents de ceux d'enfants CS et pour évaluer si ces différences ont un rapport avec le poids de naissance, nous avons étudié le génome mitochondrial d'enfants nés par PMA et d'enfants CS et de leurs mères, ainsi que celui d'ovocytes de donneuses, obtenus après stimulation ovarienne.

Dans un premier temps, nous avons constaté que les enfants nés après une PMA présentent des différences subtiles dans leur ADNmt par rapport aux enfants CS. Les enfants conçus par PMA présentent notam-

Puis nous avons utilisé de nouveaux modèles statistiques complexes pour analyser la contribution précise de l'ADNmt au poids de naissance, en conjonction avec d'autres facteurs connus pour influencer le poids de naissance, comme le tabagisme ou l'hypertension pendant la grossesse. Nous avons découvert que l'ADNmt y contribue en effet fortement, à la fois chez les enfants nés par PMA et chez les enfants CS (**Figure 1**). Voilà qui indique que nous avons découvert un nouveau facteur génétique susceptible d'influencer le poids de naissance, et que ce profil est plus fréquent chez les enfants conçus par PMA.

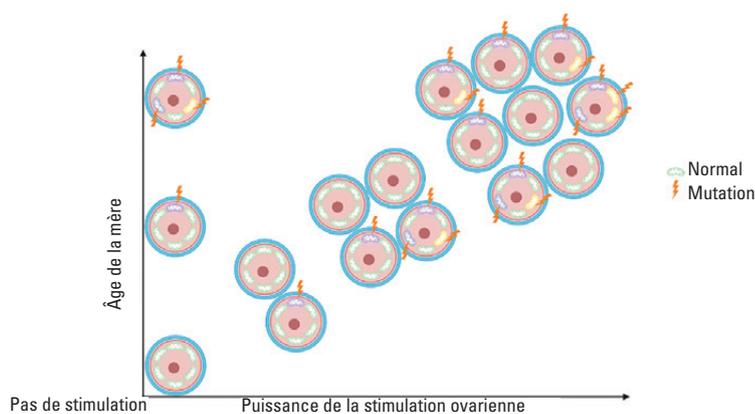
Désireux de retracer l'origine de ces différences dans l'ADNmt, nous avons étudié le génome mitochondrial de couples mères-enfants CS/nés par PMA. Nous avons ainsi pu déterminer si un variant était transmis (lorsqu'il était présent chez la mère et chez l'enfant) ou s'il s'agissait d'un variant *de novo* (lorsqu'il n'était présent que chez l'enfant). Notre ana-

lyse a révélé que les couples mères-enfants nés par PMA présentaient davantage de variants *de novo* dans les protéines que les couples mères-enfants CS. Ce constat nous a menés à la recherche de l'origine de ces mutations. Une première découverte importante a été qu'il existe une association entre l'âge de la mère et le nombre de nouveaux variants dans l'ADNmt chez l'enfant, mais cela ne pouvait pas expliquer toutes les différences entre les enfants conçus par PMA ou spontanément.

observées au niveau des mutations *de novo* dans l'ADN d'enfants nés par PMA. Pour confronter cette hypothèse, nous avons étudié l'ADN mitochondrial d'ovocytes obtenus après une stimulation ovarienne. Nos résultats démontrent que les femmes qui avaient plus d'ovocytes après une stimulation ovarienne risquaient davantage de produire des protéines porteuses de nouvelles mutations dans l'ADN, notamment dans des protéines et des gènes d'ARNr (Figure 2).

Figure 2:

Les femmes qui ont plus d'ovocytes après une stimulation ovarienne risquent davantage de produire des protéines porteuses de nouvelles mutations ADN.



Nous avons ensuite supposé que la manière dont les ovocytes sont recueillis pour la PMA, à l'aide d'une stimulation ovarienne, pourrait entraîner les différences que nous avons

En résumé, nous pouvons dire que notre étude a trouvé, pour la première fois, des différences génétiques entre des enfants conçus par PMA et des enfants conçus spontanément

ment qui sont associées à leur poids de naissance. Nous avons découvert que l'ADNmt d'enfants nés par PMA présente plus souvent des mutations dans les régions codant pour des protéines et d'ARNr, et qu'ils sont plus souvent porteurs de variants *de novo* que les enfants du même âge conçus spontanément. Qu'ils aient été conçus spontanément ou par PMA, les enfants qui présentaient ce profil génétique couraient un risque plus élevé de naître avec un poids de naissance plus faible. Enfin, nous avons découvert que l'âge de la mère et, pour les enfants nés par PMA, le nombre d'ovocytes obtenus pendant la stimulation ovarienne, sont les facteurs qui peuvent être mis le plus en corrélation avec la survenue de variants *de novo* chez les enfants et dans les ovocytes.

Les mécanismes précis qui sous-tendent la concomitance de mutations dans l'ADNmt et du faible poids de naissance doivent être étudiés plus en détail, mais l'impact d'une mutation dans l'ADNmt sur la santé et la maladie est déjà bien étudié. Des variants d'ADNmt responsables de maladies héréditaires sont associés à un faible poids de naissance, une insulino-résistance, une aptitude bioénergétique amoindrie et une infertilité (9-14). Les conséquences à long terme des modifications que nous avons découvertes dans le génome mitochondrial doivent faire l'objet d'études complémentaires. Ces recherches seront importantes pour déterminer l'influence de nos découvertes sur la pratique clinique et l'information des futurs patients.

Références

- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S & Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485-503.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:87-104.
- Cui L, Zhou W, Xi B, et al. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology. *Diabetologia* 2020;63:2150-7.
- Guo X-Y, Liu X-M, Jin L, et al. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:622-631.e5.
- Zandstra H, Van Montfoort APA & Dumoulin JCM. Does the type of culture medium used influence birthweight of children born after IVF? *Hum Reprod* 2015;30:530-42.
- Mani S, Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C & Mainigi M. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics* 2020;15:12-25.
- Koeck RM, Busato F, Tost J, et al. At age 9, the methylome of assisted reproductive technology children that underwent embryo culture in different media is not significantly different on a genome-wide scale. *Hum Reprod* 2022;37:2709-21.
- Mertens J, Bvela F, van Montfoort APA, et al. Children born after assisted reproduction more commonly carry a mitochondrial genotype associating with low birthweight. *Nat Commun* 2024;15:1232.
- Schon E, DiMauro S & Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet* 2012;13:878-90.
- Stewart JB & Chinnery PF. The dynamics of mitochondrial DNA heteroplasmy: implications for human health and disease. *Nat Rev Genet* 2015;16:530-42.
- Gibson K, Halliday JL, Kirby DM, Yaplito-Lee J, Thornburn DR, Boneh A. Mitochondrial oxidative phosphorylation disorders presenting in neonates: clinical manifestations and enzymatic and molecular diagnoses. *Pediatrics* 2008;122:1003-8.
- von Kleist-Retzow J-C, Cormier-Daire V, Viot G, et al. Antenatal manifestations of mitochondrial respiratory chain deficiency. *J Pediatr* 2003;143:208-12.
- Ebner S, Mangge H, Langhof H, et al. Mitochondrial Haplogroup T Is Associated with Obesity in Austrian Juveniles and Adults. *PLoS One* 2015;10:e0135622.
- Montiel-Sosa F, Ruiz-Pesini E, Enriquez JA, et al. Differences of sperm motility in mitochondrial DNA haplogroup U sublineages. *Gene* 2006;368:21-7.

Pourquoi le choix de l'œstrogène est-il important dans la contraception hormonale?

À la fin de l'année 2023, le symposium de la European Society of Gynecology Congress (Amsterdam), parrainé par Gedeon Richter, s'est penché sur les bénéfices de l'œstrogène naturel estétrol dans la contraception hormonale.

Le rôle des œstrogènes dans la pilule contraceptive hormonale combinée

Dès lors, le Prof. Kristina Gemzell-Danielsson (Institut Karolinska de Stockholm, Suède) a souligné que l'œstrogène constitue une hormone essentielle qui influence la plupart des organes, notamment le cerveau, la circulation sanguine, les intestins et la peau. Dans la contraception hormonale, les œstrogènes sont essentiels pour assurer la régulation du cycle menstruel et un schéma de saignements normal, deux éléments cruciaux pour l'observance du traitement. En outre, ils préviennent les symptômes hypo-œstrogéniques tels que la sécheresse vaginale, assurent le maintien d'une bonne santé sexuelle et d'une masse osseuse saine, tout en contribuant à inhiber l'ovulation. Dans le cadre de la recherche d'œstrogènes plus sûrs (que l'éthinylestradiol [EE] synthétique), l'utilisation d'œstrogènes naturels a fait l'objet de recherches. Depuis peu, nous disposons d'une pilule contraceptive combinée à base d'estétrol naturel (E₄), dont le mécanisme d'action est très différent de celui de l'EE et de l'œstradiol (E₂). Le Prof. Gemzell-Danielsson a donc conclu que la pilule E₄/DRSP permet de maintenir l'effet positif des œstrogènes (en termes d'observance, d'efficacité et de bénéfices de santé supplémentaires), tandis que les données de la recherche indiquent que cette pilule est sûre.¹⁶ Selon elle, le moment est donc venu de revoir les recommandations cliniques sur l'utilisation de la contraception hormonale.

Choix de l'œstrogène dans la contraception orale

Le Dr Franca Fruzzetti (Centre clinique San Rossore, Pise, Italie) a examiné les œstrogènes dans le contexte de la contraception orale combinée. Dans la pratique clinique actuelle, le choix se fait entre l'EE synthétique et l'E₂ ou l'E₄ naturel. Il est important de noter que l'EE est largement métabolisé dans le foie et exerce un effet important sur plusieurs marqueurs métaboliques, tels que la SHBG, l'angiotensinogène et les facteurs de coagulation. Quant à l'E₂, son effet métabolique est moins important mais sa biodisponibilité est faible et il est rapidement converti en œstrone (E₁), un œstrogène plus faible, ce qui donne lieu à une instabilité endométriale. Dans la pratique clinique, les pilules combinées à base d'E₂ s'avèrent être associées à un schéma de saignement sous-optimal¹. Dans les études de phase 3, le pourcentage de patientes interrompant une pilule à base d'E₂ en raison de saignements variait entre 15 et 28 %, contre 5 % pour l'EE^{2,3}. Le mécanisme d'action de l'E₄ est très différent de celui des œstrogènes mentionnés plus haut. Il assure une protection vasculaire et a un faible impact sur le tissu hépatique et mammaire⁴. L'E₄ ne possède pas de métabolites actifs et il n'y a pas d'interférence significative avec le cytochrome P 450, ce qui se traduit par un faible risque d'interactions médicamenteuses⁴. Contrairement à d'autres œstrogènes, l'E₄ n'est pas non plus converti en E₂, E₁ ou E₃ (estriol) ; il en résulte moins d'effets pro-coagulants et une plus grande stabilité endométriale⁴. Les études cliniques de phase 3 menées avec l'estétrol et la drospirénone (E₄/DRSP) ont mis en évidence un contrôle favorable du cycle avec un profil de saignement prévu chez ~90 % des femmes⁵. Dans l'étude de phase 3, le nombre d'effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement était très faible, à savoir seulement 2,8 % d'arrêts dus à des saignements irréguliers⁵. Le Dr Fruzzetti conclut que lors du choix d'une pilule contraceptive, il est important de tenir compte du type d'œstrogène en raison de l'impact potentiel sur le corps de la femme.

Quel est le profil métabolique des œstrogènes dans la contraception orale combinée?

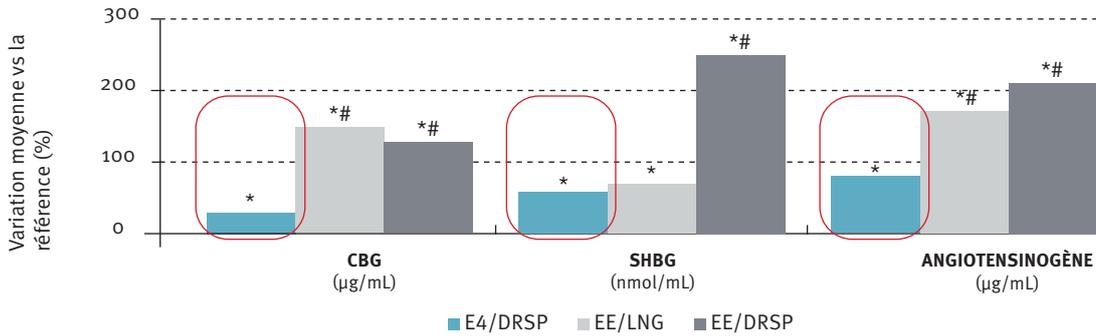
Les femmes ont aujourd'hui moins d'enfants que dans le passé, ce qui implique une utilisation de la contraception sur de plus longues périodes. Dès lors, le Professeur Piltonen (Université d'Oulu, Finlande) souligne l'importance d'une réflexion à long terme lors de la prescription d'une contraception orale, même chez les femmes jeunes. Au sein de l'UE, les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de décès chez la femme⁶. Il a été démontré que les contraceptifs oraux combinés (associations à base d'EE) augmentent le risque de maladie cardiovasculaire chez les femmes jeunes^{7,8}. Or, changer la voie d'administration (orale, transdermique ou vaginale) n'a pas permis de modifier les effets métaboliques indésirables de l'EE⁹. En revanche, le passage à un œstrogène naturel possède des effets bénéfiques. Une étude récente a ainsi démontré que les pilules combinées contenant de l'EE induisaient une modification nettement plus importante du protéome que les pilules contenant un œstrogène naturel (E₂)¹⁰. Le changement le plus important a été observé au niveau des protéines impliquées dans la coagulation, l'inflammation, le métabolisme et la régulation de la pression artérielle¹⁰. Des études portant sur la nouvelle pilule combinée E₄/DRSP ont démontré qu'elle avait un impact significativement plus faible sur les paramètres métaboliques (tels que les lipides), les marqueurs de la coagulation et les protéines hépatiques, par rapport aux pilules combinées à base d'EE (EE/LNG, EE/DRSP) (figure 1)¹¹.

Quel impact a le choix des œstrogènes sur le risque de TEV?

Le Prof. Dr Douxfils (Université de Namur, Belgique) souligne tout d'abord que le tableau bien connu des risques de TEV associés aux pilules combinées, établi par l'EMA il y a environ 10 ans, repose sur des données d'études portant uniquement sur des pilules contenant de l'EE¹². Toutefois, il est important de noter que les œstrogènes naturels (E₂/E₄) ont un impact plus faible sur le foie que l'EE et, par conséquent, sur les paramètres hémostatiques. L'EMA recommande la réalisation d'un certain nombre de tests hémostatiques lors du développement de nouveaux contraceptifs hormonaux, y compris la résistance à l'APC basée sur l'ETP¹³. À cet effet, le laboratoire du Prof. Le Dr Douxfils a mis au point le test « normalized activated protein C sensitivity ratio » (test nAPCsr). Les résultats de ce test nAPCsr sur les différentes combinaisons de pilules ont été associés à leur risque de TEV sur la base de l'étude Cochrane. Une forte corrélation a été identifiée entre le score nAPCsr et le risque de TEV dans la pratique clinique (figure 2)^{14,15,16}. Cette corrélation s'est également avérée en mesure de prédire le risque réel de TEV avec EE/DNG et E₂/NOMAC, tel qu'il ressort des études d'observation (figure 2). Sur la base de l'étude de phase 3, une incidence de TEV de 3,7/10 000 femmes par an peut être calculée pour E₄/DRSP, tandis que l'incidence estimée sur la base du modèle nAPCsr est de 3,8/10 000 femmes par an^{5,14}. Ce chiffre s'avère inférieur à l'incidence associée à d'autres pilules contraceptives combinées, notamment la pilule EE/LNG. Afin d'étudier plus en profondeur le risque de TEV, une étude observationnelle de grande envergure est actuellement en cours avec E₄/DRSP. Dès lors, Le Prof. Dr Douxfils estime toutefois qu'à l'avenir, le test nAPCsr devrait être suffisant pour caractériser le risque de TEV des contraceptifs hormonaux. Le Prof. Dr Douxfils conclut que le choix des œstrogènes est un élément important lorsqu'on considère le risque de TEV. Selon lui, il est temps de revoir les recommandations et la classification des différentes pilules contraceptives combinées en tenant compte des dernières données scientifiques disponibles.



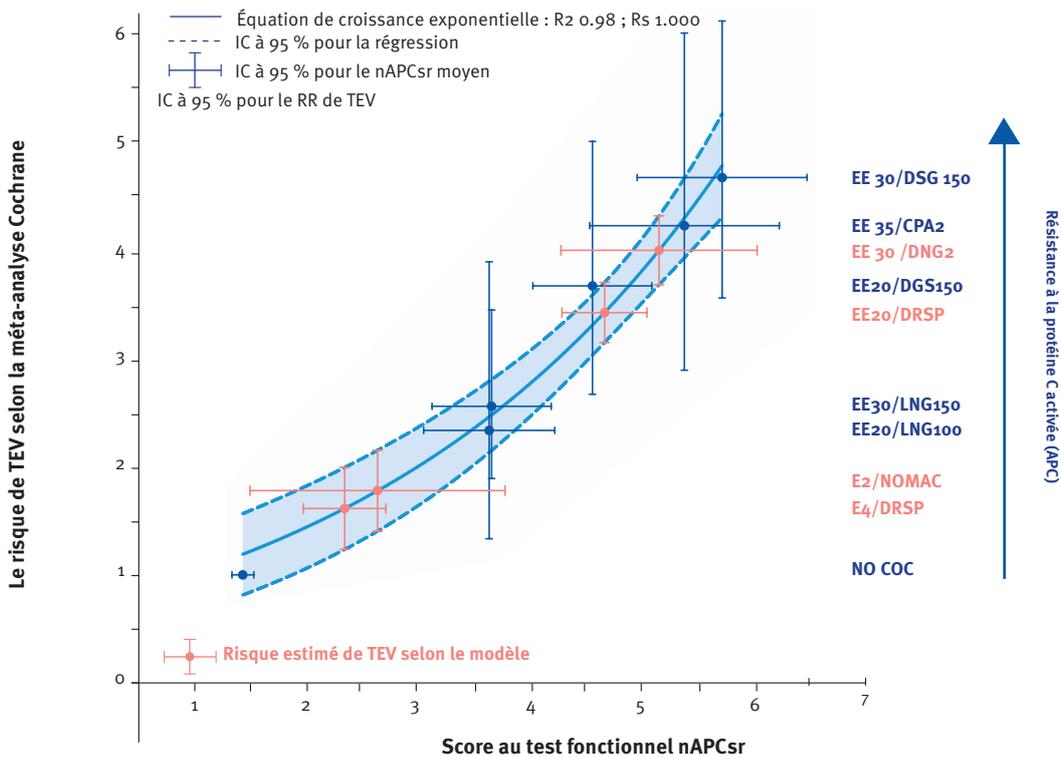
Figure 1 :
Évolution des protéines hépatiques, par rapport à la référence, après 6 cycles de traitement par E4/DRSP, EE/LNG ou EE/DRSP¹¹.



* Différence vs la référence, $p < 0,05$
Différence vs traitement par E4/DRSP, $p < 0,05$
Figure adaptée de Klipping C et al. Contraception. 2021 Apr;103(4):213-221



Figure 2 :
Risque de TEV selon le test d'hémostase fonctionnel (nAPCs^r)



SHBG: sex hormone binding globulin (globuline fixant les hormones sexuelles); EMA: Agence européenne des médicaments; CBG: cortisol binding globulin; TEV: thrombo-embolie veineuse;
NOMAC: acétate de nomégestrol; IC: intervalle de confiance; COC: contraceptif oral combiné; DSG: désogestrel; LNG: lévonorgestrel; EE: éthinylestradiol;
DRSP: drospirénone; DNG: diénoGEST; nAPCs^r: normalised APC sensitivity ratio (rapport de sensibilité normalisé à l'APC)

Références:

- Archer DF et al. J Clin Med. 2022 Aug 8;11(15):4634
- Fruzzetti F et al. Int J Womens Health. 2016 Sep 15;8:477-487
- Fruzzetti F et al. J Contracept. 2019 May 10;10:1-6
- Fruzzetti F et al. J Clin Med. 2021 Nov 29;10(23):5625
- Chen MJ et al. Contraception. 2022 Dec;116:44-50
- <https://eurohealth.ie/women-and-cardiovascular-disease/>
- Okoth K et al. BMJ. 2020 Oct 7;371:m3502. doi: 10.1136/bmj.m3502. Erratum in: BMJ. 2020 Oct 14;371:m3963.
- Roach REJ et al. Cochrane Database Syst Rev 2015;(8):CD011054.
- Piltonen T et al. Hum Reprod. 2012 Oct;27(10):3046-56
- Kangasniemi MH et al. Hum Reprod. 2023 Jan 5;38(1):89-102
- Klipping C et al. Contraception. 2021 Apr;103(4):213-221
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/combined-hormonal-contraceptives>
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-steroid-contraceptives-women_en.pdf
- de Bastos M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 3;2014(3):CD010813
- Morimont L et al. Thromb Res. 2020 Sep;193:221-223
- Gemzell-Danielsson K, et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2022 Jul 21:1-11.

Difficultés sexuelles postnatales: le point de vue d'une gynécologue sexologue

Caroll Gilson

Gynécologue Obstétricienne, Sexologue clinicienne, Présidente de l'Institut belge de Sexoanalyse IBS

La baisse du désir sexuel postnatal est très fréquente et peut perdurer longtemps. La moitié des jeunes mères ont encore peu d'intérêt pour la sexualité six à douze mois après la naissance. Seules 15% d'entre elles oseront partager leurs difficultés avec le personnel soignant rencontré lors du post-partum. Peu de conjoints prennent leur part de responsabilités dans cette baisse d'activité sexuelle et proposent de changer de script sexuel. Aux vues des études, il est clair que le mode d'accouchement et le fait d'avoir subi ou non une épisiotomie n'influence pas la reprise des rapports sexuels. En revanche, l'allaitement est une cause fréquente d'absence de désir et de sécheresse vaginale entraînant des dyspareunies. La charge mentale des jeunes parents repose encore majoritairement sur les femmes. Elles n'ont plus une minute à elles. Par ailleurs, le temps que le jeune couple parental consacre à son couple est minime. Le désir n'aime pas la hâte et le seul moyen de le réinviter dans son couple est d'inscrire du « temps érotique » dans l'agenda commun. Il faudra au jeune couple de la patience et de la bienveillance pour relancer la sexualité après la naissance du fruit de leur amour.



Dr Caroll Gilson

Étant gynécologue-obstétricienne depuis plus de 25 ans et ayant accouché des centaines voire des milliers de patientes, j'ai souvent été frappée par l'absence de reprise d'activité sexuelle chez certaines jeunes mères. Je ne parle pas du délai classique du post-partum (6 semaines après l'accouchement) mais bien de périodes très longues, de six mois à un an, en dehors de tout épisode de dépression du post-partum.

La période entre l'accouchement et le premier anniversaire de la naissance de l'en-

fant s'accompagne de nombreuses adaptations pour les nouveaux parents, que ce soit sur le plan physique, psychologique, relationnel ou social. Il s'agit d'un véritable tsunami pour chacun des parents. Ils furent heureux et eurent beaucoup d'enfants... Pas si simple!

Dans différentes cultures, la période du post-partum s'accompagne d'une abstinence sexuelle plus ou moins longue liée aux traditions et aux religions. Dans la culture occidentale, le tabou autour de la sexualité périnatale est encore présent. C'est souvent le médecin qui donnera le feu vert. Les professionnels de la santé autour de la naissance ne sont que rarement formés en sexologie et aussi gênés que leurs patients d'aborder ce sujet en consultation. Les conjoints sont rarement présents lors de la visite du post-partum. Les questions restent souvent tuées ou sans réponse. L'appréhension et les doutes empêchent alors une reprise de la sexualité dans des conditions optimales.

Et c'est souvent le départ d'un cercle vicieux que les sexologues connaissent bien dans la thématique de la baisse de désir par manque

d'anticipation positive. Or de nos jours l'épanouissement sexuel fait partie des exigences d'un couple. À l'époque de nos grands-parents, le mariage se basait uniquement sur une alliance familiale. Le lien matrimonial n'était absolument pas lié au bien-être sexuel. La question de la sexualité postnatale est donc relativement neuve. À l'échelle de ma pratique médicale, je me suis rapidement rendu compte que le problème concernait plus d'un tiers des couples d'amants devenus jeunes parents. Il y a 15 ans, j'ai donc décidé de me former en sexologie clinique puis en sexoanalyse pour pouvoir mieux aider ces couples de jeunes parents à retrouver une connexion intime le plus rapidement possible. Il est évident qu'un couple fort et proche traversera les épreuves de la parentalité avec plus d'aisance que celui qui s'est perdu en chemin. Je n'envisagerai que ce qui concerne les couples hétérosexuels cisgenre. En effet, je n'ai trouvé aucune littérature parlant des difficultés sexuelles chez les couples homosexuels féminins (ou masculin) devenus parents. Dans ma pratique d'obstétricienne, j'ai côtoyé et accouché de nombreuses femmes au sein



Certains parents sont très peu préparés aux changements du désir et de la satisfaction sexuelle accompagnant l'arrivée d'un enfant.

de couples homosexuels et j'ai pu constater qu'elles ne rencontrent pas ou peu de difficultés sexuelles. Sans doute que la communication et l'empathie entre elles les aident à passer le cap, mais surtout la pratique d'une sexualité peu ou pas pénétrative leur permet de garder un contact intime et un partage émotionnel si important durant cette période d'adaptation compliquée.

QUELQUES CHIFFRES

Il y a encore une vingtaine d'années, il n'existait aucune étude scientifique concernant la santé sexuelle postnatale. Heureusement, Géraldine Barret (1) a comblé cette lacune avec une première étude qui a ouvert le champ à bien d'autres depuis.

83% des jeunes mères expérimentaient des dyspareunies durant les trois premiers mois mais elles étaient 89% à avoir repris une activité sexuelle après 6 mois (avec ou sans douleur, l'étude ne le dit pas). Beaucoup de jeunes mères me disent avoir repris les rapports

sexuels avec pénétration malgré des douleurs persistantes car elles culpabilisent de ne pas donner satisfaction à leur compagnon. Et on connaît tous les effets désastreux de ce genre d'attitude sur le désir sexuel féminin. La plupart des études montrent, par ailleurs, une rarefaction des rapports sexuels, de l'ordre d'un ou deux rapports sexuels par mois, durant la première année postnatale. L'inactivité sexuelle étant elle-même une cause d'inhibition du désir. Cela peut encore être le cas quatre ans après la naissance (5). Certains parents sont très peu préparés aux changements du désir et de la satisfaction sexuelle accompagnant l'arrivée d'un enfant. Ils sont donc incapables d'y faire face ou même de demander de l'aide à des professionnels. Dans l'étude de G. Barret, seulement 15% des jeunes mères avaient parlé de leurs difficultés sexuelles auprès d'un professionnel de la santé.

Ahlborg, en Scandinavie, a mené une étude qui montre que le bébé est le centre de toutes les attentions des couples parentaux, mais qu'il y a deux catégories de couple. La première dans laquelle l'enfant est le centre

d'intérêt mutuel du couple, les deux parents étant impliqués, et une seconde catégorie où le bébé est le centre d'intérêt exclusif de la mère avec un père qui se sent rejeté et mis à l'écart émotionnellement (2). Cela va affecter la parentalité mais mettra aussi sérieusement en péril la relation et la santé familiale.

Le taux du divorce alors que l'enfant est encore en âge préscolaire en Suède atteignait 16% en 2000 avec un taux maximal aux 18 mois de l'enfant. Et on sait que ces taux sont en nette progression partout dans notre monde occidental. Une étude comparative dirigée par O'Malley (3) compare les données statistiques de plusieurs études menées ces dernières années sur les causes physiologiques de la baisse du désir féminin durant la première année de leur premier enfant.

En voici les conclusions: le manque de lubrification vaginale affecte 45% des femmes encore 6 mois après la naissance et 36% des femmes un an après. La dyspareunie concerne respectivement 40% et 24,5% des jeunes mères à 6 et 12 mois. Il existe une

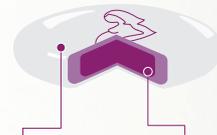
Disponible
dès à
présent

Bonjesta®

hydrogénosuccinate de doxylamine 20 mg
chlorhydrate de pyridoxine 20 mg*

La **nouvelle** solution pour
les nausées et vomissements
durant la grossesse^{1,2**}

Bonjesta®	P.P. €
10 comprimés	22,98
20 comprimés	37,76



Revêtement à libération immédiate†
10 mg doxylamine
et 10 mg pyridoxine

Noyau à libération prolongée†
10 mg doxylamine
et 10 mg pyridoxine

- Technologie innovante à double libération¹
- Soulagement rapide et de longue durée des symptômes¹
- Schéma de dosage simple¹

10 ou 20
comprimés



Dénomination du médicament Bonjesta 20 mg/20 mg comprimés à libération modifiée **Composition qualitative et quantitative** Chaque comprimé à libération modifiée contient 20 mg d'hydrogénosuccinate de doxylamine et 20 mg de chlorhydrate de pyridoxine. Bonjesta est composé d'un noyau gastro-résistant contenant 10 mg d'hydrogénosuccinate de doxylamine et 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine et d'un revêtement multicouche à libération immédiate contenant 10 mg d'hydrogénosuccinate de doxylamine et 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine. Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 0,008 mg de laque aluminique de rouge Allura AC (E129), un colorant azoïque. Pour la liste complète des excipients, voir *6.1. **Forme pharmaceutique** Comprimé à libération modifiée. Comprimé rose, rond, pelliculé avec une image rose d'une femme enceinte sur une face et lettre « D » sur l'autre face. La taille des comprimés est d'environ 9 mm de diamètre et 4 mm d'épaisseur. **Indications thérapeutiques** Bonjesta est indiqué dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse (NVG) chez la femme enceinte de plus de 18 ans, qui ne répond pas au traitement classique (par ex., changement de style de vie ou de régime). Restrictions concernant l'utilisation : l'association doxylamine/pyridoxine n'a pas été étudiée en cas d'hyperémèse gravidique (voir *4.4). **Posologie et mode d'administration** **Posologie** La dose initiale recommandée de Bonjesta est d'un comprimé (20 mg/20 mg) au coucher le jour 1 et le jour 2. Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés le jour 2, la dose peut être augmentée le jour 3 jusqu'à un comprimé supplémentaire (20 mg/20 mg) le matin et un comprimé (20 mg/20 mg) au coucher (soit un total de deux comprimés par jour). La dose maximale recommandée est de deux comprimés par jour, un le matin et un au coucher (pour une dose quotidienne maximale de 40 mg/40 mg). Bonjesta doit être pris quotidiennement et non au besoins. La nécessité de poursuivre Bonjesta doit être réévaluée au fur et à mesure que la grossesse progresse. Certaines femmes peuvent obtenir un contrôle des symptômes à des doses intermédiaires de 30 mg/30 mg. Cette dose n'est pas réalisable avec Bonjesta 20 mg/20 mg. D'autres formulations de hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine sont disponibles et ce qui offre une plus grande flexibilité pour ajuster la dose en fonction de la gravité des symptômes. Avec la formulation de comprimés à libération modifiée de Bonjesta 20 mg/20 mg, la posologie quotidienne maximale recommandée de 40 mg/40 mg consiste en seulement deux comprimés par jour. Afin de prévenir un retour soudain des symptômes de nausées et vomissements de la grossesse, une diminution progressive de la dose de Bonjesta est recommandée au moment de l'arrêt du traitement. **Insuffisance hépatique** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. La prudence est toutefois recommandée en raison du potentiel de métabolisme réduit, il existe une possibilité d'ajustement posologique (voir *4.4). **Insuffisance rénale** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale. La prudence est toutefois recommandée en raison du potentiel d'accumulation de métabolites ; il existe une possibilité d'ajustement posologique (voir *4.4). **Population pédiatrique** L'utilisation de Bonjesta n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans, en raison du manque de données cliniques (voir *5.1). **Mode d'administration** Voie orale. Bonjesta doit être administré à jeun avec un verre d'eau (voir rubrique 4.5). Les comprimés à libération modifiée doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés, fendus ou mâchés pour préserver les propriétés gastro-résistantes du noyau. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique *6.1. Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou utilisation de Bonjesta jusqu'à 14 jours après l'arrêt des IMAO (voir *4.5). Porphyrie. **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les informations sur les effets indésirables sont basées sur les essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation dans le monde entier. Il y a eu une vaste expérience clinique concernant l'utilisation de l'association hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (≥5% et dépassant le taux sous placebo) était la somnolence dans un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo d'une durée de 15 jours, incluant 261 femmes souffrant de nausées et de vomissements de grossesse (128 traitées par placebo et 133 par hydrogénosuccinate de doxylamine/chlorhydrate de pyridoxine). **Liste tabulée des effets indésirables** La liste suivante des effets indésirables est basée sur l'expérience post-commercialisation, avec ce médicament et d'autres médicaments similaires contenant les mêmes substances actives. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organe selon la terminologie MedDRA et selon leur fréquence : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000, incluant les cas isolés) ; inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). La fréquence des effets indésirables rapportés après la commercialisation ne peut pas être déterminée car ils sont dérivés de notifications spontanées. Par conséquent, la fréquence de ces effets indésirables est qualifiée de « inconnue ». Affections du système sanguin ou lymphatique : Rare : anémie hémolytique ; Affections du système immunitaire : Inconnue : hypersensibilité ; Affections psychiatriques : Peu fréquent : état confusionnel – Rare : agitation – Inconnue : anxiété, désorientation, insomnie, irritabilité, cauchemars ; Affections du système nerveux : Très fréquent : somnolence – Fréquent : vertiges – Rare : tremblements, convulsions – Inconnue : maux de tête, migraines, paresthésie, hyperactivité psychomotrice ; Affections oculaires : Peu fréquent : diplopie, glaucome – Inconnue : vision floue, troubles visuels ; Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : acouphènes – Inconnue : vertiges ; Affections cardiaques : Inconnue : palpitations, tachycardie ; Affections vasculaires : Peu fréquent : hypotension orthostatique ; Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : augmentation des sécrétions bronchiques – Inconnue : dyspnée ; Affections gastro-intestinales : Fréquent : bouche sèche - Peu fréquent : nausée, vomissement – Inconnue : distension abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée ; Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : réaction de photosensibilité – Inconnue : distension abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée ; Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : réaction de photosensibilité – Inconnue : hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, éruption maculo-papulaire ; Affections du rein et des voies urinaires : Inconnue : dysurie, rétention urinaire ; Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : fatigue - Peu fréquent : asthénie, œdème périphérique – Inconnue : inconfort thoracique, malaise. **Description de certains effets indésirables** Une somnolence sévère peut survenir si ce médicament est pris avec des déprimeurs du SNC, y compris de l'alcool (voir *4.4 et 4.5). Les effets anticholinergiques de ce médicament peuvent être prolongés et intensifiés par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (voir *4.3 et 4.5). Les effets anticholinergiques indésirables possibles associés à l'utilisation des antihistaminiques en tant que classe comprennent en général : sécheresse de la bouche, du nez et de la gorge ; dysurie ; rétention urinaire ; vertiges, troubles visuels, vision floue, diplopie, acouphènes ; labyrinthe aiguë ; insomnie ; tremblements, nervosité ; irritabilité et la dystonie faciale. Une oppression thoracique, un épaississement des sécrétions bronchiques, une respiration sifflante, une congestion nasale, des sueurs, des frissons, des règles précoces, une psychose toxique, des maux de tête, des évanouissements et des paresthésies ont été observés. Dans de rares cas, une agranulocytose, une anémie hémolytique, une leucopénie, une thrombocytopénie et une pancytopenie ont été rapportées chez quelques patientes recevant certains antihistaminiques. Une augmentation de l'appétit et/ou une prise de poids sont également survenues chez les patientes prenant des antihistaminiques. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be ; Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail : adr@fagg-afmps.be Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé ; Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **Titulaire et numéros d'autorisation de mise sur le marché** Exeltis Germany GmbH, Adalperstraße 84, 85737 Ismaning, Allemagne - BE662396 - LU : 2024030081 (LU : 0958268 (1x10) - LU : 0958271 (1x20) - LU : 0958285 (1x30) - LU : 0958299 (1x40) **Mode de délivrance** sur prescription médicale **Date d'approbation du texte** 03/2024 Version PUB 03/2024. *Pour une information complète, voir le RCP.

*Bonjesta 20 mg/20 mg comprimés à libération modifiée. **Traitement symptomatique des nausées et vomissements de la grossesse (NVG) chez la femme enceinte de plus de 18 ans, qui ne répond pas au traitement classique (par ex., changement de style de vie ou de régime). †10 mg d'hydrogénosuccinate de doxylamine et 10 mg de chlorhydrate de pyridoxine 1. Koren et al., Internal Medicine Review 2018, vol 4 (issue 4) : 1-15. 2. BONJESTA® RCP. BE-BON-0624-002 - Approbation d'information médicale - 26/06/2024

 **Exeltis**
Rethinking healthcare

difficulté à atteindre l'orgasme chez 34% des femmes à 6 mois et encore 28% d'entre elles à un an. On retrouve une perte d'intérêt pour la sexualité chez 53% puis 45% des jeunes mères à 6 et 12 mois. 33% des femmes à 6 mois se plaignent d'absence de décontraction du périnée (appréhension, anticipation négative de la pénétration). Elles sont encore 18% à s'en plaindre après un an. Cette étude est très intéressante car la plupart des recherches n'étudient que la période post-partum de trois mois. On voit dans celle-ci que la grande majorité (89%) des jeunes mères expérimentent une baisse de libido durant ces trois mois. Voilà de quoi rassurer nos jeunes patientes. Ce qui est peu dit c'est que la baisse d'intérêt sexuel persiste plus d'un an après la naissance chez quasi la moitié des patientes. Le problème majeur de toutes ces études, c'est qu'elles présupposent que l'absence d'activité sexuelle veut dire absence de pénétration vaginale. Aucune ne développe l'idée d'une sexualité non pénétrative. Ces études restent difficiles à interpréter car elles ne prennent pas en compte le côté multifactoriel de la baisse de désir. Ainsi, la dyspareunie peut être secondaire à une séquelle de l'accouchement mais aussi due à une sécheresse vaginale, elle-même due à l'allaitement maternel. Où est la cause, où est l'effet? Ces études scientifiques ne donnent pas non plus de renseignements psycho-sociaux-relationnels indispensables pour analyser une baisse de désir sexuel. Tous les facteurs sont intriqués et difficilement analysables individuellement. Le thème récurrent de ces études est la discordance entre le désir des femmes et de leurs partenaires. Cette façon d'envisager la problématique est à l'origine d'un sentiment de culpabilité et d'échec qui n'arrange pas la situation de la jeune mère.

Toutes les études nous éclairent de façon négative, très peu d'entre elles ne prennent pas les choses d'un angle positif. Il est bien dommage de constater que ces études sont très peu holistiques, intégratives. La baisse du désir n'est vue ici que du côté médical et exclusivement féminin. N'allons surtout pas voir ce qui se passe du côté des hommes... Ah si, tout de même, j'en ai trouvé une! Cette étude met en évidence que la perte du désir peut se trouver du côté du jeune père encore un an après la naissance. Le niveau de détresse

psychologique des jeunes pères est souvent mésestimé et ignoré. L'étude montre qu'elle est d'autant plus prévisible si le jeune père est peu entouré, mal informé et présente une vulnérabilité psychologique préalable ou que la relation conjugale elle-même est déjà pauvre avant la naissance. Toutes les causes sont circulaires, chaque étiologie retentissant les unes sur les autres et formant un cercle vicieux. Il est donc extrêmement difficile de pratiquer une recherche vraiment objective sur cette baisse du désir chez les jeunes parents.

Une étude américaine a montré que la plus grande source de conflit responsable de la baisse de la fréquence des rapports sexuels est le partage des tâches ménagères.

LE MODE D'ACCOUCHEMENT INFLUENCE-T-IL LA REPRISE DE LA VIE SEXUELLE?

L'épisiotomie est surtout utilisée en cas d'instrumentalisation (forceps et ventouse), de macrosomie fœtale ou de nécessité d'accélérer l'expulsion (souffrance fœtale). En Belgique, le taux serait de 78% pour les accouchements de patientes primipares et de 47% pour tous les accouchements par voie basse. L'OMS a qualifié l'épisiotomie de pratique trop fréquemment utilisée à tort et voudrait qu'on réduise le taux global d'épisiotomie à 20%. Il sera difficile de transformer des pratiques apprises de génération en génération d'obstétriciens et devenues routinières. Une chance peut-être pour les futures parturientes: la spécialisation en obstétrique se féminise d'année en année. La grande majorité des nouveaux praticiens sont des femmes. Elles seront sans doute plus à même de changer cette pratique possiblement inutile une fois sur deux. Mais sachez qu'il y a épisiotomie et épisiotomie. Je veux dire par-là que l'on peut faire une petite épisiotomie médiane en fin d'expulsion qui sera très peu délabrante et évitera beaucoup de soucis. Celle-ci sera peu douloureuse et cicatrisée en moins de six semaines. Quoiqu'il en soit, l'épisiotomie ou les déchirures vulvo-vaginales sont, en général, invisibles après six semaines et ne sont que rarement le siège de douleurs à long terme. Mais les fausses croyances à propos des épisiotomies (et je

n'aborde même pas ici la cohorte des idées véhiculées par ce que l'on nomme aujourd'hui «les violences obstétricales») ont fait leur travail dans le psychisme des jeunes accouchées. Certaines patientes souffrent et trouvent que leur sexe est définitivement modifié. Il est vrai que, quelque fois, la suture est le siège d'infections ou de lâchages mais les traitements sont efficaces et sans séquelle. Le sexe de la femme est modifié par l'accouchement par voie basse mais ce ne sera pas la cause de douleur. Ce sera plutôt un manque de sensation par distension des muscles du périnée. D'où l'importance de la rééducation périnéale. Celle-ci pourra être pour certaines une révélation, une occasion de mieux connaître leur sexe. Ainsi, il n'y a pas plus de dyspareunie s'il y a épisiotomie ou pas.

En effet, une étude (4) a montré que peu importe le type d'accouchement (voie basse avec ou sans déchirure ou épisiotomie ou césarienne), les dyspareunies étaient présentes. Elles sont même présentes dans la cohorte des femmes césariées autant que les autres! On voit donc que la cause de la dyspareunie est plus la peur et l'anticipation d'une éventuelle douleur et/ou l'absence de lubrification par absence d'excitation ou climat hormonal lié à l'allaitement. La peur prend toute la place et ne permet pas l'émergence du désir. L'important, je pense, c'est que le personnel soignant lors de la visite du post-partum rassure la patiente. Une simple phrase comme: «Tout est revenu à la normal, Madame» peut faire des miracles. Et si ce n'est pas le cas, un traitement local doit être proposé. Je n'ai pas trouvé d'étude parlant d'une baisse de désir en lien avec un changement d'image corporelle au niveau vulvo-vaginal. Elle est pourtant pour moi, aux vues de mon expérience clinique, extrêmement fréquente.

La plupart des études montrent un faible taux de plaisir vaginal chez les jeunes mères durant toute la première année post-accouchement. Mais il n'y a pas de données sur l'influence de la rééducation périnéale. Aucune ne s'intéresse au plaisir non pénétratif.

L'ALLAITEMENT

Les œstrogènes et la progestérone chutent drastiquement après l'accouchement. Le re-

tour de couches, avec l'apparition des premières règles, signe le retour à un climat hormonal de cycle menstruel classique. Il apparaît après six à huit semaines si la jeune mère n'allaita pas. Ce n'est pas le cas si elle allaite.

L'allaitement maternel est en grande partie responsable d'un manque de désir et de lubrification. Ce n'est pas très politiquement correct d'écrire cela noir sur blanc à une époque où l'allaitement maternel est plus que préconisé. J'ai moi-même allaité mes trois enfants, chacun un an, et suis une grande militante pour l'allaitement maternel. Mais, malgré tous ses bienfaits, il est évident que l'allaitement engendre un climat hormonal tout sauf favorable à l'émergence du désir. Encore une fois tout est lié et il est bien difficile de retrouver la poule et l'œuf. Lors de l'allaitement, la sécrétion de prolactine fait chuter les œstrogènes, entre autres, et installe un climat ménopause-like. Le désir sexuel spontané est donc très peu présent et une sécheresse vaginale s'installe. Elle peut être très invalidante chez certaines. Je conseille toujours l'emploi d'un lubrifiant à base d'oestriol et/ou d'acide hyaluronique. L'allaitement est à l'origine aussi d'un surplus de fatigue. La dépense énergétique est équivalente à celle d'un marathon quotidien.

Lors de l'orgasme féminin, la sécrétion d'ocytocine peut engendrer une contraction des canaux galactophoriques. Et voilà monsieur arrosé de lait maternel. Il y a de quoi refroidir le plus chaud des amants.

Certains pères ont du mal à érotiser des seins gorgés de lait. Et d'autres sont jaloux que le bébé leur ait volé leurs jouets préférés. J'ai déjà vu des pères pousser leurs compagnes à arrêter l'allaitement pour des raisons peu sérieuses tellement ils avaient difficile à gérer ce conflit inconscient.

Je rencontre, par ailleurs, dans mes consultations, un grand nombre de jeunes femmes qui s'embraquent dans de longs mois d'allaitement avec le cododo. C'est un matériel de puériculture qui permet de dormir avec bébé dans son lit. Il est donc vraiment impossible au jeune couple de parents d'avoir un espace

et un temps d'intimité véritable. L'enfant est toujours présent. La sexualité tarde à redémarrer. Mais encore une fois, où est la cause, où est la conséquence. La présence continue de bébé peut être un bel alibi pour ne pas se poser la question de la reprise des rapports sexuels.

LA DÉPRESSION DU POST-PARTUM

Elle se présente chez une accouchée sur dix. Je ne parle pas du baby-blues qui est très fréquent et passager. Il est dû à la chute hormonale et à la fatigue, un ou deux jours après l'accouchement. La dépression, elle, est plus tardive. Elle concerne souvent des profils psychologiques bien précis. Elle est aujourd'hui bien mieux diagnostiquée et traitée. Je ne m'étendrai pas sur celle-ci. Car elle n'est pas le sujet de cet article, même si bien sûr, comme toute dépression, elle s'accompagnera d'une baisse du désir.

En revanche, ce qui est encore difficile à accepter par la société et par le corps médical, c'est une certaine difficulté maternelle. Je l'appellerai une «souffrance maternelle». Les jeunes femmes fantasment beaucoup durant leur grossesse, sur ce que sera leur enfant, ce que sera leur rôle de mère et bien d'autres. Netflix et les réseaux sociaux alimentent à souhait les images de la mère et de la maternité parfaite. La réalité est toute autre. Et c'est un choc. Non, l'instinct maternel n'existe pas. Oui, c'est difficile de trouver ses repères. Oui, vous commettrez des erreurs et vous aurez des doutes. Et ce ventre qui est vide à présent... Un énorme sentiment de solitude envahit certaines mères. Elles n'osent pas parler de leur désarroi. Elles sont perdues et se culpabilisent. Elles devraient être les plus heureuses du monde et ce n'est pas le cas. Voilà une situation extrêmement fréquente. En consultation, j'essaie de parler de ce désarroi vers la moitié de la grossesse, quand le jeune couple est bien loin de s'imaginer ce genre de difficulté. Plusieurs m'ont remercié, des mois plus tard. Ils avaient traversé cette période compliquée mais grâce à mon discours déculpabilisant, ils avaient partagé leurs doutes et ainsi créer une équipe parentale qui se soutient mutuellement. Pas de non-dit. Pas de «je dois», «il faut». Cela change tout.

Take home messages

- La moitié des jeunes couples parentaux rencontrent encore des difficultés sexuelles six mois après la naissance.
- Plus qu'une véritable douleur, c'est le doute et l'appréhension qui posent un problème.
- Il est grand temps de lever le tabou de la sexualité postnatale et de former le personnel soignant gravitant autour de la toute jeune famille.

CONCLUSION

La reprise de la sexualité dans un jeune couple parental demande du temps et de la bienveillance. On voit dans la plupart des études que ces difficultés sont mises au compte de la jeune mère. La difficulté d'être mère en même temps que femme entraîne de la culpabilité soit envers l'enfant soit envers le père... quoi qu'il arrive la femme se sent incompétente ou coupable.

C'est pourquoi j'ai décidé de m'atteler à l'écriture d'un livre afin de lever le voile du tabou et aider les jeunes parents dans leurs difficultés sexuelles en abordant les causes multifactorielles de la perte de désir postnatale et en leur proposant des pistes pour retrouver le chemin d'une sexualité épanouie. Oui, on peut être parents et amants à la fois, entretenir la flamme de la passion dans le cocon sécurisant d'une relation stable, nid d'une jolie famille. Ce livre est en gestation. J'espère que son accouchement ne sera pas trop difficile et qu'il ne sera pas suivi d'une dépression du post-partum.

Références

1. Barrett G. (2000), Women's sexual health after childbirth, BJOG: An international journal of Obstetrics & Gynaecology, 107(2): 186-195.
2. Ahlberg T. (2001), The baby was the focus of attention-first time parents' experience of their intimate relationship, Scandinavian journal of caring sciences, 15(4): 318-325.
3. O'Malley. (2021), Exploring the complexities of postpartum health, Curr Sex Health Rep, 13, 128-135.
4. Mc Donald. (2013), Does method of birth make a difference to when women resume sex after childbirth?, BJOG: An international Journal of Obstetrics & Gynaecology.
5. Ahlberg T. (2008), Sensual and sexual marital contentment in parents of small children-A follow-up study when the first child is four years old. Journal of sex research, 45(4), 402
6. Klein K. (2009), Does the mode of delivery influence sexual function after childbirth?, Journal of women Health, 18(8), 1227-1231



Le 1^{er} service
de recrutement
100% dédié à la santé
Plus de **6 ans** d'expérience

Trouvez
le bon candidat!

JobHealth®
publie vos annonces
de recrutement
dans nos médias,
ainsi que sur notre site
www.jobhealth.be



Contactez-nous
sans plus attendre!
Valérie Bertels
v.bertels@rmnet.be
M. +32 477 32 35 05
T. + 32 2 785 07 20



Collège Royal
des Gynécologues Obstétriciens
de Langue Française de Belgique

www.crgofb.be

Infos: contact@crgofb.be

POUR VOS AGENDAS

«Post-partum: grossesse compliquée et après?»

Le samedi 12 octobre 2024, The Hotel, Bruxelles

«Voyage en transidentité»

Le samedi 7 décembre 2024, Ferme Mont-St-Jean, Waterloo

«Ambulatory care & surgery in obstetrics and gynaecology»

Congrès national co-organisé avec la VVOG

Le vendredi 15 novembre 2024, The Montil, Essene

GA2905F



GUNaïkeia
www.gunaikeia.be
sur internet

Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg	PP
3 x 28 comp	45,37 €

Femoston[®] low

Estradiol 0,5 mg et dydrogestérone 2,5 mg comprimés pelliculés

Le plus faible dosage² efficace³,
comme recommandé dans
le traitement hormonal
de la ménopause^{3,4}



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient de l'estradiol hémihydraté équivalent à 0,5 mg d'estradiol et 2,5 mg de dydrogestérone. Excipient(s) à effet notoire: Lactose monohydraté 117,4 mg. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Rond, biconvexe, portant sur une face la marque "379" (7mm). Comprimés de couleur jaune. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement hormonal de substitution (THS) pour le soulagement des symptômes de carence en oestrogènes chez les femmes post-ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois. L'expérience de ces indications thérapeutiques chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. **Posologie et mode d'administration** Posologie Population pédiatrique Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique. La posologie est de 1 comprimé par jour pendant un cycle de 28 jours. Mode d'administration Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg est un THS continu combiné pour usage oral. L'oestrogène et le progestatif sont donnés tous les jours sans interruption La prise de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg doit être continue, sans interruption entre les boîtes. Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de ménopause, utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Le traitement combiné continu peut débuter avec Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg en fonction de la durée depuis la ménopause et de la sévérité des symptômes. Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg 12 mois après leurs dernières règles naturelles. En cas de ménopause chirurgicalement induite, le traitement peut débuter immédiatement. La posologie peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse clinique. Les patientes passant d'une autre préparation séquentielle continue ou cyclique doivent terminer le cycle de 28 jours puis passer au traitement par Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg. Les patientes passant d'une préparation combinée continue peuvent débuter le traitement à tout moment. Si une dose a été oubliée, la prendre dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, poursuivre le traitement avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. La probabilité de saignements intercurrents ou de spotting peut augmenter. Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg peut être pris avec ou sans nourriture. Population pédiatrique Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique. **Contre-indications** -Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. -Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ; -Tumeurs malignes estrogéno-dépendantes (cancer de l'endomètre, par exemple) connues ou suspectées ; -Saignement vaginal d'étiologie inconnue ; -Hyperplasie de l'endomètre non traitée ; -Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; -Troubles thrombophiliques connus (par ex. déficience en protéine C, protéine S ou antithrombine) ; -Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (p.ex. angine de poitrine, infarctus du myocarde) ; -Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalisés ; -Porphyrie. **Effets indésirables** Les effets indésirables les plus souvent rapportés chez les patients traités avec une association estradiol/dydrogestérone dans les essais cliniques sont maux de tête, douleurs abdominales, mastalgie, sensibilité des seins à la palpation et mal au dos. Les effets indésirables suivants ont été observés durant des études cliniques (n=4929) à des fréquences reprises ci-dessous. Les effets indésirables de rapports spontanés, non observés dans les études cliniques, ont été classés sous la fréquence « rare ». **Infections et infestations.** Fréquent : Candidose vaginale. **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées.** Peu fréquent : Augmentation de la taille du leiomyome. **Affections du système immunitaire.** Peu fréquent : Hypersensibilité. **Affections psychiatriques.** Fréquent : Dépression, nervosité. Peu fréquent : Changements dans la libido. **Affections du système nerveux.** Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Migraine, vertiges. **Affections cardiaques.** Rare : Infarctus du myocarde. **Affections vasculaires.** Peu fréquent : Thrombo-embolie veineuse*. **Affections gastro-intestinales.** Très fréquent : Douleurs abdominales. Fréquent : Nausées, vomissements, flatulence. **Affections hépatobiliaires.** Peu fréquent : Perturbations des fonctions hépatiques parfois accompagnées d'asthénie ou de malaise, d'ictère et de douleurs abdominales, maladie de la vésicule biliaire. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané.** Fréquent : Réactions cutanées allergiques (par ex. éruption, urticaire, prurit) Rare : Angio-œdème, purpura vasculaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques.** Très fréquent : Mal au dos. **Affections des organes de reproduction et du sein.** Très fréquent : Mastalgie, sensibilité des seins à la palpation. Fréquent : Troubles du cycle menstruel (incluant des saignements de rupture ou spotting, métrorragie, ménorragie, oligo-/aménorrhée, cycles irréguliers, dysménorrhée, douleurs pelviennes, sécrétion cervicale. Peu fréquent : Conflèment des seins, symptômes de type prémenstruel. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration.** Fréquent : Conditions asthéniques, (Asthénie, fatigue, malaise), œdème périphérique. **Investigations.** Fréquent : Augmentation du poids. Peu fréquent : Diminution du poids. * Pour plus d'information, voir ci-dessous. Risque de cancer du sein -On rapporte un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de cancer du sein chez les femmes prenant une thérapie estro-progestative combinée pendant plus de 5 ans. -L'augmentation du risque est plus faible chez les utilisatrices d'oestrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations oestroprogestatives. -Le degré de risque dépend de la durée de l'utilisation. -Les estimations du risque absolu basées sur les résultats du plus large essai randomisé contrôlé versus placebo (étude WHI) et de la plus large méta-analyse des études épidémiologiques prospectives sont présentées ci-après : Plus importante méta-analyse d'études épidémiologiques prospectives Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²) THS par oestrogènes seuls Age au début du THS (ans) 50 Incidence pour 1.000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)* -13,3 Risque relatif 1,2 Nombre de cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS après 5 ans 2,7 Association oestroprogestative Age au début du THS (ans) 50 Incidence pour 1.000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans (50-54 ans)* -13,3 Risque relatif 1,6 Nombre de cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS après 5 ans 8,0 *Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²) Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement. Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 10 ans de traitement chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²) THS par oestrogènes seuls Age au début du THS (ans) 50 Incidence pour 1.000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)* 26,6 Risque relatif 1,3 Nombre de cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS après 10 ans 7,1 Association oestroprogestative Age au début du THS (ans) 50 Incidence pour 1.000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 10 ans (50-59 ans)* 26,6 Risque relatif 1,8 Nombre de cas supplémentaires pour 1.000 utilisatrices de THS après 10 ans 8,0 *Issu des taux d'incidence de base en Angleterre en 2015 chez des femmes ayant un IMC de 27 (kg/m²) Remarque : étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement. Etudes WHI US - Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation CEE (estrogènes équin conjugués) seuls Intervalle d'âge (ans) 50-59 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 21 Risque relatif et IC à 95 % 0,8 (0,7 - 1,0) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) -4 (-6 - 0)* CEE+MPA (acétate de médroxyprogestérone) & progestatif Intervalle d'âge (ans) 50-79 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 17 Risque relatif et IC à 95 % 1,2 (1,0 - 1,5) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) +4 (0 - 9) *Etude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein. *Lorsqu'on limitait l'analyse aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'observait aucun risque accru apparent durant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices. Risque de cancer de l'endomètre Femmes ménopausées non hystérectomisées Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 par 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant aucun THS. Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls est déconseillée car il augmente le risque de cancer de l'endomètre. En fonction de la durée de l'utilisation de l'estrogène seul et de la dose d'estrogène, au cours des études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre variait entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires sur 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans. L'ajout d'un progestatif à une thérapie à base d'estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir ce risque accru. Au cours de l'étude MWS, l'utilisation d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'augmentait pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2). Cancer ovarien L'utilisation d'un THS à base d'oestrogènes seuls ou d'un THS oestro-progestatif combiné a été associée à un risque légèrement accru de cancer ovarien. Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43, IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans. Risque de thrombo-embolie veineuse Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l'utilisation du THS. Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous : Etudes WHI - Risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d'utilisation Traitement oral à base d'estrogènes seuls Intervalle d'âge (ans) 50-59 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 7 Risque relatif et IC à 95 % 1,2 (0,6-2,4) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) +4 (0 - 9) *Etude WHI chez les femmes hystérectomisées, qui ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein. 2,3 (1,2 - 4,3) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS 5 (1 - 13) Risque de maladie coronarienne Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS oestro-progestatif combiné après l'âge de 60 ans. Risque d'accident vasculaire cérébral L'utilisation d'estrogènes seuls ou d'une association oestroprogestative est associée à un risque relatif jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation d'un THS. Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'à la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS. Etudes WHI combinées - Risque supplémentaires d'accident vasculaire cérébral ischémique sur une période de 5 ans d'utilisation Intervalle d'âge (ans) 50-59 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 8 Risque relatif et IC à 95 % 1,3 (1,1 - 1,6) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices sur une période de 5 ans 3 (1-5) D'autres effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif Tumeurs bénignes, malignes et non précisées: Tumeurs estrogéno-dépendantes bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire. Augmentation de la taille de méningiome. Troubles du système immunitaire: Lupus érythémateux disséminé Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypertriglycéridémie Troubles du système nerveux: Démence probable, chorée, exacerbation d'une épilepsie Troubles vasculaires: Thromboembolie artérielle Affections gastro-intestinales : Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante) Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Erythème multiforme Affections du rein et des voies urinaires : Incontinence urinaire Affections des organes de reproduction et du sein : Modifications fibrokystiques des seins, érosion du col utérin Affections congénitales, familiales et génétiques: Aggravation d'une porphyrie Investigations: Augmentation des taux totaux d'hormones thyroïdiennes Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. www.afmps.be. Division Vigilance. Site internet : www.notifierunefetindesirable.be. e-mail : adr@fagg-afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 Y664, Irlande. **NUMÉROS (S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE: BE376074 LU : 2010080014 -0569953: 1x28 cpr. ss blist. -0569967: 3x28 cpr. ss blist. -0569971: 10x28 cpr. ss blist. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 24/08/2010 Date de dernier renouvellement: 20/03/2015 **DATE DE MISE A JOUR** du site 03/2024 **Délivrance:** médicament soumis à prescription médicale.

1. RCP Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg comprimés pelliculés (02-2023)

2. www.cbip.be (06/2023)

3. Sheen AJ & Gaspard U. Femoston Low (0,5 mg d'estradiol plus 2 mg de dydrogestérone) comme traitement hormonal de substitution à la ménopause. La Revue Médicale de Liège, 2011, 66 : 4 : 209-214

4. Baber et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016, Vol 19, n 2, 109-150

THX_BE_FR_17855_v1/JUN2024 - Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Theramex

Cher, Chère Docteur,

Ryeqo® (contenant 40 mg de rélugolix, 1 mg d'estradiol (E2) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone (NETA)) est disponible et remboursé en catégorie Bf depuis juillet 2022 pour le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer^{1,2}.

En octobre 2023, l'EMA a approuvé une indication supplémentaire pour le Ryeqo®: le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose^{1,2}.

Ryeqo® est le premier antagoniste oral de la GnRH avec une thérapie de substitution en Europe pour le traitement des 2 indications mentionnées ci-dessus.

Gedeon Richter a le plaisir de vous annoncer qu'à partir du 1^{er} juillet 2024, Ryeqo® est aussi remboursé en catégorie Bf*, si administré en monothérapie pour le traitement symptomatique de l'endométriose chez les bénéficiaires adultes qui répondent aux conditions suivantes :

- ET
- └ diagnostic confirmé de l'endométriose par l'imagerie médicale (échographie / IRM) et / ou la laparoscopie
 - └ avoir suivi une thérapie hormonale pendant au moins 12 mois (avec ou sans AINS) et où le traitement s'est révélé inadéquat.

Présentation	Code CNK	Prix public	Ticket modérateur avec attestation	
			Actif	VIPO
RYEQO® 40 MG/1 MG/0,5 MG COMP PELL. 84	4511-655	€ 253,92	€ 15	€ 9,90



La demande de remboursement doit être introduite par un médecin spécialisé en gynécologie³.

Les formulaires de demande de remboursement sont disponibles sur le site de l'INAMI⁴.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples informations, n'hésitez pas à nous contacter :

- **Gedeon Richter BENELUX:** T: +32 2 704 93 30 ou par e-mail : info.benelux@gedeonrichter.eu
- **Stefania Aronica,** Regional Sales Manager :
T: +32 495 56 72 07 ou par email : aronicas@gedeonrichter.com
- **Noémie Chait,** Specialist Representative :
T : +32 476 41 83 46 ou par email : chaitn@gedeonrichter.com

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées,

Isabelle De Walsche
Managing Director

Deborah Van den Winkel
Responsable de l'information et de la publicité

1. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryeqo>

2. SmPC Ryeqo®, dernière version approuvée

3. <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/ssp/ProductSearch>

4. <https://webapps.riziv-inami.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/RequestForm>

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; EMA : European Medicines Agency; GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; VIPO : Veuves, invalides, retraités et orphelins.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Ryeqo 40 mg/1 mg/0,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg de

Présentation	Prix public	Ticket modérateur avec attestation	
		Actif	VIPO
RYEQO® 40 MG/1 MG/0,5 MG COMP PELL. 84	€ 253,92	€ 15	€ 9,90

réguloglix, 1 mg d'estradiol (sous forme hémihydratée) et 0,5 mg d'acétate de noréthistérone. **Excipient à effet notoire** : Chaque comprimé pelliculé contient environ 80 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé rond de 8 mm, jaune clair à jaune, portant le code « 415 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Ryeqo est indiqué chez les femmes adultes en âge de procréer : dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins ; dans le traitement symptomatique de l'endométriose chez les femmes avec un antécédent de traitement médical ou chirurgical de leur endométriose. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Le traitement par Ryeqo doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement des fibromes utérins et/ou de l'endométriose. **Posologie** : Un comprimé de Ryeqo doit être pris chaque jour à peu près au même moment de la journée. Le comprimé peut être pris pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **Perte de DMO et ostéoporose** : Un examen d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) est recommandé après 1 ans de traitement. Chez les patientes ayant des facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, il est recommandé de réaliser un examen DXA avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. **Instauration du traitement** : Une grossesse doit être exclue avant d'instaurer un traitement par Ryeqo. Lors de l'instauration du traitement, le premier comprimé doit être pris dans les cinq jours suivant le début des menstruations. Si le traitement est débuté un autre jour du cycle menstruel, les saignements pourront être irréguliers et/ou abondants en début de traitement. Ryeqo peut être pris sans interruption. Un arrêt du traitement doit être envisagé lorsque la patiente est ménopausée, car on sait que les symptômes des fibromes utérins et ceux de l'endométriose régressent lorsque la ménopause débute. **Propriétés contraceptives de Ryeqo** : Toute contraception hormonale doit être arrêtée avant l'instauration du traitement, car l'utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux est contre-indiquée. Des méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant au moins un mois après le début de Ryeqo. Après au moins un mois d'utilisation de Ryeqo, Ryeqo inhibe l'ovulation chez les femmes prenant la dose préconisée et permet une contraception adéquate. Les femmes en âge de procréer doivent être informées du fait que l'ovulation reprendra rapidement après l'arrêt du traitement. Par conséquent, avant d'arrêter le traitement, il convient de discuter avec la patiente des méthodes de contraception appropriées et une autre contraception doit être débutée immédiatement après l'arrêt du traitement. **Oubli de comprimés** : En cas d'oubli d'un comprimé, le comprimé oublié doit être pris dès que possible et le traitement poursuivi le jour suivant en prenant un comprimé à l'heure habituelle. En cas d'oubli d'au moins deux comprimés pendant des jours consécutifs, la protection contraceptive peut être réduite. Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée pendant les sept jours de traitement suivants. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les sujets âgés dans ces indications. **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement de la dose de Ryeqo n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Ryeqo est contre-indiqué chez les femmes présentant une hépatopathie sévère en l'absence de normalisation des résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique. **Population pédiatrique** : Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement des symptômes des fibromes utérins. La sécurité et l'efficacité de Ryeqo chez les enfants âgés de moins de 18 ans dans le traitement de l'endométriose n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale. Ryeqo peut être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide si nécessaire. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients. Présence ou antécédents de maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, p. ex.). Présence ou antécédents de maladie cardiovasculaire thrombo-embolique artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique, p. ex.). Thrombophilies connues (déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine ou résistance à la protéine C activée [RPCa], y compris une mutation du facteur V Leiden, p. ex.). Ostéoporose connue. Céphalées accompagnées de symptômes neurologiques focaux ou migraines avec aura. Cancers hormonodépendants connus ou suspectés (des organes génitaux ou du sein, par exemple). Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Présence ou antécédents d'hépatopathie sévère tant que les résultats des tests d'exploration de la fonction hépatique ne sont pas redevenus normaux. Grossesse ou suspicion de grossesse et allaitement. Saignements génitaux d'étiologie inconnue. Utilisation concomitante de contraceptifs hormonaux. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes traitées pour des fibromes utérins ou une endométriose étaient les céphalées (13,2 %), les bouffées de chaleur (10,3 %) et les saignements utérins (5,8 %). Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections psychiatriques** : Fréquent : Irritabilité. Diminution de la libido (inclut une diminution de la libido, une perte de libido et un trouble de la libido). **Affections du système nerveux** : Très fréquent : Céphalées. Fréquent : Sensations vertigineuses. **Affections vasculaires** : Très fréquent : Bouffées de chaleur. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Nausées. Peu fréquent : Dyspepsie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Alopécie. Hyperhidrose. Sueurs nocturnes. Peu fréquent : Angioœdème. Urticaire. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Fréquent : Arthralgie. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Fréquent : Saignements utérins (inclut les ménorragies (saignements menstruels abondants), les métrorragies (saignements intermenstruels), les hémorragies vaginales, les hémorragies utérines, la polyménorrhée et la menstruation irrégulière. Sécheresse vulvo-vaginale. Peu fréquent : Kyste mammaire. Expulsion des fibromes utérins. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifieruneffetindésirable.be; e-mail : adr@afmps.be. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1565/001-002. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2023.