

GUNaiKeia

www.gunaikeia.be



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

GROSSESSE

Méningiome du sinus caverneux pendant la grossesse: rapport de cas et revue de la littérature

> **Christine Burghardt (AZ Groeninge)**

GYNÉCOLOGIE GÉNÉRALE

Actualités sur l'endométriose

> **Charlotte Maillard (Cliniques universitaires Saint-Luc)**

MÉNOPAUSE

Modèles de prédiction des fractures imminentes développés à partir de la cohorte FRISBEE

> **Laura Iconaru (ULB)**

GUN_29_02_F_2023

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

Organe officiel



Collège Royal
des Gynécologues Obstétriciens
de Langue Française de Belgique



Société Royale Belge de Gynécologie et d'Obstétrique

Oestrogel[®]
Estradiol-17 β

Utrogestan[®]
Micronised progesterone

Besins Healthcare SA

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

Présentation	Prix public	Dossier de remboursement en cours
RYEQO® 40 MG/ 1 MG/ 0,5 MG COMP. PELL 84	€ 253,92	

CETTE DOULEUR
N'EST PAS DUE À
L'ENDOMÉTRIOSE

CETTE DOULEUR, JE L'AI CHOISIE

RYEQO® EST LE 1^{ER} ANTAGONISTE ORAL DE LA
GNRH AVEC UNE THÉRAPIE DE SUBSTITUTION
POUR LE TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DE
L'ENDOMÉTRIOSE EN EUROPE¹.

La douleur associée à l'endométriose peut être dévastatrice^{2,3}. Avec Ryeqo®, vous pouvez aider vos patientes à reprendre le contrôle sur les symptômes dus à leur endométriose^{4,5} et à retrouver la sensation d'une "bonne" douleur - comme celle consécutive à une séance d'entraînement. Ryeqo® offre un soulagement significatif et durable de la douleur et est bien toléré avec un profil de sécurité favorable^{4,5}. Ryeqo® préserve la densité minérale osseuse - grâce à un simple comprimé oral à prendre une fois par jour^{1,4,5}.



Ryeqo®

rélogolix, estradiol et acétate de noréthistérone

▼ 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 rélogolix, 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 an 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 : Angioedème. 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.

GnRH: hormone de libération des gonadotrophines

1. Ryeqo® SmPC, dernière version approuvée 2. Gater A et al. J Patient Rep Outcomes. 2020 Feb 18;4(1):13 3. Becker K et al. Sci Rep. 2021 Oct 14;11(1):20404 4. Giudice LC et al. Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2267-2279 5. Becker CM et al. Hum Reprod. 2024 Jan 18;dead263
KEDP/DÁFADF/BEFR/ date de création 02/2024.



GEDÉON RICHTER

Health is our mission

Les progestatifs: amis ou ennemis?

Les progestatifs constituent une classe de molécules qui est très utile en gynécologie. La contraception hormonale est basée sur les propriétés des progestatifs et ceux-ci permettent aussi de gérer les troubles du cycle, la dysménorrhée, les ménorragies évitant les anémies, la sécurité endométriale dans le traitement de la ménopause et ils peuvent même être utiles dans les hyperplasies voire les cancers de l'endomètre.

Depuis de nombreuses décennies, l'acétate de cyprotérone permet de contrer les hyperandrogénies cliniques et participe au traitement de la dysphorie de genre masculine.

L'acétate de nomégestrol que nous envions à nos collègues français a finalement été introduit en Belgique fin des années nonante et a permis à de nombreuses patientes atteintes d'endométriose, d'adénomyose ou de myomes d'éviter la chirurgie gynécologique. Que les progestatifs utilisés seuls n'augmentent pas le risque thrombotique et permettent donc une utilisation qui apparaît plus sécurisante en font un traitement de choix pour nombre de patientes.

Mais voilà... rien n'est parfait en ce bas monde.

Nos collègues français sont dans les premiers à observer un lien potentiel entre progestatifs et croissance de méningiome, mais décrivent également une potentielle régression de la tumeur à l'arrêt de ceux-ci.

Depuis de nombreuses années, une hormonodépendance des méningiomes est suspectée. Ceux-ci prédominent chez les femmes et leur croissance est accélérée au cours de la grossesse.

L'école française de gynécologie a la particularité de recourir aux progestatifs seuls pour diverses indications qui bénéficient dans d'autres pays de combinaisons estroprogestatives ou de progestatifs, différents, moins puissants. La France bénéficie d'une large panoplie de progestatifs dont nous ne disposons pas et de dosages différents. Concernant l'acétate de cyprotérone, le dosage unique de 50mg est disponible en France et a induit l'utilisation systématique de ce haut dosage, alors qu'en Belgique nous disposons aussi du comprimé à 10mg. Ainsi, nous bénéficions de différents dosages en fonction des problématiques rencontrées, évitant ainsi les hautes doses généralisées et peut-être la surexposition des patientes aux progestatifs incriminés.

Le symposium organisé par le Collège Royal des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique le 16 mars avait pour objectif de revoir cette famille de molécules dans ses indications et précautions d'emploi mais aussi de présenter les avancées scientifiques qui permettent notamment dans le traitement de la ménopause de remplacer le progestatif.

Axelle Pintiaux

Directrice du groupe d'endocrinologie du CRGOLF asbl

Références

1. Malaize H, Samoyeau T, Zanello M, Roux A, Benzakoun J, Peeters S, Zah-Bi G, Edjlali M, Tauziède Espariat A, Dezamis E, Parraga E, Chrétien F, Varlet P, Plu-Bureau G, Oppenheim C, Pallud J. Evolution of the neurosurgical management of progestin-associated meningiomas: a 23-year single-center experience. *J Neurooncol* 2021;152(2):279-88. doi: 10.1007/s11060-021-03696-9. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33449307.
2. Graillon T, Boissonneau S, Appay R, Boucekine M, Peyrière H, Meyer M, Farah K, Albarel F, Morange I, Castinetti F, Brue T, Fuentes S, Figarella-Branger D, Cuny T, Dufour H. Meningiomas in patients with long-term exposition to progestins: Characteristics and outcome. *Neurochirurgie* 2021;67(6):556-3. doi: 10.1016/j.neuchi.2021.04.018. Epub 2021 May 11. PMID: 33989642.

GG435F

GuNaiKeia

8x par an (éditions spéciales incluses)

Organe officiel



Gunaïkeia est réservé aux
Gynécologues & Obstétriciens.

Conseillère scientifique de rédaction

Michelle Nisolle

Conseil d'administration

Pierre Bernard, *Président*

Michelle Nisolle, *Secrétaire académique*

Pascale Grandjean, *Trésorière*

Aude Béliard

Maxime Fastrez

Sébastien Gilliaux

Marie Lambert

Christian Norgaard

Nicolas Piquard

Albert van der Putten

Cellule de Défense

professionnelle

Patrick Emonts et

Michel Masson

Secrétariat administratif et

organisationnel

Céline Canei

(contact@crgolf.be)

Groupes de travail

Endocrinologie Gynécologique Générale:

Directrice : Axelle Pintiaux

Chirurgie Gynécologique Générale non oncologique:

Directeur: Laurent de Landsheere

Oncologie pelvienne et mammaire:

Directeur: Mathieu Luyckx

Périnatalité:

Directrice: Clotilde Lamy

Procréation médicalement assistée:

Directrice: Catherine Houba

Gynécologie Obstétrique Humanitaire:

Directeur : Xavier Capelle

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Oedien 2 mg/0,03 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé pelliculé actif contient 2 mg de diénoGEST et 0,03 mg d'éthinylestradiol. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé actif contient 74,47 mg de lactose monohydraté (présents par exemple est cependant nécessaire pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu au cours des 7 jours précédant l'oubli, il existe un risque de grossesse. Le risque de grossesse est d'autant plus élevé que le nombre de comprimés oubliés est important et que la date de l'oubli est proche de la fin de la plaquette précédente. - Comprimés oubliés en semaine 2: Il devra être recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que l'oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps. Les comprimés suivants devront être pris à l'heure habituelle. Si les comprimés ont été

pris correctement au cours des 7 jours précédant le premier comprimé oublié, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Cependant, en cas d'oubli de plusieurs comprimés, il devra être recommandé aux femmes de prendre des précautions complémentaires pendant 7 jours. - Comprimés oubliés en semaine 3: Le risque de diminution de l'activité contraceptive est maximal en raison de la proximité de la prise des 6 premiers comprimés. Cependant, en ajustant la poseologie, ce risque peut encore être évité. En adhérant à l'une des deux options suivantes, il n'y a donc pas besoin d'utiliser toute autre méthode de contraception, à condition que dans les 7 jours précédant le comprimé oublié le femme a pris tous les comprimés correctement. Si cela n'est pas le cas, elle devra suivre la première de ces deux options et utiliser une autre méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours

PART DE LA JEUNE FEMME < 25 ANS		PP
3 x 28	7,67€	16,67€
6 x 28	10,27€	28,27€
13 x 28	11,21€	50,21€

suivants. 1. Il sera recommandé aux femmes de prendre le dernier comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si deux comprimés doivent être pris en même temps. Les comprimés suivants sont ensuite pris à l'heure habituelle, jusqu'à avoir terminé les comprimés actifs de la plaquette. Les sept comprimés de la dernière rangée (comprimés placebo) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Un hémorragie de privation est peu probable avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais des « spotting » ou des métrorragies peuvent être observées pendant la durée de prise des comprimés. 2. On peut alternativement conseiller à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle devra alors prendre des comprimés de la dernière rangée (comprimés placebo) pendant 7 jours maximum, incluant le nombre de jours où des comprimés ont été oubliés, et elle commencera ensuite la plaquette suivante. Chez une femme ayant oublié de prendre un (des) comprimé(s), l'absence d'hémorragie de privation durant la prise des comprimés placebo devra faire rechercher une éventuelle grossesse. Conduite à tenir en cas de troubles gastro-intestinaux: En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète; des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. Si des vomissements se produisent dans les 3-4 heures qui suivent la prise d'un comprimé actif, un nouveau comprimé actif doit être pris en remplacement dès que possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 2 heures qui suivent l'heure habituelle de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, les mêmes consignes que celles données pour les oublis de comprimés, commencent dans cette rubrique, doivent s'appliquer. Si la femme ne veut pas modifier le calendrier normal de prise des comprimés, le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette doivent être pris. **Commander le retarder les règles** La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette d'Oedien sans prendre des comprimés placebo de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées jusqu'à la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette si nécessaire. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spotting » peuvent se produire. Oedien peut ensuite être repris après la prise des comprimés placebo. Il est possible de décaler la survenue des règles à un autre jour de la semaine en raccourcissant la durée de la prise des comprimés placebo du nombre de jours nécessaires. Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'ovulation, d'absence et de survenue de métrorragies ou de « spotting » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important. **CONTRE-INDICATIONS:** Les contre-indications à la prise d'Oedien sont les suivantes: - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une embolie pulmonaire (EP) - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une embolie pulmonaire (EP) - Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle (TEA) - Thrombo-embolie veineuse (TEV) - Thrombo-embolie artérielle (TEA) - Thrombo-embolie artérielle (TEA) - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque voir rubrique 4.4 du RCP complet) ou d'un facteur de risque sévère tel que: diabète avec symptômes vasculaires / hypertension artérielle sévère / dyslipoprotémiémie sévère - Pancréatite, ou antécédent, si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère - Affection hépatique sévère ou antécédent d'ictère hépatocytolique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques - Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne - Tumeur maligne hormonodépendante connue ou suspectée (sein/mâme, ovaires, testicules ou seins) - Saignements vaginaux d'origine inconnue - hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. L'utilisation concomitante d'Oedien et d'autres médicaments contenant de l'émétis/réducteur du vomissement (par exemple, le rivotril) ou d'autres médicaments contenant du glycérol/polyéthylène glycol peut augmenter le risque voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP complet). **EFFETS INDESIRABLES:** Consulter également la rubrique 4.4 du RCP complet pour les avertissements concernant l'Oedien et l'après-médicaments contenant de l'émétis/réducteur du vomissement (par exemple, le rivotril) ou d'autres médicaments contenant du glycérol/polyéthylène glycol. La fréquence des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques (n=4942) lors de l'utilisation de diénoGEST/éthinylestradiol est présentée dans le tableau suivant. La fréquence des effets indésirables est classée comme suit: Très fréquent (> 1/10 - Fréquent (> 1/100 à < 1/10) - Peu fréquent (< 1/1000 à < 1/100) - Rare (< 1/10000 à < 1/1000) - Très rare (< 1/10000) - Inconnu (ne peut être estimée sur la base des informations disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre alphabétique. Le terme MEDDRA le plus approprié est répertorié. Les synonymes ou conditions liées ne sont pas répertoriés, mais doivent être pris en compte.

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉS PELLICULÉS
œstrogène + diénoGEST

DOUBLE INDICATION CONTRACEPTION ORALE

TRAITEMENT DE L'ACNÉ MODÉRÉE*

1 comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs

21 jours de comprimé actif

7 jours de placebo

Oedien®
2 mg/0,03 mg filmomulde tabletten / comprimés pelliculés / Filmtabletten
DiénoGEST/DiénoGEST/Dienogest / Ethinylestradiol
6 x 28 filmomulde tabletten / comprimés pelliculés / Filmtabletten
Oraal gebruik / Voie orale / Zum Einnehmen

Après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

CLASSIFICATION SYSTÈME-ORGANE	FRÉQUENT	PEU FRÉQUENT	RARE	INCONNUE
Infections et infestations	Vaginite/vulvo-vaginite, candidose vaginale ou autre mycose vulvovaginale		Sépiptose-ophorite, infections des voies urinaires, cystite, mastite, cervicite, mycose, candidose, herpes oral, grippe, bronchite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale	
Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes)			Léiomyomes utérins, adénofibromes du sein	
Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique			Anémie	Exacerbation des symptômes de l'angiodémie héréditaire ou acquise
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections endocriniennes			Virilisme	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Augmentation de l'appétit		Anorexie	
Affections psychiatriques	Humeur dépressive		Dépression, troubles mentaux, insomnie, troubles du sommeil, agressivité	Changements de tumeur, diminution de la libido, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées		Accident vasculaire cérébral, troubles vasculaires, dystonie	
Affections oculaires	Migraine, vertiges		Sécheresse oculaire, irritation oculaire, oscillopsie, baisse de l'acuité visuelle	Intolérance aux lentilles de contact
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Parotidite de l'ouïe, acouphènes, vertiges, baisse de l'acuité auditive	
Affections cardiaques			Troubles cardiovasculaires, tachycardie	
Affections vasculaires	Hypertension, hypotension		Thromboembolie veineuse (TEV), thromboembolie artérielle (TEA), embolie pulmonaire, thrombophilie, hypertension dastolique, dysrégulation orthostatique, bouffées de chaleur, varices, troubles veineux, douleurs veineuses	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme, hyperventilation	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée		Gastrite, entérite, dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, alopecie, rash*, prurit*		Dermatite allergique, dermatite atopique/ névrodémite, eczéma, psoriasis, hyperhidrose, chloasma, troubles de la pigmentation/hyperpigmentation, séborrhée, pellicules, hirsutisme, lésions cutanées, réactions cutanées, peau orange, angiome stellaire	Urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Maux de dos, troubles musculo-squelettiques, myalgies, des douleurs dans les extrémités	
Affections des organes de reproduction et du sein			Dysplasie cervicale, kystes dans les tissus annexes de l'utérus, douleur dans les tissus annexes de l'utérus, kystes mammaires, malade fibrokystique des seins, dyspareunie, galactorrhée, troubles menstruels	Ecoulement mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hémorragies de privation irrégulières*, saignements intermenstruels*, augmentation du volume des seins*, adèmes mammaires, dysménorrhée, pertes vaginales, kystes ovariens, douleurs pelviennes		Douleurs thoraciques, œdème périphérique, affection grippe, inflammation, fièvre, irritabilité	Retention d'eau
Investigations	Fluctuations de poids*		Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie	
Affections congénitales, familiales et génétiques			Expression clinique de tissu mammaire surmammaire	

* Y compris augmentation de la fréquence cardiaque / Y compris douleur dans l'abdomen supérieur et inférieur, des douleurs abdominales, flatulence / Y compris éruption maculaire / Y compris prurit généralisé / Y compris inconfort du sein et sensibilité des seins / Y compris métrorragies, hypoménorrhée, oligoménorrhée et aménorrhée / Y compris d'hémorragie vaginale et métrorragies / Y compris gonflement des seins/gonflement / Y compris asthénie et malaise / Y compris prise de poids, diminution et fluctuations. Les effets indésirables graves suivants ont été observés chez des femmes utilisatrices de COCs, également décrits à la rubrique 4.4 du RCP complet. Troubles thromboemboliques veineux*, troubles vasculaires*, hypertension artérielle*, modification de la tolérance au glucose ou résistance périphérique à l'insuline*, tumeurs hépatiques (bénignes et malignes)*, dysfonctionnement hépatique*, chloasma. Les œstrogènes exogènes peuvent induire les symptômes suivants: - Changements de tumeur, diminution de la libido, augmentation de la libido. La fréquence des effets indésirables est classée comme suit: Très fréquent (> 1/10 - Fréquent (> 1/100 à < 1/10) - Peu fréquent (< 1/1000 à < 1/100) - Rare (< 1/10000 à < 1/1000) - Très rare (< 1/10000) - Inconnu (ne peut être estimée sur la base des informations disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre alphabétique. Le terme MEDDRA le plus approprié est répertorié. Les synonymes ou conditions liées ne sont pas répertoriés, mais doivent être pris en compte.

SOMMAIRE

3

ÉDITO

Les progestatifs: amis ou ennemis?

Axelle Pintiaux (CRGOLFB)

6

GROSSESSE

Méningiome du sinus caverneux pendant la grossesse: rapport de cas et revue de la littérature

Christine Burghardt (AZ Groeninge, Courtrai)

14

GYNÉCOLOGIE GÉNÉRALE

Actualités sur l'endométriose

Charlotte Maillard (Service de Gynécologie et Andrologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)

21

MÉNOPAUSE

Modèles de prédiction des fractures imminentes développés à partir de la cohorte FRISBEE

Laura Iconaru (Département d'Endocrinologie, CHU Brugmann, ULB)

27

HISTOIRE

Ilya Ivanovitch Ivanov (1870-1932) et les expériences d'hybridation entre les singes et les humains

Hernan Valdes-Socin

31

GYNÉCOLOGIE & SOCIÉTÉ

Entretien avec le Dr Guy Verhulst: Renaissance au Sud-Kivu

Frank Vossen

34

AGENDA

GUNAÏKEIA

Tirage: 2.300 exemplaires

Rédacteur en chef

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

Rédaction

Dr Dominique-Jean Bouilliez

Production

Sandrine Virlée,
Isabelle André

Secrétariat de rédaction

Raquel Lacroix

Publicité

France Neven
f.neven@rmnet.be

Éditeur responsable

Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel print

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.

Méningiome du sinus caverneux pendant la grossesse: rapport de cas et revue de la littérature

Christine Burghardt, Lieven Platteeuw, Bart De Keersmaecker
AZ Groeninge, Courtrai

Les méningiomes sont les tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes chez l'adulte. Il est généralement admis qu'ils seraient liés à la progestérone. Nous décrivons le cas d'une patiente de 30 ans qui s'est présentée en consultation avec une diplopie et un ptosis progressifs de la paupière droite à 38 semaines d'aménorrhée. L'évaluation par imagerie par résonance magnétique avec injection d'un produit de contraste a permis d'identifier un méningiome de 34mm de diamètre dans la fosse moyenne droite, avec impression sur le tronc cérébral. Une régression partielle spontanée des symptômes neurologiques est intervenue environ 3 semaines après l'accouchement. Une chirurgie de cytoréduction par craniotomie a été réalisée 2 mois après l'accouchement, avec à la clé une résolution complète du déficit neurologique initial. À la suite de ce cas, nous avons procédé à une analyse complémentaire de la littérature afin d'identifier une éventuelle relation entre le méningiome et la grossesse et, par extension, d'autres facteurs hormonaux chez la femme préménopausée et postménopausée.

INTRODUCTION

Les méningiomes intracrâniens font partie des tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte. Il s'agit généralement de tumeurs bénignes à croissance lente, qui se développent à partir des cellules méningothéliales de la membrane arachnoïde. Leur incidence est 2 à 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (1-4). Quant à leur prévalence, elle est de 2 à 7 cas/100.000 chez les femmes (5). Les méningiomes touchent principalement des femmes âgées de 40 à 60 ans (3). Ces tumeurs contiennent à la fois des récepteurs à la progestérone, aux estrogènes et aux androgènes (6-8). Le développement de méningiomes a été décrit pendant la phase lutéale du cycle menstruel et pendant la grossesse (9-12). Durant la grossesse, ils ont tendance à se développer plus rapidement, probablement en raison de la prolifération hormono-induite de cellules tumorales sous l'influence de la progestérone et d'une plus grande rétention d'eau (10).

Les symptômes les plus fréquents sont les troubles de la vision, suivis par les céphalées, les nausées, les vomissements et les crises d'épilepsie (7, 8, 10).

Notre cas concerne une femme de 30 ans (G3P2) sans antécédents médicaux significatifs, enceinte de 38 semaines au moment de l'apparition des symptômes. Le premier jour du post-partum, un méningiome intracrânien a été diagnostiqué à la suite de signes de déficit neurologique. Nous évoquons en détail son cas, ainsi que les résultats d'une revue de la littérature sur le lien entre la survenue d'un méningiome et la grossesse. Dans le prolongement de ce thème, nous examinons l'influence des hormones sur la croissance des méningiomes chez les femmes.

CAS

Nous voyons une patiente de 30 ans, enceinte (G3P2), lors de sa visite de terme. Elle n'a aucun antécédent et sa grossesse s'est dérou-

lée sans complication. Elle présente un ptosis de la paupière droite. L'anamnèse révèle qu'elle souffre également de diplopie depuis environ 3 semaines. Compte tenu de son état clinique, il est décidé, après concertation pluridisciplinaire, de déclencher le travail afin de pouvoir procéder à des examens complémentaires par tomodensitométrie (TDM) et/ou imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau après l'accouchement. Après induction du travail par prostaglandines et ocytocine, la patiente accouche d'une petite fille en bonne santé, avec un poids de naissance de 3.350g et un score d'Apgar de 9/9. Le premier jour du post-partum, un examen ophtalmologique est effectué; celui-ci met en évidence, en plus du ptosis de la paupière droite, une mydriase du même œil.

Une exotropie, l'absence d'adduction de l'œil droit ainsi qu'une élévation et une dépression limitées sont par ailleurs constatées, tandis que l'abduction est épargnée. Nous concluons à la présence d'une parésie du nerf oculomoteur (III) avec atteinte pupillaire. La TDM cé-

rébrale avec produit de contraste montre une masse bien délimitée, homogène, prenant le contraste, dans la région temporale droite de la fosse moyenne, avec suspicion d'un méningiome de 34x26mm. À l'IRM (**Figure 1**), on peut clairement voir que le méningiome a causé une impression minimale sur la région paramédiane droite du tronc cérébral, ce qui peut expliquer le déficit des nerfs crâniens. Dans la mesure où une extension vers la selle turcique contenant l'hypophyse est également observée, un bilan sanguin complet pour les hormones hypophysaires est effectué. Celui-ci ne révèle rien d'anormal, hormis une élévation de la prolactine, qui peut évidemment s'expliquer par l'allaitement.

En concertation avec la patiente, les neurochirurgiens proposent de pratiquer une chirurgie de cytoréduction environ 8 semaines après l'accouchement. Compte tenu de la localisation de la tumeur à proximité du tronc cérébral, une résection complète est pratiquement impossible: une chirurgie de cytoréduction partielle est dès lors planifiée. Lors d'une visite de contrôle intermédiaire au service d'ophtalmologie 3 semaines après le diagnostic initial, une amélioration significative des mouvements oculaires et une réduction du ptosis palpébral sont constatées. Deux mois après son accouchement, la patiente a subi une trépanation en vue d'une chirurgie de cytoréduction partielle du méningiome du sinus caverneux. Cette intervention s'est déroulée sans complication. L'examen anatomopathologique a révélé qu'il s'agissait d'un méningiome de grade OMS 1 (type ménin-gothélial - transitionnel - fibreux). L'examen ophtalmologique effectué 1 semaine après l'opération a montré une résolution complète de la parésie du nerf III. Après concertation pluridisciplinaire, il a été décidé de ne traiter la tumeur résiduelle par radiothérapie que si elle progressait à l'avenir. L'IRM cérébrale la plus récente a été réalisée 2 ans après le diagnostic initial et a montré un état stable (**Figure 2**). Aucune lésion neurologique résiduelle n'a été détectée chez la patiente.

STRATÉGIE DE RECHERCHE

Nous avons entrepris de répondre à la question suivante, qui comporte deux volets:

- quelle est la relation entre le développement d'un méningiome et la grossesse?
- y a-t-il un lien avec d'autres facteurs hormonaux chez la femme?

Nous avons effectué une recherche sur PubMed à l'aide des termes MeSH *meningioma AND (pregnancy OR postmenopause OR hormonal contraception OR parity OR hormone replacement therapy)* afin d'identifier les

articles publiés entre 1990 et septembre 2023 inclus. Au total, nous avons trouvé 163 articles, dont 147 en anglais. Parmi ce groupe d'articles, le texte intégral n'était accessible gratuitement que pour 35 d'entre eux. Après examen du titre et du résumé, 19 études ont été sélectionnées. Trois articles ont été exclus après lecture du texte intégral en raison de leur manque de pertinence par rapport à notre question de recherche. Nous avons en-

Figure 1:

Images IRM du méningiome (pondérées en T1 et en T2).

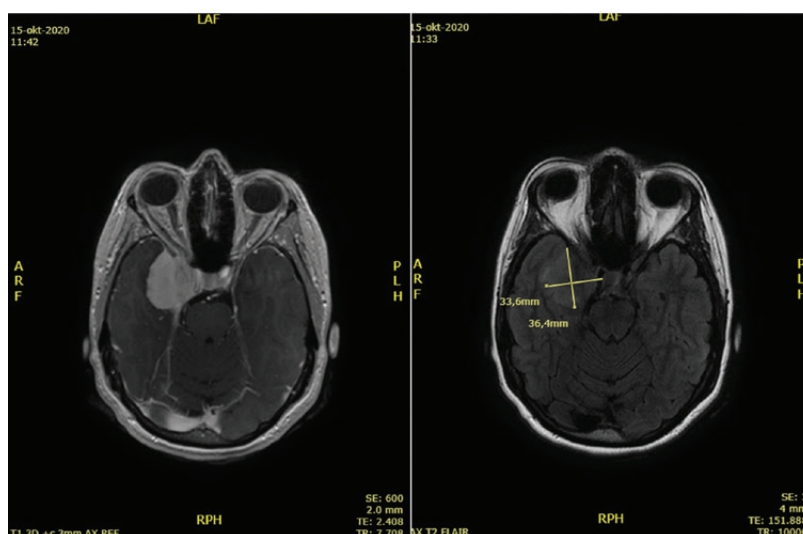


Figure 2:

IRM post-opératoire après chirurgie de cytoréduction partielle (images pondérées en T1 et en T2).

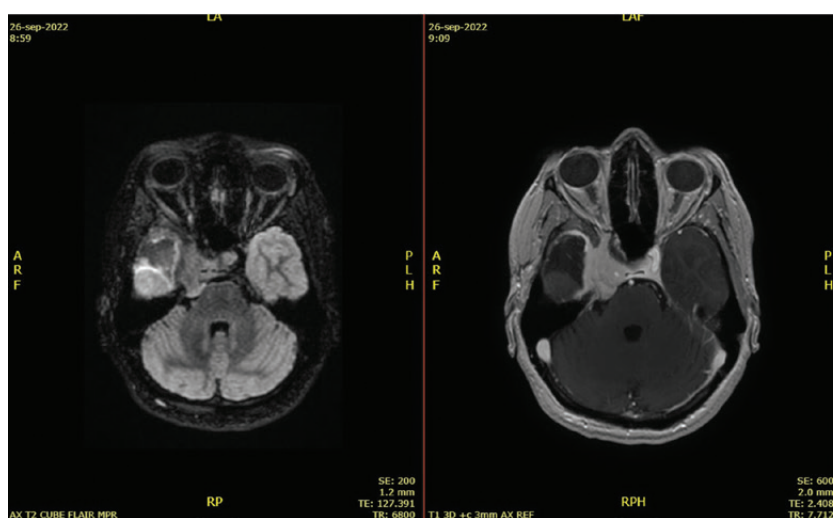
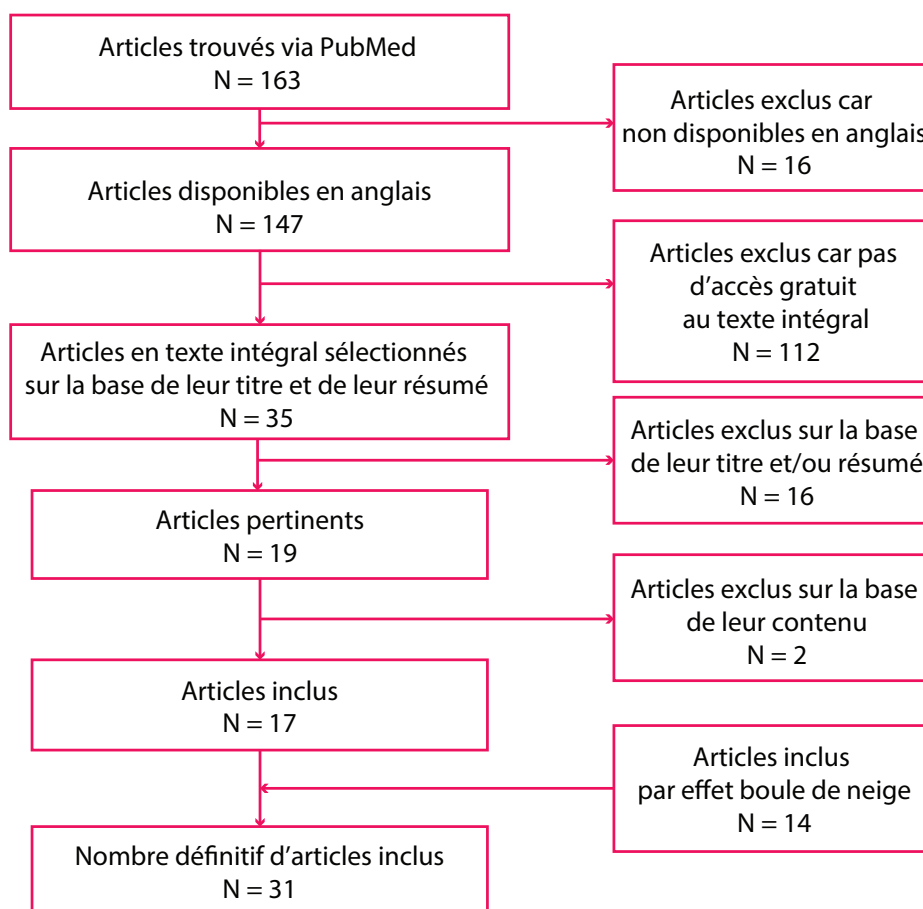


Figure 3:

Organigramme illustrant la stratégie de recherche employée.



suite ajouté des articles pertinents à la sélection, après avoir parcouru les références des études sélectionnées. Au total, nous avons donc inclus 31 articles dans notre revue de la littérature (Figure 3).

COMMENTAIRE

> MÉNINGIOME

Les méningiomes intracrâniens sont généralement des tumeurs bénignes à crois-

sance lente et comptent parmi les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte. Leur incidence est 2 à 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (1-4). Les méningiomes touchent principale-

Tableau 1:

Sous-types histologiques de méningiome (OMS) (7, 13).

Grade OMS I (bénin)	Grade OMS II (atypique)	Grade OMS III (malin)
Méningothélial	Chordoïde	Papillaire
Fibreux (fibroblastique)	À cellules claires	Rhabdoïde
Transitionnel	Atypique	Anaplasique
Psammomateux		
Angiomateux		
Microkystique		
Sécrétoire		
Riche en lymphoplasmocytes		
Métaplasique		

ment des femmes âgées de 40 à 60 ans (3). Ils sont sporadiques, mais la neurofibromatose de type II et des antécédents de radiothérapie de la région de la tête et du cou constituent des facteurs de risque (9). La classification histologique de ces tumeurs cérébrales repose sur les grades définis par l'Organisation mondiale de la Santé (grades OMS I, II et III). Il existe 15 sous-types histologiques (7, 13), qui sont repris dans le **tableau 1**.

Ces tumeurs contiennent à la fois des récepteurs à la progestérone, aux estrogènes et aux androgènes. Cependant, les avis divergent considérablement concernant le rôle de la progestérone dans l'apparition et/ou la croissance des méningiomes. Pendant la phase lutéale du cycle menstruel et durant la grossesse, les méningiomes peuvent se développer de manière relativement plus rapide. Certains avancent que la progestérone favoriserait cette croissance (9-12). Dans des essais cliniques, la mifépristone (un antiprogestatif) a déjà été présentée comme un agent prometteur pour le traitement des méningiomes (11, 14). Néanmoins, leur pic d'incidence chez les femmes est observé au-delà de la période reproductive, lorsque les taux sanguins de progestérone sont à nouveau nettement plus faibles (3, 15). Par ailleurs, le nombre de récepteurs à la progestérone présents dans une tumeur est inversement proportionnel au grade histologique et à l'index mitotique (9).

La prolactine a également été identifiée comme un facteur (potentiellement) important dans la croissance plus rapide avérée des méningiomes au cours de la grossesse. Dans le cadre d'une étude anatomopathologique menée en 2021, des chercheurs danois ont tenté de déterminer si les méningiomes liés à la grossesse contenaient davantage de prolactine et de récepteurs à la prolactine que les autres méningiomes réséqués. Aucune coloration immunohistochimique ne s'est avérée positive pour la prolactine, et seules quelques colorations l'ont été pour le récepteur à la prolactine. En outre, ces dernières étaient réparties de manière égale entre les deux groupes (13).

> GROSSESSE

Les méningiomes diagnostiqués pendant la grossesse sont généralement de plus bas

grade (grade OMS I), ce qui implique une faible activité mitotique (9). Dans la plupart des cas, la croissance de ces tumeurs reste relativement lente, de sorte qu'aucun impact sérieux sur la vie de la mère ou du fœtus n'est attendu pendant la grossesse. Les symptômes neurologiques provoqués par un méningiome peuvent toutefois devenir plus prononcés au cours de la grossesse en raison de la «croissance tumorale» favorisée par la rétention d'eau, la congestion vasculaire et potentiellement la présence de récepteurs hormonaux sur les cellules tumorales (3). La disparition de cet état hormonal de rétention d'eau et de congestion vasculaire accrues après l'accouchement explique donc la régression spontanée des symptômes souvent observée au cours du post-partum.

En raison de leur localisation à proximité des nerfs crâniens II-VI et de l'artère carotide interne, les tumeurs situées dans la région du sinus caverneux (comme dans notre étude de cas) peuvent causer des symptômes significatifs, même lorsqu'elles sont peu volumineuses. Une intervention chirurgicale est généralement difficile sur le plan technique, avec une morbidité élevée et un faible nombre de résections totales (R0). Dans ce type de cas, la radiochirurgie stéréotaxique par *Gamma Knife* permet de réduire considérablement le volume tumoral, de soulager les symptômes de déficit des nerfs crâniens et de prolonger la survie sans maladie (5).

En cas de suspicion de méningiome pendant la grossesse, il convient de procéder à un examen clinique neurologique et

Tableau 2:

Liste non exhaustive de diagnostics différentiels (3, 8, 16).

Diagnostic différentiel
Thrombose d'un sinus veineux
Adénome hypophysaire
Mélanome uvéal
Maladie de Basedow
Rétinopathie diabétique
Tumeurs cérébrales malignes
AVC/neuropathie ischémique
Vascularite
Anévrisme
Schwannome orbital
Hypophysite lymphocytaire

Les manifestations cliniques des méningiomes peuvent varier en fonction de leur localisation dans le cerveau et de leur taille. Les symptômes les plus fréquents sont les troubles de la vision, suivis par les céphalées, les nausées, les vomissements et les crises d'épilepsie (7, 8, 10). Dans leur série de cas, Lusi et al. ont analysé les cas de 17 femmes chez qui un méningiome intracrânien avait été diagnostiqué pendant la grossesse et juste après l'accouchement. Parmi celles-ci, 59% présentaient des troubles de la vision et 29% un déficit de nerfs crâniens (III, IV, VII, XII) (7).

ophtalmoscopique, suivi d'une IRM plutôt que d'une TDM afin d'éviter une exposition à des rayonnements ionisants. Le recours au gadolinium doit être réservé aux indications cliniques essentielles, principalement au cours du 1^{er} trimestre (8, 16). Lorsque les méningiomes provoquent des symptômes neurologiques progressifs, une approche chirurgicale plus agressive doit être envisagée, notamment pour éviter une cécité irréversible (7, 8, 10). Une intervention chirurgicale pendant la grossesse est cependant associée à une morbidité et à une mortalité élevées, tant pour la mère que pour le fœtus.

L'indication et le timing de la chirurgie pendant la grossesse sont établis par une équipe pluridisciplinaire qui doit être composée d'obstétriciens, de neurochirurgiens, d'anesthésistes et de néonatalogues (7, 8, 16-18). Le timing idéal dépend de la sévérité des symptômes neurologiques, des risques maternels et de l'âge gestationnel (8). La chirurgie au cours du 2^e trimestre est associée au risque le plus faible de fausse couche ou de naissance prématurée (3, 18).

À partir du milieu jusqu'à la fin du 3^e trimestre, les risques maternels croissants liés à l'anesthésie et à l'opération constituent une contre-indication à la chirurgie. Ces risques incluent l'éclampsie aiguë, l'acidose métabolique, l'hypotension, la stimulation du myomètre par les anesthésiques, la formation d'un œdème cérébral, l'hypertension intracrânienne et même le décès de la mère. Dans la mesure du possible, il est préférable de différer une résection prévue au 3^e trimestre jusqu'après l'accouchement. Si toutefois une intervention chirurgicale est cliniquement indiquée, elle doit être pratiquée après l'administration éventuelle de corticostéroïdes prénatals afin d'accélérer la maturation pulmonaire (10, 17, 18). En cas de chirurgie pendant la grossesse, il est recommandé d'installer la patiente en décubitus dorsal avec une inclinaison latérale gauche afin d'éviter toute compression de la veine cave. En ce qui concerne les anesthésiques, il est préférable d'opter pour des agents associés à un faible risque d'hypoxie, d'hypovolémie, d'acidose et d'hypotension maternelles. La brève utilisation peropératoire de corticostéroïdes pourrait contribuer à prévenir la formation d'un œdème cérébral et l'hypertension intracrânienne. Le recours à des diurétiques, bien que fréquent durant les interventions neurochirurgicales, est en revanche totalement exclu (10, 18).

À l'issue de leur étude de cohorte rétrospective, Hallan et al. ont conclu que les femmes atteintes d'un méningiome ne courent pas un plus grand risque de complications de grossesse, notamment de grossesse ectopique, de grossesse molaire, de césarienne, de fausse couche, de travail prématuré, de (pré-)éclampsie et de mortalité (19).

Concernant la modalité d'accouchement, il n'existe pas de directives spécifiques. La réalisation de la manœuvre de Valsalva pendant la phase de poussée provoque une élévation de la pression intracrânienne, ce qu'il convient d'éviter chez les personnes ayant récemment subi une intervention neurochirurgicale (7, 8, 16).

Même s'il s'agit évidemment d'une entité relativement rare, cela reste un diagnostic différentiel plausible (**Tableau 2**) chez une femme enceinte présentant des céphalées persistantes et/ou d'autres symptômes de déficit neurologique, chez qui une pré-éclampsie a été exclue.

> AUTRES FACTEURS HORMONAUX

Les études épidémiologiques qui se sont penchées sur les liens potentiels entre facteurs hormonaux et reproductifs, d'une part, et risque de tumeurs cérébrales, d'autre part, ont livré des résultats équivoques. L'étude cas-témoins de Claus et al. et l'étude de cohorte de Michaud et al. n'ont mis en évidence aucune relation entre l'âge des premières règles, la parité, l'âge au premier accouchement et le risque de développer un méningiome. Une association positive significative a cependant été établie entre le risque de méningiome et un indice de masse corporelle élevé (1, 4, 20). Dans le cadre de leur étude cas-témoins, Wigertz et al. ont identifié une association positive entre le risque de méningiome et un nombre d'accouchements ≥ 3 chez les femmes de moins de 50 ans (21). Une grande étude de cohorte populationnelle suédoise ayant examiné l'hypothèse selon laquelle la grossesse serait un facteur de risque de méningiome a en revanche révélé une incidence plus faible des méningiomes chez les femmes multipares que chez les nullipares (22). Une autre étude de cohorte cas-témoins suédoise portant sur 1.088 patientes atteintes de méningiomes n'a pas permis d'établir une quelconque relation entre le risque de méningiome, d'une part, et la parité ou l'âge au moment du premier accouchement, d'autre part (12). D'autres études rétrospectives ne sont pas non plus parvenues à démontrer l'existence d'un lien entre grossesse et risque de méningiome (4, 11, 12, 23-27).

Dans le cadre de la grande étude de cohorte prospective européenne menée par Michaud et al., 194 cas de femmes atteintes de méningiomes dans 9 pays ont été analysés, avec une durée de suivi moyenne de 8,4 ans. L'analyse a révélé que les femmes qui prenaient un contraceptif oral au moment du recrutement couraient un plus grand risque de développer un méningiome que les femmes qui n'avaient jamais utilisé de contraception orale (4). En 2019, les données de la *Multiethnic Cohort Study* ont, elles aussi, montré que l'utilisation d'une contraception orale augmente le risque de méningiome (20). Cette hypothèse est réfutée par plusieurs autres études (14, 23, 24, 28). En 2019, les auteurs d'une étude pharmaco-épidémiologique française ont rapporté une forte corrélation entre le traitement hormonal par acétate de cyprotérone et le développement de méningiomes (22).

L'hormonothérapie post-ménopausique serait associée à un risque accru de méningiome (4, 6, 14, 29). Ce constat est cohérent avec les données de 3 études de cohorte prospectives, à savoir la *Nurses' Health Study*, la *Million Women Study* et l'étude de Michaud et al. datant de 2011 (4, 25, 28). Par ailleurs, en 2014, Benson et al. ont mené une étude prospective cas-témoins qui a mis en évidence un lien entre la prescription d'une hormonothérapie chez les femmes postménopausées et un risque accru de méningiome (RR: 1,30 [1,11–1,51, p = 0,001]). À l'inverse, plusieurs études rétrospectives n'ont pas pu établir une association significative (1, 11).

En 2013, une méta-analyse incluant 12 études cas-témoins et 6 études de cohorte a été réalisée dans le but d'évaluer le risque de méningiome associé à la contraception, à la prise d'un traitement hormonal substitutif ainsi qu'à d'autres facteurs reproductifs. Une association positive avec la prise d'un traitement hormonal substitutif, une plus grande parité et le statut post-ménopausique a été identifiée. Aucun lien n'a en revanche été établi avec l'utilisation d'une contraception orale, l'âge des premières règles, l'âge de la ménopause ou l'âge au premier accouchement (30, 31).

CONCLUSION

Ce cas nous a incités à rechercher dans la littérature des données probantes confirmant ou infirmant l'hypothèse selon laquelle les méningiomes seraient, d'une manière ou d'une autre, hormono-induits ou hormono-dépendants. Notre revue de la littérature ne nous a toutefois pas permis d'apporter une réponse univoque à cette question. Pendant une grossesse, on constate en effet plus fréquemment le développement de méningiomes avec d'éventuels signes de déficit progressifs. Au cours du post-partum, les symptômes neurologiques régressent souvent de façon spontanée. La progestérone est systématiquement pointée comme un acteur essentiel de ce processus, mais d'autres facteurs, tels que la rétention d'eau et la congestion vasculaire accrues pendant la grossesse, jouent également un rôle majeur à cet égard. Dans le cas décrit, une régression spontanée du ptosis de l'œil et des troubles de la vision a également pu être observée, probablement en raison de la décongestion du méningiome et de ses environs.

L'âge des premières règles, la parité et l'âge au premier accouchement n'ont vrai-

semblablement aucune incidence sur le risque de méningiome. Il convient toutefois de noter que les études que nous avons analysées sont principalement des études cas-témoins et des études de cohorte, avec leurs lacunes spécifiques. Il n'y a pas de consensus dans la littérature concernant la contraception orale et le traitement hormonal substitutif. Pour ce qui est de la contraception orale, les éléments probants disponibles semblent insuffisants pour pouvoir établir une corrélation positive. Il semble néanmoins conseillé d'éviter d'avoir recours à l'acétate de cyprotérone chez les patientes présentant un risque accru de développer un méningiome (22). Le traitement hormonal substitutif post-ménopausique semble être associé à un risque accru, comme le révèlent un certain nombre d'études de cohorte prospectives (4, 25, 28). Quelques études rétrospectives cas-témoins n'ont pas permis de démontrer l'existence de ce lien (11, 24).

En cas de diagnostic de méningiome pendant la grossesse, une approche pluridisciplinaire s'impose. En raison de la nature généralement indolente de cette tumeur, un traitement chirurgical d'urgence est rarement indiqué, sauf en cas de signes de déficit

progressant rapidement. Dans ce cas-là, une intervention chirurgicale doit être envisagée afin d'éviter un déficit permanent. Le timing de la neurochirurgie doit être déterminé après une concertation pluridisciplinaire. Le 2^e trimestre de la grossesse semble être la période la moins dangereuse pour la mère et le fœtus lorsqu'une telle intervention doit être pratiquée. En l'absence de données concluantes provenant d'essais randomisés contrôlés multicentriques, la prudence est de mise.

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Soutien financier

Cette étude n'a bénéficié d'aucun soutien financier.

Responsabilité et copyright

Tous les auteurs déclarent accepter les règles imposées en matière de responsabilité et de copyright.

Consentement du patient

La patiente a donné son consentement éclairé écrit à la publication de ce rapport de cas.

Références

- Claus EB, Calvoceossi L, Bondy ML, Wrench M, Wiemels JL, Schildkraut JM. Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. *J Neurosurg* 2013;118(3):649-56.
- Anic GM, Madden MH, Nabors LB, et al. Reproductive factors and risk of primary brain tumors in women. *J Neurooncol* 2014;118(2):297-304.
- Dumitru AE, Panaitescu A, Iancu G, et al. Management strategies and clinical follow-up of pregnant women with intracranial meningioma. *J Med Life* 2021;14(1):2-6.
- Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, et al. Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(10):2562-9.
- Nidamanuri P, Shastin D, Nannapaneni R. Cavernous sinus meningioma presenting as third nerve palsy in pregnancy. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2017223152.
- Benson VS, Pirie K, Green J, et al. Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int J Cancer* 2010;127(7):1692-8.
- Lusis EA, Scheithauer BW, Yachnis T, et al. Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery* 2012;71(5):951-61.
- Greenberg MB, Venkateswaran N, Tran AQ, Habash G, Lee WM. Vision loss secondary to meningioma in the pregnant patient. *J Clin Ophthalmol Eye Disord* 2017;1(1):1003.
- Hortobágyi T, Bence J, Murnyak B, et al. Pathophysiology of meningioma growth in pregnancy. *Open Med (Wars)* 2017;12:195-200.
- Moscovici S, Fraifeld S, CohenJE, et al. Parasellar meningiomas in pregnancy: surgical results and visual outcomes. *World Neurosurg* 2014;82(3-4):e503-12.
- Lee E, Grutsch J, Persky V, Glick R, Mendes J, Davis F. Association of meningioma with reproductive factors. *Int J Cancer* 2006;119(5):1152-7.
- Lambe M, Coogan P, Baron J. Reproductive factors and the risk of brain tumors: a population-based study in Sweden. *Int J Cancer* 1997;72(3):389-93.
- Giraldi L, Lauridsen EK, Maier AD, et al. Pathologic characteristics of pregnancy-related meningiomas. *Cancers (Basel)* 2021;13(15):3879.
- Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, et al. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol* 2006;164(7):629-36.
- Maiuri F, Mariniello G, Somma T, et al. Meningiomas in premenopausal women: role of the hormone related conditions. *Front Oncol* 2020;10:556701.
- Zoli M, Guaraldi F, Zoia C, et al. Management of sellar and parasellar tumors becoming symptomatic during pregnancy: a practical algorithm based on multi-center experience and systematic literature review. *Pituitary* 2021;24(2):269-83.
- Kasper EM, Hess PE, Silasi M, et al. A pregnant female with a large intracranial mass: Reviewing the evidence to obtain management guidelines for intracranial meningiomas during pregnancy. *Surg Neurol Int* 2010;1:95.
- Laviv Y, Bayoumi A, Mahadevan A, Young B, Boone M, Kasper EM. Meningiomas in pregnancy: timing of surgery and clinical outcomes as observed in 104 cases and establishment of a best management strategy. *Acta Neurochir (Wien)* 2018;160(8):1521-9.
- Hallan DR, Bhanja D, Sciscent BY, et al. Pregnancy and childbirth in women with meningioma. *Cureus* 2022;14(7):e27528.
- Muskens IS, Wu AH, Porcel J, et al. Body mass index, comorbidities, and hormonal factors in relation to meningioma in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort. *Neuro Oncol* 2019;21(4):498-507.
- Wigertz A, Lönn S, Hall P, et al. Reproductive factors and risk of meningioma and glioma. *Cancer Epidemiol Biomark-*
- ers Prev 2008;17(10):2663-70.
- Petersson-Segerlind J, Mathiesen T, Elmi-Terander A, et al. The risk of developing a meningioma during and after pregnancy. *Sci Rep* 2021;11(1):9153.
- Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2006;6:152.
- Hatch EE, Linet MS, Zhang J, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer* 2005;114(5):797-805.
- Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg* 2003;99(5):848-53.
- Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, et al. Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Neuro Oncol* 2011;13(9):1011-9.
- Schlehofer B, Blettner M, Wahrendorf J. Association between brain tumors and menopausal status. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(17):1346-9.
- Benson VS, Pirie K, Casabonne D, et al. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer* 2008;99(1):185-90.
- Benson VS, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2015;136(10):2369-77.
- Qi ZY, Shao C, Huang YL, Hui GZ, Zhou YX, Wang Z. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(12):e83261.
- Claus EB, Black PM, Bondy ML, et al. Exogenous hormone use and meningioma risk: what do we tell our patients? *Cancer* 2007;110(3):471-6.

Rétablir le microbiote vaginal



Geneviève
Vanbellinghen

Les plaintes uro-génitales sont fréquentes chez les femmes, quel que soit leur âge. Elles trouvent souvent leur origine dans un déséquilibre du microbiote ou dysbiose. L'utilisation de probiotiques oraux a démontré son efficacité. Des produits comme ErgyPhilus Fem de Nutergia permettent de rétablir et de maintenir cet équilibre du microbiote grâce à une formulation spécifique. Nous avons rencontré Geneviève Vanbellinghen (diététicienne-nutritionniste) afin d'en savoir plus à ce sujet.

On sait que les dysbioses vaginales sont fréquentes et parfois banalisées. Rencontrez-vous souvent ce type de plaintes qui ne seraient pas suffisamment prises en charge?

C'est en effet une plainte féminine très fréquente. Les femmes peuvent nous consulter en nutrition avec le motif de mycoses ou de cystites à répétition, spontanément ou sur le conseil de leur gynécologue. Il arrive aussi fréquemment que les femmes viennent pour d'autres soucis de santé, une perte de poids, un projet d'enfant, et évoquent dans l'anamnèse des vaginoses résistantes, un papillomavirus évolutif, qui perturbent leur confort de vie et leur sexualité. Elles sont désespérées lorsque les traitements classiques ne permettent plus de les aider en raison de résistances. Des conseils d'accompagnement complémentaires n'ont pas toujours été proposés. Elles se tournent parfois en désespoir de cause vers des soins alternatifs qui ne sont pas du tout adaptés.

Ces maladies sont souvent traitées par antiseptiques ou antibiotiques. Quel peut être le souci avec ce type de traitement?

Les traitements antibiotiques, antifongiques, fonctionnent bien au début, mais des résistances peuvent apparaître, et leur efficacité être amoindrie lors de récurrences. D'autre part, les facteurs qui favorisent les pathogènes (dysbiose vaginale ou intestinale, déséquilibres alimentaires, tabac ...) ne sont pas améliorés par la prescription de ces traitements seuls, et le risque de vaginose reste plus élevé. L'élimination directe du pathogène, ou même d'un facteur de risque comme le tabac, ne constitue pas

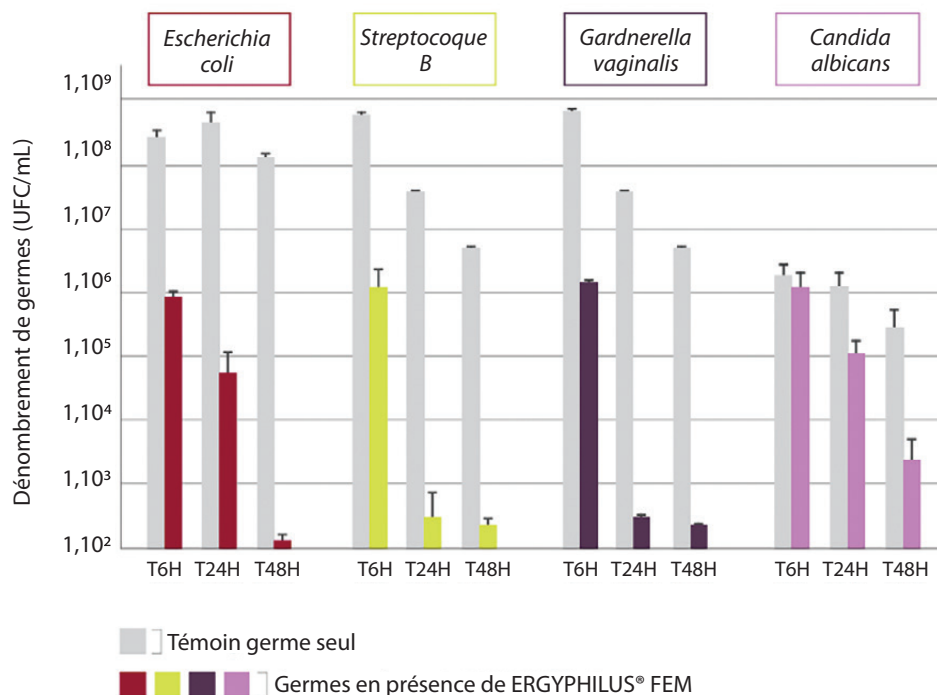
une garantie de restauration de la flore et de l'épithélium vaginaux. Or ces deux éléments sont déterminants pour retrouver une santé et une immunité vaginales de qualité.

L'équilibre de la flore urogénitale chez la femme est donc fragile et peut être perturbé par des circonstances pathologiques ou physiologiques comme la ménopause ou les menstruations. La prise orale de probiotiques contenant une gamme de lactobacilles est-elle efficace?

En effet, l'écosystème vaginal est soumis à de grandes variations individuelles et temporelles, dont l'imprégnation œstrogénique est l'un des facteurs physiologiques, auxquels se superposent des facteurs alimentaires, d'hygiène, infectieux, médicamenteux, qui vont modifier l'équilibre du microbiome. Normalement, le microbiote vaginal est largement dominé par des lactobacilles capables de maintenir un pH entre 3,5 et 4,5. Il est capable de synthétiser des bactériocines, des biosurfactants, de moduler l'immunité via les cytokines, les monocytes et les macrophages, et bien sûr d'entrer en compétition directe avec les agents infectieux. Ceci constitue donc un ensemble de mécanismes clés pour les défenses antimicrobiennes directes ou la prévention de l'apparition de biofilm résistant aux traitements (3). Ces effets protecteurs ont été étudiés ces dernières années pour des infections bactériennes, comme des candidoses, ou virales et des MST comme la gonorrhée, le Chlamydia... et aussi dans la prévention du syndrome uro-génital de la ménopause (**Figure 1**).

Figure 1:

Inhibition de germes impliqués dans les infections uro-génitales (1).



Pourquoi mélanger les différentes souches bactériennes?

Parmi les 170 espèces de lactobacilles identifiées et qui collaborent chacune avec leurs spécificités, quelques-unes sont employées pour le réensemencement de la flore vaginale, notamment dans les vaginoses: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* – constitutifs de 3 des 5 familles principales de la flore de Doderlein –, ainsi que *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, et *Bifidobacterium*... Elles sont choisies pour leur efficacité, les possibilités de culture et leurs capacités colonisatrices et immunomodulatrices. L'administration orale d'un mélange de lactobacilles et de bifidobactéries adapté aux femmes a été étudiée avec succès dans la prévention des infections récidivantes (2).

Quelle est l'originalité d'ErgyPhilus Fem de Nutergia?

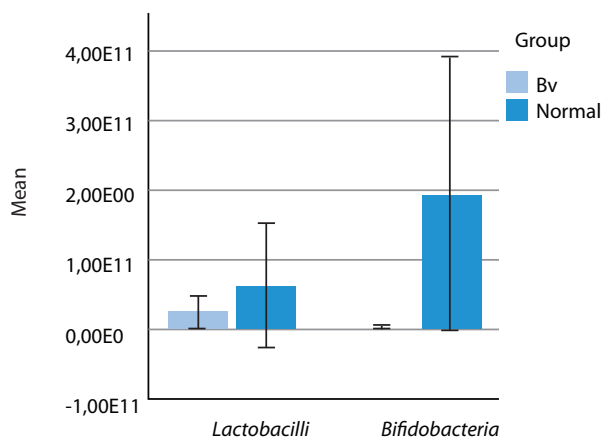
Cela tient certainement à ce mélange précis des différentes souches de lactobacilles spécifiques, revivifiables, dont le *L. Crispatus*, mais aussi la présence de bifidobactéries qui possèdent un effet synergétique pour rétablir l'équilibre au sein du microbiote vaginal (Figure 2).

Quel serait votre take-home message?

Je pense qu'il est important d'évoquer à chaque consultation la possibilité d'un trouble dysbiotique vaginal, même si le motif de la consultation n'est pas celui-là. Pour les femmes qui présentent ces troubles, une cure de probiotiques oraux spécifiques est conseillé

Figure 2:

Différences moyennes de lactobacilles et de bifidobactéries chez les patientes avec vaginose bactérienne et dans le groupe contrôle (2).



quotidiennement pour une durée de 1 à 3 mois. En cas de récurrence, on propose l'entretien de la flore avec une semaine de traitement par mois. Ce traitement récurrent mensuel peut être également proposé aux femmes ménopausées avec un effet positif sur la flore et sur la muqueuse vaginale (3).

Références

1. Tests in vitro réalisés sur produits finis par un laboratoire indépendant.
2. Bakhshi A et al. Reviews in Medical Microbiology 2019;30:148-54.
3. Liu P, Lu Y, Li R, Chen X. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: In vitro and in vivo investigations. Front Cell Infect Microbiol 2023;13:1153894. doi: 10.3389/fcimb.2023.1153894. PMID: 37077531; PMCID: PMC10106725.

Actualités sur l'endométriiose

Charlotte Maillard¹⁻³, Jean Squifflet¹⁻², Pascale Jadoul¹⁻², Mathieu Luyckx¹⁻³

1. Service de Gynécologie et Andrologie, Clin. Uniu. St-Luc, Bruxelles

2. Pôle de Recherche en Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, UCLouvain, Bruxelles

3. Groupe TILS, Institut de Duve, UCLouvain, Bruxelles

L'endométriiose est une maladie bénigne chronique qui est actuellement définie par la présence d'un épithélium semblable à de l'endomètre et/ou de stroma endométrial en dehors de l'endomètre et du myomètre, généralement associée à un processus inflammatoire. Elle touche jusqu'à 10% des femmes en âge de procréer et nécessite encore malheureusement un long parcours médical avant d'être diagnostiquée. La principale théorie expliquant cette pathologie est le reflux de sang menstruel dans la cavité péritonéale, permettant aux lésions endométriosiques de se développer à ce niveau. Il existe 3 formes anatomo-cliniques d'endométriiose: superficielle (péritonéale), ovarienne et profonde. Les patientes peuvent être asymptomatiques ou présenter des plaintes de type dysménorrhée, dyspareunie profonde, dyschésie, dysurie ou infertilité pouvant altérer la qualité de vie. Le diagnostic est histologique mais repose également sur l'anamnèse, l'examen clinique, l'échographie gynécologique et l'IRM pelvienne, qu'il faut réaliser devant des symptômes évocateurs. Il n'existe pas à l'heure actuelle de classification parfaite permettant de stadifier l'endométriiose, tant au point de vue des lésions qu'au point de vue du pronostic en termes de douleur, de fertilité ou de récidence. Le traitement dépendra de la plainte. Si la patiente présente principalement des douleurs, il sera soit symptomatique par antalgie, soit hormonal, *a priori* en continu afin de viser une aménorrhée, soit chirurgical, en fonction des localisations, du souhait de la patiente et des antécédents. Si la patiente se présente pour infertilité, le traitement sera orienté en fonction des douleurs et du bilan de stérilité, et la patiente sera orientée en PMA ou en chirurgie, en prenant soin de ne pas impacter la réserve ovarienne. Une prise en charge pluridisciplinaire dans des centres experts est indispensable.

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

L'endométriiose est une maladie bénigne chronique qui est actuellement définie par la présence d'un épithélium semblable à de l'endomètre et/ou de stroma endométrial en dehors de l'endomètre et du myomètre, généralement associée à un processus inflammatoire. Cette définition a été adaptée en 2021 par un consensus international proposant une terminologie à visée internationale afin d'uniformiser et de standardiser la littérature médicale (1).

L'endométriiose toucherait jusqu'à 10% des femmes en âge de procréer et jusqu'à 50% des patientes infertiles, ce qui représente plus de 190 millions de femmes à travers le

monde (2). Chez les patientes adolescentes, la prévalence varie entre 49% chez celles qui ont des douleurs pelviennes chroniques et jusqu'à 75% chez celles qui ne sont pas soulagées par un traitement médical (3). Il est difficile de déterminer de manière optimale l'incidence et la prévalence exactes de cette pathologie car leur estimation est faussée par la nécessité d'un diagnostic chirurgical de la pathologie. Or toutes les patientes atteintes d'endométriiose ne bénéficient pas d'une intervention chirurgicale. De plus, les présentations cliniques sont multiples et variées, augmentant de cette manière le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic, qualifié d'errance diagnostique, pouvant atteindre jusqu'à 5 à 10 ans. Les patientes bénéficient en moyenne de 7 rendez-vous médicaux avant qu'un diagnostic soit posé (2, 4).

ÉTILOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

Le développement de l'endométriiose est multifactoriel et dépend de phénomènes et d'interactions complexes de nature endocrine, pro-inflammatoire, pro-angiogénique, immunologique et génétique (2).

Plusieurs théories ont été développées depuis 1920, mais aucune ne peut expliquer toutes les formes d'endométriiose. La théorie du reflux menstruel selon laquelle des fragments d'endomètre viables refluent dans les trompes jusqu'à la cavité péritonéale lors des règles et s'implantent à ce niveau est la plus acceptée (5). En effet, celle-ci permet d'expliquer la répartition asymétrique des lésions d'endométriiose principalement au niveau déclive (compartiment postérieur et

dans la partie gauche). De plus, les facteurs de risque augmentant le reflux de sang menstruel augmentent également celui de développer de l'endométriose. Néanmoins, toutes les femmes qui présentent un reflux menstruel ne développent pas d'endométriose.

Les autres théories proposées comprennent :

- la métaplasie cœlomique, décrite par la transformation de l'épithélium cœlomique en tissu endométrial et qui pourrait expliquer les lésions profondes;
- la théorie des embolies lymphatiques et vasculaires, avec des atteintes ganglionnaires décrites dans les formes sévères (6) et pouvant expliquer les lésions extra-péritonéales;
- la théorie des cellules souches endométriales et des progéniteurs épithéliaux dont l'implantation est permise par un saignement utérin néonatal, avec un développement des lésions d'endométriose ectopiques liées à la stimulation hormonale commençant à la thélarche et pouvant de cette manière expliquer les formes précoces (7).

Les facteurs de risque probables de développer de l'endométriose comprennent un poids de naissance faible, une ménarche précoce, un indice de masse corporelle faible, un cycle menstruel court, la présence de ménorragies, la race (caucasienne et asiatique), la nulliparité ainsi que des anomalies müllériennes obstructives (2).

LOCALISATIONS ET FORMES CLINIQUES

L'endométriose est une pathologie complexe car elle arbore des présentations multiples et variées. Elle peut être pelvienne – représentant jusqu'à 90% des cas – ou extra-pelvienne (pariétale, cutanée, diaphragmatique, pulmonaire, cérébrale, nerveuse, etc.) (8).

L'endométriose pelvienne peut être classifiée en 3 formes anatomo-cliniques qui sont souvent associées (1, 2, 9) :

- endométriose péritonéale superficielle, désignant la présence d'implants d'endomètre ectopiques à la surface du péritoine. Les lésions peuvent avoir différentes couleurs ou apparences (blanches,

jaunes, rouges, noires, brunes, bleues);

- endométriose ovarienne ou endométriose, représentant un kyste ovarien endométriosique à contenu liquidien épais, brunâtre et ressemblant à du chocolat fondu, correspondant à du sang menstruel dans l'ovaire, produit par l'endomètre ectopique. Les kystes peuvent être des kystes d'invagination ou de vrais kystes avec des parois contenant du tissu semblable à de l'endomètre;
- endométriose profonde correspondant aux lésions abdominales s'étendant sur ou sous la surface péritonéale, principalement nodulaire et fibreuse et capable d'envahir les structures adjacentes. La définition initiale de l'endométriose profonde décrivait des lésions s'infiltrant > 5mm sous la surface du péritoine, mais le critère de 5mm n'est plus obligatoire à l'heure actuelle.

SYMPTÔMES

La symptomatologie de l'endométriose est représentée par un large spectre de présentations cliniques. La présence et l'étendue des lésions d'endométriose ne sont pas systématiquement responsables de symptômes cliniques ou corrélées à la sévérité de ces symptômes. Les patientes peuvent être asymptomatiques ou peuvent présenter différents types de symptômes, notamment des douleurs, à recrudescence cataméniale ou non, ou de l'infertilité.

De manière non exhaustive, les patientes peuvent présenter de la dysménorrhée, des douleurs pelviennes non cycliques, de la dyspareunie profonde, de la dyschésie, de la dysurie, de l'hématurie ou des rectorragies, des pneumothorax cataméniaux, un gonflement et une douleur cicatricielle cyclique, de l'infertilité et/ou de la fatigue (2).

Au départ, les douleurs apparaissent souvent exacerbées pendant les menstruations car l'endométriose est une pathologie liée à la desquamation de l'endomètre. Ensuite, suite à des stimuli douloureux répétés, les douleurs deviennent souvent continues, de type neuropathique, expliquées par la nociception, l'hyperalgie et la sensibilisation centrale à des degrés

divers, avec une amplification somato-sensorielle et une modification des seuils douloureux (phénomène de sensibilisation) (10).

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'infertilité associée à l'endométriose :

- au niveau pelvien, un mécanisme lié à l'inflammation locorégionale, perturbant la fécondation;
- au niveau ovarien, un mécanisme lié à la qualité et/ou à la quantité ovocytaire;
- au niveau utérin, un mécanisme perturbant l'implantation (6).

Ces différents symptômes peuvent avoir un impact sur la qualité de vie, au niveau sexuel, social et professionnel, ainsi qu'au niveau psychologique, pouvant engendrer des symptômes de type anxiété ou dépression (11).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'endométriose n'est pas facile. En effet, une présentation clinique aspécifique, un manque de sensibilisation du public et des cliniciens, ainsi qu'une absence de biomarqueurs sensibles et spécifiques, associés à une stigmatisation des douleurs pelviennes chroniques chez la femme jeune rendent complexe le diagnostic de l'endométriose (2).

Des critères diagnostiques cliniques et iconographiques doivent être pris en compte et permettent d'évaluer l'étendue des lésions, même si la laparoscopie avec visualisation des lésions (et idéalement la confirmation de celles-ci en anatomopathologie) est actuellement la référence pour le diagnostic de l'endométriose. Néanmoins, la laparoscopie à visée uniquement diagnostique ne doit plus être réalisée et doit être proposée uniquement si une sentence thérapeutique est également disponible.

L'anamnèse orientée à la recherche de symptômes évocateurs et localisateurs d'endométriose (12) est primordiale afin de référer ces patientes chez des professionnels spécialisés ou de réaliser des examens complémentaires. Une évaluation minutieuse des symptômes et de leur impact sur la qualité de vie doit être réalisée. Une échelle visuelle analogique peut être utilisée pour quantifier et qualifier les douleurs (13). Des questionnaires de qualité de vie dédiés aux patientes atteintes

d'endométriase ont été validés (*Endometriosis Health Profile-30* [EHP-30 et EHP-5]) et peuvent être utilisés pour quantifier cette altération de leur qualité de vie (14). En cas de dysménorrhée isolée, sans désir de grossesse et améliorée par un traitement hormonal, il n'est pas nécessaire de rechercher par des examens complémentaires une endométriase (15).

L'examen clinique gynécologique, quand il est possible, au spéculum peut permettre de visualiser des lésions bleuées vaginales. L'examen par toucher vaginal à la recherche d'endométriase permet de diagnostiquer des lésions d'endométriase profonde du cul-de-sac de Douglas ou vésicale, ainsi qu'une diminution de la mobilité utérine et/ou la présence de kystes ovariens. Une irrégularité palpée au niveau du cul-de-sac de Douglas peut faire suspecter la présence d'endométriase superficielle.

L'imagerie a peu d'intérêt dans le diagnostic des lésions d'endométriase superficielle péritonéale. L'échographie gynécologique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne ont une sensibilité et une spécificité de plus de 90% dans l'identification des endométriomes. L'échographie pelvienne réalisée par un échographiste référent en endométriase peut identifier la présence d'adhérences ou d'endométriase profonde, mais l'IRM pelvienne réalisée et interprétée par un radiologue référent reste le *gold standard* pour le diagnostic de la forme profonde (avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 79%) (2). Nous préconisons la réalisation de l'échographie gynécologique ou de l'IRM pelvienne sous ovariostase afin d'éviter la présence de kystes fonctionnels pouvant rendre l'interprétation des examens plus compliquée.

Des examens complémentaires de type radiographie du côlon par lavement baryté ou scintigraphie rénale peuvent être réalisés en seconde intention afin d'évaluer l'importance d'une sténose sigmoïdienne ou l'impact des lésions d'endométriase profonde urétérales sur la fonction rénale. La colonoscopie n'est pas recommandée en cas de suspicion d'endométriase recto-sigmoïdienne (15).

Il n'y a pas d'indication de réaliser une laparoscopie pour confirmer le diagnostic en

cas de suspicion d'endométriase ovarienne ou profonde lors d'examens préalables s'il n'y a pas d'indication chirurgicale. Par contre, une laparoscopie diagnostique peut être proposée en cas de suspicion clinique haute d'endométriase alors que les examens préopératoires sont revenus négatifs si une prise en charge des lésions – et de cette manière des douleurs ou de l'infertilité – peut être réalisée dans le même temps opératoire et éventuellement en cas d'échec du traitement médical chez des patientes dont la symptomatologie est évocatrice (13).

Le diagnostic définitif se fera par histologie.

CLASSIFICATION

Il existe plus de 20 classifications différentes dans la littérature sur l'endométriase. L'une des plus utilisées est la classification rASRM (*revised American Society of Reproductive Medicine*) (16). Elle comporte 4 stades: endométriase minimale (I), légère (II), modérée (III) et sévère (IV), basés sur une description des lésions en peropératoire. Il n'y a pas de corrélation entre la gravité du stade de la maladie et la sévérité des symptômes, la réponse au traitement et le pronostic (2). Il n'y a pas d'évaluation de la fertilité future. Elle peut être complétée par le score EFI (*Endometriosis Fertility Index*) qui comprend le score rASRM dans sa classification et a pour but de prédire les chances de grossesse spontanée en post-opératoire afin d'orienter ou non les patientes opérées vers la procréation médicalement assistée (PMA) (17). La classification ENZIAN, décrite en 2012, utilisée en cas d'endométriase profonde et revue en 2021 (#ENZIAN) pour inclure toutes les formes d'endométriase, est un score complet mais complexe permettant d'anticiper ou de prédire de potentielles complications post-opératoires en incluant les données de l'imagerie préopératoire. Il n'y a, par contre, pas d'évaluation de la fertilité (18).

Comme discuté précédemment, la présentation hétérogène des symptômes et le risque de récurrence n'étant pas corrélés avec la gravité des lésions et les différents stades de la maladie, il est donc difficile d'intégrer tous les aspects de l'endométriase dans une classification. Il n'existe pas à l'heure actuelle de classification ou de score capable de corréler et d'intégrer la symptomatologie,

l'évolution des lésions, la réponse au traitement ainsi que le risque de récurrence ou la fertilité future (19).

PRISE EN CHARGE

L'endométriase nécessite une prise en charge lorsqu'elle entraîne un retentissement fonctionnel (infertilité ou douleur) ou lorsqu'elle impacte le fonctionnement d'un organe (sténose digestive avec atteinte digestive ou urétérale avec atteinte rénale). L'endométriase asymptomatique sans impact fonctionnel ou organique peut bénéficier d'un suivi clinique et/ou iconographique (20). Néanmoins, la surveillance systématique par imagerie chez les patientes asymptomatiques atteintes d'endométriase n'est pas recommandée (13).

Il est recommandé d'offrir aux patientes une information personnalisée et éclairée sur les différentes possibilités thérapeutiques, ainsi que sur les avantages et les risques liés aux différents traitements, sur le risque de récurrence et sur la fertilité (13). La voie d'abord chirurgicale à favoriser est la laparoscopie.

La Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie (*European Society of Human Reproduction and Embryology*, ESHRE) a mis à jour en 2022 des recommandations de bonne pratique concernant le traitement de l'endométriase (20).

> TRAITEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE PROVOQUANT DES DOULEURS (2, 20)

Traitement antalgique

Un traitement antalgique peut être proposé en première intention (anti-inflammatoires non stéroïdiens, paracétamol et/ou Buscopan®), associé ou non au traitement hormonal et/ou à la chirurgie.

Traitement hormonal

Dans la mesure où l'endométriase est une maladie chronique liée aux règles, un traitement visant une absence de règles (aménorrhée) est à privilégier. Un traitement par estroprogestatifs en continu (oral, vaginal ou transdermique) ou un traitement progestatif (oral, intra-utérin ou sous-cutané) peuvent

être proposés en 1^{ère} intention. Les traitements progestatifs ont une activité anti-estrogénique, anti-apoptotique, anti-inflammatoire et anti-proliférative pouvant soulager les douleurs des patientes jusque dans 90% des cas. Il est important d'informer les patientes concernant les effets secondaires de certains progestatifs pris à long terme, notamment le risque augmenté de méningiome chez les patientes bénéficiant d'un traitement par cyprotérone, nomégésterol ou chlormadinone (seul ou en association avec un estrogène). Il est important de réévaluer régulièrement ce traitement et d'être attentif à tout signe évocateur d'un méningiome (Folia 2022). En 2^e ligne, des traitements de type agonistes ou antagonistes de la GnRH peuvent être proposés, pour une durée maximale de 6 mois en l'absence d'*add-back therapy* afin d'éviter les symptômes et les risques liés à un hypo-estrogénisme prolongé (diminution de la densité osseuse et augmentation du risque cardiovasculaire). En 3^e ligne, des inhibiteurs de l'aromatase peuvent être proposés dans le cadre de douleurs réfractaires aux autres traitements.

Un traitement hormonal est également à considérer après la chirurgie.

Traitement chirurgical

La réalisation d'une laparoscopie avec excrèse et destruction des lésions d'endométriose peut améliorer les douleurs liées à l'endométriose chez un certain nombre de patientes. Le traitement chirurgical des lésions superficielles est controversé. Les endométriomes peuvent être traités par chirurgie: kystectomie, vaporisation (laser CO₂ ou au Plasmajet) ou traitement combiné. La prise en charge doit être évaluée en fonction du désir de grossesse future et du risque d'impact de la chirurgie sur la réserve ovarienne. Un dosage préalable de l'hormone anti-müllérienne peut être réalisé afin de guider la marche à suivre. La prise en charge chirurgicale de l'endométriose profonde est complexe et doit être réalisée dans des centres expérimentés avec un volume d'activité important et une équipe pluridisciplinaire formée à l'endométriose. La radicalité nécessaire afin d'obtenir un résultat clinique optimal est sujette à discussion (*shaving* rectal vs résection discoïde vs résection rectale). Le nombre d'interventions annuelles réalisées par l'équipe qui prend en charge a un impact

sur le risque de survenue de complications post-opératoires (21, 22).

Traitement complémentaire

Une prise en charge pluridisciplinaire doit être proposée aux patientes afin de leur offrir des soins complets, globaux, personnalisés et adaptés à leurs besoins respectifs. En effet, un suivi par un psychologue, un sexologue et un algologue peut permettre de soulager certains types de douleur et d'améliorer ainsi la qualité de vie des patientes atteintes d'endométriose (23). Le soutien proposé par des associations de patientes peut favoriser leur autonomie et éviter de cette manière un isolement, défavorable pour leur bien-être (24).

> TRAITEMENT DE L'ENDOMÉTRIOSE ENTRAÎNANT UNE INFERTILITÉ

Le traitement hormonal n'est pas envisageable lorsque les patientes ont un désir de grossesse à court terme ou lorsqu'elles présentent une infertilité. Il est difficile de trancher entre une prise en charge chirurgicale ou en PMA chez les patientes infertiles. En effet, il n'existe pas d'essai clinique randomisé permettant de comparer les deux attitudes. La prise en charge dépendra des résultats du bilan d'infertilité, de la réserve ovarienne et de l'âge de la patiente. Une discussion en concertation pluridisciplinaire est indispensable.

Traitement chirurgical

Les patientes infertiles et douloureuses et/ou présentant une atteinte organique doivent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale. Les patientes dont le bilan d'infertilité met en évidence une endométriose isolée (endométriome ou stade I ou II selon la classification rASRM) peuvent bénéficier d'une chirurgie car celle-ci peut augmenter les chances de grossesse spontanée. Le score EFI peut être utilisé pour déterminer la prise en charge après la chirurgie (essai spontané ou en PMA). Une prise en charge chirurgicale peut être proposée après échec de la PMA. La chirurgie ovarienne peut avoir un impact négatif sur la réserve ovarienne; elle doit donc être réalisée précautionneusement, dans un centre expérimenté. Il n'y a pas d'indication de réaliser une chirurgie avant la prise en charge en PMA si la patiente ne présente pas de douleurs (2).

Prise en charge en PMA

La prise en charge en PMA n'augmente pas le risque de progression ou de récurrence des lésions d'endométriose. L'endométriose n'est pas une contre-indication à la réalisation d'inséminations intra-utérines. La PMA peut être proposée en cas d'infertilité liée à l'endométriose, en cas d'atteinte tubaire, de score EFI diminué, d'infertilité d'étiologie masculine et/ou en cas d'échecs d'autres traitements. Il n'existe pas de protocole spécifique en PMA lié aux patientes endométriosiques (20).

> PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES D'ENDOMÉTRIOSE

La préservation de la fertilité par congélation ovocytaire n'est pas encore remboursée pour les patientes atteintes d'endométriose en Belgique. Elle peut néanmoins être proposée systématiquement (1 à 3 cycles) en cas d'atteinte ovarienne avec risque d'altération quantitative du stock folliculaire: endométriomes récidivants, endométriomes bilatéraux indépendamment du volume, endométriome unilatéral de grande taille (> 5cm) et chirurgies itératives. En cas de première chirurgie, une cryopréservation ovocytaire peut être proposée en cas de réserve ovarienne basse préalable (25).

> CONCERTATIONS PLURIDISCIPLINAIRES ET CENTRES EXPERTS

Dans la mesure où l'endométriose est une pathologie affectant plusieurs appareils (gynécologique, urologique, digestif), il est indispensable de pouvoir proposer aux patientes une prise en charge multidisciplinaire et personnalisée. La réalisation de concertations multidisciplinaires permet de discuter des cas complexes afin de proposer un traitement rapide, efficace, adéquat et adapté pour chaque patiente (26).

Il existe des cliniques de l'endométriose en Belgique, même s'il n'existe à l'heure actuelle pas d'accréditation officielle (légale ou médicale) ni de critères permettant de valider officiellement ces cliniques. Des accréditations européennes ou internationales se sont développées progressivement (par exemple: COEMEC vs *European Endometriosis League*), mais aucune clinique belge francophone n'est accréditée à l'heure actuelle.

ENDOMÉTRIOSE ET CANCER

Les femmes atteintes d'endométriose présentent un risque plus important de cancer de l'ovaire (RR = 1,93 [cancer ovarien de type endométriode ou à cellules claires: RR = 2,56), de cancer de la thyroïde (RR = 1,39) et de cancer du sein (RR = 1,04, à la limite de la significativité). Elles présentent un risque similaire de cancer colorectal et un risque diminué de cancer du col de l'utérus (RR = 0,68), probablement lié à un suivi plus rapproché (20, 27). Il n'y a pas d'indication de proposer un dépistage particulier de cancer chez les femmes qui souffrent d'endométriose. Il faut néanmoins rassurer les patientes sur le risque de cancer – il existe, mais il reste faible – et par rapport aux traitements. L'excision complète des lésions d'endométriose peut diminuer le risque de cancer. Il est donc recommandé, chez les patientes présentant un/des endométriomes en place lorsqu'elle sont ménopausée, de réaliser une annexectomie bilatérale, vu le risque de cancérisation de ces lésions si elles sont laissées en place.

PERSPECTIVES ET RECHERCHE

Au niveau diagnostique, le test salivaire représente une avancée importante et permettrait d'éviter les années d'errance diagnostique décrites jusqu'à présent. Il s'agit d'un test non invasif basé sur le séquençage de micro-ARN, qui régulent l'expression des gènes, dans la salive. Grâce à une analyse bio-informatique, 109 micro-ARN d'intérêt pour l'endométriose ont été mis en évidence, et une signature diagnostique a été développée. Actuellement, le test a une sensibilité de presque 98% et peut donner des résultats en 10 jours. Il n'est pas remboursé ni disponible en Belgique en dehors d'études cliniques (28).

Au niveau thérapeutique, il existe de nombreuses publications récentes sur les antagonistes de la GnRH avec *add-back therapy* montrant une amélioration significative des dysménorrhées et des douleurs pelviennes non menstruelles chez les patientes atteintes d'endométriose. Les avantages des antagonistes de la GnRH sont qu'ils suppriment immédiatement la libération des gonadotrophines, pouvant théoriquement avoir un effet thérapeutique plus rapide sans les symptômes



TAKE-HOME MESSAGES

- Pathologie fréquente, qui doit être évoquée devant toute patiente présentant des symptômes évocateurs de type douleurs pelviennes chroniques, surtout si elles sont exacerbées lors des règles.
- Le traitement hormonal induisant une aménorrhée permet souvent de soulager les symptômes.
- La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de lésions impactant la fonction d'un organe et/ou entraînant des symptômes malgré la prise d'un traitement médical.
- L'infertilité induite par l'endométriose est multifactorielle et doit être prise en charge en tenant compte de l'entièreté du bilan. Il existe une place pour la chirurgie, certainement chez les patientes présentant également des douleurs importantes et chez les patientes chez qui une grossesse en cycle spontanée semble possible après en fonction du bilan d'infertilité.
- La PMA a une place importante dans le traitement des patientes endométriosiques infertiles et ne doit pas être systématiquement précédée de chirurgie.
- Une préservation ovocytaire doit être évoquée chez les patientes présentant un risque d'atteinte de la réserve ovarienne.
- Le test salivaire va arriver sur le marché belge dans les prochaines semaines. Sa place et son intérêt exact sont encore à définir, mais il pourra être utile pour affiner des diagnostics dans des situations difficiles (douleurs résistantes au traitement médical et/ou infertilité inexplicable). Il ne peut cependant en aucun cas être réalisé systématiquement et ne peut remplacer une bonne anamnèse avec examen clinique minutieux.
- Une prise en charge pluridisciplinaire dans des centres experts est indispensable.

d'exacerbation associés aux agonistes de la GnRH, et qu'ils s'administrent par voie orale. L'*add-back therapy* (petites doses d'estrogènes et de progestérone) permet d'éviter les effets secondaires liés à la ménopause induite par le traitement et permettrait de cette manière une prise en charge à long terme (29, 30).

CONCLUSIONS

En conclusion, l'endométriose est une maladie bénigne, fréquente et complexe, dont

le diagnostic est difficile et qui peut avoir un impact important sur la qualité de vie. Des symptômes évocateurs d'endométriose nécessitent la réalisation d'un bilan complémentaire. Le traitement dépendra de la plainte (douleur ou infertilité). Il faut veiller à ne pas impacter la fertilité de la patiente lors d'une intervention chirurgicale. Une prise en charge pluridisciplinaire dans des centres experts est indispensable.

Références sur www.gunaïkeia.be

JE PEUX

... profiter de ma vie d'étudiante sans craindre une grossesse non planifiée grâce à Implanon NXT®

Elise, étudiante 18 ans

Implanon NXT® C'est validé.

Votre conseil, sa protection

- ✓ 3 ans de protection contre une grossesse¹
- ✓ retour rapide de la fertilité après le retrait^{2,3*}
- ✓ efficacité supérieure à 99%^{1,4}
- ✓ mise en place en 30 secondes⁴
- ✓ purement progestatif¹

* Des grossesses ont été rapportées dans les 2 semaines suivant le retrait de l'implant.³

Prix public : (Produit sur prescription)
Implanon NXT® : Implant pour usage sous-cutané

Belgique : 1x 68 mg 143,59 €
Autres éléments de prix : www.cbip.be
(Chercher le nom du produit)

Grand-Duché de Luxembourg :
1x 68 mg 139,53 €



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Implanon NXT®, 68 mg implant pour usage sous-cutané **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Implanon NXT est un implant flexible, purement progestatif, non biodégradable, radio-opaque, préchargé dans un applicateur stérile, jetable. Chaque implant radio-opaque contient 68 mg d'étonogestrel ; le taux de libération est approximativement de 60-70 µg/jour en 5 à 6 semaines puis diminue pour atteindre approximativement 35-45 µg/jour à la fin de la première année, environ 30-40 µg/jour à la fin de la deuxième année et environ 25-30 µg/jour à la fin de la troisième année. La conception de l'applicateur permet une utilisation avec une seule main et facilite une insertion sous-cutanée correcte de l'implant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Implant pour usage sous-cutané. Bâtonnet flexible, souple, blanc à blanc cassé, non biodégradable, radio-opaque, de 4 cm de long et 2 mm de diamètre. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie 1 implant qui peut être laissé en place pendant 3 ans. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité d'Implanon NXT chez les adolescentes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Mode d'administration Toute grossesse doit être exclue avant l'insertion d'Implanon NXT. **Il est fortement recommandé qu'Implanon NXT soit inséré et retiré uniquement par des professionnels de santé ayant été formés à l'utilisation de l'applicateur d'Implanon NXT et aux techniques d'insertion et de retrait de l'implant Implanon NXT et le cas échéant, qu'une supervision soit demandée lors de l'insertion ou du retrait de l'implant.** Avant d'insérer l'implant, lire et suivre attentivement les instructions pour l'insertion et le retrait de l'implant dans la rubrique 4.2 "Comment insérer Implanon NXT" et "Comment retirer Implanon NXT". Des vidéos illustrant l'insertion et le retrait de l'implant sont disponibles en ligne www.implanonnxvideos.eu. Pour toutes informations supplémentaires et instructions plus détaillées concernant l'insertion et le retrait de l'implant, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (Organon Belgium, tel. : +32(0)22418100). En cas de doute sur les étapes nécessaires pour insérer et/ou retirer Implanon NXT en toute sécurité, ne tentez pas la procédure de pose et/ou de retrait de l'implant. Comment utiliser Implanon NXT Implanon NXT est un contraceptif hormonal d'action prolongée. Un seul implant est inséré en sous-cutané et il peut être laissé en place pendant trois ans. Ne pas retirer l'implant plus de trois ans après la date d'insertion. L'utilisateur doit être informé qu'elle peut demander le retrait de l'implant à n'importe quel moment. Les médecins doivent envisager de remplacer l'implant plus tôt chez les femmes en surpoids (voir rubrique 4.4). Après le retrait de l'implant, l'insertion immédiate d'un autre implant assurera la continuité de la protection contraceptive. Si le souhait de la femme est de ne pas continuer avec Implanon NXT, une autre méthode contraceptive doit lui être conseillée pour éviter une grossesse. L'étui de Implanon NXT contient une Carte d'Alerte Patient destinée à la patiente mentionnant le numéro de lot de l'implant. Il est demandé au professionnel de santé effectuant l'insertion de noter la date d'insertion, le bras où l'implant est inséré et le jour prévu du retrait sur la Carte d'Alerte Patient. Les patientes doivent être informées de conserver leur Carte d'Alerte Patient dans un endroit sûr et de montrer leur carte lors de toute visite relative à l'usage de leur implant. La Carte d'Alerte Patient contient également des instructions pour que la patiente palpe délicatement de manière occasionnelle l'implant afin d'être certaine qu'elle connaisse sa localisation. Les patientes doivent être informées de contacter leur médecin dès que possible si à tout moment elles ne sentent plus leur implant à la palpation. L'étui comprend également des étiquettes adhésives destinées au dossier médical mentionnant le numéro de lot. Cette information doit être incluse dans le dossier médical électronique de la patiente, si utilisé. La réussite de l'utilisation et du retrait d'Implanon NXT repose sur une insertion sous-cutanée de l'implant réalisée correctement et avec précaution conformément aux instructions. Si l'implant n'est pas inséré conformément aux instructions et pas le jour adapté, ceci peut entraîner une grossesse non planifiée (voir rubrique 4.2 "Comment insérer Implanon NXT" et "Quand insérer Implanon NXT"). Un implant inséré plus profondément qu'en sous-cutané (insertion profonde) peut ne pas être palpable et la localisation et/ou le retrait peuvent être difficiles (voir rubrique 4.2 "Comment retirer Implanon NXT" et rubrique 4.4). Implanon NXT doit être inséré à la face interne du bras non-dominant en sous-cutané, juste sous la peau. Le site d'insertion est en regard du triceps, à environ 8 à 10 cm de l'épicondyle médial de l'humérus et 3 à 5 cm postérieur au (sous le) sillon (gouttière) qui sépare le biceps du triceps. Cet emplacement est destiné à éviter les principaux vaisseaux sanguins et nerfs se trouvant dans et autour du sillon (voir figures 2a, 2b et 2c). Immédiatement après l'insertion, la présence de l'implant doit être vérifiée par palpation. Si l'implant ne peut pas être palpé ou s'il y a un doute sur sa présence, voir rubrique 4.2 "Comment insérer Implanon NXT", sous-rubrique "Si l'implant n'est pas palpable après l'insertion". **4.3 Contre-indications** Accident thromboembolique veineux évolutif. Tumeurs malignes, connues ou suspectées, sensibles aux stéroïdes sexuels. Présence ou antécédent de tumeurs du foie (bénigne ou maligne). Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés. Hémorragies génitales non diagnostiquées. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Pendant l'utilisation de l'implant Implanon NXT, il est probable que les femmes observent des changements de leur profil de saignement vaginal qui seront imprédictibles. Ceux-ci peuvent inclure l'apparition de saignements vaginaux irréguliers (absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus) et des changements de l'intensité des saignements (réduits ou augmentés) ou de leur durée. Des aménorrhées ont été rapportées chez environ 1 femme sur 5 tandis que chez d'autres femmes (1 femme sur 5), il a été rapporté des saignements fréquents et/ou prolongés. Occasionnellement, des saignements abondants ont été rapportés. Lors des essais cliniques, les changements du profil de saignement ont été la raison la plus fréquente d'arrêt du traitement (environ 11 %). Chez beaucoup de femmes, le profil de saignement observé au cours des trois premiers mois est généralement prédictif du futur profil de saignement.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et possiblement liés à l'utilisation d'Implanon NXT sont listés dans le tableau ci-dessous :
Classe de systèmes d'organes / Réactions indésirables en terme MedDRA¹ / Très fréquent (≥1/10) / Fréquent (≥1/100 à <1/10) / Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)

Infections et infestations	très fréquent	infection vaginale ;
	peu fréquent	pharyngite, rhinite, infection des voies urinaires.
Affections du système immunitaire	peu fréquent	hypersensibilité.
Affections du métabolisme et de la nutrition	fréquent	augmentation de l'appétit.
Affections psychiatriques	fréquent	instabilité émotionnelle, humeur dépressive, nervosité, diminution de la libido ;
	peu fréquent	anxiété, insomnie.
Affections du système nerveux	très fréquent	céphalées ;
	fréquent	étourdissements ;
	peu fréquent	migraine, somnolence.
Affections vasculaires	fréquent	bouffées de chaleur.
Affections gastro intestinales	fréquent	douleur abdominale, nausée, flatulences ;
	peu fréquent	vomissements, constipation, diarrhée.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	très fréquent	acné ;
	fréquent	alopécie ;
	peu fréquent	hypertrichose, rash, prurit.
Affections musculo squelettiques et systémiques	peu fréquent	dorsalgies, arthralgies, myalgies, douleurs musculo-squelettiques.
Affections du rein et des voies urinaires	peu fréquent	dysurie.
Affections des organes de reproduction et du sein	très fréquent	tensions mammaires, mastodynie, règles irrégulières ;
	fréquent	dysménorrhée, kyste ovarien ;
	peu fréquent	pertes vaginales, gêne vulvovaginale, galactorrhée, augmentation du volume des seins, prurit génital.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent	douleur au site d'insertion, réaction au site d'insertion, fatigue, symptômes pseudo grippeux, douleur ;
	peu fréquent	pyrexie, œdème.
Investigations	très fréquent	prise de poids ;
	fréquent	perte de poids.

¹ les termes MedDRA (version 10.1) les plus appropriés pour décrire certaines réactions indésirables ont été repris.
Les synonymes et les conditions apparentées ne sont pas mentionnés mais doivent aussi être pris en compte.

Au cours de la surveillance post-commercialisation, une augmentation de la pression artérielle cliniquement significative a été observée dans de rares cas. Des cas de séborrhée ont aussi été rapportés. Des réactions anaphylactiques, une urticaire, un angio-œdème, une aggravation d'un angio œdème et/ou une aggravation d'un œdème angioneurotique héréditaire peuvent survenir. Les effets indésirables suivants ont été rapportés en lien avec les procédures d'insertion ou de retrait de l'implant : L'insertion ou le retrait de l'implant peuvent entraîner des ecchymoses incluant un hématome dans certains cas, une légère irritation locale, des douleurs ou des démangeaisons. L'insertion de l'implant peut entraîner des réactions vasovagales (telles que de l'hypotension, sensations vertigineuses, ou syncope). Une fibrose au site d'insertion peut se produire, une cicatrice peut se former ou un abcès peut se développer. Des paresthésies ou des sensations pseudo paresthésiques peuvent survenir. Une expulsion ou une migration de l'implant y compris, rarement, dans la paroi thoracique, ont été rapportées. Dans de rares cas, des implants ont été trouvés dans le système vasculaire y compris l'artère pulmonaire. Dans certains cas d'implants trouvés dans l'artère pulmonaire, une douleur thoracique et/ou des troubles respiratoires (tels que dyspnée, toux, hémoptysie) ont été rapportés ; d'autres cas ont été rapportés comme asymptomatiques (voir rubrique 4.4). Si les instructions ne sont pas suivies (voir rubrique 4.2), des insertions incorrectes, des difficultés de localisation et de retrait de l'implant peuvent se produire. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour le retrait de l'implant. Dans de rares cas, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (voir rubrique 4.4). Chez les femmes utilisant des contraceptifs (oraux combinés), un certain nombre d'effets indésirables (graves) ont été rapportés. Les comprennent : des accidents thromboemboliques veineux, des accidents thromboemboliques artériels, des tumeurs hormono dépendantes (exemple : tumeurs hépatiques, cancer du sein) et des chloasmas, plusieurs d'entre eux sont détaillés dans la rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi". **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 le système national de déclaration en Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifierunefetindesirable.be, e-mail : adr@mps.be, au Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bittbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire <http://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Organon Belgium, Rue du Commerce 31, B-1000 Bruxelles, Tél. : 0080066550123 (+32 2 2418100), dpc.benelux@organon.com. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** BE2032719. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 31 mai 1999. Date du dernier renouvellement de l'autorisation : 28 août 2013. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 07/2022. **Délivrance** : sur prescription médicale.



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

Modèles de prédiction des fractures imminentes développés à partir de la cohorte FRISBEE

Laura Iconaru¹, Murielle Surquin², Pierre Bergmann^{3,4}, Jean-Jacques Body^{1,3}

1. Département d'Endocrinologie, CHU Brugmann, ULB

2. Département de Médecine interne, CHU Brugmann, ULB

3. Laboratoire de Recherche translationnelle, CHU Brugmann, ULB

4. Département de Médecine nucléaire CHU Brugmann, ULB

Les patientes victimes d'une fracture de fragilité ont un risque fortement accru de fracture récurrente au cours des 2 années qui suivent (période dite de «fracture imminente»). Nous avons développé 3 modèles de prédiction de ces fractures imminentes en fonction du site de fracture initiale («toute fracture», fractures ostéoporotiques majeures [*major osteoporotic fracture*, MOF] ou fracture centrale). Ces modèles ont été construits à partir des données de la cohorte FRISBEE, suivie depuis plus de 10 ans. Pendant le suivi, 831 femmes ont présenté une première fracture incidente validée et, parmi elles, 130 ont souffert d'une nouvelle fracture dans les 2 années suivantes. Les facteurs de risque significativement associés à la probabilité de fracture imminente étaient: pour «toute fracture», la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche totale ($p < 0,001$), les antécédents de chute ($p < 0,001$) et les comorbidités ($p = 0,03$). L'âge ($p = 0,05$ et $0,03$, respectivement) et une fracture centrale comme fracture index ($p = 0,04$ et $0,005$, respectivement) étaient des facteurs prédictifs supplémentaires pour les MOF et les fractures centrales. Afin de faciliter leur usage en pratique clinique, les 3 modèles de prédiction sont présentés sous forme de nomogrammes. Les courbes de calibration ont montré des scores de calibration de 0,089 pour les MOF, 0,094 pour les fractures centrales et 0,132 pour «toute fracture». La valeur prédictive des modèles exprimée en AUROC (*area under the receiver operating characteristic*) était respectivement de 0,74 pour les fractures centrales, de 0,72 pour les MOF et de 0,66 pour «toute fracture». En résumé, 5 facteurs prédictifs (la DMO, l'âge, les comorbidités, des chutes et une fracture centrale comme fracture incidente) permettent de calculer, en utilisant nos modèles de prédiction, le risque de fracture imminente à différents sites (MOF, fracture centrale et «toute fracture») et de sélectionner les sujets à très haut risque de nouvelle fracture pour commencer immédiatement un traitement avec un médicament anti-ostéoporotique puissant.

INTRODUCTION

Les fractures ostéoporotiques sont une cause majeure et croissante de morbidité, de perte d'autonomie, d'altération de la qualité de vie et de mortalité, entraînant des coûts importants pour les systèmes de santé (1, 2). De plus, une première fracture ostéoporotique augmente considérablement le risque de survenue d'une autre fracture, ce qui est associé à un risque supplémentaire de morbidité et de mortalité (1, 3). Des études récentes ont montré que le risque de fracture récidivante est

maximal au cours des 2 premières années qui suivent une fracture de fragilité (période dite de «fracture imminente») et qu'il diminue progressivement par la suite (4). Cette notion de risque fracturaire imminent est donc centrale dans la définition d'un groupe de patientes «à très haut risque» et a des implications majeures pour le choix thérapeutique (5). Parmi les médicaments ayant une efficacité antifracturaire prouvée (6-8), les agents antirésorptifs comme le zolédronate et le dénosumab, ainsi que les agents anabolisants (le tériparatide, un analogue de la PTH, l'abaloparatide, un analogue du PTHrP,

et le romosozumab, un anticorps monoclonal anti-sclérostine) ont montré qu'ils ont un effet plus puissant et une action plus rapide que les bisphosphonates par voie orale. Ils ont donc été proposés comme traitement pharmacologique de première intention chez les patientes présentant un risque très élevé de fracture secondaire (5, 9). Ces traitements sont aussi plus coûteux, imposant une évaluation rigoureuse de leur indication. L'identification des facteurs de risque exposant les patientes présentant une fracture index à un risque imminent de nouvelle fracture peut aider à faire ce choix.

OBJECTIFS ET MÉTHODES

L'objectif de notre travail était de développer des modèles prédictifs de fractures imminentes, basés sur des données collectées de manière prospective après une première fracture incidente dans la cohorte FRISBEE. L'étude FRISBEE inclut 3.560 femmes ménopausées qui sont interrogées chaque année depuis leur inclusion (2007-2013) au sujet de la survenue de fractures de fragilité. La densité minérale osseuse (DMO) a été mesurée par DXA à l'inclusion (10). L'étude a intégré plusieurs facteurs de risque cliniques (FRC) afin de développer des modèles de prédiction du risque de fracture. Les FRC inclus dans le FRAX® ont été collectés et comprenaient l'âge, l'indice de masse corporelle, les antécédents de fracture de fragilité, les antécédents parentaux de fracture de la hanche, l'utilisation antérieure de glucocorticoïdes oraux pendant une période cumulative de 3 mois ou plus, la polyarthrite rhumatoïde, le tabagisme actuel et une consommation excessive d'alcool. Les facteurs de risque supplémentaires suivants ont également été enregistrés: une ménopause précoce (survenant avant 45 ans) non substituée, la sédentarité, des chutes au cours de la dernière année précédant la fracture (en excluant la chute au moment de la fracture), les troubles du sommeil, le niveau d'éducation et les comorbidités telles que la maladie pulmonaire obstructive chronique, la maladie hépatique chronique, les maladies inflammatoires de l'intestin, la malnutrition chronique, l'anorexie et d'autres causes d'ostéoporose secondaire telles que l'hyperthyroïdie, l'hyperparathyroïdie et le diabète (10, 11). La survenue de fractures incidentes non traumatiques a été systématiquement enregistrée. Toutes les fractures signalées par les participantes ont été validées par des rapports radiologiques et/ou chirurgicaux écrits. La revue systématique des dossiers a permis d'inclure également des fractures non déclarées lors des interviews.

Nous avons identifié dans notre cohorte les sujets qui ont présenté une fracture imminente validée au cours des 2 premières années suivant une première fracture de fragilité après l'inclusion dans l'étude. Les FRC ré-évalués au moment de la fracture index

ont été pris en considération. Trois modèles de prédiction ont été construits: pour «toute fracture», pour les fractures ostéoporotiques majeures (*major osteoporotic fracture*, MOF) et pour les fractures centrales. Les MOF comprennent les fractures cliniques de la colonne vertébrale, de la hanche, de l'humérus et du poignet. Le groupe de fractures centrales inclut les fractures de la colonne vertébrale, de la hanche, de l'humérus, du bassin, de la clavicule, des côtes, de l'omoplate et du sternum. Les fractures du crâne, du visage, des doigts, des orteils et les fractures traumatiques ou pathologiques (causées par un cancer métastatique) n'ont pas été prises en compte.

RÉSULTATS

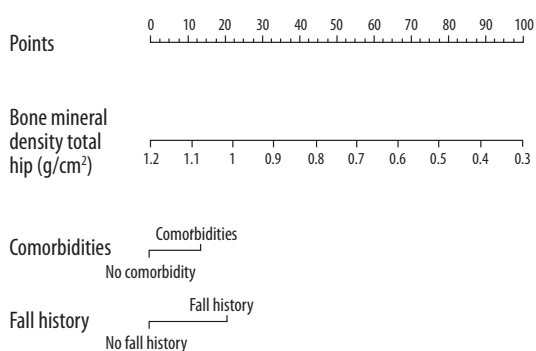
Au total, 3.560 femmes post-ménopausées, âgées de 60 à 85 ans (moyenne \pm déviation standard: 70,1 \pm 6,4 ans), ont été incluses dans l'étude entre le 7 juillet 2007 et le 6 juin

2013. Après un suivi médian de 6,8 ans, nous avons validé 831 premières fractures de fragilité incidentes. L'âge moyen au moment de la fracture index était de 76,5 \pm 6,8 ans. Il y a eu 130 fractures imminentes dans les 2 ans suivant ces fractures index. Septante-neuf fractures secondaires ont été classées comme MOF et 88 comme fractures centrales. Au cours de la période de suivi de 2 ans, nous avons enregistré 44 décès (11).

À partir de l'analyse multivariée utilisant le modèle de régression de Fine et Gray, qui tient compte du risque compétitif de mortalité, les variables significatives entrées dans le modèle final pour toute fracture sont la DMO de la hanche totale ($p < 0,001$), les antécédents de chutes au cours de la dernière année précédant la fracture index ($p < 0,001$) et la présence de comorbidités ($p = 0,03$). Dans les analyses multivariées, les mêmes FRC sont significatifs pour les MOF et les fractures centrales. De plus, une fracture centrale comme fracture index ($p = 0,04$ et $p = 0,005$,

Figure 1:

Nomogramme pour le modèle de prédiction du risque imminent pour «toute fracture» (avec la permission de JBMR, numéro de licence 5678911370061).



Total-points-to-outcome nomogram:

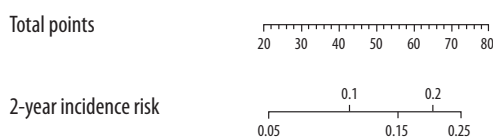
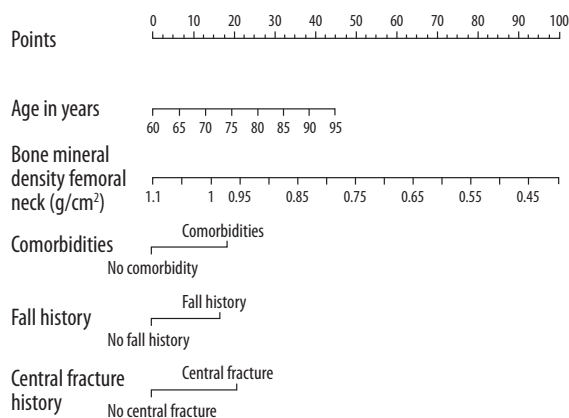


Figure 2:

Nomogramme pour le modèle de prédiction du risque imminent pour les fractures centrales.

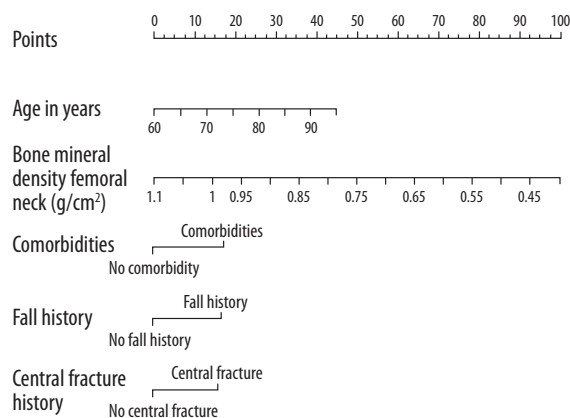


Total-points-to-outcome nomogram:



Figure 3:

Nomogramme pour le modèle de prédiction du risque imminent pour les fractures ostéoporotiques dites majeures.



Total-points-to-outcome nomogram:



respectivement) et l'âge ($p < 0,05$) ont également été identifiés comme facteurs prédictifs de ces types de fractures. À l'aide de ces données, nous avons créé 3 modèles de prédiction, pour «toute fracture», pour les fractures centrales et pour les MOF, présentés de manière très pratique sous forme de nomogrammes (Figures 1 à 3). Chaque facteur de risque reçoit un score qui peut être lu sur l'échelle supérieure. L'addition de tous les scores donne un score total qui est rapporté sur l'échelle inférieure (axe des points totaux). En traçant une ligne verticale jusqu'à la ligne de risque sur 2 années, on obtient la probabilité de fracture à 2 ans pour la patiente en question.

Par exemple, dans le modèle des «fractures centrales», une femme de 76 ans (20 points sur l'échelle supérieure), qui présente une ostéoporose densitométrique (ex. DMO du col fémoral de $0,75\text{g/cm}^2$, 50 points), qui a des comorbidités (18 points) et des antécédents de chute (17 points), et qui a subi une fracture centrale (21 points) obtient par addition de tous ces points un score total de

126. Selon le nomogramme, en traçant une ligne verticale jusqu'à la ligne de risque à 2 ans, ces 126 points signifient une probabilité prédite de présenter une fracture au cours des 2 prochaines années de 19%. Se basant sur l'analyse de sensibilité et spécificité, un score de plus de 15% pour le modèle «toute fracture» et un score de plus de 10% pour les

La densité minérale osseuse, une fracture récente, l'âge, les comorbidités, les chutes et une fracture centrale comme fracture incidente sont des éléments prédictifs d'un risque imminent de fracture.

modèles de fractures centrales et les MOF sont considérés comme des scores de très haut risque de fracture imminente. Les courbes de calibration et les scores de Brier ont montré une calibration raisonnable pour les 3 sites de fracture, respectivement 0,087 pour les

MOF, 0,091 pour les fractures centrales et 0,127 pour «toute fracture». Les AUROC étaient respectivement de 0,74 (intervalle de confiance [IC] 95%: 0,68-0,79) pour les fractures centrales, de 0,72 (IC 95%: 0,66-0,78) pour les MOF et de 0,66 (IC 95%: 0,60-0,71) pour l'ensemble des fractures, ce qui est considéré comme adéquat selon la littérature.

Les modèles de prédiction, notamment le FRAX® et le Garvan, sont aujourd'hui largement utilisés pour évaluer le risque fracturaire à 5 ou 10 ans, mais ces algorithmes ne prennent pas en compte le temps écoulé après une fracture malgré son influence significative sur le risque fracturaire. Cependant, les patientes qui subissent une fracture ont un plus grand risque de fracture récurrente à court terme, le risque étant le plus élevé au cours des 2 premières années après la fracture index (5). Les personnes les plus exposées à une fracture imminente doivent être identifiées, car des agents anti-ostéoporotiques plus puissants, quoique plus coûteux, ont été proposés comme traitement médicamenteux de première intention dans ces situations (12).

De plus, nos modèles sont basés sur des données épidémiologiques fracturaires belges, ce qui n'est pas le cas pour le modèle FRAX «belge» ni pour le modèle Garvan (13, 14).

CONCLUSION

Cette nouvelle analyse a confirmé la valeur prédictive significative de certains FRC bien connus pour prédire le risque fracturaire, comme la DMO, l'âge et la présence de comorbidités (15-17). D'autres FRC sont également importants, comme les antécédents de chute, qui sont significativement associés au risque de fracture imminente. En plus des prédicteurs classiques, nous

avons constaté que le risque de fracture imminente dépend également du site de la fracture. En fonction de la valeur prédictive des FRC significatifs, nous avons créé 3 modèles de prédiction présentés comme des nomogrammes pour calculer la probabilité estimée d'une fracture imminente. Les modèles utilisent uniquement 5 variables (l'âge, la DMO, les comorbidités, les chutes et la fracture centrale comme fracture index) avec un score de risque facilement calculé lors d'une visite médicale de routine. De plus, nos modèles de prédiction des fractures imminentes s'adressent à des patientes âgées pour lesquelles une prédiction de risque fracturaire à court terme est plus pertinente qu'une prédiction à un horizon de 5 ou 10 ans. Nos modèles sont actuellement en cours

de validation dans une cohorte externe et seront bientôt disponibles en ligne.

En résumé, la densité minérale osseuse, une fracture récente, l'âge, les comorbidités, les chutes et une fracture centrale comme fracture incidente sont des éléments prédictifs d'un risque imminent de fracture. En combinant ces facteurs de risque cliniques, nous avons créé le premier modèle de prédiction de la survenue d'une fracture imminente, en fonction du site de la fracture index. Ces outils permettent de sélectionner les patientes présentant un risque élevé de fracture imminente et qui ont le plus besoin d'une intervention immédiate et du traitement le plus efficace dans le cadre d'une maladie ayant de graves implications pour l'individu et la société.

Références

- Alarkawi D, Bliuc D, Tran T, et al. Impact of osteoporotic fracture type and subsequent fracture on mortality: the Tromsø Study. *Osteoporos Int* 2020;31(1):119-30.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013;8(1-2):136.
- Bliuc D, Nguyen ND, Nguyen T V, Eisman JA, Center JR. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. *J Bone Miner Res* 2013;28(11):2317-24.
- Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis? *Aging Clin Exp Res* 2020;32(2):187-96.
- Compston JE, Drake MT. Defining very high fracture risk: is FRAX fit for purpose? *J Bone Miner Res* 2020;35(8):1399-403.
- Axelsson KF, Johansson H, Lundh D, Möller M, Lorentzon M. Association between recurrent fracture risk and implementation of fracture liaison services in four Swedish hospitals: a cohort study. *J Bone Miner Res* 2020;35(7):1216-23.
- Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med* 2019;285(4):381-94.
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1595-622.
- Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, et al. Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective. *Osteoporos Int* 2015;26(2):513-9.
- Cappelle SI, Ramon I, Dekelver C, et al. Distribution of clinical risk factors for fracture in a Brussels cohort of postmenopausal women: The FRISBEE study and comparison with other major cohort studies. *Maturitas* 2017;106:1-7.
- Iconaru L, Charles A, Baleanu F, et al. Prediction of an imminent fracture after an index fracture – models derived from the FRISBEE cohort. *J Bone Miner Res* 2022;37(1):59-67.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020;31(1):1-12.
- Mugisha A, Bergmann P, Kinnard V, et al. MOF/Hip Fracture ratio in a Belgian cohort of post-menopausal women (FRISBEE): potential impact on the FRAX® score. *Calcif Tissue Int* 2021;109(6):600-4.
- Leslie WD, Kanis JA. Calibration of FRAX: a journey, not a destination. *Calcif Tissue Int* 2021;109:597-9.
- Banefelt J, Åkesson KE, Spångéus A, et al. Risk of imminent fracture following a previous fracture in a Swedish database study. *Osteoporos Int* 2019;30(3):601-9.
- Toth E, Banefelt J, Åkesson K, Spångéus A, Ortsäter G, Libanati C. History of previous fracture and imminent fracture risk in Swedish women aged 55 to 90 years presenting with a fragility fracture. *J Bone Miner Res* 2020;35(5):861-8.
- Iconaru L, Moreau M, Kinnard V, et al. Does the prediction accuracy of osteoporotic fractures by BMD and clinical risk factors vary with fracture site? *JBMR Plus* 2019;3(12).



GUNAÏKEIA

www.gunaikeia.be

sur internet

▼ 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 le RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Lydisilka 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estroestrol monohydraté équivalent à 14,2 mg d'estroestrol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. **Exigent à effet notoire :** Chaque comprimé actif rose contient 40 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé placebo blanc contient 68 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir le RCP. **FORME PHARMACUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Le comprimé pelliculé actif est rose, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte embossé sur un côté. Le comprimé pelliculé placebo est blanc à blanc cassé, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6 mm, avec un logo en forme de goutte embossé sur un côté. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Contraception orale. La décision de prescrire Lydisilka doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Lydisilka en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **PONDÉLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie et mode d'administration. **Comment prendre Lydisilka :** Voie orale. Prendre 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure environ, si nécessaire, avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Chaque plaquette commence avec 24 comprimés suivis de 4 comprimés placebo blancs. Chaque plaquette suivante commence le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis, et l'autocollant correspondant au jour de prise du premier comprimé doit être collé sur la plaquette de comprimés comme indicateur. L'hémorragie de privation commence habituellement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo blancs et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée. Voir « Contrôle du cycle » dans le RCP. **Comment commencer Lydisilka :** Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois) la prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel de la femme, c.-à-d., le premier jour de ses règles, et de cette manière, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Si le premier comprimé est pris au cours des jours 2 à 5 des règles, ce médicament ne sera efficace qu'après les 7 premiers jours consécutifs de prise des comprimés roses actifs. Une méthode contraceptive barrière fiable telle qu'un préservatif doit donc être utilisée en complément, au cours de ces 7 premiers jours. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer Lydisilka. Si un CHC (contraceptif oral combiné) [COC, anneau vaginal ou dispositif transdermique] était utilisé précédemment : la femme doit commencer à prendre Lydisilka de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, ou au plus tard le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique était utilisé, la femme doit commencer à prendre Lydisilka de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour où un nouvel anneau ou dispositif aurait dû être mis en place. Si une méthode contraceptive uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (IUI) libérant un progestatif, était utilisé précédemment : la femme peut passer de la pilule progestative seule à Lydisilka à tout moment (pour un implant ou un IUI, le jour du retrait, et pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés. Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre : la femme peut commencer Lydisilka immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre : il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement entre le 21ème et le 28ème jour après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, il est recommandé de recourir à une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par CHC ou la femme doit attendre le retour de ses règles. En cas d'allaitement, voir le RCP. **Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés :** Les comprimés placebo blancs de la dernière rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de les jeter afin d'éviter que la période sans placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés actifs roses : S'il s'est écoulé moins de 24 heures depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. S'il s'est écoulé 24 heures ou plus depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes : 1. L'intervalle de comprimés sans hormones recommandé est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 4 jours. 2. Sept jours de prise ininterrompue des comprimés actifs roses sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne : **Jour 1-7 :** L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. En complément, une méthode contraceptive barrière telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents à la prise d'un comprimé actif rose, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches de la période de prise de comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé. **Jour 8-17 :** L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'un comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. **Jour 18-24 :** Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo. Cependant, il est encore possible d'éviter la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire dès lors que la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption : 1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés roses actifs. Les 4 comprimés placebo blancs de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés roses actifs de la deuxième plaquette mais des métrorragies ou « spotting » sont possibles pendant la prise des comprimés roses actifs. 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés roses actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors prendre les comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, incluant les jours d'oubli de prise de comprimés, puis continuer avec la plaquette suivante. Si l'hémorragie de privation n'est présente pas suite à l'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :** En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex., des vomissements ou une diarrhée), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires. Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé rose actif, un autre comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé rose actif doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans le RCP « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre les comprimés (s) roses (s) supplémentaires (s) d'une autre plaquette. **Comment décaler ou retarder les règles :** Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Lydisilka sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs roses de la seconde plaquette. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spotting » peuvent survenir. La prise normale de Lydisilka recommence ensuite après la prise des comprimés placebo. Pour décaler l'arrivée de ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel elle est habituelle avec son schéma de prise, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et de « spotting » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). **Populations particulières - Personnes âgées :** Lydisilka n'est pas indiquée après la ménopause. **Insuffisance rénale :** Lydisilka

n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Lydisilka est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique :** Aucune étude clinique sur Lydisilka n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Lydisilka est contre-indiqué chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. **Population pédiatrique :** Lydisilka est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Lydisilka chez les adolescentes âgées de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS :** Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour les CHC contenant de l'estroestrol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considérées comme étant applicables à l'utilisation de Lydisilka. Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Lydisilka, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue : Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) - TEV - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]). Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C active ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes) ; Malignités influencées par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connues ou suspectées ; Saignements vaginaux non diagnostiqués ; Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES : Résumé du profil de sécurité :** Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Lydisilka sont des métrorragies (4,3 %), des céphalées (3,2 %), de l'acné (3,2 %), des hémorragies vaginales (2,7 %) et de la dysménorrhée (2,4 %). **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organe MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000). **Liste des effets indésirables :** Infections et infestations : Fréquent : Infection fongique, Infection vaginale, Infection des voies urinaires - Rare : Mastite. **Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes) :** Rare : Fibroadénome du sein. **Affections du système immunitaire :** Rare : Hypersensibilité. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Trouble de l'appétit - Rare : Hyperkaliémie, Rétention d'eau. **Affections psychiatriques :** Fréquent : Anomalies et troubles de l'humeur⁽¹⁾, trouble de la libido - Peu fréquent : Dépression⁽²⁾, trouble anxieux⁽³⁾, Insomnie, Trouble affectif⁽⁴⁾, Stress - Rare : Nervosité. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalées - Peu fréquent : Migraine, Sensation vertigineuse, Paresthésie, Somnolence - Rare : Amnésie. **Affections oculaires :** Rare : Déficit visuel, Vision trouble, Sécheresse oculaire. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Rare : Vertige. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Bouffée de chaleur - Rare : Hypertension, Thrombose veineuse, Thrombolytite, Hypotension. **Varec.** **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Douleur abdominale, Nausées - Peu fréquent : Distension abdominale, Vomissements, Diarrhée - Rare : Reflux gastro-œsophagien, Colite, Trouble de la motilité gastro-intestinale, Constipation, Dyspepsie, Flatulence, Bouche sèche, Gonflement des lèvres. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Fréquent : Acné - Peu fréquent : Alopecie, Hyperhidrose⁽⁵⁾, Affections cutanées⁽⁶⁾ - Rare : Dermatite⁽⁷⁾, trouble pigmentaire⁽⁸⁾, Hirsutisme, Séborrhée, Prurit - Gonflement du visage, Urticaire, Altération de la couleur cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Peu fréquent : Bursite - Rare : Contractions musculaires, Gêne dans un membre, L'umefaction articulaire, Douleur dans les extrémités. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Spasme vésical, Odeur d'urine anormale. **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales :** Rare : Grossesse extra-utérine. **Affections des organes de reproduction et du sein :** Fréquent : Douleur mammaire, Métrorragie, Hémorragie vaginale, Dysménorrhée, Ménorragie - Peu fréquent : Hémorragie de privation anormale⁽⁹⁾, Gonflement mammaire, Trouble vulvovaginal⁽¹⁰⁾, Pertes vaginales, Syndrome prémenstruel, Masse du sein⁽¹¹⁾, Spasme utérin, Hémorragie utérine, Ménométrorragie, Dyspareunie - Rare : Kyste de l'ovaire, troubles de la lactation, Trouble endométria, Métrorragies fonctionnelles, Douleur pelvienne, Affection du mamelon, Altération de la couleur du sein, Saignement pendant les rapports sexuels. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue, Edème, Douleur thoracique, Sensation d'état anormal - Rare : Malaise⁽¹²⁾, Douleur, Hyperthermie. **Investigations :** Fréquent : Fluctuation du poids - Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques, Anomalie des lipides (ou dyslipidémies) - Rare : Augmentation de la pression artérielle, Exploration fonctionnelle rénale anormale, Augmentation du taux sanguin de potassium, Augmentation du taux sanguin de glucose, Diminution de l'hémoglobine, Diminution de la ferritine sérique, Présence de sang dans les urines. ⁽¹⁾ Y compris labilité affective, colère, humeur euphorique, irritabilité, altération de l'humeur et sautes d'humeur. ⁽²⁾ Y compris humeur dépressive, symptôme dépressif, état lamoyant et dépression. ⁽³⁾ Y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. ⁽⁴⁾ Y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. ⁽⁵⁾ Y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. ⁽⁶⁾ Y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. ⁽⁷⁾ Y compris dermatite et eczéma. ⁽⁸⁾ Y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. ⁽⁹⁾ Y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. ⁽¹⁰⁾ Y compris odeur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. ⁽¹¹⁾ Y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. ⁽¹²⁾ Y compris malaise et diminution de la performance. **Description de certains effets indésirables particuliers :** Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC (ceci est abordé plus en détails dans le RCP). Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC, lesquels sont évoqués dans le RCP. Mises en garde et précautions d'emploi : Troubles thrombo-emboliques veineux : Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, gonorrhée, maladie inflammatoire de l'intestin, diabète, diabète mal équilibré, cholestase, cholestase, cholestase et urémique, ictère cholestasique ; Chloasma : La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'anxiété héréditaire ou acquise. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. Voir le RCP pour plus d'informations. Interactions : Les hémorragies utérines et/ou un écoulement de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. **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 doivent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifieffetsindesirables.be - e-mail : adr@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 :** Estetra SRL, Rue Saint Georges 5-7, 4000 Liège, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/548/002, EU/1/21/548/003, EU/1/21/548/004. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 12/2023.

Packaging	CNK	Prix public	< 25 ans*
Lydisilka® 3 x 28	4361-812	€ 38,82	€ 29,82
Lydisilka® 6 x 28	4361-820	€ 67,44	€ 49,44
Lydisilka® 13 x 28	4361-838	€ 134,22	€ 95,22

Lydisilka®

3 mg Drospirénone + 14,2 mg Estroestrol (E4)



Contraceptif oral combiné avec un oestrogène 'natif' (1) Estroestrol et le progestatif Drospirénone



Plus d'informations?

Distribution par :

Your Belgian partner in women's health



* patientes en ordre de mutuelle. (1) Foidart, Gaspard, Pequet et al. 2019. Unique vascular benefits of Estroestrol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). In: Brinton RD, Genazzani AR, Simoncini T, Stevenson JC, eds. Sex steroids' effects on brain, heart and vessels volume 6: frontiers in gynecological endocrinology. New York, NY: Springer International Publishing; 2019:169-195.

Date d'approbation de la publicité 03/2024

meur dépressive, symptôme dépressif, état lamoyant et dépression. ⁽³⁾ Y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. ⁽⁴⁾ Y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. ⁽⁵⁾ Y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. ⁽⁶⁾ Y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. ⁽⁷⁾ Y compris dermatite et eczéma. ⁽⁸⁾ Y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. ⁽⁹⁾ Y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. ⁽¹⁰⁾ Y compris odeur vaginale, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. ⁽¹¹⁾ Y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. ⁽¹²⁾ Y compris malaise et diminution de la performance. **Description de certains effets indésirables particuliers :** Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC (ceci est abordé plus en détails dans le RCP). Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC, lesquels sont évoqués dans le RCP. Mises en garde et précautions d'emploi : Troubles thrombo-emboliques veineux : Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, gonorrhée, maladie inflammatoire de l'intestin, diabète, diabète mal équilibré, cholestase, cholestase et urémique, ictère cholestasique ; Chloasma : La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Les estrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'anxiété héréditaire ou acquise. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste inconnu. Voir le RCP pour plus d'informations. Interactions : Les hémorragies utérines et/ou un écoulement de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. **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 doivent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifieffetsindesirables.be - e-mail : adr@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 :** Estetra SRL, Rue Saint Georges 5-7, 4000 Liège, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/21/548/002, EU/1/21/548/003, EU/1/21/548/004. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 12/2023.

BE-24-0108

SLINDA® PRÉSENTE



3x28	P.P. €33,94
<25 ans	P.P. €24,94
6x28	P.P. €57,69
<25 ans	P.P. €39,69
13x28	P.P. €113,09
<25 ans	P.P. €74,09



Dénomination : Slinda 4 mg comprimés pelliculés **Composition :** Comprimés pelliculés actifs blancs. Chaque comprimé contient 4 mg de drospirénone. Comprimés pelliculés placebo verts. Ces comprimés ne contiennent pas de substances actives. Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé actif blanc contient 17,5 mg de lactose. Chaque comprimés pelliculés placebo verts contient 55,5 mg de lactose (monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir *6.1. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé (comprimé). Les comprimés actifs sont ronds, blancs, avec les lettres «E» et «D» gravées sur les côtés opposés, d'un diamètre de 5 mm. Les comprimés placebo sont ronds, verts, avec la lettre «E» et le chiffre «4» gravés sur les côtés opposés, d'un diamètre de 5 mm. **Indications thérapeutiques :** Contraception. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : **Comment prendre Slinda :** Un comprimé doit être pris chaque jour pendant 28 jours d'affilée, un comprimé blanc actif par jour au cours des 24 premiers jours et un comprimé placebo vert par jour au cours des 4 jours suivants. Les comprimés doivent être pris tous les jours à peu près à la même heure, de sorte que l'intervalle entre deux comprimés soit toujours de 24 heures. Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Des autocollants marqués des 7 jours de la semaine sont fournis. La femme doit choisir l'autocollant qui commence par le jour où elle commence à prendre les comprimés et le coller sur la plaquette. Le premier comprimé du traitement doit être pris le premier jour des règles. Par la suite, la prise de comprimés est continue. La plaquette suivante est démarrée immédiatement après avoir terminé la plaquette précédente, sans interruption de la prise quotidienne de comprimés.

Comment débiter Slinda : Pas de prise antérieure d'une contraception hormonale (au cours du mois précédent) : La prise de comprimés doit commencer le jour 1 du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses règles). Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. **Après un avortement au cours du deuxième trimestre :** Après un avortement au cours du premier trimestre, il est recommandé de commencer Slinda immédiatement après l'avortement. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. **Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre :** Après un accouchement ou avortement au cours deuxième trimestre, il est recommandé de commencer le traitement contraceptif avec Slinda entre le jour 21 et 28. Si le traitement contraceptif avec Slinda est initié plus tard, mais avant le retour des règles, il faut exclure une grossesse et utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant la première semaine. **Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6. En relais d'une contraception hormonale combinée (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique) :** La femme doit commencer Slinda de préférence le lendemain du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son précédent COC ou le jour du retrait de son anneau vaginal ou de son dispositif transdermique. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. La femme peut également commencer Slinda au plus tard le lendemain de l'intervalle habituel sans comprimés ou de l'intervalle habituel des comprimés placebo, ou de l'intervalle habituel sans anneau vaginal ou sans dispositif transdermique de son contraceptif hormonal combiné précédent, mais dans ce cas, au cours des 7 premiers jours de prise des comprimés il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. **En relais d'une méthode contraceptive par un progestatif seul (contraceptif oral contenant un progestatif seul (POP), forme injectable, implant) ou d'un système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif :** La femme peut changer n'importe quel jour d'un autre pilule progestative seule et doit commencer Slinda le lendemain, dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de la précédente pilule (POP). La femme peut changer d'un implant ou d'un SIU le jour même de son retrait. La femme peut changer d'un produit injectable contraceptif et doit démarrer Slinda la jour où l'injection suivante est prévue. Dans tous ces cas, une méthode contraceptive supplémentaire n'est pas nécessaire.

Conduite en cas d'oubli de comprimés : Les comprimés doivent être pris toutes les 24 heures. Si la femme a moins de 24 heures de retard dans la prise d'un seul comprimé, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme devra prendre le comprimé oublié dès que qu'elle s'en rend compte et devra prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Si la femme a plus de 24 heures de retard dans la prise d'un seul comprimé blanc actif la protection contraceptive peut être réduite et l'utilisation d'une méthode barrière telle que le préservatif doit être envisagée pendant les 7 jours suivants. Le comprimé oublié doit être pris dès que la patiente s'en souvient, même si cela signifie de prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés à l'heure habituelle. Si des comprimés ont été oubliés au cours de la première semaine après le début de Slinda et que des rapports sexuels ont eu lieu la semaine précédant l'oubli des comprimés, la possibilité d'une grossesse est à envisager. Si des comprimés ont été oubliés au cours de la troisième semaine après le début de la pilule, le risque de perte d'efficacité est imminent en raison du proche intervalle de 4 jours sans hormone. Cependant, en ajustant le calendrier de prise de comprimés, une protection contraceptive réduite peut toujours être évitée. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en souvient, même si cela signifie de prendre deux comprimés en même temps. Elle continue ensuite à prendre les comprimés actifs à l'heure habituelle Il convient de conseiller à l'utilisatrice de ne pas prendre les comprimés placebo et de passer directement à la plaquette suivante. Les comprimés

placebo (verts) oubliés peuvent être ignorés. Cependant, ils doivent être jetés pour éviter de prolonger involontairement l'intervalle entre la prise de comprimés actifs. **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux :** En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple vomissements ou diarrhée), l'absorption peut ne pas être complète et des mesures contraceptives supplémentaires doivent être prises. Si des vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise du comprimé, un nouveau comprimé (de remplacement) doit être pris le plus tôt possible. Le nouveau comprimé doit être pris si possible dans les 24 heures suivant l'heure habituelle de la prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, décrits à la *4.2 « Conduite en cas d'oubli de comprimés », sont applicables. Si la femme ne souhaite pas changer l'heure habituelle de sa prise de comprimés, elle doit prendre le(s) comprimé(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette. **Population pédiatrique :** Sécurité et efficacité de Slinda ont été établies chez les femmes en âge de procréer. Sécurité et efficacité devraient être identiques chez les adolescentes de moins de 18 ans en âge de procréer et les utilisatrices de 18 ans et plus. L'utilisation de ce produit avant la ménarche n'est pas indiquée. **Mode d'administration :** Voie orale. **Contre-indications :** Les contraceptifs à base de progestatif seul (POP) tels que Slinda ne doivent pas être utilisés en présence d'une des conditions décrites ci-après. Si l'une des conditions apparaît pour la première fois

au cours de l'utilisation de Slinda, le médicament doit être arrêté immédiatement. thrombo-embolie veineuse active ; Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale ; Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë ; Présence ou suspicion d'affections malignes dépendant de stéroïdes sexuels ; Hémorragie vaginale non diagnostiquée ; Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la *6.1. **Effets indésirables :** Les modifications du schéma hémorragique ont été un événement indésirable fréquemment signalé dans les essais cliniques (voir *5.1). Les effets indésirables les plus couramment rapportés dans les études cliniques à long terme portant sur plus de 9 cycles de traitement par drospirénone (2700 femmes) étaient l'acné (3,8%), une métrorragie (2,9%), des maux de tête (2,7%) et des douleurs mammaires (2,2%). **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés dans les études cliniques à court et à long terme portant sur

13 X

Slinda sont répertoriés ci-dessous. Toutes les réactions indésirables sont classées par classe de système d'organes et par 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). **Infections et infestations :** peu fréquent : infection vaginale ; **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) :** peu fréquent : léiomyome utérin ; **Affections hématologiques et du système lymphatique :** peu fréquent : anémie ; **Affections du système immunitaire :** peu fréquent : hypersensibilité ; **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** peu fréquent : trouble de l'appétit, l'hyperkaliémie ; **Affections psychiatriques :** fréquent : trouble de la libido, perturbation de l'humeur ; peu fréquent : symptômes d'anxiété, dépression, humeur dépressive **Affections du système nerveux :** fréquent : maux de tête ; peu fréquent : vertiges ; **Affections oculaires :** rare : intolérance aux lentilles de contact ; **Affections vasculaires :** peu fréquent : bouffées de chaleur, hypertension ; **Affections gastro-intestinales :** fréquent : nausées, douleur abdominale ; peu fréquent : vomissement, diarrhée, constipation ; fréquent : acné ; peu fréquent : alopecie, hyperhidrose, éruption, séborrhée, prurit, dermatite ; **Affections du rein et des voies urinaires :** rare : polyurie ; **Affections des organes de reproduction et du sein :** fréquent : sensation d'inconfort au niveau des seins, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, menstruation irrégulière ; peu fréquent : aménorrhée, troubles menstruels, douleur pelvienne, kyste de l'ovaire, sécheresse vulvovaginale, écoulement vaginal ; rare : kyste du sein, dysplasie cervicale, galactorrhée, prurit vulvovaginal ; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** peu fréquent : fatigue, oedème périphérique ; **Investigations :** fréquent : augmentation du poids ; peu fréquent : augmentation des transaminases, augmentation de la bilirubine sanguine, augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des triglycérides sanguins ; rare : diminution de poids **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 : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou www.nutifoneffetindesirable.be, e-mail : adr@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.gichet.lu/pharmacovigilance.ml. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Exeltis Germany GmbH, Adalperstraße 84, 85737 Ismaning, Allemagne - BE548284 **Statut de délivrance :** Sur prescription médicale. **Date de révision/d'approbation :** 12/2022-Version PUB 01/2023. *Pour une information complète, voir le RCP.

Ilya Ivanovitch Ivanov (1870-1932) et les expériences d'hybridation entre les singes et les humains

Hernan Valdes-Socin

Professeur associé, Université de Liège

Au début du 20^e siècle, le zoologiste russe Ilya Ivanovitch Ivanov (1870-1932), expert en insémination artificielle, organise une expédition en Afrique. Il tentera une étonnante expérience: créer un hybride singe-humain. Son projet fait sensation à l'échelle internationale. Ivanov réussit à inséminer 3 chimpanzés femelles avec du sperme humain, mais aucune fécondation ne se produit. En 1930, victime d'une purge stalinienne, il sera condamné à 5 ans d'exil et finira sa vie à Alma Ata.

Des expériences de croisements entre humains et chimpanzés auraient été également menées aux États-Unis et en Chine dans les années 60 et 80. En 1977, le chercheur J. Michael Bedford découvre que le sperme humain peut pénétrer dans les membranes extérieures de protection d'un ovule de gibbon.

Que nous apprennent ces expériences d'hybridation sur la génétique et sur la fertilité humaine? Quels sont les enjeux éthiques, voire philosophiques auxquels est confrontée l'humanité aujourd'hui face à ces manipulations? Dans cet article, nous remémorons ces faits scientifiques historiques et tentons d'apporter quelques réponses.

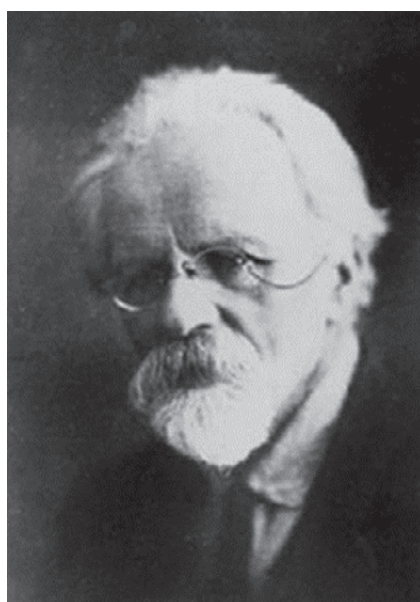
IVANOV, PIONNIER DANS LE DOMAINE DE LA FERTILITÉ

Ilya Ivanovitch Ivanov (1870-1932) est né dans la ville de Chtchigry, en Russie (**Figure 1**). Diplômé de l'Université de Kharkov (1896), il devient professeur en 1907. Il travaille comme chercheur pour l'Institut de médecine vétérinaire expérimentale (1917-1921, 1924-1930), pour la Station centrale expérimentale de recherche pour la reproduction des animaux domestiques (1921-1924) et pour l'Institut Zootechnique Supérieur de Moscou (1928-1930) (1-3).

Vers le début du 20^e siècle, Ilya Ivanov améliore les techniques d'insémination artificielle en créant ses propres instruments et stratégies pour l'élevage des chevaux. Il prouva que cette technologie permettait à un étalon de fertiliser jusqu'à 500

Figure 1:

Professeur Ilya Ivanovitch Ivanov (1870-1932).



juments (au lieu de 20-30 dans le cas d'une reproduction naturelle). Les résultats étaient sensationnels pour l'époque. Ivanov était sollicité par des éleveurs du monde entier. La Russie devint un leader mondial de l'insémination artificielle dans l'élevage (Ivanov 1922) (1-4).

Ivanov s'intéressa aussi à la fertilité interspécies. L'interfertilité des chevaux et des ânes est possible, bien que la progéniture issue de leur hybridation (les mulets) soit universellement stérile (avec quelques exceptions ponctuelles). Une complexité similaire est constatée pour les hybrides cheval-zèbre (zébroïdes), qui sont stériles aussi. À l'époque, les spécificités génétiques étaient largement méconnues. La disparité chromosomique est cependant très large: les chevaux ont 32 paires de chromosomes et les zèbres entre 32-42 et 44 paires de chromosomes, selon les espèces (5-8).

La disparité chromosomique entre les hommes, dont les gamètes ont 23 paires de chromosomes, et les chimpanzés, qui en ont 24, n'était même pas suspectée à l'époque d'Ivanov (5-8). En outre, les données anthropologiques et génétiques récentes permettent de penser que l'évolution de l'homme et des grands singes a bifurqué entre 6,6 et 9,3 millions d'années, au cours du Miocène (Figure 2). À une époque où l'on ne disposait pas encore de connaissances génétiques et immunologiques suffisantes, il faut pouvoir interpréter les expériences d'hybridation d'Ivanov et d'autres chercheurs contemporains comme les premiers balbutiements de la science et de l'éthique.

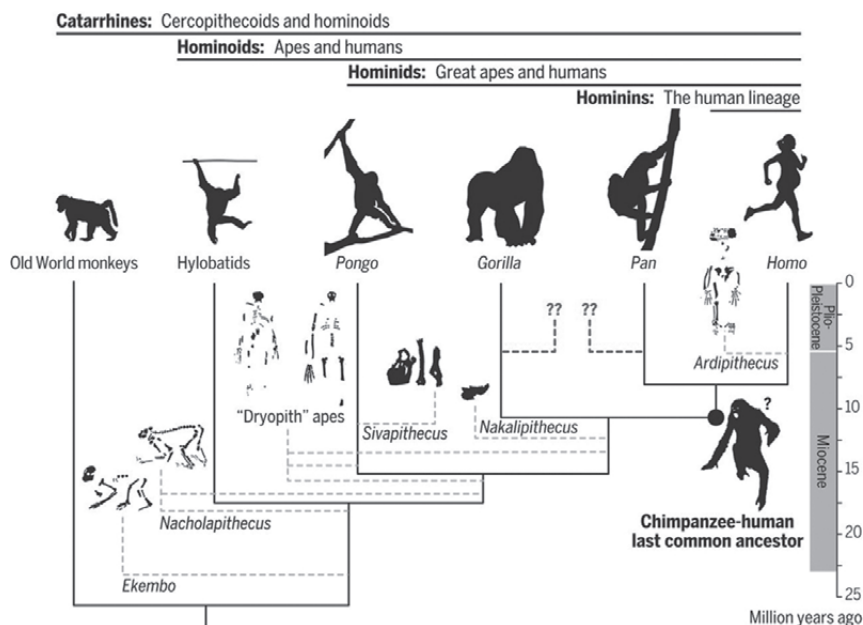
IVANOV ET LA CHIMÈRE DE L'HOMME-SINGE

En 1910, le chercheur russe présente son projet d'hybridation des humains et des singes par insémination artificielle au Congrès zoologique international de Graz, en Autriche-Hongrie. C'est une idée incroyable. Ivanov doit attendre la révolution en Russie pour lancer son projet. En 1924, il s'adresse officiellement au gouvernement avec son projet d'hybridation.

Bien que ce projet était strictement scientifique, on peut comprendre aisément son importance vis-à-vis de la propagande antireligieuse, prônée par les idéologues bolchéviques. En 1924-1926, le projet d'Ivanov fait ainsi l'objet de multiples discussions à différents niveaux. Il est discuté à l'Académie des Sciences de Russie, au Commissariat du Peuple des Lumières, au Soviet du Travail et de la Défense, et enfin, au Soviet des Commissaires du Peuple (3).

Ivanov et Voronoff (Figure 3) font la une des journaux pendant l'été de 1926, en transplantant «l'ovaire d'une femme dans un chimpanzé appelé Nora, puis en l'inséminant avec du sperme humain». Serge Voronoff, on le rappellera, est un chirurgien russe, qui apprit les techniques de greffes d'organes du Prix Nobel Alexis Carrel. Il publie notamment, cette année-là, une «Étude sur la vieillesse et le rajeunissement par la

Figure 2: Rapports phylogénétiques entre les cercopithecoïdes et les hominoïdes. L'histoire évolutive entre les grands singes et les humains diverge entre 6,6 et 9,3 millions d'années, au cours du Miocène. D'après: Almecija et al. Science 2021 (19).



greffe» de testicules chez des hommes âgés (9-11).

En 1926, Ivanov reçoit de l'État russe une somme équivalente à 10.000 dollars pour organiser un voyage en Afrique occidentale, à l'un des Instituts Pasteur, à Kindia (Figure 4). Son but est de pouvoir travailler sur des chimpanzés pour commencer ses expériences d'insémination. Soutenu par le gouverneur français de Guinée, Ivanov est accompagné de son fils et de domestiques africains locaux. Ensemble, ils capturent plusieurs chimpanzés adultes vivants.

Ivanov apprend des habitants leurs craintes liées aux singes. Il arrivait que des chimpanzés violent des femmes locales. Face à de tels actes, la communauté ostracisait à jamais la femme. Ivanov se rend compte qu'il ne serait pas en mesure d'inséminer les femmes locales avec du sperme de chimpanzés, même en les rémunérant, ce qui était le plan initial. Le gouverneur français lui interdit de mener à bien cette partie du projet. Et à Moscou, un comité spécial d'universi-

taires et de fonctionnaires se penche sur la question. Il ordonne à Ivanov de s'abstenir de féconder des femmes sans leur consentement (1-8).

Le 28 février 1927, Ivanov insémine alors 2 chimpanzés femelles avec du sperme humain. Le 25 juin, son fils insémine un 3^e chimpanzé avec son sperme. Aucune fécondation n'est obtenue. Les Ivanov quittent l'Afrique en juillet avec 13 chimpanzés, dont les 3 femelles utilisées pour leurs expériences qui n'avaient pas été fécondées (1, 2).

En 1929, il organise une série d'expériences impliquant le sperme de Tarzan, un mâle orang-outan de 26 ans, avec des volontaires humaines, dans le sud de la République soviétique de Géorgie. Victime d'une purge politique, Ivanov est arrêté par la police secrète soviétique le 13 décembre 1930. Il est condamné à 5 ans d'exil à Alma Ata, où il travailla pour l'Institut vétérinaire-zootéchnique jusqu'à sa mort, par accident vasculaire cérébral, le 30 mars

1932. Le physiologiste russe et Prix Nobel, Ivan Pavlov, rédigea sa nécrologie. La pépinière de primates près de Soukhoumi a survécu à son fondateur jusqu'en 1992. Elle était peuplée de singes de toutes sortes, y compris ceux qui ont été envoyés dans l'espace dans les Spoutniks au cours des années 1960.

Les trois essais infructueux d'Ivanov ne prouvent pas qu'il est impossible d'unir un gamète humain de 23 chromosomes produit par fusion télomère-télomère avec un gamète de chimpanzé normal de 24 chromosomes. Néanmoins, l'expérience est semblable à l'accouplement d'un âne mâle (31 paires de chromosomes) avec un cheval femelle (32 paires) pour produire une mule (63 chromosomes). Les mules ne peuvent pas se reproduire – ou du moins elles ne le font qu'exceptionnellement.

En effet, des chromosomes supplémentaires sont capables d'entraîner des maladies. Ainsi, chez l'homme, une copie supplémentaire du chromosome 21 entraîne le syndrome de Down, alors qu'une copie supplémentaire du chromosome X détermine le syndrome de Klinefelter (XXY) (12). Si la fécondation d'un chimpanzé est susceptible de produire un humain viable, nous ne le savons pas. Mais Ivanov fera des émules...

IVANOV FAIT DES ÉMULES

L'un des cas les plus intéressants concerne une tentative qui a été faite dans les années 1920 dans le premier centre de recherche sur les primates, établi aux États-Unis, à Orange Park, en Floride. Le cas est rapporté par le psychologue américain Gordon Gallup pendant un entretien avec le journal Sun, en 2018 (13). Robert Yerkes est probablement le scientifique auquel Gordon Gallup fait référence dans son histoire (Centre national de recherche sur les primates de Yerkes). Il aurait inséminé une femelle chimpanzé avec du sperme humain provenant d'un donneur anonyme. Ils ont affirmé par la suite non seulement qu'une grossesse avait eu lieu, mais que la grossesse avait été menée à terme et avait abouti à une naissance vivante

Figure 3:

Serge Voronoff (1866-1951).

Extrait de: Valdes-Socin, La saga de la testostérone. Urologic 2018.



(«humanzee» ou humain-chimpanzé). *«Mais après un certain temps, ils ont réfléchi aux considérations morales et éthiques, et le produit de l'expérience a été euthanasié»*, selon un communiqué de Gallup.

Dans les années 1980, des rapports ont été publiés dans le *Chicago Tribune* à propos d'une expérience de croisement entre humains et chimpanzés menée à Shengyang, en République populaire de Chine, en 1967. En 1981, Ji Yongxiang, chef d'un hôpital de Shengyang, prétendit avoir participé en 1967 à une expérience au cours de laquelle une femelle chimpanzé avait été inséminée avec du sperme humain. L'expérience n'aurait pas abouti parce qu'elle a été interrompue par la Révolution culturelle de la Chine. Les scientifiques responsables du projet avaient été mis au chômage, et la chimpanzé enceinte serait morte par négligence. Selon Timothy McNulty, du *Chicago Tribune*, le rapport était basé sur un article du journal Wenhui Bao de Shanghai. Li Guong, du bureau de recherche en génétique de l'Académie chinoise des sciences, a été cité comme source, confirmant à la fois l'existence d'une telle expérience avant la Révolution culturelle et l'existence de plans de reprise des tests.

BIOLOGIE CELLULAIRE ET HYBRIDATION DES GRANDS SINGES

En 1977, le chercheur J. Michael Bedford (16) découvre que le sperme humain peut pénétrer les membranes extérieures de protection d'un ovule de singe gibbon. Son expérience démontre également que les spermatozoïdes humains ne s'attachent pas à la zone pellucide des primates non hominoïdes (babouin, singe rhésus et singe écureuil). Bien que la spécificité des spermatozoïdes humains ne soit pas limitée à l'espèce humaine, elle est probablement limitée aux Hominoïdes (*Hominoidea*), c'est-à-dire les grands singes. La possibilité de créer un bébé hybride chimpanzé/humain n'a toutefois jamais été publiée.

Les humains et les chimpanzés partagent presque 96% de leur séquence d'ADN et 99% de la séquence d'ADN codante. De plus, les humains et les singes ont des structures génétiques similaires. Par exemple, 6 des chromosomes (6, 13, 19, 21, 22 et X) des humains sont structurellement les mêmes que ceux de tous les grands singes. En outre, les chromosomes 3, 11, 14, 15, 18 et 20 correspondent aux gorilles, aux humains et aux chimpanzés.

Les organismes hybrides peuvent être ainsi des outils précieux pour identifier et étudier les gènes pertinents et leur régulation. L'avènement des technologies de séquençage de l'ARN a permis d'étendre ces études à l'ensemble du génome. Dans un organisme hybride, les deux allèles d'un gène particulier sont exposés aux mêmes influences environnementales et aux facteurs transrégulateurs.

Une étude surprenante (17) a étudié le gène connu sous le nom d'ARHGAP11B (*Rho guanosine triphosphatase-GTPase-activating protein 11B*) qui organise les cellules souches dans le cerveau humain. Le gène a été inséré dans le cerveau de singes ouistitis. L'expérience a démontré que les cerveaux des fœtus ouistitis ainsi modifiés étaient plus grands, plus avancés et plus «humains,» selon l'étude publiée dans Science (Figure 5). Les scientifiques décidèrent toutefois d'avorter le fœtus en raison de possibles «conséquences

Figure 4:

Institut Pasteur de Kindia, Guinée Française, fondé en 1925 par Albert Calmette.



artificielles ont cependant ouvert de nouvelles perspectives qui opposent la prise en charge de la stérilité aux utopies eugénistes qui, elles, visent à remodeler l'humanité.

Les expériences qui ont modifié génétiquement le cerveau de singes à partir de gènes humains sont bien réelles et d'actualité. Elles démontrent que le scénario de la Planète des singes n'est pas que fiction, et qu'il peut être vraisemblable, un jour. Si, dès la fin du 19^e siècle, le Saint-Office a condamné les techniques de fertilité artificielle, le débat entre hommes de science et théologiens, politiques et juristes, institutions laïques et religieuses ne connaît point de trêve. Un siècle après les expériences oubliées du chercheur russe Ilya Ivanov, ces interrogations et ces doutes éthiques hantent encore l'humanité.

Merci à Madame Michaela THOSEN, pour son assistance technique et la relecture du manuscrit.

Références

- Smirnov LN, Ozhin FV. Outstanding scientist-biologist (Il'ia Ivanovich Ivanov). *Veterinariia* 1970;7:90-2.
- Etkind A. Beyond eugenics: The forgotten scandal of hybridizing humans and apes. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 2008;39(2):205-10.
- Rossianov K. Beyond Species: Il'ya Ivanov and His Experiments on Cross-Breeding Humans with Anthropoid Apes. *Science in Context* 2003;15(2):277-316.
- Zvereva GV. Professor I.I. Ivanov—founder of artificial insemination of animals. *Veterinariia* 1970;7:88-90.
- Ivanov Ilya Ivanovitch (Ivanoff, Élie). «De la fécondation artificielle chez les mammifères.» *Arch Sci Biol St.-Petersburg* 1907;12:377-511.
- Ivanoff EI. On the use of artificial insemination for zootechnical purposes in Russia. *J Agric Sci (London)* 1922;12:244-56.
- Nishikawa Y. Fifty years of artificial insemination of farm animals in Japan. *English Bull* 1962. Kyoto University, Japan.
- Nishikawa Y. History and development of artificial insemination in the world. In: *Proc. 5th Int. Congr. Anim. Reprod. Artif. Insem.*, Trento, Italy. 1964;7:163-259.
- Voronoff S. Étude sur la Vieillesse et la Rajeuinissement par la Greffe. éd. Arodan, Colombes, France, 1926;11.
- Voronoff S. Quarante-Trois greffes du singe à l'homme, Doin Octave, Paris, 1924.
- Valdes-Socin H. La Saga de la testostérone. *Urologic* 2018;14(12):20-3.
- Valdes-Socin H et al. Le syndrome de Klinefelter. *VCP* 2018.
- Hodge M. Inside bizarre world of human-chimp hybrids HUMANZEES as creature was 'born before being killed by scientists in 1920s' | *The Sun*. <https://www.the-sun.com/news/2858091/human-chimp-hybrid-humanzee-born-1920s>. Consultation du 3.2.2023.
- Agoglia A et al. Generation of human-chimpanzee hybrid stem cell-derived organoids to investigate cis-regulatory evolution of the cerebral cortex. co-submitted.
- "Chinese May Resume Experiments to Create 'Near-Human' Ape", *Houston Post* (from: *Chicago Tribune*), 15 February 1981.
- Bedford M. Sperm/egg interaction: The specificity of human spermatozoa. *The Anatomical Record* First published: August 1977 <https://doi.org/10.1002/ar.1091880407>.
- Heide M et al. Human-specific ARHGAP11B increases size and folding of primate neocortex in the fetal marmoset. *Science* 2020;369:546-50.
- Foot RH: The history of artificial insemination: Selected notes and notables. *J Anim Sci* 2002; 80:1-10.
- Almecija S et al. Fossils apes and human evolution. *Science* 2021 PMID 33958446.

imprévues» (17). Cette curieuse expérience fait écho à l'intrigue de la série «La Planète des singes», dans laquelle une nouvelle race de primates intelligents, génétiquement modifiés, prend le contrôle de la Terre...

CONCLUSIONS

L'une des premières expériences d'insémination artificielle chez l'humain fut réalisée en 1789 par un chirurgien écossais, le docteur John Hunter. Il obtint une grossesse en plaçant les spermatozoïdes du conjoint dans le vagin de sa femme (18).

Les expériences d'Ivanov se situent dans le prolongement de ces avancées et au-delà. D'abord, elles ont eu un objectif économique

de rentabiliser la reproduction chez les animaux de ferme, mais ensuite ces expériences ont eu l'ambition de pouvoir répondre à des questions biologiques et anthropologiques plus essentielles. La possibilité d'un croisement entre l'espèce humaine et les grands singes rejoint alors la célèbre théorie des espèces de Charles Darwin: l'homme a-t-il évolué à partir du singe?

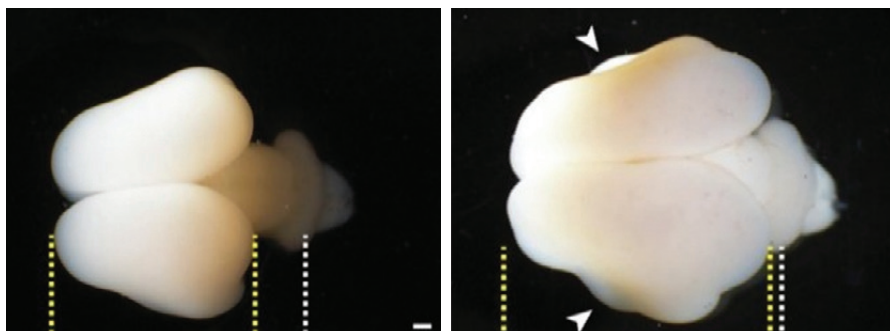
L'hybridation humain-singe aurait pu définitivement le prouver, en apportant ainsi un coup fatal à la création divine de l'homme. Après son premier échec d'insémination des guenons, Ivanov essaya de réaliser, sans succès, la manipulation inverse: féconder des femmes humaines avec de la semence de singe mâle. L'insémination et la reproduction

Figure 5:

A. Cerveau fœtal de Ouistiti contrôle.

B. Cerveau fœtal de ouistiti transfecté avec le gène humain, au même stade d'évolution que le contrôle.

Heide, et al. *Science* 2021



Entretien avec le Dr Guy Verhulst: *Renaissance* au Sud-Kivu

Par Frank Vossen

Les chiffres relatifs à l'état de santé des mères et des enfants en République démocratique du Congo, publiés par l'OMS, sont dramatiques. 12% de l'ensemble des naissances sont prématurées, la mortalité maternelle atteint 547 décès par 100.000 accouchements et la mortalité néonatale s'élève à 26 pour 1.000 naissances. À titre de comparaison, dans notre pays, environ 7% des naissances sont prématurées et 7 mères sur 100.000 et 3 nourrissons sur 1.000 décèdent au moment de l'accouchement ou peu de temps après.

Lorsque le docteur Guy Verhulst a été confronté à la dure réalité derrière ces chiffres lors d'une mission de Médecins Sans Vacances dans la province du Sud-Kivu, au Congo de l'Est, il a décidé de mettre sur pied, avec son épouse, un projet destiné à améliorer les soins liés à la grossesse et à l'accouchement pour les mères et leurs nouveau-nés dans la province du Sud-Kivu.

Le couple a fondé l'organisation humanitaire *Renaissance*, qui se mobilise pour les femmes enceintes, les jeunes mères et les nouveau-nés. «*La situation que nous avons découverte dans les maternités locales était – et est encore – tout simplement aburrissante*», déclare d'emblée le docteur Verhulst. «*L'hygiène de base fait défaut, les salles d'accouchement sont délabrées, souvent même pas éclairées, et lorsque les femmes présentant des complications catastrophiques se rendent à l'hôpital, il est souvent trop tard, ou presque. De plus, l'équipement minimal est inexistant, mais surtout, le personnel présent ne possède pas les connaissances nécessaires. Nous savons que seul un petit nombre de femmes vient accoucher à l'hôpital. Nous ne disposons pas de chiffres fiables, mais nous entendons dire que la plupart des femmes accouchent dans un centre de santé, une sorte d'établissement de proximité généralement très mal équipé, ou chez elles, où des sage-femmes autodéclarées ou des guérisseurs les accompagnent. Par ailleurs, la tendance semble être d'accoucher moins souvent dans une maternité, mais de plus en plus dans un*

petit centre près du domicile, voire à la maison. Les conséquences ne sont pas difficiles à deviner:

plus de complications, risque important d'hémorragie pour la mère et l'enfant, infections et issue fatale.»

La réponse à la question sur les causes de cette situation est complexe et quelque peu décourageante: «*Le Sud-Kivu est environ deux fois plus grand que la Belgique et compte un peu plus de cinq millions d'habitants. Sa situation au bord du lac Kivu fait que les contacts avec le Rwanda voisin sont plus fréquents qu'avec la capitale congolaise Kinshasa. Mais alors que le Rwanda connaît une forte croissance économique et un accroissement de la prospérité ces dernières années, ce n'est pas le cas du Congo de*

l'Est. Bien que le sous-sol contienne d'immenses richesses naturelles, la population n'en profite pas. La cause en est, notamment, les nombreux conflits armés autour de la possession et de la gestion de matières premières telles que le pétrole, les diamants, l'or, le coltan et divers minerais. Ces richesses du sol sont exploitées sans aucun contrôle et généralement exportées via le Rwanda, pour ne pas dire dérobées. Tout l'appareil d'État et, par extension, toute la société, sont en outre paralysés par la corruption omniprésente. Il en résulte une situation dans laquelle les gens n'ont pas de perspectives et doivent se débrouiller avec résignation face aux injustices existantes. Dans ce climat, la population ne peut pas s'organiser pour mettre en place ou entretenir un niveau de base de soins de santé. Les femmes et les enfants en sont les premières et les plus grandes victimes. Plus qu'en tout autre endroit du monde, la mortalité maternelle et infantile dans cette région est le reflet de la situation socio-économique déplorable.»

VOTRE ORGANISATION, RENAISSANCE, SE MOBILISE POUR Y REMÉDIER À L'AIDE DE PROJETS HUMANITAIRES CONCRETS. COMMENT RENAISSANCE AGIT-ELLE ?

«*Tous nos projets sont financés par des revenus que nous collectons en Belgique. La gestion des moyens financiers est assurée par la Fondation Roi Baudouin, qui se porte garante*



Guy Verhulst et son épouse, les chevilles ouvrières de cette action.

de la transparence absolue des dépenses et permet la déduction fiscale des dons. Notre personnel se rend régulièrement sur place et connaît les besoins locaux. Nous travaillons généralement avec les hôpitaux attachés à l'Église catholique, car c'est le seul partenaire public valable. Une des premières choses que nous avons réalisées a été d'équiper les différentes maternités de panneaux solaires, afin qu'elles soient capables de faire fonctionner leur éclairage et leur équipement.

À Kabare, à une dizaine de kilomètres de Bukavu, la capitale du Sud-Kivu, nous sommes allés un peu plus loin. La maternité locale était tellement délabrée qu'elle était devenue complètement inadaptée. Nous avons mis sur pied un projet de construction. Pour permettre des soins adéquats, Architectes Sans Frontières a conçu une nouvelle maternité, équipée de tout le nécessaire. Malgré la pandémie de coronavirus et la hausse des coûts, la construction a bien avancé. La maternité de l'Hôpital Mukongola de Kabare a ainsi ouvert ses portes en novembre 2023. Elle est la seule du genre au Kivu et doit servir de modèle pour d'autres projets. Elle a une capacité de 3.000 accouchements par an, suffisamment pour offrir à toutes les futures mères de Kabare un accouchement sûr, dans de bonnes conditions. Mais ce n'est pas tout: en plus des salles d'accouchement, la maternité dispose de salles d'examen, d'un service pour les prématurés et d'une salle d'opération pour les césariennes. L'ensemble de l'équipement a été choisi de telle manière que nos collaborateurs puissent prendre eux-mêmes en charge l'entretien. En outre, nous avons du matériel didactique sur place, qui nous permet de dispenser des formations dans les domaines tant de la

technique que de l'obstétrique, de sorte que les sage-femmes et les médecins puissent assumer les accouchements et les soins de la mère et de l'enfant de manière responsable. Nous surveillons la situation et constatons que nous atteindrons probablement 2.600 accouchements: assez pour les besoins actuels, et avec une marge de croissance dans le futur proche.»

à une acceptation plus large de la contraception, bien que cela ne soit pas simple dans une société aux idées conservatrices. Si le Congo réussit, en outre, à régler son infrastructure de base, les routes et l'enseignement, des progrès peuvent être réalisés dans ce pays. La clé pour ce faire est entre les mains des femmes: le développement se fera avec et par les femmes ou ne se fera pas.»



Qui sait, les femmes du Sud-Kivu peuvent peut-être jouer un rôle dans le revirement dont leur pays a besoin. Dans tous les cas, la maternité de Kabare offre aux femmes congolaises l'opportunité de donner une orientation différente à leur vie et à celle de leurs enfants. Les personnes qui souhaitent les soutenir peuvent consulter le site www.renaissance-bukavu.be.

À l'avenir, Renaissance envisage de créer davantage de maternités de ce type: «Le projet à Kabare doit être un exemple pour toute la région, une première étape dans l'amélioration des soins de santé au Congo de l'Est. Par cet exemple, nous espérons convaincre la population et les autorités de l'importance de la santé maternelle et néonatale. Actuellement, une femme a en moyenne six enfants, mais elle en perd peut-être un ou plusieurs. Elle doit être autonome en ce qui concerne sa propre fécondité et ne plus servir à concrétiser le désir d'enfant de son mari. C'est pourquoi nous travaillons aussi

Scannez ce code QR
pour visiter le site web de
Renaissance Bukavu.



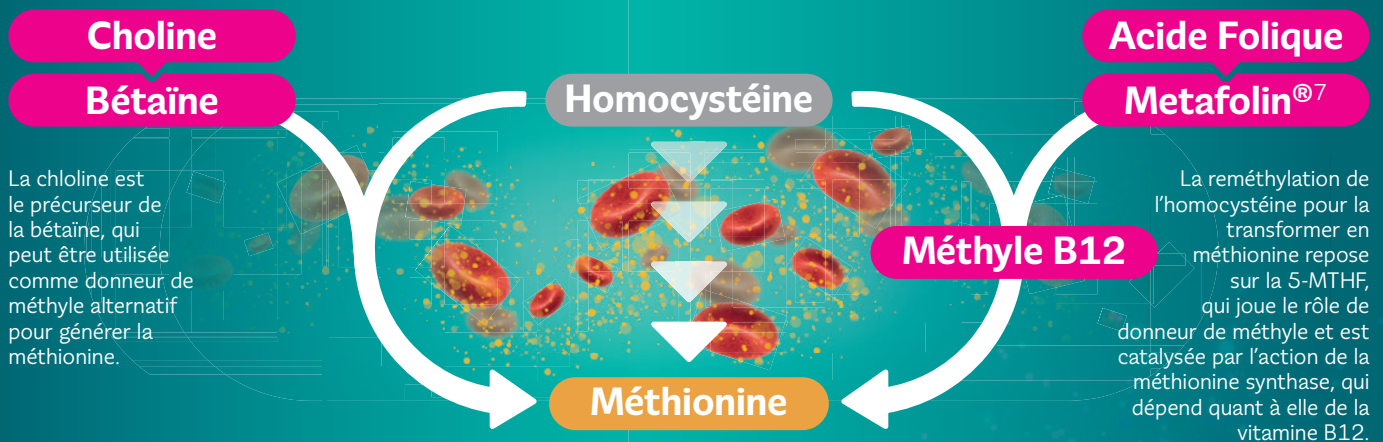
Soutenez le bon développement de votre bébé dès le désir et début de grossesse



20% des femmes sont à risque de taux sanguins élevés d'homocystéine¹

Une étude systématique² a indiqué qu'il existait une corrélation entre les taux élevés d'homocystéine dans le plasma et différentes complications pendant la grossesse, notamment les anomalies du tube neural (ATN)³.

Selon l'EFSA⁸, la **choline**⁴, la **vitamine B12**⁵, l'**acide folique**⁶ et la **Metafolin**^{®7} contribuent au métabolisme normal de l'homocystéine, étant donné qu'ils participent à la transformation de l'homocystéine en méthionine dans le sang, par le biais de deux voies métaboliques.⁹



Omnibionta® Pronatal

Le N°1 en Belgique avec **Acide Folique** & **Metafolin^{®7}**, **choline**, **vitamine B12**,¹⁰ qui contribuent au métabolisme normal de l'homocystéine.



1) De Martinis M et al Int J Environ Res Public Health 2020. 2) Gaiday, A.N.; Tussupkaliyev, A.B.T.; Bermagambetova, S.K.; Zhumagulova, S.S.; Sarsembayeva, L.K.; Dossimbetova, M.B.; ZhDaribay, Z. E. ect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. Chem. Biol. Interact. 2018, 293, 70–76. 3) Felkner M, et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85(6):574-581. 4) EFSA Journal 2011;9(4):2056. 5) EFSA Journal 2010;8(10):4114. 6) EFSA Journal 2009; 7(9):1213. 7) Metafolin® est une forme active d'acide folique prête à être utilisée directement par l'organisme. Metafolin® is a registered trademark of Merck KGaA, Darmstadt, Germany and used under license. 8) European Food Safety Agency. 9) Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 1421. 10) IQVIA MAT July 2023, Belgium, Category: VMS, Segment: PREGNANCY MULTIVITAMINS, Shares based on Volume/Value. Considered as "leading brand": brands with a share above 4%.



Collège Royal
des Gynécologues Obstétriciens
de Langue Française de Belgique

www.crgolfb.be
Infos: contact@crgolfb.be

POUR VOS AGENDAS

«Le fibrome dans tous ses états»

Le samedi 22 juin 2024, Business Village Ecolys, Namur

«Le b.a.-ba de la PMA – 2^e édition»

Le samedi 7 septembre 2024, Martin's Hotel, Louvain-la-Neuve

«Post-partum: grossesse compliquée et après?»

Le samedi 12 octobre 2024, The Hotel, Bruxelles

«Ambulatory care & surgery in obstetrics and gynecology»

Congrès national co-organisé avec la VVOG
Le vendredi 15 novembre 2024, The Montil, Essene

«Voyage en transidentité»

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

CA2902F

ERRATUM

Une erreur s'est glissée dans l'article «Le rôle des antagonistes oraux de la GnRH dans le traitement médicamenteux des fibromes utérins: revue de la littérature», paru dans notre édition précédente (Gunaïkeia 2024;29(1):18).

Voici ce qu'il fallait lire:

En Belgique, **les femmes préménopausées souhaitant préserver leur utérus** et présentant des pertes sanguines utérines anormales et/ou des douleurs dysfonctionnelles dues à des fibromes utérins ont droit à un remboursement de 9 boîtes de 84 comprimés. Par la suite, après une première boîte dont l'efficacité a été prouvée, des demandes sont possibles pour un renouvellement de 9 boîtes de 84 comprimés à chaque fois.

Les femmes à partir de 18 ans et plus en âge de procréer qui veulent préserver leur fertilité et qui présentent des pertes sanguines utérines anormales et/ou des douleurs dysfonctionnelles dues à des fibromes utérins ont droit au remboursement de 9 boîtes de 84 comprimés. Par la suite, un renouvellement unique de 9 boîtes est possible.

▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉ-NOMINATION DU MÉDICAMENT** Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable Vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant) **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient : Antigène F du VRS du sous-groupe A stabilisé en forme préfusion^{1,2} 60 microgrammes Antigène F du VRS du sous-groupe B stabilisé en forme préfusion^{1,2} 60 microgrammes (Antigènes du VRS) 1glycoprotéine F stabilisée en forme préfusion 2produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est blanche. Le solvant est un liquide limpide et incolore. **Indications thérapeutiques** Abrysvo est indiqué pour : La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse. Voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP. L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. **Posologie et mode d'administration** Posologie Femmes enceintes Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée entre la 24^e et la 36^e semaine de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Personnes âgées de 60 ans et plus Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'Abrysvo chez les enfants (de la naissance à moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles chez les adolescentes enceintes et leurs nourrissons (voir rubrique 5.1 du RCP). Mode d'administration Abrysvo doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras. Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments. Pour les instructions concernant la reconstitution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. **Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse Les données sur les femmes enceintes (plus de 4 000 expositions) n'indiquent aucune malformation ni aucune toxicité fœtale/néonatale. Les résultats des études effectuées chez l'animal portant sur Abrysvo n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3 du RCP). Dans une étude de phase III (Étude 1), les effets indésirables maternels signalés dans le mois suivant la vaccination étaient similaires dans le groupe Abrysvo (14 %) et dans le groupe placebo (13 %). Aucun signal de sécurité n'a été détecté chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 24 mois. L'incidence des événements indésirables signalés dans le mois suivant la naissance chez les nourrissons était similaire dans le groupe Abrysvo (37 %) et dans le groupe placebo (35 %). Les anomalies majeures à la naissance, évaluées dans le groupe Abrysvo comparé au placebo, incluaient naissance prématurée (201 (6 %) et 169 (5 %), respectivement), faible poids à la naissance (181 (5 %) et 155 (4 %), respectivement) et anomalies congénitales (174 (5 %) et 203 (6 %), respectivement). Allaitement On ne sait pas si Abrysvo est excrété dans le lait maternel. Aucun effet indésirable d'Abrysvo n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés allaités par des mères vaccinées. Fertilité Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet d'Abrysvo sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité féminine (voir rubrique 5.3 du RCP). **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Femmes enceintes Chez les femmes enceintes de 24 à 36 semaines de grossesse, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Dans la majorité des cas, les réactions locales et systémiques chez les mères participantes étaient de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 2 à 3 jours suivant leur apparition. Personnes âgées de 60 ans et plus Chez les personnes âgées de 60 ans et plus, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les douleurs au site de vaccination (11 %). Dans la majorité des cas, les réactions ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 1 à 2 jours suivant leur apparition. **Tableau mentionnant les effets indésirables** La sécurité de l'administration d'une dose unique d'Abrysvo à des femmes enceintes de

24 à 36 semaines de grossesse (n = 3 682) et à des personnes âgées de 60 ans et plus (n = 18 575) a été évaluée dans des essais cliniques de phase III. Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories de fréquence 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) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables rapportés sont répertoriés par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables suite à l'administration d'Abrysvo (voir tableau en bas de la page)

^a Dans une étude menée chez des personnes âgées de 60 ans et plus, un cas de syndrome de Guillain-Barré et un cas de syndrome de Miller-Fisher ont été signalés et sont respectivement survenus 7 et 8 jours après l'administration d'Abrysvo ; ces cas ont été évalués par l'investigateur comme étant potentiellement liés au vaccin administré. Ces deux cas présentaient des facteurs confondants ou une autre

étiologie. Un cas supplémentaire, survenu 8 mois après avoir reçu Abrysvo, a été évalué par l'investigateur comme étant non lié au vaccin administré. Un cas de syndrome de Guillain-Barré a été signalé dans le groupe placebo 14 mois après l'administration. **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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES, 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** Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/23/1752/001 - 1 flacon, 1 adaptateur pour flacon, 1 seringue préremplie, 1 aiguille **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 23/08/2023 **Délivrance** : sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Références : 1. Abrysvo. Résumé des caractéristiques du produit. <https://basededonneesdesmedicaments.be/usage-humain> 2. Conseil Supérieur de la Santé. Stratégies de prévention du VRS chez les enfants. Bruxelles: CSS; 2023. Avis n° 9760.

240072 - Janvier 2024

ABRYSSVO[®]
Respiratory Syncytial Virus Vaccine
(bivalent, recombinant)

CHAQUE RESPIRATION D'UN NOUVEAU-NÉ COMPTE

Protégez-les contre le VRS dès leur première respiration

Le premier vaccin contre le VRS avec deux indications¹:

- La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse.
- L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

Abrysvo[®] est un des produits recommandés par le Conseil Supérieur de la Santé pour la saison 2023-2024 et 2024-2025 pour la prévention du VRS chez les enfants.²

Portrait d'acteur
VRS = virus respiratoire syncytial

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	
	Personnes enceintes âgées de ≤ 49 ans	Personnes âgées de ≥ 60 ans
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité		Très rare
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	
Syndrome de Guillain-Barré		Rare ^a
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	Très fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleurs au site de vaccination	Très fréquent	Très fréquent
Rougeur au site de vaccination	Fréquent	Fréquent
Gonflement au site de vaccination	Fréquent	Fréquent

DENOMINATION DU MEDICAMENT. Bijuva 1 mg/100 mg capsules molles. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque capsule molle contient : 1 mg d'estradiol (sous forme d'estradiol hémihydraté) et 100 mg de progestérone. Excipients à effet notable : 0,042 mg de Force Allura (E129). **FORME PHARMACEUTIQUE.** Capsule molle. Ovale, opaque, une face de couleur rose clair et l'autre face de couleur rose foncé portant l'inscription « 1C1 » à l'encre blanche. Taille ovale d'environ 7,4 mm x 14,2 mm. **DONNEES CLINIQUES. Indications thérapeutiques.** Traitement hormonal de substitution (THS) combiné continu pour soulager les symptômes de déficit en oestrogènes chez les femmes post-ménopausées ayant un utérus intact et dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois. L'expérience est limitée concernant le traitement des femmes de plus de 65 ans. **Posologie et mode d'administration.** Posologie. Bijuva est un THS combiné. La capsule doit être prise chaque jour sans interruption. **Prendre une capsule chaque soir, avec les repas.** Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de ménopause, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible. Le traitement combiné continu peut débuter avec Bijuva 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 Bijuva 12 mois après leurs dernières règles naturelles. En cas de ménopause chirurgicalement induite, le traitement peut débuter immédiatement. Les patientes qui changent de traitement après une préparation séquentielle continue ou cyclique doivent terminer le cycle de 28 jours puis passer à Bijuva. **Les patientes qui changent de traitement après une préparation combinée continue peuvent débuter le traitement à tout moment.** Dose oubliée. Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, le traitement doit se poursuivre avec la capsule suivant sans prendre la capsule oubliée. La probabilité de saignements intercurrents ou de spotting peut augmenter. **Population pédiatrique.** Bijuva n'est pas indiqué chez les enfants. **Mode d'administration.** Voie orale. **Contre-indications.** Diagnostic connu, suspicion ou antécédents de cancer du sein ; Diagnostic connu ou suspicion de tumeurs malignes oestrogène-dépendantes (p. ex. cancer de l'endomètre) ; Saignements vaginaux non diagnostiqués ; Hyperplasie de l'endomètre non traitée ; Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; Diagnostic connu d'affections thrombophiles (p. ex. déficit en protéine C, protéine S ou antithrombine) ; Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (p. ex. angor, infarctus du myocarde) ; Maladie hépatique aiguë ou antécédents de maladie hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalisés ; Porphyrie ; Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables. Résumé du profil de sécurité.** Les réactions médicamenteuses indésirables les plus fréquemment rapportées avec Bijuva au cours d'études cliniques étaient : sensibilité mammaire (10,4 %), céphalées (3,4 %), nausées (2,2 %), douleur pelvienne (3,1 %), hémorragies vaginales (3,4 %) et pertes vaginales (3,4 %). **Incidence des effets indésirables apparaissant sous traitement chez ≥ 3 % des patientes du bras de traitement par 1 mg E2/100 mg P et plus fréquemment qu'avec le placebo (étude TXC1205).** 1 mg E2/100 mg P (N=415) ; Placebo (N=151) ; Sensibilité mammaire : 43 (10,4) ; 1 (0,7) Céphalées ; 14 (3,4) ; 1 (0,7) Nausées ; 9 (2,2) ; 1 (0,7) ; Douleur pelvienne ; 13 (3,1) ; 0 (0) ; Hémorragie vaginale ; 14 (3,4) ; 0 (0) ; Pertes vaginales ; 14 (3,4) ; 1 (0,7). Source : TXC12-05 CSR, Tableau 43. Abréviations : E2 - 17 β -estradiol ; P - progestérone. **Tableau des effets indésirables.** Données d'études cliniques. La sécurité des capsules d'estradiol et progestérone a été évaluée au cours d'une étude de phase 3, d'une durée de 1 an, ayant inclus 1 835 femmes post-ménopausées (1 684 ont été traitées par des capsules d'estradiol et progestérone administrées une fois par jour, et 151 femmes ont reçu un placebo). La plupart des femmes (~70 %) des groupes de traitement actif ont été traitées pendant ≥ 326 jours. **Le tableau ci-dessous présente les réactions indésirables survenues pendant la prise de Bijuva 1 mg/100 mg. Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes Très fréquent (≥ 1/10) Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000).** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Peu fréquent : Anémie. Affections de l'oreille et du labyrinthe : Peu fréquent : Vertiges. Affections endocriniennes : Peu fréquent : Hirsutisme. Affections oculaires : Peu fréquent : Troubles de la vision. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Distension abdominale, Douleur abdominale, Nausées. Peu fréquent : Inconfort abdominal, sensibilité abdominale, Constipation, diarrhée, Dyspepsie, Hyperphagie, Sécheresse buccale, Inconfort buccal, Vomissements, Dysgueusie, Flatulence, Pancréatite aiguë. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : Fatigue. Peu fréquent : Frissons. Affections du système immunitaire : Peu fréquent : Hypersensibilité. Infections et infestations : Peu fréquent : Gastroentérite, Furoncle, Infection vaginale, Candidose vulvovaginale, Mycose vulvovaginale, Otite moyenne aiguë. Investigations : Fréquent : Prise de poids. Peu fréquent : Perte de poids, Allongement du temps de prothrombine, Augmentation des taux de protéine S, Anomalies des tests de fonction hépatique, Anomalies de la tension artérielle, Augmentation des taux sanguins de fibrinogène, Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Allongement du temps de céphaline active, Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : Rétention hydrique, Hyperlipidémie, Hyperphagie, Hyperuricémie. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Dorsalgies. Peu fréquent : Douleur musculosquelettique, Douleur dans les extrémités, arthralgies, spasmes musculaires. Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes) : Peu fréquent : Cancer du sein, kystes des annexes de l'utérus. Affections du système nerveux : Fréquent : Étourdissements, Céphalées. Peu fréquent : Troubles de l'attention, Troubles de la mémoire, Migraine avec aura, Paresthésies, Parosmie, Somnolence. Affections psychiatriques : Peu fréquent : Troubles du sommeil, Rêves anormaux, Agitation, Anxiété, Dépression, Insomnie, Irritabilité, Fluctuations de l'humeur, Augmentation de la libido. Affections des organes de reproduction et du sein : Très fréquent : Sensibilité mammaire. Fréquent : Douleur mammaire, douleur pelvienne, douleur utérine/spasmes utérins,

pertes vaginales, saignements vaginaux, Hémorragie vaginale. Peu fréquent : Affections du sein (calcification, sécrétions, incofort, augmentation de volume, œdème, maladie fibrokystique, douleur au niveau du mamelon, tumeur mammaire bénigne). Affections utérines/cervicales (dysplasie, polype, kyste, hémorragie utérine, léiomyome, polype utérin, saignements), Hypertrophie de l'endomètre, anomalies de la biopsie, bouffées de chaleur, métrorragies, hémorragie post-ménopausique), Prurit vulvovaginal. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Acné, Alopecie. Peu fréquent : Sécheresse cutanée, Prurit, Eruption cutanée, Têlangiectasies. Affections vasculaires : Peu fréquent : Hypertension, Thrombophilie superficielle. **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 oestroprogestative combinée pendant plus de 5 ans. Chez les utilisatrices d'une thérapie à base d'oestrogènes seuls, le risque accru est plus faible que chez les utilisatrices d'associations oestroprogestatives. Le niveau de risque dépend de la durée de l'utilisation. Des estimations de risque absolu sont présentées ; elles sont basées sur les résultats de l'étude randomisée contrôlée par placebo de la plus grande envergure (étude WHI) et de la méta-analyse de la plus grande envergure d'études épidémiologiques prospectives (MWS). – Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation chez des femmes ayant un IMC à 27 (kg/m²) ; données issues de la méta-analyse de la plus grande envergure d'études épidémiologiques prospectives : Âge au début du THS (ans) ; Incidence par 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé

n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein. Lorsque l'analyse était limitée aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'a observé aucun risque accru apparent pendant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non-utilisatrices. **Cancer de l'endomètre. Femmes post-ménopausées n'ayant pas subi d'hystérectomie.** Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 cas par 1 000 femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie et n'utilisant aucun THS. Chez les femmes n'ayant pas subi d'hystérectomie, l'utilisation d'un THS à base d'oestrogènes seuls n'est pas recommandée car il augmente le risque de cancer de l'endomètre. En fonction de la durée de l'utilisation de l'oestrogène seul et de la dose d'oestrogène, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre au cours des études épidémiologiques variait entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires par 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans. L'ajout d'un progestatif à une thérapie à base d'oestrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir ce risque accru. Au cours de l'étude MWS, l'utilisation pendant cinq ans 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 oestroprogestatif combiné ou à base d'oestrogènes seuls a été associée à un risque légèrement accru de diagnostic de cancer ovarien. Une méta-analyse de 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes en cours d'utilisation d'un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais utilisé (RR 1,43 ; IC à 95 % : 1,31 - 1,56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, la prise d'un THS pendant 5 ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire par 2 000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans ne prenant aucun THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2 000 sur une période de 5 ans. **Risque de thromboembolie 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 d'un tel événement est plus probable pendant la première année de l'utilisation du THS. Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous : **Études WHI – Risque supplémentaire de TEV sur une période de 5 ans d'utilisation.** Intervalle d'âge (ans) ; Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans ; Risque relatif et IC à 95 % ; Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS. **Traitement oral à base d'oestrogènes seuls*** : 50-59 ; 7 ; 1,2 (0,6 - 2,4) ; 1 (-3 - 10). **Traitement oral oestroprogestatif combiné** : 50-59 ; 4 ; 2,3 (1,2 - 4,3) ; 5 (1 - 13). **Étude réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie.** **Risque de maladie coronarienne.** Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS oestroprogestatif combiné après l'âge de 60 ans. **Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique.** L'utilisation d'oestrogènes 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. **Études WHI combinées – Risque supplémentaires d'accident vasculaire cérébral ischémique*** sur une période de 5 ans d'utilisation. Intervalle d'âge (ans) ; Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans ; Risque relatif et IC à 95 % ; Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS : 50-59 ; 8 ; 1,3 (1,1 - 1,6) ; 3 (1 - 5). **Aucune différenciation n'a été faite entre les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques.** D'autres réactions indésirables ont été signalées en association avec le traitement oestroprogestatif : Maladie de la vésicule biliaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire. Démence probable après l'âge de 65 ans. **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 le système national de déclaration : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES. Site internet : www.notifierunefetindesirable.be ; e-mail : adr@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. Des informations sur les risques Mises en garde

Prix public

41,36€

Bijuva®

capsules d'estradiol et de progestérone

Le seul THS bio-identique combiné qui améliore réellement la qualité du sommeil^{1,2}

17 β -estradiol

Progestérone micronisée

Combiné
Pour la première fois dans une capsule molle!

Bio identique
17 β Estradiol et progestérone micronisée!

Amélioration significative du sommeil
Grâce à l'activité GABA²

aucun THS sur une période de 5 ans¹ ; (50-54 ans) * ; Risque relatif : Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans : **THS à base d'oestrogènes seuls** : 50 ; 9-13,3 ; 1,2 ; 2,7. **Association oestroprogestative** : 50-65 ; 9-13,3 ; 1,6 ; 8. Remarque : Vu que l'incidence du cancer du sein diffère selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein se modifiera proportionnellement également. **Estimation du risque supplémentaire de cancer du sein après 10 ans d'utilisation chez des femmes ayant un IMC à 27 (kg/m²)** : Âge au début du THS (ans) ; Incidence par 1 000 patientes n'ayant jamais utilisé aucun THS au cours d'une période de 10 ans (50-59 ans) * ; **Risque relatif** ; Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS après 10 ans ; **THS à base d'oestrogènes seuls** : 50 ; 26,6 ; 1,3 ; 7,1. **Association oestroprogestative** : 50 ; 26,6 ; 1,8 ; 20,8. * Repris des taux d'incidence à l'état initial en Angleterre en 2015, chez des femmes ayant un IMC à 27 (kg/m²). Remarque : Vu que l'incidence du cancer du sein diffère selon le pays de l'UE, le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein se modifiera proportionnellement également. **Études WHI aux États-Unis – Risque supplémentaire de cancer du sein après 5 ans d'utilisation** : Intervalle d'âge (ans) ; Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans ; Risque relatif et IC à 95 % ; Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) **CEE oestrogènes seuls** : 50-79 ; 21 ; 0,8 (0,7 - 1,0) ; -4 (-6 - 0) ** **CEE+MPA oestrogène + progestatif** : 50-79 ; 17 ; 1,2 (1,0 - 1,5) ; +4 (0 - 9). **Étude WHI réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, qui**

spéciales et précautions d'emploi, Interactions, Fécondité, grossesse et allaitement, Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Surdosage, Propriétés pharmacologiques et Données pharmacologiques se trouvant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit complet. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** Theramex Ireland Ltd, 3^e Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 Y64, Irlande. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** BE582231. LU: 2021070140. *184 capsules: 0911938. **Mode de délivrance.** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** Date de mise à jour du texte: 10/2023. Date d'approbation du texte: 01/2024.

THS : Le traitement hormonal de substitution

Références :

- Résumé des caractéristiques de Bijuva®.
- Kagan R et al. Ménopause 2018; 26(6): 622-8

BIJUVA_BE_DUT_16598_v1/FEB/2024

Theramex
For Women. For Health

Coming soon

Bonjesta®

hydrogénosuccinate de doxylamine 20 mg
chlorhydrate de pyridoxine 20 mg*

prix en demande

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



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). Porphyrine. **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 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.notifieruneffetindesirable.be ; e-mail : adr@agf-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-0324-003 - Approbation d'information médicale - 22/03/2024

 **Exeltis**
Rethinking healthcare