VOL 27 N°3
20 AVRIL - 20 MAI 2022

Gunaïkeia

www.gunaikeia.be

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

FERTILITÉ

La patiente anovulatoire

> Sharon Lie Fong (UZ Leuven)

GROSSESSE

Pregnancy of unknown location: application rétrospective du modèle M6

> Marie Patris (CHU Brugmann)

MÉNOPAUSE

Traitement hormonal substitutif pour la ménopause et cancer: quels sont les risques en cas d'utilisation correcte?

> Nele Brusselaers (Universiteit Antwerpen)

Editeur responsable: V. Ledercq • Varenslaan 6, 1950 Kraainem GUN_27_03_F_2022

Organe officiel

Collège Royal des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique

Société Royale Belge de Gynécologie et d'Obstétrique

ISSN 1371-4430

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. 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 débuter 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 premier 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 l'utilisatrice a du retard dans la prise d'un comprimé, 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 prise 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. **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 12 heures suivant l'heure habituelle de la prise du comprimé. Si plus de 12 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 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 : alopécie, 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 : sensation d'inconfort au niveau des seins, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, menstruation irrégulière ; rare : sensation d'inconfort au niveau des seins, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, menstruation irrégulière ; *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 :* Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, Site internet : www.afmps.be; e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Exeltis Germany GmbH, Adalperostraße 84, 85737 Ismaning, Allemagne - BE548284 **Statut de délivrance** : Sur prescription médicale. **Date de révision/d'approbation** : 01/2020-03/2020 -Version PUB 03/2020. *Pour une information complète, voir le RCP.

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

1. Slinda® RCP. **2.** Kimble T. et al. : A 1-year prospective, open-label, singel-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24-4 day regimen. Contraception 2020 - in press https://doi.org/10.1016/j.conx.2020.100020. **3.** Palacios S et al. : Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: new data and a review of the literature. Eur J Contraception & Reproductive Health Care 2020 - in press https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1743828. **4.** Exeltis Data on File. Analysis Report. Ariana Study. **5.** Duijkers IJM et al. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. Contraception 2016;93(4):303-309. Etude retenue à l'AMM.

Exeltis
Rethinking healthcare

ÉDITO

En mai, l'oncologie gynécologique est à l'honneur

Chères consœurs, chers confrères,

C'est avec un grand plaisir que le groupe Onco-GF vous invite à son 5e congrès entièrement dédié à l'oncologie gynécologique.

Ces dernières années, de nombreuses avancées ont été faites dans le domaine avec des articles majeurs publiés très fréquemment dans le prestigieux *New England Journal of Medicine*. En même temps, les avancées en biologie moléculaire, génétique, thérapies ciblées, chirurgie… rendent les prises en charge de plus en plus complexes et pour le bien de nos patientes, de plus en plus personnalisées.

La centralisation de ces pathologies rares est de plus en plus encouragée et à l'ère des réseaux hospitaliers, il nous faut, ensemble, réfléchir à une optimalisation des soins que nous offrirons à nos patientes dans le futur et l'organiser, nous, en tant que professionnels dans le domaine avant que cela nous soit imposé par des règles gouvernementales parfois non en adéquation avec la réalité de terrain…

Nous avons donc essayé de vous préparer un programme qui englobe tous ces sujets brûlants mais aussi de réfléchir aux limites de nos soins: parfois les repousser, dans des indications bien posées, et savoir comment, mais aussi fréquemment, les faire reculer pour ne pas générer de morbidité majeure à nos patientes, que des traitements adaptés peuvent parfois traiter de manière plus ou moins délétère pour leur qualité de vie.

Des orateurs étrangers de renom ont accepté de venir partager leur expérience avec nous. Beaucoup d'experts nationaux aussi vont essayer de nous guider dans les méandres des dernières recommandations *up to date*.

Enfin, comme chaque congrès Onco, nos assistants seront mis à l'honneur avec la présentation orale des 3 meilleurs posters proposés et l'exposition des posters sélectionnés tout au long du congrès. Nous les encourageons d'ailleurs à soumettre leur production avant fin avril, occasion unique pour eux de s'essayer à l'exercice de la présentation d'un travail scientifique!

Nous espérons donc vous y retrouver nombreux, pour échanger, discuter, réfléchir mais aussi pour le plaisir de se retrouver en présentiel dans un cadre somptueux, et refaire le monde de l'oncologie gynécologique au détour d'un exposé passionnant ou d'un poster de haut niveau.

En mai, je peux pas, j'ai congrès Onco-GF!

Pour le groupe Onco-GF du CRGOLFB,

Mathieu Luyckx
Cliniques universitaires St-Luc - UCLouvain

GG392F

GuNaïKeia
8x par an (éditions spéciales incluses)
Organe officiel

Collège Royal des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique

Société Royale Belge de Gynécologie et d'Obstétrique

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
Florence Coppin
Maxime Fastrez
Sébastien Gilliaux
Christian Norgaard
Nicolas Piquard
Albert van der Putten

Membre coopté
Patrick Emonts,
past-president

Cellule de Défense professionnelle
Patrick Emonts et
Michel Masson

Secrétariat administratif et organisationnel
Céline Canei
(secretariatggolfb@gmail.com)

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: Christine Van Linthout
Procréation médicalement assistée:
Directrice: Catherine Houba
Gynécologie Obstétrique Humanitaire:
Directeur : Xavier Capelle

Cond.	CNK	PP (€)
3x (24+4)	4375-416	38,82 €
6x (24+4)	4375-424	67,44 €
13x (24+4)	4375-432	134,22 €

UNE CONTRACEPTION SANS COMPROMIS

drovelis®

drospirénone 3 mg + estétrol 14,2 mg

Pack 13X MAINTENANT DISPONIBLE

Pour plus d'informations sur nos produits

1ère contraception orale avec estétrol

▼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 :** Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drospirénone et de l'estétrol monohydraté équivalant à 14,2 mg d'estétrol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Contraception orale. La décision de prescrire Drovelis 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 Drovelis en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie et mode d'administration : *Comment prendre Drovelis :* 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 roses actifs, 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. *Comment commencer Drovelis : 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 Drovelis. *Si un CHC (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique) était utilisé précédemment :* La femme doit commencer à prendre Drovelis 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 Drovelis 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 contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif, était utilisé précédemment :* La femme peut passer de la pilule progestative seule à Drovelis à tout moment (pour un implant ou un DIU, 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 Drovelis 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. *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 sous 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-hypophyso-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, 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'1 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 « spottings » 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 comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante. Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'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 la rubrique *« 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 le(s) comprimé(s) rose(s) actif(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette. *Comment décaler ou retarder les règles :* Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Drovelis 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 « spottings » peuvent survenir. La prise normale de Drovelis 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 habituée 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 des « spottings » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). *Populations particulières : Personnes âgées :* Drovelis n'est pas indiqué après la ménopause. *Insuffisance rénale :* Drovelis n'a pas été spécifiquement étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. *Insuffisance hépatique :* Aucune étude clinique sur Drovelis n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Drovelis 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 :* Drovelis est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Drovelis 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'estétrol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considérées comme étant applicables à l'utilisation de Drovelis. 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 Drovelis, 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 activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ; Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée ;Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) : TEA - présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine) ; Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ; Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ; Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ; Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que: diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéinémie sévère. 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 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 Drovelis 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 (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000). Les effets indésirables fréquents: anomalies et troubles de l'humeur[1], trouble de la libido, céphalées, douleur abdominale, nausées, acné, douleur mammaire, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, ménorragie et fluctuation du poids. Les effets indésirables peu fréquents: infection fongique, infection vaginale, infection des voies urinaires, trouble de l'appétit, dépression[2], trouble anxieux[3], insomnie, trouble affectif[4], stress, migraine, sensation vertigineuse, paresthésie, somnolence, bouffée de chaleur, distension abdominale, vomissements, diarrhée, alopécie, hyperhidrose[5], affections cutanées[6], dorsalgie, hémorragie de privation anormale[9], gonflement mammaire, trouble vulvovaginal[10], pertes vaginales, syndrome prémenstruel, masse du sein[11], spasme utérin, hémorragie utérine, ménométrorragie, dyspareunie, fatigue, œdème, douleur thoracique, sensation d'état anormal, augmentation des enzymes hépatiques et anomalie des lipides (ou dyslipidémies). Les effets indésirables rares: mastite, fibroadénome du sein, hypersensibilité, hyperkaliémie, rétention d'eau, nervosité, amnésie, déficit visuel, vision trouble, sécheresse oculaire, vertige, hypertension, thrombose veineuse, thrombophlébite, hypotension, varice, reflux gastro-œsophagien, colite, trouble de la motilité gastro-intestinale, constipation, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, gonflement des lèvres, dermatite[7], trouble pigmentaire[8], hirsutisme, séborrhée, prurit, gonflement du visage, urticaire, altération de la couleur cutanée, contractures musculaires, gêne dans un membre, tuméfaction articulaire, douleur dans les extrémités, spasme vésical, odeur d'urine anormale, grossesse extra-utérine, kyste de l'ovaire, troubles de la lactation, trouble endométrial, métrorragies fonctionnelles, douleur pelvienne, affection du mamelon, altération de la couleur du sein, saignement pendant les rapports sexuels, malaise[12], douleur, hyperthermie, augmentation de la pression artérielle, exploration fonctionnelle rénale anormale, augmentation du taux sanguin de potassium, augmentation du taux de sanguin de glucose, diminution de l'hémoglobine, diminution de la ferritine sérique et 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 larmoyant 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. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC: Troubles thrombo-emboliques veineux ; Troubles thrombo-emboliques artériels ; 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, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholostatique ; 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 ; Chez les femmes présentant un angioœdème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème. 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. *Interactions :* Les hémorragies utérines et/ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. 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 : La Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail :adr@afmps.be. Le 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 Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 ; e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **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/1/21/1547/001-004. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 30/09/2021. KEDP/DAEKI3/BE-FR, date of creation 02/2022, E.R. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden.

GEDEON RICHTER

10 years in Benelux

SOMMAIRE

3
ÉDITO
En mai, l'oncologie gynécologique est à l'honneur
Mathieu Luyckx (Cliniques universitaires St-Luc – UCLouvain)

6
FERTILITÉ
La patiente anovulatoire
Sharon Lie Fong (Leuvens universitair fertiliteitscentrum, UZ Leuven)

11
GROSSESSE
Le statut en magnésium pendant la grossesse: quel est son rôle dans la programmation fœtale des maladies de l'adulte?
Gavino Faa (Hôpital universitaire San Giovanni di Dio, Université de Cagliari, Italie; College of Science and Technology, Temple University, Philadelphie, PA, États-Unis), et al.

17
SEIN
Désescalade de la radiothérapie axillaire pour le cancer du sein de stade précoce: le moment est-il venu? (2e partie)
Redouane Oulkadi (Iridium Netwerk, Anvers), et al.

25
GROSSESSE
Pregnancy of unknown location: application rétrospective du modèle M6
Marie Patris (CHU Brugmann, Bruxelles), et al.

37
MÉNOPAUSE
Traitement hormonal substitutif pour la ménopause et cancer: quels sont les risques en cas d'utilisation correcte?
Nele Brusselaers (Global Health Institute, Universiteit Antwerpen; Centre for Translational Microbiome Research, Karolinska Institutet, Stockholm; Département Tête et peau, Universiteit Gent), et al.

42
AGENDA

GUNAÏKEIA

Tirage: 2.300 exemplaires

Rédacteur en chef
Dr Alex Van Nieuwenhove
a.van.nieuwenhove@rmnet.be
Rédaction
Dr Philippe Mauclet

Production
Sandrine Virlée,
Isabelle André
Secrétariat de rédaction
Raquel Lacroix
Publicité
France Neven
f.neven@rmnet.be

Éditeur responsable
Dr Vincent Leclercq
Abonnement annuel
€120 (Belgique)

Copyright
reflexion medical network
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.

La patiente anovulatoire

Sharon Lie Fong
Gynécologie-obstétrique, Leuvens universitair fertiliteitscentrum, UZ Leuven

L'anovulation est un problème très fréquent qui peut se manifester de différentes façons sur le plan clinique. Cet article donne un aperçu d'une classification systématique des types d'anovulation, du diagnostic et des options thérapeutiques.

DÉFINITIONS

Le terme «anovulation» désigne «l'absence d'ovulation spontanée». Elle se manifeste par l'absence d'hémorragie de privation mensuelle ou aménorrhée (primaire ou secondaire). Cette absence absolue d'ovulation semble être le stade final d'un spectre de troubles de l'ovulation. En cas d'ovulation irrégulière ou sporadique, il peut être question d'une insuffisance lutéale, d'une oligo-ovulation ou d'une anovulation. Sur le plan clinique, on observe une oligoménorrhée, autrement dit un cycle inférieur à 21 jours ou supérieur à 35 jours. Concrètement, l'oligoménorrhée et l'aménorrhée constituent un continuum clinique, et l'établissement d'une distinction entre ces deux entités n'a aucune conséquence en termes de traitement.

En règle générale, on distingue différents types d'anovulation selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), sur la base des gonadotrophines (hormone folliculo-stimulante [FSH] et hormone lutéinisante [LH]) et des valeurs d'estradiol. On distingue ainsi l'hypogonadisme hypogonadotrope (groupe 1 selon l'OMS: FSH et LH basses, estradiol bas), l'anovulation normogonadotrope (groupe 2: FSH et LH normales, estradiol normal) et l'hypogonadisme hypergonadotrope (groupe 3: FSH et LH élevées, estradiol bas) (1).

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Le diagnostic d'anovulation intervient généralement dans le cadre d'un désir d'enfant et/ou d'une hypofertilité, de sorte qu'il convient tout d'abord d'exclure une grossesse. Des examens sont également justifiés en cas de cycle irrégulier, d'oligoménorrhée ou d'aménorrhée.

> HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE

Jusqu'à 10% des femmes anovulatoires présentent de faibles taux de FSH, de LH et d'estradiol en raison de l'absence de stimulation de l'hypophyse par l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH pour *gonadotropin-releasing hormone*). Actuellement, il n'existe pas de valeur seuil précise de gonadotrophines pour la définition d'«hypogonadotrope», et le diagnostic repose principalement sur une anamnèse approfondie concernant l'apport et la dépense énergétiques, le poids, le stress physique et/ou psychologique; les adolescentes/femmes présentant ce type d'anovulation souffrent souvent de troubles alimentaires (2).

La normalisation du poids par un rééquilibrage énergétique constitue bien entendu la première action recommandée. Malheureusement, il est difficile de prévoir à partir de quel poids la fonction ovulatoire va se rétablir. En outre, le profil hormonal et l'anovulation peuvent persister après la normalisation du poids (3). Chez les adolescentes et les femmes sans désir actif de grossesse, un traitement hormonal de substitution est indiqué pour prévenir les conséquences à long terme d'un faible taux d'estradiol. On prescrira de préférence un estradiol non synthétique pour améliorer la masse osseuse, par exemple un estradiol transdermique avec progestatif cyclique (2).

L'hyperprolactinémie peut avoir plusieurs causes, notamment l'allaitement, la prise de médicaments ou une tumeur hypophysaire. Elle va également perturber la pulsatilité de la GnRH, entraînant un statut hypogonadotrope hypo-estrogénique. La mesure répétée d'un taux de prolactine légèrement élevé constitue une première étape dans la pose du diagnostic, notamment en cas d'important

G2433F

stress lors de la ponction veineuse; sinon, une détermination en 4 points à l'état à jeun est recommandée. Si nécessaire, les patientes doivent être réorientées en vue d'un traitement par un endocrinologue (4).

En cas de désir de grossesse, on procédera à l'induction de l'ovulation, de préférence au moyen de GnRH pulsatile pour reproduire le plus fidèlement possible la fonction hypothalamique. Cette pompe n'est plus disponible en Belgique depuis plusieurs années. Le traitement consistera donc en l'administration de citrate de clomifène, avec la possibilité d'utiliser des gonadotrophines par la suite. On prescrira de préférence une préparation urinaire. Un suivi échographique minutieux est recommandé pour identifier une réponse multifolliculaire en temps opportun. La patiente doit être informée des effets secondaires, notamment du risque de grossesse multiple.

> ANOVULATION NORMOGONADOTROPE

On retrouve cette forme d'anovulation chez environ 80% des femmes souffrant de troubles de l'ovulation. La majeure partie de ces femmes se verront également diagnostiquer un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). La cause du SOPK demeure inexpliquée, même s'il est évident que ce syndrome englobe un spectre multifactoriel. De plus, l'absence d'ovulation spontanée ne constitue pas la cause, mais bien l'un des symptômes du SOPK. Les critères dits de Rotterdam de 2003 sont toujours appliqués à l'heure actuelle, et la pose du diagnostic nécessite la présence de 2 des 3 critères suivants: anovulation, hyperandrogénie clinique ou biochimique et morphologie ovarienne polykystique (MOPK) (**Figure 1**) (5). La directive internationale la plus récente suit ces critères et distingue ainsi 4 phénotypes (6):

- type A: trouble de l'ovulation, hyperandrogénie et MOPK;
- type B: trouble de l'ovulation et hyperandrogénie;
- type C: hyperandrogénie et MOPK;
- type D: trouble de l'ovulation et MOPK.

Dans un premier temps, le traitement des femmes souffrant de SOPK et de surpoids ou d'obésité consiste à améliorer leur santé à long terme, par exemple dans l'optique d'une future grossesse. On vise généralement une perte de poids de 10%, mais de nombreuses études montrent que cet objectif est malheureusement difficile à atteindre, et il n'existe pas de meilleure méthode avérée pour y parvenir. L'association d'une adaptation du régime alimentaire et d'une augmentation de l'activité physique reste conseillée (7). Indépendamment de leur poids, les patientes atteintes de SOPK sont plus sujettes aux sentiments dépressifs et au stress. Les études sur la cause de ce phénomène ne sont pas univoques; une image négative de soi semble y contribuer. Il est recommandé d'identifier ces symptômes et d'en discuter avec les patientes afin qu'elles se sentent écoutées et soutenues (6).

Si la patiente ne désire pas activement tomber enceinte, la contraception orale est l'option la plus simple pour la régulation du cycle, la contraception et la suppression éventuelle des symptômes d'hyperandrogénie. Depuis quelques années, les plus jeunes patientes semblent privilégier les solutions non hormonales. L'inositol semble constituer une telle alternative et est disponible en vente libre en Belgique. Pour l'instant, nous ne disposons pas de suffisamment d'informations sur la composition, la dose et la durée d'utilisation adéquates pour améliorer les symptômes du SOPK (8, 9). En outre, le recours à la contraception reste nécessaire. Si la patiente opte pour une pilule, il convient de noter que l'acétate de cyprotérone n'est plus absolument nécessaire; toute préparation combinée à base d'estrogènes et de progestérone peut être prescrite dans le cadre du traitement de l'hirsutisme (6). Pour les formes sévères d'hirsutisme, on peut opter pour des anti-androgènes tels que la cyprotérone 10mg ou la spironolactone 25-50mg. Des traitements cosmétiques peuvent également être nécessaires en complément.

En cas de désir de grossesse, un traitement d'induction de l'ovulation peut être instauré. Le létrozole est préféré au citrate de clomifène, en raison de la plus grande probabilité de naissance vivante et du délai plus court jusqu'à la grossesse. En cas d'échec de ce traitement, on peut passer au citrate de clomifène, éventuellement en combinaison avec de la metformine, avant d'entamer les gonadotrophines.

Obstacle

Étant donné l'absence de seuil entre valeurs «basses» et «normales» de gonadotrophines, il peut être difficile de distinguer les types 1 et 2 d'anovulation selon l'OMS. La présence d'une MOPK et, par conséquent, d'un taux élevé d'hormone antimüllérienne (AMH) est généralement associée aux femmes souffrant de SOPK, en particulier de la forme «maigre» (*lean*) non hyperandrogénique (phénotype D). Une MOPK et un haut taux d'AMH peuvent également être observés dans le groupe OMS 1 (10, 11). Dans la pratique clinique, on peut s'appuyer sur l'anamnèse et le rapport LH:FSH dans le profil hormonal, lequel est généralement normal ou négatif (LH < FSH) en cas de type OMS 1 et positif (LH > FSH) en cas d'OMS 2 et de SOPK (2, 11). Bien que cette distinction soit importante pour le diagnostic, elle n'a aucune incidence sur le traitement.

> HYPOGONADISME HYPERGONADOTROPE

Dans ce dernier groupe, la cause de l'anovulation est une «défaillance» ovarienne. Le diagnostic d'insuffisance ovarienne précoce (IOP) peut être posé chez les femmes de moins de 40 ans présentant une oligoménorrhée depuis 4 mois et un taux de FSH > 25UI/l lors de deux mesures effectuées à au moins 4 semaines d'intervalle (12). Comme pour de nombreuses définitions, ces valeurs sont basées sur un consensus, et la définition peut varier dans la littérature internationale. Auparavant, l'IOP était également appelée «insuffisance ovarienne primaire», afin d'indiquer que la cause se situe principalement au niveau de l'ovaire. Le terme «insuffisance ovarienne précoce» est désormais privilégié et réservé aux femmes de moins de 40 ans remplissant les critères susmentionnés. Chez les femmes âgées de 40 à 45 ans, on parlera de «ménopause précoce», même si le terme «ménopause» fait toujours référence à l'état «permanent» (pendant 1 an) de l'absence de menstruation spontanée et ne peut donc être employé qu'à titre rétrospectif.

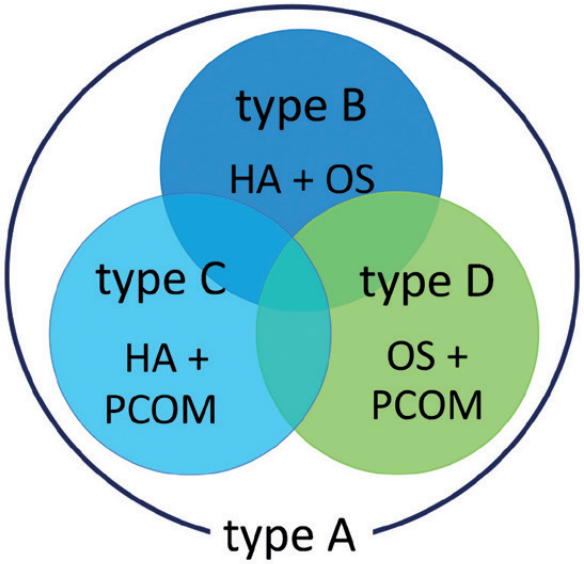
Il est recommandé de procéder à des examens complémentaires en vue de déceler une

cause potentielle et d'autres affections éventuelles. Un caryotypage et le dépistage d'une (pré)mutation du gène FMR-1 (syndrome de l'X fragile) sont indiqués. Il est également conseillé de réaliser un dépistage des troubles thyroïdiens et surrénaliens auto-immuns. Enfin, il convient d'être particulièrement attentif aux symptômes associés à un déficit en estrogènes.

Le traitement de l'IOP doit avant tout viser à améliorer/préserver l'état de santé de la patiente, notamment à détecter les facteurs de risque cardiovasculaire et à protéger la densité osseuse. Les changements de style de vie tels que le sevrage tabagique, la diminution de la consommation d'alcool et la pratique d'une activité physique suffisante constituent une première étape importante à cet égard. En présence de symptômes d'un déficit en estrogènes, un traitement de substitution hormonale peut être instauré. On prescrira de préférence un traitement combiné associant du 17-β-estradiol par voie transdermique à un progestatif cyclique, plutôt qu'une contraception orale. Le souhait de la patiente et la facilité d'emploi sont évidemment importants à cet égard; la patiente devra suivre ce traitement jusqu'à l'âge prévu de la ménopause naturelle (12, 13).

Si la patiente exprime activement un désir de grossesse, elle doit être informée du fait que les chances de tomber enceinte avec ses propres ovules sont limitées. Les chances seront plus grandes après un traitement avec un don d'ovocytes.

Figure 1:
Diagramme de Venn des phénotypes du SOPK.



HA: hyperandrogénie; TO: trouble de l'ovulation; MOPK: morphologie ovarienne polykystique

Obstacle

À partir d'un taux de FSH > 10UI/l en phase folliculaire précoce associé à un faible taux d'estradiol, il est question d'une réserve ovarienne diminuée (14). En soi, une réserve ovarienne réduite peut être présente sans qu'il soit question d'anovulation, puisque la diminution de cette réserve constitue un phénomène physiologique. La femme ne s'en apercevra que si cette diminution est telle que des cycles anovulatoires se produisent.

> AUTRES CONSIDÉRATIONS

L'anovulation peut s'accompagner d'autres troubles endocriniens, comme un dérèglement de la fonction thyroïdienne. L'évaluation de la fonction thyroïdienne (thyréostimuline [TSH], T4 libre) est donc indiquée chez les femmes anovulatoires. À l'inverse, une anovulation peut également survenir en cas de problématique thyroïdienne majeure. Dans la perspective d'une future grossesse, il est également conseillé de procéder à un dosage des auto-anticorps antithyroïdiens, notamment des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) et anti-thyroglobuline (Tg) (15, 16). En cas de détection accidentelle d'une hypothyroïdie (subclinique), l'objectif est un taux de TSH < 2,5mUI/l au cours de la phase préconceptionnelle, même s'il n'existe pas de consensus international à ce sujet (1, 2).

Dans des cas plus rares, un trouble de l'ovulation est la manifestation d'une affection plus systémique, par exemple une hépatopathie ou une néphropathie susceptible de perturber le métabolisme et l'élimination des hormones stéroïdiennes.

Références

1. Anovulatory infertility. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod 1995;10:1549-53.
2. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:1413-39.
3. Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. Hum Reprod Update 2021;27:130-53.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:273-88.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus working group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-7.
6. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2018;33:1602-18.
7. Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): how to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS? J Gynecol Obstet Hum Reprod 2021;50:101894.
8. Facchinetti F, Appetecchia M, Aragona C, et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2020;16:255-74.
9. Monastra G, Vucenik I, Harrath AH, et al. PCOS and inositols: controversial results and necessary clarifications. Basic differences between D-Chiro and Myo-Inositol. Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:660381.
10. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, et al. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:4236-43.
11. Phylactou M, Clarke SA, Patel B, et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS). Clin Endocrinol (Oxf) 2021;95:239-52.
12. Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod 2016;31:926-37.
13. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:3975-4011.
14. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. Obstet Gynecol 2019;133:e377-e84.
15. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. Eur Thyroid J 2021;9:281-95.
16. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017;27:315-89.

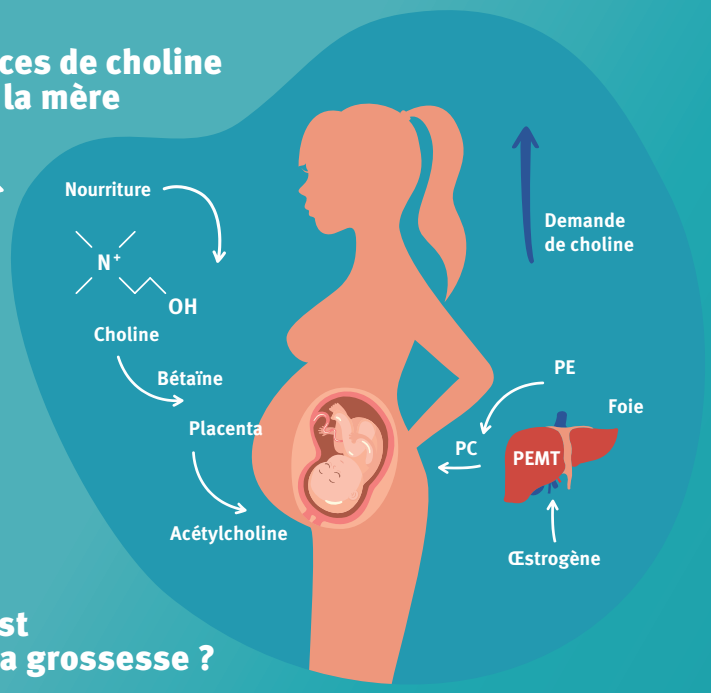
Omnibionta® Pronatal

Aide les bébés à prendre un bon départ dans la vie[1]

Dès le désir d'enfant Omnibionta Pronatal® avec de l'Acide Folique Plus[2] et de la choline.

Omnibionta Pronatal® avec des ingrédients sélectionnés avec soin, soutient le bon développement du bébé[1,3]. Spécialement conçu pour les besoins de chaque phase de la grossesse.

Sources de choline chez la mère



Pourquoi la choline est importante pendant la grossesse ?

- ↑ Développement du cerveau du fœtus
- ↑ Performances cognitives du nourrisson
- ↓ Anomalies congénitales
- ↑ Santé de la mère et du placenta
- ↑ Contrôle épigénétique

PC: phosphatidylcholine
PE: phosphatidyléthanolamine
PEMT: phosphatidyléthanolamine N-méthyltransférase

Point de vue fourni par Steven Zeisel, M.D., PhD. Professeur au Département de Nutrition de la Gillings School of Global Public Health and School of Medicine de l'Université de Caroline du Nord (UNC) à Chapel Hill, États-Unis.

[1] CSS 2016; 9285. [2] Combinaison d'Acide Folique et Metafolin®. [3] EFSA Journal 2013;11(7):3328. [4] Zeisel S - Nutrients (2017) Choline Other Methyl-Donors and Epigenetics. [5] Zeisel SH - Int J Womens Health (2013) Nutrition in pregnancy: the argument for including a source of choline. [6] Caudill MA - J Am Diet Assoc (2010) Pre- and postnatal health evidence of increased choline needs.

VU: P&G Health Belgium BV, Temselaan 100, B-1853 Strombeek-Bever - BE0461 017 640 - MAT-BE-FM-22-000003

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : EVRA 203 microgrammes/24 heures + 33,9 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dispositif transdermique de 20 cm^2 contient 6 mg de norelgestromine (NGMN) et 600 microgrammes d'éthinylestradiol (EE). Chaque dispositif transdermique libère une quantité moyenne de 203 microgrammes de NGMN et 33,9 microgrammes d'EE par 24 heures. L'exposition au médicament est décrite avec plus de précisions par le profil pharmacocinétique. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Dispositif transdermique. Dispositif transdermique mince, de type matriciel, composé de trois couches. L'inscription "EVRA" est portée sur la face externe beige de la couche de support par tampon à chaud. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Contraception féminine. EVRA est indiqué chez les femmes en âge de concevoir. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 45 ans. La décision de prescrire EVRA 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 EVRA en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie: Afin d'obtenir une efficacité contraceptive maximale, il convient d'informer les patientes de se conformer strictement aux instructions d'utilisation d'EVRA. Pour les instructions de départ, se reporter à la rubrique "comment commencer à utiliser EVRA" ci-dessous. Un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois. Chaque dispositif transdermique usagé est retiré et immédiatement remplacé par un nouveau à un jour fixe de la semaine (jour de changement), aux 8ème et 15ème jours du cycle. Le changement de dispositif transdermique peut être effectué à tout moment du jour de changement prévu. La quatrième semaine à partir du 22ème jour est un intervalle libre sans dispositif transdermique. Un nouveau cycle de contraception débute le jour suivant la semaine d'intervalle libre sans dispositif transdermique; le dispositif transdermique suivant d'EVRA doit être appliqué même si aucune hémorragie de privation n'est intervenue ou si l'hémorragie de privation n'est pas encore terminée. La période sans dispositif transdermique entre deux cycles d'administration ne doit en aucune circonstance dépasser 7 jours. Si cette période sans dispositif transdermique dépasse 7 jours, il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. Un contraceptif non hormonal doit alors être utilisé simultanément pendant 7 jours. Le risque d'ovulation augmente chaque jour au-delà de la période recommandée sans contraceptif. Si un rapport sexuel a eu lieu au cours d'une telle période prolongée sans dispositif transdermique, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. *Populations particulières : Poids corporel supérieur ou égal à 90 kg :* L'efficacité contraceptive peut être diminuée chez les femmes pesant 90 kg ou plus. *Insuffisance rénale :* EVRA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, mais comme il est suggéré dans la littérature que la fraction libre de l'éthinylestradiol est plus élevée, une surveillance médicale accrue est nécessaire lors de l'utilisation d'EVRA dans cette population. *Insuffisance hépatique :* EVRA n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance hépatique. EVRA est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance hépatique. *Femmes ménopausées :* EVRA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées et n'est pas destiné à être utilisé comme traitement hormonal substitutif. *Population pédiatrique :* La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les adolescentes âgées de moins de 18 ans. L'utilisation d'EVRA chez les enfants et adolescentes prépubères n'est pas pertinente. Mode d'administration: EVRA doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine, intacte et sans pilosité, sur la fesse, l'abdomen, la face extérieure de la partie supérieure du bras ou la partie supérieure du torse, à un endroit où il ne subira aucune friction due à des vêtements serrés. EVRA ne doit pas être placé sur les seins ou sur une peau rouge, irritée ou entaillée. Chaque nouveau dispositif transdermique doit être placé sur la peau à un endroit différent du précédent, afin d'éviter toute irritation potentielle, bien qu'ils puissent être appliqués dans la même région anatomique. Il convient d'appuyer fermement sur le dispositif transdermique jusqu'à ce que les bordures adhèrent correctement. Afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives du dispositif transdermique, il convient de ne pas appliquer de maquillage, de crèmes, de lotions, de poudres ou autres produits à usage local sur la zone cutanée où le dispositif transdermique est ou sera bientôt mis en place. Il est recommandé que l'utilisatrice contrôle visuellement son dispositif transdermique chaque jour afin de garantir le maintien d'une adhérence correcte. Le dispositif transdermique EVRA ne doit pas être coupé, endommagé ou altéré de quelque manière que ce soit car cela peut compromettre l'efficacité contraceptive. Les dispositifs transdermiques usagés doivent être éliminés avec précautions selon les instructions de la rubrique 6.6 du RCP complet. *Comment commencer à utiliser EVRA : Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé au cours du cycle précédent :* La contraception avec EVRA débute le 1er jour des règles. Un seul dispositif transdermique est appliqué et porté pendant une semaine complète (7 jours). Le jour de l'application du premier dispositif transdermique (1er jour/Jour du début) détermine le jour de changement des dispositifs transdermiques suivants. Le jour de changement du dispositif transdermique sera le même jour chaque semaine (jours 8, 15, 22 du cycle et jour 1 du cycle suivant). La quatrième semaine est un intervalle libre sans dispositif transdermique à partir du jour 22. Si le Cycle 1 du traitement débute après le 1er jour du cycle menstruel, un contraceptif non hormonal doit être utilisé simultanément pendant les 7 premiers jours du premier cycle de traitement uniquement. *En relais d'un contraceptif œstroprogestatif oral :* Le traitement avec EVRA doit débuter le 1er jour de l'hémorragie de privation. Si aucune hémorragie de privation n'intervient dans les 5 jours qui suivent la prise du dernier comprimé (hormonal) actif, il convient d'éliminer un risque de grossesse avant de commencer le traitement avec EVRA. Si le traitement commence après le premier jour de l'hémorragie de privation, une contraception non hormonale doit être utilisée en parallèle pendant 7 jours. Si plus de 7 jours s'écoulent après la prise du dernier comprimé actif de contraception orale, la femme peut avoir ovulé et elle doit consulter un médecin avant de commencer un traitement par EVRA. Si un rapport sexuel a eu lieu au cours d'un intervalle prolongé sans pilule, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. *En relais d'une méthode progestative :* La femme peut remplacer à tout moment la pilule progestative (ou l'implant le jour de son retrait, ou la méthode injectable au moment de la prochaine injection) mais elle doit associer une méthode de contraception mécanique pendant les 7 premiers jours. *Après un avortement ou une fausse-couche :* La femme peut commencer EVRA immédiatement après un avortement ou une fausse-couche intervenant avant la 20ème semaine de gestation. Aucun moyen de contraception supplémentaire n'est nécessaire si EVRA est débuté immédiatement. Notez qu'une ovulation peut intervenir dans les 10 jours qui suivent un avortement ou une fausse-couche. Après un avortement ou une fausse-couche intervenant durant ou après la 20ème semaine de gestation, EVRA peut être débuté le 21ème jour après l'avortement ou le 1er jour des premières règles spontanées, si celui-ci intervient avant. L'incidence d'une ovulation au 21ème jour après l'avortement (à 20 semaines de gestation) n'est pas connue. *Après un accouchement :* Les utilisatrices qui choisissent de ne pas allaiter doivent attendre 4 semaines après l'accouchement pour commencer un traitement contraceptif avec EVRA. Pour les femmes qui commenceraient plus tard, il convient de leur conseiller d'associer une contraception mécanique pendant les 7 premiers jours. Cependant, si un rapport sexuel a déjà eu lieu, il faudra exclure une grossesse avant de pouvoir commencer EVRA ou alors la femme devra attendre son premier cycle menstruel. Pour les femmes qui allaitent, se reporter à la rubrique 4.6 du RCP complet. *Que faire si le dispositif transdermique se décolle entièrement ou partiellement :* Si le dispositif transdermique EVRA se décolle complètement ou partiellement et reste décollé, la quantité de médicament administrée est insuffisante. Si EVRA reste même partiellement décollé pendant moins d'un jour (jusqu'à 24 heures) : il doit être à nouveau appliqué au même endroit ou immédiatement remplacé par un nouveau dispositif transdermique EVRA. Aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire. Le dispositif transdermique EVRA suivant doit être appliqué le "Jour de changement" habituel. Si EVRA reste même partiellement décollé pendant plus d'un jour (24 heures ou plus) ou si l'utilisatrice ne sait pas quand le dispositif transdermique s'est soulevé ou décollé : il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit interrompre le cycle de contraception en cours et entamer immédiatement un nouveau cycle en appliquant un nouveau dispositif transdermique EVRA. Il existe désormais un nouveau "1er jour" et un nouveau "Jour de changement". Une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle uniquement. Un dispositif transdermique ne doit pas être appliqué à nouveau s'il n'est plus collant ; un nouveau dispositif transdermique doit être appliqué immédiatement. Aucun adhésif ou bandage supplémentaire ne doit être utilisé afin de maintenir le dispositif transdermique EVRA en place. *Si les jours de changement ultérieurs de dispositif transdermique EVRA sont retardés : Au début de tout cycle d'utilisation du dispositif transdermique (Semaine une/1er jour) :* Il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit appliquer le premier dispositif transdermique du nouveau cycle dès que l'oubli est constaté. Il existe désormais un nouveau "Jour de changement" du dispositif transdermique et un nouveau "1er jour". Une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle. Si un rapport sexuel a eu lieu au cours de cette période prolongée sans dispositif transdermique, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. *Au milieu du cycle (Semaine deux/8 ème jour ou Semaine trois/15 ème jour) :* d'un ou deux jours (jusqu'à 48 heures) : l'utilisatrice doit appliquer un nouveau dispositif transdermique EVRA immédiatement. Le dispositif transdermique EVRA suivant doit être appliqué le "Jour de changement" habituel. Si le dispositif transdermique a été porté correctement au cours des 7 jours précédant le premier jour d'oubli, aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire ; de plus de deux jours (48 heures ou plus) : il est possible que l'utilisatrice ne soit pas protégée contre le risque de grossesse. L'utilisatrice doit interrompre le cycle de contraception en cours et entamer immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau dispositif transdermique EVRA. Il existe désormais un nouveau "1er jour" et un nouveau "Jour de changement". Une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle. *A la fin du cycle (Semaine quatre/22 ème jour) :* Si le dispositif transdermique EVRA n'est pas retiré au début de la semaine 4 (22ème jour), il doit être retiré dès que possible. Le cycle suivant doit débuter le « jour de changement » habituel, c'est-à-dire le lendemain du 28ème jour. Aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire. *Modification du jour de changement :* Afin de retarder d'un cycle la période des règles, la femme doit appliquer un autre dispositif transdermique au début de la 4ème semaine (22ème jour) et donc ne pas observer l'intervalle libre sans dispositif transdermique. Des métrorragies ou des spottings peuvent se produire. Après avoir porté le dispositif transdermique pendant 6 semaines consécutives, un intervalle libre sans dispositif transdermique de 7 jours est nécessaire. Suite à cela, il est possible de reprendre une application régulière d'EVRA. Si l'utilisatrice souhaite modifier le jour de changement, le cycle en cours doit être achevé et le troisième dispositif transdermique EVRA retiré à la date correcte. Au cours de la semaine sans dispositif transdermique, un nouveau jour de changement peut être sélectionné en appliquant le premier dispositif transdermique EVRA du cycle suivant aussitôt atteint le jour souhaité. L'intervalle libre sans dispositif transdermique ne doit en aucune circonstance dépasser 7 jours consécutifs. Plus l'intervalle libre sans dispositif transdermique est court, plus le risque est élevé pour l'utilisatrice de ne pas avoir d'hémorragies de privation et de présenter des métrorragies ou des spottings pendant le cycle de traitement suivant. *En cas d'irritation cutanée mineure :* Si l'utilisation du dispositif transdermique entraîne une irritation gênante, un nouveau dispositif transdermique peut être appliqué à un nouvel endroit jusqu'au jour de changement suivant. Un seul dispositif transdermique doit être porté à la fois.

CONTRE-INDICATIONS : Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si une de ces maladies survient lors de l'utilisation d'EVRA, il faut arrêter EVRA immédiatement. *Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) :* Thrombo-embolie veineuse – 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 activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ; Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée ; Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. *Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) :* Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex., infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine) ; Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ; Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ; Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux ; Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéinémie sévère. *Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Cancer du sein avéré ou suspecté. Cancer de l'endomètre ou autre néoplasie liée aux œstrogènes avérée ou suspectée. Anomalies de la fonction hépatique liées à une maladie hépatocellulaire aiguë ou chronique. Adénomes ou carcinomes hépatiques. Hémorragie génitale anormale inexpliquée. Utilisation concomitante avec des médicaments contenant de l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir.* **EFFETS INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité d'emploi : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques ont été des céphalées, des nausées, ainsi que des tensions mammaires, apparaissant respectivement chez environ 21,0 %, 16,6 %, et 15,9 % des patientes. Les effets indésirables pouvant survenir en début de traitement mais qui diminuent habituellement après les trois premiers cycles incluent des spottings, des tensions mammaires et des nausées. Description de certains effets indésirables particuliers : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique 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 en rubrique 4.4 du RCP complet. Liste des effets indésirables : La tolérance a été évaluée chez 3 322 femmes sexuellement actives ayant participé à 3 essais cliniques de phase III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité contraceptive. Les patientes ont reçu 6 ou 13 cycles de contraception (EVRA ou un contraceptif oral utilisé comme comparateur), ont pris au moins une dose de médicament et ont fourni des données de tolérance. La liste ci-dessous reprend les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et lors de l'expérience post-marketing. Convention MedDRA pour les fréquences : 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) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). ***Infections et infestations :*** *Fréquent :* Infection fongique (vulvo)-vaginale, candidose vaginale. *Rare :* Eruption pustuleuse*, pustules au site d'application. ***Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) :*** *Rare :* Tumeur hépatique*†, cancer du sein*†, cancer du col de l'utérus*†, adénome hépatique*†, léiomyome utérin, adénofibrome du sein. ***Affections du système immunitaire :*** *Peu fréquent :* Hypersensibilité. *Rare :* Réaction anaphylactique*. ***Trouble du métabolisme et de la nutrition :*** *Peu fréquent :* Hypercholestérolémie, rétention hydrique, augmentation de l'appétit. *Rare :* Hyperglycémie*, résistance à l'insuline*. ***Affections psychiatriques :*** *Fréquent :* Troubles de l'humeur, troubles affectifs et anxiété. *Peu fréquent :* Insomnie, baisse de la libido. *Rare :* Colère*, frustration*, augmentation de la libido. ***Affections du système nerveux :*** *Très fréquent :* Céphalées. *Fréquent :* Migraine, sensations vertigineuses. *Rare :* Accident vasculaire cérébral**†, hémorragie cérébrale*†, goût anormal*. ***Affections oculaires :*** *Rare :* Intolérance aux lentilles de contact*. ***Affections cardiaques :*** *Rare :* Thrombo-embolie artérielle, infarctus (aigu) du myocarde*†. ***Affections vasculaires :*** *Peu fréquent :* Hypertension. *Rare :* Crise hypertensive*, thrombose artérielle**†, thrombose veineuse**†, thrombose *†, thrombo-embolie veineuse. ***Affections respiratoires thoraciques et médiastinales :*** *Rare :* Thrombose (artérielle) pulmonaire*†, embolie pulmonaire. ***Affections gastro-intestinales :*** *Très fréquent :* Nausées. *Fréquent :* Douleur abdominale, vomissements, diarrhée, distension abdominale. *Rare :* Colite*. ***Affections hépatobiliaires :*** *Rare :* Cholécystite, cholelithiase†, lésion hépatique*, ictère cholestatique*†, cholestase*†. ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :*** *Fréquent :* Acné, éruption cutanée, prurit, réaction cutanée, irritation cutanée. *Peu fréquent :* Alopécie, dermatite allergique, eczéma, réaction de photosensibilité, dermite de contact, urticaire, érythème. *Rare :* Angioedème*, érythème (polymorphe, noueux)*, chloasma†, éruption cutanée exfoliative*, prurit généralisé, éruption (érythémateuse, prurigineuse), dermite séborrhéique*. ***Affections musculo-squelettiques et systémiques :*** Fréquent : Spasmes musculaires. ***Affections des organes de reproduction et du sein :*** *Très fréquent :* Tension mammaire. *Fréquent :* Dysménorrhée, saignements vaginaux et troubles menstruels**†, spasmes utérins, troubles mammaires, pertes vaginales. *Peu fréquent :* Galactorrhée, syndrome prémenstruel, sécheresse vulvo-vaginale. *Rare :* Dysplasie cervicale*, arrêt de la lactation*, pertes génitales. ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration :*** *Fréquent :* Malaise, fatigue, réactions au site d'application (érythème, irritation, prurit, éruption cutanée). *Peu fréquent :* Œdème généralisé, oedème périphérique, réactions au site d'application**. *Rare :* Œdème du visage*, oedème avec signe du godet*, tuméfaction, réactions au site d'application* (par exemple abcès, érosion), oedème localisé*. ***Investigations :*** *Fréquent :* Prise de poids. *Peu fréquent :* Augmentation de la pression artérielle, anomalies lipidiques**. *Rare :* Diminution du taux sanguin de glucose*†, taux de glucose sanguin anormal*†. *Rapporté après commercialisation. **Inclut les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation. †Voir rubrique 4.4 du RCP complet. 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 : **La Belgique :** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES ou Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. **Le 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 Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél.: (+352) 2478 5592 - e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Gedeon Richter Plc., Gyömröi út 19-21., 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/02/223/001-002-003. **STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 09/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : http://www.ema.europa.eu/.

Gedeon Richter
10 years in Benelux

KEDP/DAEEFM/BE-FR, date of creation 10/2021, E.R.: Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden

Le statut en magnésium pendant la grossesse: quel est son rôle dans la programmation fœtale des maladies de l'adulte?

Gavino Faa[1,2], Yukio Gibo[3], Clara Gerosa[1,2], Pierpaolo Coni[1], Vassilios Fanos[4], Ferdinando Coghe[5], Daniela Fanni[1,2].

1. Division Pathologie, Département des sciences médicales et de la santé publique, Hôpital universitaire San Giovanni di Dio, Université de Cagliari, Cagliari, Italie
2. Département de biologie, College of Science and Technology, Temple University, Philadelphie, PA, États-Unis
3. Clinique d'hépatologie, Matsumoto, Japon
4. Unité de soins intensifs néonatals, Département des sciences chirurgicales, Université de Cagliari, Cagliari, Italie
5. Laboratoire de chimie et de microbiologie cliniques, AOU de Cagliari, Cagliari, Italie

Le magnésium est un métal-trace essentiel ainsi qu'un facteur nécessaire à de multiples fonctions biochimiques chez l'être humain. En biologie, il joue un rôle fondamental dans plus de 600 réactions enzymatiques impliquées dans la synthèse des protéines, les fonctions mitochondriales, l'activité neuromusculaire, la formation des os et l'immunocompétence. Le statut en magnésium occupe une place importante dans le développement du fœtus pendant la gestation et dans la croissance du nouveau-né durant la période périnatale. Le magnésium est également en mesure d'influencer la programmation fœtale et l'apparition de certaines maladies pendant l'enfance ou à l'âge adulte.
La présente revue se concentre sur l'homéostasie du magnésium et l'analyse de ses valeurs normales et des causes d'hypomagnésémie, ainsi que sur les interactions avec certains médicaments et d'autres affections. Les maladies associées à l'hypomagnésémie pendant la grossesse y sont abordées, afin d'étudier le rôle clé du magnésium dans la programmation fœtale de maladies de l'adulte, y compris le développement du syndrome métabolique plus tard. Les données rapportées dans cet article indiquent clairement l'existence d'un lien entre le statut en magnésium pendant la gestation et la pathologie humaine, depuis la vie intra-utérine jusqu'à l'enfance et l'âge adulte. Les gynécologues peuvent jouer un rôle important dans ce domaine, en analysant le statut en magnésium des femmes enceintes et en prescrivant une supplémentation aux futures mères souffrant d'une carence, afin d'éviter que les nouveau-nés ne développent différentes maladies au cours de leur vie.

INTRODUCTION

Le magnésium (Mg) est un cation multivalent essentiel, impliqué dans une multitude de processus biochimiques de la physiologie humaine, notamment la synthèse des protéines et le métabolisme des nucléotides (1). Chez l'être humain, le Mg est le 4e cation le plus abondant, derrière le calcium, le potassium et le sodium (2). Les ions Mg agissent comme des cofacteurs pour les enzymes de l'acide ribonucléique et contribuent à la régulation des fonctions mitochondriales, notamment la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) (3). Ils jouent également un rôle clé dans plus de 600 réactions enzymatiques, notamment celles liées à l'excitabilité neuromusculaire et à la transmission de l'influx nerveux (4). Et, *last but not least*, l'ATP doit être liée au Mg pour être biologiquement active (5).

Le Mg est crucial pour le développement du fœtus, ainsi que pour la croissance du nouveau-né pendant la période postnatale (6). En outre, le statut en Mg durant la gestation peut influencer la prédisposition du nouveau-né à développer ou non certaines maladies ultérieurement, et participe ainsi à la programmation fœtale de maladies à l'âge adulte (7).

La présente revue a pour objectif de se concentrer sur le rôle joué par le statut en Mg dans le développement du fœtus, dans la croissance du nouveau-né durant la période périnatale et dans la programmation fœtale de maladies se manifestant plus tard au cours de la vie, que ce soit pendant l'enfance ou à l'âge adulte.

APPORTS JOURNALIERS EN MAGNÉSIUM

L'apport journalier recommandé (AJR) est la quantité d'une substance qui est nécessaire à la santé de l'être humain. L'AJR en Mg varie en fonction du sexe et de l'âge. Pour les enfants, les *National Institutes of Health* (NIH) préconisent un AJR en Mg de 80mg/jour de 1 à 3 ans, de 130mg/jour de 4 à 8 ans, et de 240mg/jour de 9 à 13 ans. Les NIH ne préconisent aucune différence entre les enfants de sexe masculin et ceux de sexe féminin.

G2343F

Les valeurs d'AJR pour les hommes et les femmes diffèrent au-delà de cet âge, les hommes ayant normalement besoin de davantage de Mg2+ que les femmes en raison de leur plus grande masse corporelle. Un apport en Mg supérieur de 10% est par ailleurs nécessaire pendant la grossesse et l'allaitement. Un AJR de 350 à 400mg/jour est recommandé pour les femmes enceintes, et un apport de 310 à 360mg/jour est indiqué pendant l'allaitement, contre 300 à 310mg/jour pour les femmes qui ne sont pas enceintes et n'allaitent pas. Compte tenu de la concentration sérique de Mg sous-optimale de 33% relevée dans la population allemande (8), de nouvelles études devraient être menées dans différentes populations afin de déterminer si ces quantités sont réellement adéquates. Pendant la grossesse, le besoin moyen estimatif suggéré pour le Mg consiste en 40mg (1,6mmol)/jour en plus de l'AJR, indépendamment de l'âge de la future mère. Le supplément calculé pour la grossesse s'est avéré inférieur au supplément en fonction de la prise de poids. Nous ne disposons en outre d'aucune donnée concernant le stockage adéquat du Mg et son absorption intestinale accrue pendant la grossesse. Contrairement à d'autres éléments-traces, comme le cuivre (9), le fer et l'aluminium (10, 11), qui, en cas de surcharge métallique, peuvent avoir de graves conséquences cliniques, l'hypermagnésémie est une entité clinique rare, limitée aux patients souffrant d'insuffisance rénale ou aux nouveau-nés après une administration excessive de sulfate de Mg pendant la grossesse (12).

HYPOMAGNÉSÉMIE

L'hypomagnésémie est définie comme une concentration sérique de Mg inférieure à 1,8mg/dl (< 0,74mmol/l). Il s'agit du trouble le plus courant de l'homéostasie du Mg, avec une prévalence pouvant atteindre 15% dans la population générale (13). De faibles concentrations sériques de Mg sont associées à de graves risques pour la santé, notamment le diabète de type 2, l'ostéoporose, l'asthme, l'irritabilité neuromusculaire, des crises d'épilepsie (14), des maladies cardiovasculaires, des arythmies cardiaques et de l'hypertension (15).

MÉTHODES DE DÉFINITION DU STATUT EN MAGNÉSIUM PENDANT LA GROSSESSE

La littérature scientifique contient peu de données concernant les concentrations sériques de Mg pendant la grossesse. D'autres études sont nécessaires afin d'établir de manière fiable le statut en Mg durant la grossesse. De plus, la présentation clinique de la carence en Mg est très variable, et le développement d'un statut pathologique peut suivre de longues périodes de carences marginales. Dès lors, dans la pratique clinique, la prévalence et l'importance de la carence en Mg pendant la gestation ne sont pas suffisamment prises en considération, si bien que ce trouble est souvent sous-diagnostiqué (16). Une étude récente menée sur une grande cohorte de femmes enceintes, réparties dans 3 groupes en fonction de leurs concentrations sériques de Mg, a montré qu'une supplémentation en Mg pendant la gestation réduisait le risque de nombreuses complications liées à la grossesse (17). Dans cette étude, les meilleurs résultats ont été obtenus dans le groupe des femmes enceintes ayant reçu un comprimé effervescent de 200mg de Mg une fois par jour pendant 1 mois, et un comprimé «multiminéraux» contenant 100mg de Mg, une fois par jour, jusqu'à la fin de la grossesse. L'indice de masse corporelle de la mère, le poids de naissance, les changements de score d'Apgar, ainsi que les risques de retard de croissance intra-utérin, de travail prématuré, d'hypertension induite par la grossesse, de pré-éclampsie, de diabète gestationnel et de crampes dans les jambes étaient réduits chez les femmes sous supplémentation en Mg.

La forte prévalence de l'hypomagnésémie chez les femmes enceintes et celles souffrant de troubles hormonaux a été mise en évidence par une étude très récente portant sur les facteurs de risque et les comorbidités associés à la carence en Mg (18). Dans cette étude, la prévalence de l'hypomagnésémie (seuil de concentration sérique de Mg < 0,66mmol/l/< 0,8mmol/l) chez les femmes enceintes s'élevait à 34,0%/78,9%. Les facteurs de risque associés à l'hypomagnésémie chez les femmes pendant la gestation incluaient une faible tension artérielle diastolique, des antécédents de complications liées à la grossesse, des infections et des œdèmes. Ces résultats soulignent l'importance de la détermination systématique du statut en Mg pendant la gestation, dans la mesure où la plupart des facteurs de risque sont non spécifiques.

Un autre point essentiel, concernant l'évaluation du statut en Mg, réside dans le fait que le Mg est principalement un cation intracellulaire. Par conséquent, les concentrations sériques de Mg devraient toujours être considérées comme un facteur prédictif insuffisant de la teneur réelle en Mg dans le corps entier. Des concentrations sériques de Mg < 2,0mg/dL, avec une excrétion urinaire de 40 à 80mg/jour, sont très révélatrices d'une carence en Mg (19). Les gynécologues doivent accorder une attention particulière aux femmes enceintes souffrant de maladie cœliaque. Les patientes cœliaques sont susceptibles de souffrir d'hypomagnésémie, puisque l'entéropathie dépendante de la maladie cœliaque cause de nombreuses carences nutritionnelles, dont l'hypomagnésémie (20).

STATUT EN MAGNÉSIUM ET INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

Ces dernières années, des résultats contradictoires ont été publiés concernant le développement d'une carence en Mg à la suite de la prise chronique de certains médicaments. De nombreuses données expérimentales établissent un lien entre la prise chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et l'hypomagnésémie, vraisemblablement en raison d'une diminution de l'absorption intestinale et de la carence systémique en Mg qui en découle. Chez les patients sous traitement chronique par IPP, une carence en Mg est à l'origine de troubles électrolytiques (21). Des données contradictoires concernant la sécurité de la prise d'IPP à long terme ont été publiées ces dernières années, et l'association entre l'utilisation chronique d'IPP et l'hypomagnésémie a été remise en question. Une étude portant sur une vaste cohorte d'individus prenant des IPP de façon chronique n'a révélé aucune différence statistique de concentrations sériques de Mg entre les pa-

tients sous traitement par IPP et les sujets témoins. De même, aucune différence significative n'a été observée entre les sujets traités au moyen d'IPP à doses variables, en combinaison ou non avec des diurétiques, et le groupe témoin. Sur cette base, les études précédentes sur l'hypomagnésémie et la prise d'IPP devraient être reconsidérées avec prudence (22). À notre connaissance, aucune donnée n'a été publiée à propos du statut en Mg chez les femmes enceintes prenant des IPP.

STATUT EN MAGNÉSIUM PENDANT LA GESTATION ET PROGRAMMATION FŒTALE DES MALADIES DE L'ADULTE

Les conséquences d'une carence primaire en Mg chez la mère ne se limitent pas aux périodes prénatale et périnatale. De faibles taux de Mg pendant la gestation pourraient avoir d'importantes répercussions tout au long de la vie. L'hypomagnésémie constitue un facteur important dans le large spectre de la théorie de la programmation fœtale de maladies se manifestant plus tard au cours la vie, durant l'enfance ou à l'âge adulte (23). L'hypomagnésémie maternelle pendant la gestation a été associée au développement du syndrome métabolique à un stade ultérieur de la vie. Selon cette hypothèse, une carence sévère en Mg chez la femme enceinte pourrait programmer le développement d'une insulinorésistance chez le nouveau-né, avec des conséquences majeures après la naissance, aboutissant au syndrome métabolique durant l'enfance ou à l'âge adulte (24). Un apport maternel inadéquat en Mg pendant la grossesse est à l'origine d'une hypomagnésémie fœtale, laquelle a été associée à un retard de croissance fœtale. De nombreuses études épidémiologiques ont établi un lien entre le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et un risque accru de développer ultérieurement une insulinorésistance, ce qui suggère que le RCIU associé à une carence intra-utérine chronique en Mg pourrait entraîner une prédisposition au développement d'un syndrome métabolique à un stade ultérieur de la vie (25).

Un RCIU et un faible poids de naissance, que l'on peut observer aussi bien chez les bébés nés à terme que chez les prématurés, sont associés à un risque accru, chez les nouveau-nés concernés, de troubles périnatals et neurodéveloppementaux se manifestant de l'enfance à l'âge adulte. La prévention du risque de ces événements indésirables chez les nouveau-nés présentant un RCIU, qui fait partie du spectre de la programmation fœtale de nombreuses maladies humaines, reste un dilemme non résolu (26). Les enfants nés petits pour leur âge gestationnel (SGA pour *small for gestational age*) souffrent souvent d'une carence en Mg pendant la gestation et présentent un risque accru d'insulinorésistance à l'âge adulte (27).

Ces dernières années, l'administration de sulfate de Mg pendant la gestation a été introduite dans des essais cliniques visant à obtenir une neuroprotection chez des bébés SGA ou lorsqu'un accouchement avant-terme est programmé. Il a été démontré que le sulfate de Mg traverse facilement la membrane vasculo-syncytiale dans les villosités terminales du placenta, passant de la circulation maternelle à la circulation fœtale dans l'heure qui suit l'administration. Il a été prouvé que l'administration maternelle de sulfate de Mg pendant la période périnatale exerce des effets neuroprotecteurs sur le fœtus, probablement par le biais des 3 principaux mécanismes suivants:

- réduction de la pénétration intracellulaire du calcium;
- blocage du glutamate et d'autres récepteurs de neurotransmetteurs responsables de la mort des cellules neuronales;
- modulation de l'action des radicaux libres d'oxygène et des cytokines pro-inflammatoires (27).

Le risque de maladies se déclarant à l'âge adulte, telles que l'insulinorésistance et le syndrome métabolique, serait plus élevé chez les enfants avec un faible poids de naissance et chez ceux dont la mère a souffert de malnutrition pendant la grossesse.

Ces données indiquent clairement qu'une carence en Mg pendant la gestation peut entraîner la dérégulation épigénétique de l'expression génique chez le fœtus, favorisant ainsi, chez le nouveau-né, différents phénotypes métaboliques susceptibles de perdurer toute la vie. Très récemment, une corrélation a été établie entre le statut maternel en Mg durant la gestation et les résultats cognitifs des nouveau-nés. Pour ce faire, les concentrations sériques maternelles de Mg ont été mesurées à 26-28 semaines de gestation, et le développement cognitif des jeunes enfants a été évalué à l'âge de 4 ans. Des concentrations sériques maternelles de Mg plus élevées ont été associées à de meilleurs scores en matière de reconnaissance des lettres et des mots écrits, ce qui laisse penser que le Mg maternel a des effets à long terme sur le développement cognitif de l'enfant (28).

MAGNÉSIUM, PRÉ-ÉCLAMPSIE ET ÉCLAMPSIE

Il a été avancé que la supplémentation en Mg chez les femmes enceintes pourrait réduire de moitié l'incidence de l'éclampsie. La pré-éclampsie, qui peut causer des lésions au foie et aux reins, est un syndrome survenant chez les femmes enceintes, qui se caractérise par une hypertension artérielle maternelle et une élévation des taux d'albumine dans l'urine. L'hypothèse selon laquelle le sulfate de Mg pourrait empêcher la pré-éclampsie d'évoluer en éclampsie a fait l'objet d'un essai clinique international randomisé et contrôlé, baptisé MagPie, mené sur 10.000 femmes (29). L'administration de sulfate de Mg aux femmes victimes d'une pré-éclampsie réduit de plus de moitié le risque d'éclampsie, et limite par conséquent le risque de mortalité maternelle durant la période périnatale. La capacité du traitement par sulfate de Mg à réduire de plus de 50% le risque d'éclampsie (chez les femmes pré-éclamptiques), et probablement de mortalité maternelle, a été confirmée par une méta-analyse du registre des essais du *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group* (30). D'autres études ont confirmé que la prise de Mg est efficace pour stopper la progression de la pré-éclampsie en éclampsie (31). Les voies moléculaires par le biais desquelles le magnésium pourrait agir, en bloquant l'apparition et la progression de l'hypertension maternelle, ne sont pas totalement élucidées. Les ions Mg pourraient agir comme des antagonistes du calcium et/ou comme des inducteurs de la

libération de prostaglandines, qui médient la pression sanguine.

Des résultats contradictoires sont ressortis d'une méta-analyse sur la supplémentation orale en Mg pendant la grossesse. D'après cette analyse, la supplémentation orale en Mg ne semble pas prévenir la pré-éclampsie, même si le nombre d'essais de haute qualité n'était pas suffisant pour tirer une conclusion définitive globale. Aucune différence n'a été constatée entre les bébés ayant reçu du Mg de leur mère pendant la gestation et ceux nés de mères n'ayant pas reçu de Mg. Plus particulièrement, la supplémentation maternelle en Mg n'a pas réduit l'incidence du retard de croissance fœtale, ni l'incidence de la pré-éclampsie chez les femmes enceintes (32).

Des différences ont été rapportées concernant les différentes méthodes d'administration du Mg dans le cadre de la prévention de la pré-éclampsie. L'administration intramusculaire de sulfate de Mg s'est avérée supérieure à la phénytoïne pour la prévention de l'éclampsie chez les femmes enceintes hypertendues.

CONCLUSIONS

À l'ère de la médecine individualisée et des traitements personnalisés, des efforts cruciaux ont été consentis ces dernières années pour identifier le rôle des éléments-traces, dont le Mg, tant en physiologie qu'en pathologie. La présente revue est principalement axée sur le rôle des réserves maternelles de Mg pendant la gestation, en tant que facteur clé du développement fœtal et de la susceptibilité à développer des maladies plus tard en cours de vie. Dans cette revue, nous entendions insister sur les éléments suivants:

- la capacité d'une carence gestationnelle en Mg à interférer avec la croissance et le développement du fœtus;
- les conséquences d'une carence maternelle en Mg pendant la grossesse sur l'état de santé durant l'enfance et à l'âge adulte. Les femmes enceintes courent le risque de développer une carence en Mg, avec comme conséquences des changements importants dans la croissance du fœtus et une incidence plus élevée du travail prématuré. Selon les données rapportées dans cet article, de faibles réserves maternelles de Mg pendant la gestation devraient être incluses parmi les multiples facteurs à la base de la théorie fascinante de la programmation fœtale de maladies de l'adulte. En conclusion, le scénario relatif au rôle du Mg dans la physiologie et la pathologie humaines se développe progressivement, ce qui se traduit par une amélioration de nos connaissances sur les conséquences d'un apport inadéquat, dès la vie intra-utérine. Les gynécologues pourraient jouer un rôle important dans ce domaine, en évaluant le statut en Mg des femmes enceintes, en prescrivant une supplémentation aux futures mères souffrant d'une carence et en prévenant ainsi, espérons-le, de futures affections chez leurs enfants.

Remerciements: les auteurs tiennent à remercier sincèrement Peter Van Eyken (ZOL, Genk), MD, PhD, pour son aide dans la préparation du présent article.

Références

1. Vernon WB. The role of magnesium in nucleic-acid and protein metabolism. Magnesium 1988;7:234-48.
2. Zoroddu MA, Aaseth J, Crisponi G, Medici S, Peana M, Nurchi VM. The essential metals for humans: a brief overview. J Inorg Biochem 2019;195:120-9.
3. Pasternak K, Kocot J, Horecka A. Biochemistry of magnesium. J Elem 2010;15:601-16.
4. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. Physiol Rev 2015;95:1-46.
5. Holm NG. The significance of Mg in prebiotic geochemistry. Geobiology 2012;10:269-79.
6. Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, et al. The role of magnesium in pregnancy and in fetal programming of adult diseases. Biol Trace Elem Res (2020). https://doi.org/10.1007/s12011-020-02513-0
7. Barker DJP. The oprigins of the developmental origins theory. J Intern Med 2007;261:412-7.
8. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. Magnes Res 2001;14:283-90.
9. Gerosa C, Fanni D, Congiu T, et al. Liver pathology in Wilson's disease: from copper overload to cirrhosis. J Inorg Biochem 2019;193:106-11.
10. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, et al. Aluminum exposure and toxicity in neonates: a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods. World J Pediatr 2014;10:101-7.
11. Crisponi G, Fanni D, Gerosa C, et al. The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases. Biomol Concepts 2013;4:77-87.
12. Hyun HS, Choi HS, Kim JK, et al. Idiopathic severe hypermagnesemia in an extremely low birth weight infant on the first day of life. Korean J Pediatr 2011;54:310-2.
13. Wolf MTF. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. Curr Opin Pediatr 2017;29:187-98.
14. Chen BB, Prasad C, Kobrzynski M, Campbell C, Filler G. Seizures related to hypomagnesemia: a case series and review of the literature. Child Neurol Open 2016;3:2329048X16674834.
15. Chrysant SG, Chrysant GS. Association of hypomagnesemia with cardiovascular diseases and hypertension. Int J Cardiol Hypertens 2019;1:100005.
16. Liebscher D-H, Liebscher D-E. About the misdiagnosis of magnesium deficiency. J Am Coll Nutr 2004;23:730S-731S.
17. Zarean E, Tarjan A. Effect of magnesium supplement on pregnancy outcomes: a randomized control trial. Adv Biomed Res 2017;6:109.
18. Orlova S, Dikke G, Pickering G, et al. Risk factors and comorbidities associated with magnesium deficiency in pregnant women and women with hormone-related conditions: analysis of a large real-world dataset. BMC Pregnancy Childbirth 2021;21(1):76.
19. Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. Adv Nutr 2016;7:977-93.
20. Theethira TG, Dennis M. Celiac disease and the gluten-free diet: consequences and recommendations for improvement. Dig Dis 2015;33:175-82.
21. Janett S, Camozzi P, Peeters GG, et al. Hypomagnesemia Induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. Gastroenterol Res Pract 2015;2015:951768.
22. Chowdhry M, Shah K, Kemper S, Zekan D, Carter W, McJunkin B. Proton pump inhibitors not associated with hypomagnesemia, regardless of dose or concomitant diuretic use. J Gastroenterol Hepatol 2018;33:1717-21.
23. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. Obstet Gynecol Sci 2017;60:506-19.
24. Takaya J. Small for Gestational Age and Magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. AIMS Public Health 2015;2:793-803.
25. Takaya J, Kaneko K. Small for gestational age and magnesium in cord blood platelets: intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. J Pregnancy 2011:1-5.
26. Takaya J, Yamato F, Kaneko K. Possible relationship between low birth weight and magnesium status: from the standpoint of "fetal origin" hypothesis. Magnes Res 2006;19(1):63-9.
27. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. Am J Obstet Gynecol 2018:S818-S828.
28. Lai JS, Cai S, Feng L, et al. Associations of maternal zinc and magnesium with offspring learning abilities and cognitive development at 4 years in GUSTO. Nutr Neurosci 2019:1-10.
29. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;359:1877-90.
30. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD000025.
31. Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, et al. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. BJOG Int J Obstet Gynaecol 2016;123:356-66.
32. Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2014. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000937.pub2

DENOMINATION DU MEDICAMENT : Œdien 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'éthynylestradiol. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé actif contient 74,47 mg de lactose. Chaque comprimé placebo contient 76,50 mg de lactose. Excipients : Noyau (comprimé actif et comprimé placebo) : Povidone K30, amidon de maïs prégélatinisé, lactose monohydrate, stéarate de magnésium, Pelliculage (comprimé actif) : polyéthylène glycol/macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), alcool polyvinylique, talc, Pelliculage (comprimé placebo) : polyéthylène glycol/macrogol 3350, dioxyde de titane (E171), alcool polyvinylique, talc, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172). FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé actif : Comprimé pelliculé blanc, cylindrique, biconvexe, avec un diamètre d'environ 6 mm. / Comprimé pelliculé placebo : Comprimé pelliculé rose, cylindrique, biconvexe, avec un diamètre d'environ 6 mm. INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Contraception orale. Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral. La décision de prescrire Œdien 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 Œdien en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP complet). POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Mode d'administration : Voie orale. Posologie : Plaquette de 28 comprimés : Les comprimés doivent être pris tous les jours environ à la même heure, si nécessaire avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Les comprimés sont pris de façon continue. La posologie est d'un comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs. Une nouvelle plaquette est entamée le lendemain de la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Une hémorragie de privation commence généralement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebos (dernière rangée) et peut ne pas être terminée lorsque la plaquette suivante est entamée. Une amélioration visible de l'acné nécessite habituellement au moins trois mois de traitement, des cas d'amélioration supplémentaire ayant été rapportés après six mois de traitement. Une évaluation doit être effectuée 3 à 6 mois après la mise en route du traitement, puis à intervalles réguliers, afin d'examiner la nécessité de poursuivre le traitement. Modalités d'instauration du traitement par Œdien : Absence de contraception hormonale antérieure (le mois précédent) : La prise des comprimés doit commencer le 1er jour du cycle, c'est-à-dire le premier jour des règles. Si le comprimé est pris correctement, la contraception est efficace dès le 1er jour de la prise. Si le comprimé est pris entre le 2e et le 5e jour du cycle, une contraception mécanique complémentaire (préservatifs par exemple) devra être utilisée les 7 premiers jours de prise. Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (pilule contraceptive orale combinée (COC), anneau vaginal ou patch transdermique) : Commencer le traitement par Œdien de préférence le jour qui suit la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) de la contraception précédente, ou au plus tard le jour qui suit la période habituelle d'arrêt des comprimés, ou le jour suivant la prise du dernier comprimé placebo du contraceptif précédent. En cas de relais d'un anneau vaginal ou d'un patch transdermique, prendre le 1er comprimé d'Œdien de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour prévu pour la nouvelle pose. - Relais d'une contraception progestative (pilule progestative seule, forme injectable, implant) ou par un système intra-utérin (SIU) contenant un progestatif : Chez une femme, le relais peut se faire à tout moment du cycle s'il s'agit d'une pilule progestative seule (le jour du retrait s'il s'agit d'un implant ou d'un SIU, ou le jour prévu pour l'injection suivante s'il s'agit d'une forme injectable), mais il sera recommandé aux femmes d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise d'Œdien. - Après une interruption de grossesse au cours du premier trimestre : Il est possible de commencer Œdien immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception complémentaire. - Après un accouchement ou une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre : Il sera conseillé aux femmes de ne commencer Œdien qu'après 21 à 28 jours. Si cette contraception est démarrée plus tardivement, il leur sera recommandé d'utiliser une méthode de contraception mécanique complémentaire pendant les 7 premiers jours de traitement. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, il convient de s'assurer de l'absence de grossesse avant le début de la prise de contraceptif oral combiné ou d'attendre les premières règles. En cas d'allaitement, voir rubrique 4.6 du RCP complet. Conduite à tenir en cas d'oubli d'un ou plusieurs comprimés : L'oubli de comprimés de la dernière rangée de la plaquette correspond à l'oubli de comprimés placebos et n'a donc pas de réelle importance. Cependant, les comprimés oubliés doivent être jetés pour éviter toute prolongation non-intentionnelle de la période sous placebo. Les conseils suivants s'appliquent uniquement en cas d'oubli de comprimés actifs (c'est-à-dire de comprimés appartenant aux rangées 1 à 3 de la plaquette). Un retard de moins de 12 heures dans la prise d'un comprimé ne modifie pas l'efficacité contraceptive. Il sera conseillé aux femmes de prendre le comprimé oublié dès que cet oubli est constaté, même si cela implique la prise de deux comprimés en même temps, la prise des comprimés suivants s'effectuant à l'heure habituelle. Si le retard est supérieur à 12 heures, la sécurité contraceptive peut être diminuée. En cas d'oubli de comprimés, les deux règles suivantes doivent être connues car nécessaires pour choisir la conduite à tenir : 1. La prise de comprimés ne doit jamais être interrompue plus de 7 jours / 2. Sept jours de prise ininterrompue du traitement sont nécessaires afin d'obtenir une inhibition correcte de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. En conséquence, les conseils suivants pourront être donnés dans le cadre de la pratique quotidienne. Comprimés oubliés en semaine 1 : Il devra être demandé 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. Une contraception mécanique complémentaire (préservatifs 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 ou 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 7 jours de comprimés placebos. Cependant, en ajustant la posologie, 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 la femme a pris tous les comprimés correctement. Si cela n'est pas le cas, elle devrait suivre la première de ces deux options et utiliser une autre méthode contraceptive complémentaire pendant les 7 jours 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 placebos) ne doivent pas être pris. La plaquette suivante doit être commencée immédiatement. Une hémorragie de privation est peu probable avant la fin des comprimés actifs de la seconde plaquette, mais des « spottings » ou des métrorragies peuvent être observés 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 placebos) 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 placebos 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 12 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, comme décrites 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 devront être pris. Comment retarder les règles ? La survenue des règles peut être retardée en commençant une nouvelle plaquette d'Œdien sans prendre des comprimés placebos 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 « spottings » peuvent se produire. Œdien peut ensuite être repris après la prise des comprimés placebos. 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 placebos du nombre de jours nécessaires. Comme pour un retard de règles, plus l'intervalle est court, plus le risque d'absence d'hémorragie de privation et de survenue de métrorragies ou de « spottings » lors de la prise des comprimés de la plaquette suivante est important. CONTRE-INDICATIONS : Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. En cas de survenue pour la première fois de l'une de ces pathologies lors de la prise d'un CHC, interrompre immédiatement le traitement. - Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) : Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée 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 activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4 du RCP complet) - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4 du RCP complet) - Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM] ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine) - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]) - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique). - 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 / dyslipoprotéinémie sévère. - Pancréatite, ou antécédent, si elle est associée à une hypertriglycéridémie sévère - Affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques - Tumeur hépatique (bénigne ou maligne) évolutive ou ancienne - Tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (exemple: organes génitaux ou seins) - Saignements vaginaux d'origine inconnue - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. L'utilisation concomitante d'Œdien et d'autres médicaments contenant de l'ombitasvir/du paritaprévir/du ritonavir et du dasabuvir est contre-indiquée (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 les effets indésirables graves chez les utilisatrices de COC. 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 (≥ 1/1.000 à < 1/100) - Rare ≥ 1/10.000 à < 1/1.000) - Très rare (< 1/10.000) - Inconnue (ne peut être estimée sur la base des informations disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Le terme MedDRA le plus approprié (version 12.0) pour décrire un certain effet négatif est répertorié. Les synonymes ou conditions liées ne sont pas répertoriés, mais doivent être pris en compte.

	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 €

Oedien®

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉS PELLICULÉS

Œstrogène ⊕ diénogest

Bailleul LABORATOIRES

DOUBLE INDICATION

CONTRACEPTION ORALE

+

TRAITEMENT DE L'ACNÉ MODÉRÉE*

Aussi disponible en maxi-pack de 13 cycles

1 comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs

21 jours de comprimé actif

7 jours de placebo

* 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	Salpingo-oophorite, infections des voies urinaires, cystite, mastite, cervicite, mycose, candidose, herpès oral, grippe, bronchite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)			Léiomyomes utérins, adénofibromes du sein	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Anémie	
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 d'humeur, diminution de la libido, augmentation de la libido
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine, vertiges	Accident vasculaire cérébral, troubles vasculaires, dystonie	
Affections oculaires			Sécheresse oculaire, irritation oculaire, oscillopsie, baisse de l'acuité visuelle	Intolérance aux lentilles de contact
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Perte soudaine de l'ouïe, acouphène, vertiges, baisse de l'acuité auditive	
Affections cardiaques			Troubles cardiovasculaires, tachycardie[1]	
Affections vasculaires		Hypertension, hypotension	Thromboembolie veineuse (TEV), thromboembolie artérielle (TEA), embolie pulmonaire, thrombophlébite, hypertension diastolique, dysrégulation orthostatique, bouffées de chaleur, varices, troubles veineux, douleurs veineuses	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Asthme, hyperventilation	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales[2], nausées, vomissements, diarrhée	Gastrite, entérite, dyspepsie	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné, alopécie, rash[3], prurit[4]	Dermatite allergique, dermatite atopique/ névrodermite, 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 musculosquelettiques et systémiques			Maux de dos, troubles musculo-squelettiques, myalgies, des douleurs dans les extrémités	
Affections des organes de reproduction et du sein	Douleurs dans les seins[5]	Hémorragies de privation irrégulières[6], saignements intermenstruels[7], augmentation du volume des seins[8], œdèmes mammaires, dysménorrhée, pertes vaginales, kystes ovariens, douleurs pelviennes	Dysplasie cervicale, kystes dans les tissus annexes de l'utérus, douleur dans les tissus annexes de l'utérus, kystes mammaires, maladie fibrokystique des seins, dyspareunie, galactorrhée, troubles menstruels	Ecoulement mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue[9]	Douleurs thoraciques, œdème périphérique, affection grippale, inflammation, fièvre, irritabilité	Rétention d'eau
Investigations		Fluctuations de poids[10]	Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie	
Affections congénitales, familiales et génétiques			Expression clinique de tissu mammaire surnuméraire	

[1] Y compris augmentation de la fréquence cardiaque / [2] Y compris douleur dans l'abdomen supérieur et inférieur, des douleurs abdominales, flatulence / [3] Y compris éruption maculaire / [4] Y compris prurit généralisé / [5] Y compris inconfort du sein et sensibilité des seins / [6] Y compris ménorragies, hypoménorrhée, oligoménorrhée et aménorrhée / [7] Composé d'hémorragie vaginale et métrorragies [8] Y compris gonflement des seins/gonflement / [9] Y compris asthénie et malaise / [10] 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 artériels ; Troubles thromboemboliques artériels ; Evénements cérébrovasculaires ; Hypertension ; Hypertriglycéridémie ; Modification de la tolérance au glucose ou résistance périphérique à l'insuline influencée ; Tumeurs hépatiques (bénigne et maligne) ; Dysfonctionnement hépatique ; Chloasma ; Survenue ou aggravation des symptômes d'angioedème par les estrogènes chez les femmes présentant un angioedème héréditaire ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec les COCs n'est pas certaine : ictère et/ou prurit dû à une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytico-urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, hypoacousie par otosclérose, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, cancer du col de l'utérus. La fréquence de diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée chez les utilisatrices de COCs. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, cette augmentation est faible par rapport au risque général de cancer du sein. La relation de causalité avec l'utilisation d'une COC reste inconnue. Pour plus d'information, se reporter aux rubriques 4.3 et 4.4 du RCP complet. Description de certains effets indésirables particuliers : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique 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 CHCs ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4 du RCP complet. 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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be , e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be et au Luxembourg via la Direction de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : Laboratoires Bailleul S.A., 10-12, Avenue Pasteur, L-2310 Luxembourg, LUXEMBOURG NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : BE512231 MODE DE DELIVRANCE : Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE: 04/2019 / 11/2020.

BE20210ED144

MetaRelax®

Soutien pendant et après la grossesse

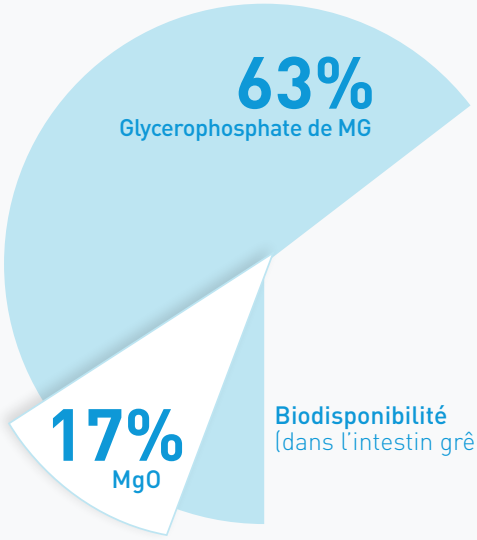
Bien plus qu'un supplément standard en Magnesium

- **Glyceropohosphate de Magnesium:** Sel de magnesium organique avec une haute biodisponibilité
- **Parfaitement bien toléré** dans **l'estomac** et **l'intestin**
- Aide en cas de **fatigue**[1]
- Contribue au **maintien d'un esprit serein**[1]
- Soutient **la fonction normale des nerfs et des muscles**, aussi ceux de **l'utérus**[2]

MetaRelax® Comprimés	45 / 90 / 180 comprimés	CNK 3407-830 / 3407-814 / 3456-936
MetaRelax® Sachets	20 / 40 / 84 sachets	CNK 3407-806 / 3407-798 / 3606-886

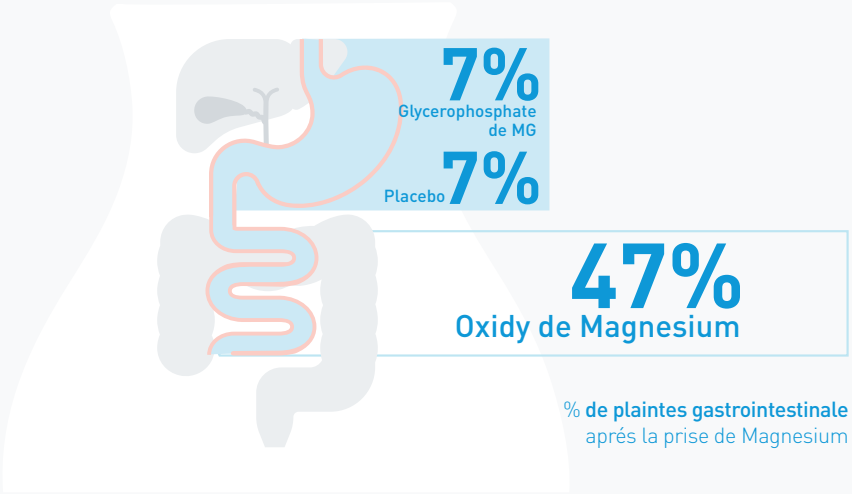
[1]magnesium,folate | [2]magnesium, vitamine D

Le glycerophosphate de Magnesium offre une biodisponibilité supérieure[3]...



Biodisponibilité
(dans l'intestin grêle)

...Ce qui permet de réduire fortement le risque de plaintes gastrointestinales[4]



% de plaintes gastrointestinale
aprés la prise de Magnesium

[3]VYNCKIER AK, et al. Type of Magnesium Salt and Formulation Solubility Determines Bioavailability of Magnesium Food Supplements. Journal of Nutrition & Food Sciences, 2020, 10. 5-781.
[4]Driessens FC et Al, On formulas for daily oral magnésium supplementation and some of their side effects. magnésium Bull, 1993; 15 : 10-12

Metagenics™

Désescalade de la radiothérapie axillaire pour le cancer du sein de stade précoce: le moment est-il venu? (2e partie)

Redouane Oulkadi[1], Melanie Machiels[1,2], Ibrahim Chiairi[1], Daan Stas[1], Paul Meijnders[1,2], Philip Poortmans[1,2]

1. Service de radiothérapie-oncologie, Iridium Netwerk, Anvers

2. Faculté de Médecine et des Sciences de la santé, Universiteit Antwerpen

L'introduction de la biopsie du ganglion sentinelle au lieu d'un curage axillaire systématique, initialement en cas de cancer cN0 uniquement et, par la suite, chez les patientes avec envahissement ganglionnaire présentant une réponse tumorale axillaire au traitement systémique de 1ère intention, a permis de réduire considérablement la morbidité liée au traitement du cancer du sein.

Dans le même temps, il a été démontré que l'irradiation des ganglions lymphatiques régionaux se traduit par un meilleur pronostic chez la plupart des patientes présentant un envahissement ganglionnaire. Parallèlement, l'introduction, au cours des dernières décennies, de thérapies systémiques plus efficaces a permis de réduire les récidives à distance de la maladie et d'améliorer le contrôle locorégional, ce qui a ouvert la voie à une désescalade des traitements locorégionaux.

Dans cet article, nous passons en revue la littérature disponible concernant la désescalade de la chirurgie et de la radiothérapie axillaires, tant après la chirurgie qu'après le traitement systémique de 1ère intention, avec une attention particulière pour l'abandon éventuel de l'irradiation des ganglions lymphatiques régionaux après la thérapie systémique de 1ère intention.

De plus en plus d'éléments probants indiquent qu'on peut envisager de ne plus irradier les ganglions régionaux chez les patientes plus âgées avec un envahissement ganglionnaire clinique et une atteinte axillaire limités, qui présentent une réponse pathologique complète (RPC) dans les ganglions sentinelles (et de préférence aussi dans le sein) après une thérapie systémique de 1ère intention. L'abandon de l'irradiation des ganglions lymphatiques régionaux chez les patientes présentant des phénotypes tumoraux plus agressifs qui parviennent à une RPC est toujours à l'étude. Les patientes recevant une hormonothérapie préopératoire doivent idéalement suivre la même approche en matière de ganglions axillaires que les patientes candidates à une chirurgie de 1ère intention.

La partie précédente portait sur le profilage génomique dans le cancer du sein locorégional et sur le rôle de la radiothérapie axillaire post-opératoire. Dans cette partie-ci, nous évoquons la désescalade de la radiothérapie axillaire après un traitement systémique ou une hormonothérapie de 1ère intention.

DÉSESCALADE DU TRAITEMENT AXILLAIRE CHEZ LES PATIENTES AYANT REÇU UNE THÉRAPIE SYSTÉMIQUE EN 1ÈRE INTENTION

Avant l'ère de la thérapie systémique de 1ère intention (TSP), l'atteinte des ganglions lymphatiques (GL) était une indication pour un curage axillaire (ALND pour *axillary lymph node dissection*). Les choses ont toutefois changé lorsqu'il s'est avéré que la TSP conduisait à une réponse pathologique complète (ypN0) chez environ 40% des patientes présentant une atteinte ganglionnaire (AG) limitée (cN1) (26). En outre, les données de plusieurs séries chirurgicales ont montré qu'au stade clinique N0, la sensibilité et les résultats à long terme d'une biopsie du ganglion sentinelle (BGS) sont équivalents chez les patientes qui reçoivent d'abord une TSP et chez celles qui subissent directement une intervention chirurgicale (27, 28). Les études ayant tenté de définir le rôle de la BGS chez les patientes avec AG traitées par TSP moderne ont montré une bonne sensibilité dans le contexte post-TSP, à condition qu'un double traceur soit utilisé ou qu'au moins 3 ganglions sentinelles (GS) soient identifiés (**Tableau 3**) (26, 29-33).

Dans la mesure où toutes les patientes incluses dans ces études ont subi un ALND, les résultats à long terme, y compris les récidives ganglionnaires après une BGS seule, sont inconnus. Une étude de cohorte prospective du MSKCC portant sur des patientes cN1 ayant reçu une TSP suivie d'une BGS négative, mais aucune autre chirurgie axillaire, apporte quelques éclaircissements: sur les 610 patientes incluses, 234 (42%) présentaient ≥ 3 GS négatifs et n'ont subi qu'une BGS. Parmi celles-ci, 205 (88%) ont reçu une radiothérapie (RT) post-opératoire, dont 164 (80%) une RNRT (*regional nodal radiotherapy*, ra-

ON1258F

Tableau 3:
Études publiées à propos de la désescalade de la chirurgie axillaire chez les patientes cN+ devenues ycN0 après TSP (études > 100 patientes).

Étude	Nombre de patientes	Identification du ganglion sentinelle	Ganglion sentinelle faussement négatif
ACOSOG Z1071 (30)	689	92,7%	12,6% (9,1% chez les patientes avec > 2 GS identifiés, 10,8% avec double traceur)
SENTINA (32)	592 (Arm C)	80,1%	14,2% (4,9% chez les patientes avec > 2 GS identifiés, 8,6% avec double traceur)
SN FNAC (29)	153	87,6%	8,4% (4,9% chez les patientes avec > 2 GS identifiés, 5,2% avec double traceur)
GANEA 2 (31)	307	79,5%	11,9%
Swedish (33)	195	77,9% (80,7% avec double traceur)	14,1% (4% chez les patientes avec ≥ 2 GS identifiés)
MD Anderson Cancer Center (26)	150	93%	16,1%

GS: ganglion sentinelle

diothérapie des ganglions lymphatiques régionaux). Après un suivi médian de 35 mois, seule une récidive axillaire (0,4%), synchrone avec une récidive mammaire, a été constatée chez une patiente qui avait refusé la RT (34).

Dans une autre série de 688 patientes atteintes de tumeurs cT1-3 cN0-2, qui étaient passées ou restées au statut cN0 après une TSP et avaient subi une BGS avec au moins 1 GS, aucun ALND n'a été pratiqué, même en présence d'un seul GS négatif. Une radiothérapie ganglionnaire complémentaire n'était pas obligatoire. Malgré une stratégie de prise en charge axillaire moins stricte (seulement 10,9% des patientes cN+ ont subi une chirurgie mammaire conservatrice, et 37,9% des patientes cN+ ME ont reçu une RNRT), une récidive axillaire n'est survenue que chez respectivement 1,8 et 1,5% des patientes initialement cN1/2 et cN0 (suivi médian de 9,2 ans) (35).

Le risque de récidive locorégionale chez les patientes traitées par TSP est lié au phénotype tumoral intrinsèque. Dans l'étude ACOSOG-Z1071, le risque le plus élevé de récidive locorégionale (RLR) a été observé chez les patientes atteintes de tumeurs triple négatives (HR de 5,91 par rapport au cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs) (36). Dans l'étude EORTC 10994 (p53), le taux le plus élevé de RLR en tant que premier événement a été observé chez les patientes atteintes de tumeurs HER2+ traitées sans trastuzumab (10,4%) et de tumeurs triple négatives (8,9%) (37). Ce phénomène semble être compensé par une bonne réponse à la TSP. Chez les patientes présentant 4 phénotypes principaux (ER+/HER2-, ER+/HER2+, ER-/HER2- et ER-/HER2+) qui avaient obtenu une RPC après TSP et traitement conservateur du sein, le taux de survie à 5 ans sans RLR était compris entre 97,4 et 100% (38). Dans une étude similaire, aucune RLR n'a été observée après un suivi médian de 7,2 ans chez des patientes triple négatives qui avaient obtenu une RPC après TSP (39). Un autre groupe d'étude (MSKCC) a obtenu des résultats comparables, avec un taux de contrôle locorégional à 5 ans de 100% dans le sous-groupe RPC (40). Les informations de la base de données nationale américaine NCDB ont montré que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ou HER2+ cN+ qui avaient obtenu une RPC dans le sein, le taux de positivité ganglionnaire lors de la chirurgie n'était que de 1,6% (41). Sur la base de ces données, le réseau EUBREAST a lancé une étude visant à évaluer l'abandon de la BGS chez les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif ou HER2+ avec RPC dans le sein après TSP (NCT04101851).

Chez les patientes présentant une maladie résiduelle au niveau des ganglions axillaires, l'ALND demeure l'approche de référence, car même en cas de maladie micrométastatique, le taux de RLR reste élevé, y compris chez les patientes avec RPC dans le sein (42). En effet, parmi les 1.617 patientes de la NCDB (2006-2014), la BGS (+RNRT) était associée à une survie significativement plus faible par rapport à l'ALND (+RNRT) (HR: 1,7; IC 95%: 1,3-2,2; p < 0,001), avec des taux de survie globale (*overall survival*, OS) à 5 ans estimé à respectivement 71 et 77% (43). Des analyses en sous-groupes ont toutefois montré que la BGS était comparable à l'ALND chez les patientes atteintes de tumeurs luminales A ou B avec un seul GL positif (HR: 1,03; IC 95%: 0,59-1,8; p = 0,91). Néanmoins, dans une autre série NCDB plus récente (2012-2015) de 1.411 patientes cT1-3N1 ypN1, l'OS des patientes traitées par BGS + RNRT (n = 206) ne différait pas de celle des patientes traitées par ALND + RNRT (n = 1.205) (taux d'OS à 5 ans: 76% contre 73%; p = 0,39 – après appariement sur score de propension: 79% contre 69%; p = 0,33, respectivement) (44).

Une autre approche de la désescalade du traitement axillaire, bien que peu appliquée en dehors des Pays-Bas en raison de la réglementation, consiste en l'utilisation combinée de la TEP/TDM avant la TSP et de la procédure MARI (ablation du GL axillaire primaire atteint marqué par un grain d'iode radioactif) après la TSP (45). Conformément à ce protocole, les patientes présentant

1-3 GL axillaires fixant le FDG (cN < 4) et 1 ganglion MARI négatif pour la tumeur (MARI-) ne reçoivent aucun autre traitement axillaire. Toutes les patientes avec cN < 4 et 1 ganglion MARI positif pour la tumeur (MARI+), ainsi que les patientes avec ≥ 4 GL fixant le FDG [cN(4+)] et MARI- reçoivent une RNRT complémentaire. Un ALND n'a été pratiqué que pour les patientes cN(4+) avec 1 ganglion MARI+. Malgré une maladie axillaire résiduelle après la chirurgie, aucune RLR n'a été observée après 16 mois de suivi chez 39 patientes (24,5%) qui n'avaient reçu aucune RNRT et chez seulement 1 des 71 patientes (44,7%) qui avaient reçu une RNRT au lieu d'un ALND.

Le consensus de St-Gall soutient la recommandation en faveur d'un ALND en cas de macrométastases résiduelles au niveau des ganglions après TSP. La RNRT peut être une alternative potentiellement acceptable à un ALND chez les patientes présentant une maladie micrométastatique ou des cellules tumorales isolées. Il convient de noter que des options thérapeutiques systémiques telles que la capécitabine ou le trastuzumab-emtansine ne sont pas considérées comme des alternatives équivalentes à un ALND en cas de maladie résiduelle invasive (46).

Nous manquons de données probantes de haute qualité provenant d'études prospectives randomisées de manière optimale à propos du rôle de la RNRT après la TSP. Pour l'instant, le consensus général veut qu'une RNRT n'est pas nécessaire chez les patientes cN0 dont le statut ganglionnaire reste négatif (ypN0) après la TSP. Il est également admis qu'il convient d'éviter une RNRT après un ALND sur la partie opérée de l'aisselle. Le rôle de la RNRT chez les patientes qui passent du statut cN+ à ypN0 après la TSP et ne font pas l'objet d'un ALND est en revanche nettement moins clair. De nombreuses directives appellent à la prudence concernant l'adaptation de la RT à la réponse à la TSP (47). De même, la revue publiée récemment à propos de la prise en charge locale après une TSP pour un cancer du sein de stade précoce n'apporte pas énormément d'éclaircissements concernant les détails de la RNRT (48).

Des informations indirectes relatives à la RT post-opératoire chez les patientes post-TSP peuvent être déduites de registres populationnels tels que la NCDB, d'analyses *post-hoc* d'essais cliniques ou de séries rétrospectives de patientes (**Tableau 4**) (49). Sur les 10.283 patientes cT1-3N1 après mastectomie issues

Tableau 4:
Effet de la radiothérapie chez les patientes cN+ qui deviennent ypN0 après TSP.

	Type de chirurgie mammaire	Nombre de patientes	Effet de la RT post-opératoire (RNRT pour les patientes subissant un TCS)
NCDB (2003-2011) (50)	Mastectomie	3.040	↑OS
NCDB (1998-2009) (51)		1.560	OS NS ↑OS au stade clinique IIIB/IIIC, T3/T4, pas de TPC (sein)
NCDB (2010-2015) (52)		7.499	OS NS
NCDB (2004-2008) (53)		1.937	OS NS ↑OS chez les patientes HR-
Gepar Trials (68)		158	Borderline ↓RLR
ACOSOG Z1071 (30)		157	RLR, DFS, SSCS, OS NS
Chinese (69)		185	↓RLR, ↓MD, ↑DFS, OS NS
KROG 12-05 (70)		151	RLR, DFS, OS NS
Institut Curie (71)		92	RLR, DFS, OS NS
MD Anderson (72)		106	Stades I et II, RLR NS, stade III ↓RLR
NCDB (2003-2011) (50)	Chirurgie conservatrice	2.070	OS NS
ACOSOG Z1071 (30)		125	RLR, DFS, SSCS, OS NS
NCDB (2010-2015) (52)		4.842	OS NS
Centre René Huguenin (55)		84	DFS, OS NS
KROG 12-05 (70)		251	RLR, DFS, OS NS

CCS: chirurgie conservatrice du sein; SSCS: survie spécifique au cancer du sein; DFS: disease-free survival; MD: métastases à distance; HR: récepteur hormonal; RLR: récidive locorégionale; NS: non significatif; OS: *overall survival*; RPC: réponse pathologique complète; RNRT: radiothérapie des ganglions régionaux

Tableau 5:
Recommandations pour l'ALND et l'irradiation des volumes ganglionnaires axillaires en fonction du statut ganglionnaire pathologique chez les patientes cN+ qui deviennent ycN0 après TSP et BGS/curage axillaire ciblé.

	Groupe de risque	ypN0	ypN0(i+), ypN1mi	ypN1 ≤ 2	ypN1 > 3
TSP (CT ou ET)	Faible	RT axillaire: niveaux I et II; envisager d'omettre la RNRT en cas d'ISE ou de RT de la paroi thoracique	RT axillaire: niveaux I et II	ALND, si pas: RT axillaire: niveaux I et II	ALND + RT axillaire: partie non réséquée jusqu'au niveau IV
	Élevé	RT axillaire: niveau I-IV	RT axillaire: niveaux I-IV	ALND + RT axillaire: partie non réséquée jusqu'au niveau IV	ALND + RT axillaire: partie non réséquée jusqu'au niveau IV

CT: chimiothérapie; ET: endocrinothérapie; ALND: curage axillaire; TSP: thérapie systémique de 1ère intention; BGS: biopsie du ganglion sentinelle; CAC: curage axillaire ciblé; RNRT: radiothérapie des ganglions régionaux; RT: radiothérapie; ISE: irradiation du sein entier

Remarque: les niveaux ganglionnaires couverts doivent correspondre aux niveaux ganglionnaires affectés, à l'étendue de la chirurgie et aux niveaux ganglionnaires présentant un risque de maladie résiduelle subclinique. Le nombre absolu de ganglions réséqués n'est pas un véritable indicateur du niveau ganglionnaire atteint au moment de l'opération (p. ex., ce n'est pas parce que 10 ganglions lymphatiques ont été réséqués que tous les ganglions lymphatiques de niveau 1 et 2 ont été enlevés). Les volumes de radiothérapie doivent être déterminés sur la base de l'évaluation de l'imagerie avant et après le traitement, des changements observés sur la TDM de planification et, en cas de doute, après concertation avec le chirurgien. En cas de tumeur médiane/centrale avec indication d'une radiothérapie axillaire jusqu'au niveau IV, il est vivement recommandé d'irradier aussi les ganglions mammaires internes.

de la NCDB (2003-2011), 3.040 (29,6%) se sont converties en ypN0. Le recours à la RT post-opératoire était associé à une meilleure OS indépendamment de la réponse ganglionnaire (ypN+: HR: 0,795; p < 0,001 – ypN0: HR: 0,743; p = 0,19) (50). Cependant, dans une autre série NCDB (1998-2009) de 1.560 patientes de stade II (statut ganglionnaire positif) ou III après mastectomie qui s'étaient converties en ypN0, la RT post-opératoire n'a offert aucun bénéfice en termes d'OS. Même si le groupe RT comptait des patientes souffrant d'une maladie plus avancée, une analyse multivariée n'a mis en évidence aucun lien entre la RT post-opératoire et un quelconque bénéfice de survie (51). Une amélioration significative a toutefois été observée dans les sous-groupes présentant un plus haut risque, comme une maladie clinique de stade IIIB/IIIC (p = 0,027), des tumeurs T3/T4 (p = 0,25) ou une maladie résiduelle invasive après TSP (p = 0,041). Dans une série de 16.535 patientes ayant subi une mastectomie (2010-2015), l'utilisation de la RT post-opératoire a été associée à un bénéfice de survie chez les patientes ypN1, mais pas chez les patientes ypN0 (52). Dans une autre série NCDB (2004-2008) de 8.321 patientes cN1/2 qui avaient reçu une TSP suivie d'une mastectomie et n'avaient pas été sélectionnées sur la base de leur statut ganglionnaire pathologique, la RT post-opératoire a été associée à un bénéfice d'OS tant dans le sous-groupe cN1 (taux d'OS à 5 ans de 75,8% contre 71,9%; p < 0,01) que dans le sous-groupe cN2 (taux d'OS à 5 ans de 69,2% contre 58,6%; p < 0,01) (53). Dans le sous-groupe des patientes ypN0, la RT post-opératoire a eu un effet bénéfique sur l'OS chez les patientes à récepteurs hormonaux négatifs, mais pas chez celles à récepteurs hormonaux positifs.

Dans une série NCDB (2003-2011) de 5.032 patientes cT1-3N1 qui avaient reçu une TSP, l'adjonction d'une RNRT à une irradiation du sein entier en cas de TCS n'a offert aucun avantage, que ce soit chez les patientes ypN0 ou ypN+ (50). D'autres études n'ont pas non plus montré un quelconque avantage de la RNRT dans le sous-groupe TCS, indépendamment du statut ganglionnaire pathologique (36, 52, 54). Dans une série de 248 patientes ypN0 du Centre René Huguenin, l'utilisation de la RNRT n'a été associée à aucune différence de survie sans maladie (*disease-free survival*, DFS) ni d'OS dans les sous-groupes cN0 (164 patientes) et cN+ (84 patientes) (55). Dans une étude coréenne (KROG 16-06) portant sur 261 patientes ypN0 (41% cN+), un ALND s'est avéré constituer le seul facteur favorable pour le contrôle locorégional, et une RNRT n'a eu aucun effet sur la RLR, la DFS et l'OS, indépendamment de la réponse à la TSP (56). L'absence de bénéfice de la RNRT en cas de TCS peut s'expliquer par le fait que dans bon nombre de ces études et séries, le recours systématique à l'irradiation tangentielle s'est souvent traduit aussi par l'irradiation d'une grande partie de l'aisselle.

Enfin, une récente revue systématique, qui visait à évaluer le rôle de la RNRT chez des patientes cN2 qui étaient passées au statut ypN0 sur la base de 4 études rétrospectives portant sur 1.107 patientes (3 études - post-mastectomie, 1 étude - TCS), a mis en évidence une amélioration numérique, mais statistiquement non significative de la DFS (91,2% contre 83%) et de la survie sans RLR (98,1% contre 92,3%) après RNRT (57). De plus, la RNRT a été associée à un bénéfice d'OS chez les patientes atteintes de tumeurs de stade IIIB-C (79,3% contre 71,2%; p = 0,027) et de tumeurs T3-T4 (82,6% contre 76,6%; p = 0,025).

Les directives actuelles recommandent vivement une RNRT dans la majorité des cas (sauf de la partie opérée de l'aisselle) en présence d'une atteinte ganglionnaire clinique ou pathologique (yp) (47). Seul le consensus de Saint-Gall de 2019 faisait exception à cet égard, puisqu'il préconisait une RNRT chez les patientes cN1 devenues ypNO uniquement en présence d'autres facteurs de risque (58). Cette position s'est néanmoins assouplie dans l'édition 2021, puisque celle-ci recommande vivement de ne pas abandonner la RNRT chez les patientes présentant une atteinte ganglionnaire clinique, même en cas de RPC (46).

Les essais randomisés de phase III en cours chez des patientes cN+ à l'inclusion ayant subi une TSP suivie d'une chirurgie, y compris une BGS, apporteront davantage d'éclaircissements concernant la faisabilité de la désescalade axillaire. En attendant, sur la base du nombre croissant d'éléments probants en la matière, on peut envisager de ne plus avoir recours à la RT axillaire chez les patientes cN+, post-TSP subissant une BGS qui présentent un statut ypN0 (de préférence aussi avec RPC dans le sein), un stade N initial inférieur, un âge plus avancé et qui sont traitées par TCS suivi d'une irradiation du sein entier. On peut probablement aussi abandonner la RNRT chez les patientes présentant des phénotypes tumoraux agressifs qui parviennent à une RPC (**Tableau 5**).

Enfin, il convient de souligner que le volume cible de la RNRT, si elle est indiquée, n'inclut presque jamais la partie opérée de l'aisselle, étant donné que les récidives surviennent généralement dans la partie non opérée de la zone de drainage des GL et que l'adjonction de la RT à la chirurgie accroît le risque de lymphœdème (12, 13).

DÉFINITION DU GROUPE À RISQUE

- Faible risque: ≤ 2 cN+ avant TSP ET réponse complète dans le sein ET âge > 40 ans
- Haut risque: > 2 cN+ avant TSP ET/OU cancer du sein triple négatif ET/OU réponse incomplète dans le sein ET/OU âge < 40 ans

DÉSESCALADE AXILLAIRE APRÈS UNE HORMONOTHÉRAPIE DE 1ÈRE INTENTION

La TSP basée sur la chimiothérapie chez les patientes ER+ HER2- est associée aux taux de RPC les plus faibles parmi l'ensemble des phénotypes de cancer du sein (59). Le taux de RPC des GL dans ce sous-groupe reste également le plus bas (60). Les taux de RPC après une hormonothérapie de 1ère intention (H)TSP sont même encore plus faibles, allant de 4,1% à < 10%, contre 15,6% après chimiothérapie (61, 62). Il n'existe dès lors aucune norme concernant le traitement axillaire en cas de maladie résiduelle après (H)TSP, de sorte qu'il est généralement admis qu'il peut s'agir d'un reflet de la TSP basée sur la chimiothérapie. Dans la mesure où la probabilité d'une rémission complète de cN+ en ypN0 après (H)TSP est très faible, les recommandations applicables aux situations après une TSP basée sur la chimiothérapie peuvent ne pas s'appliquer dans ce cas-ci. Par ailleurs, il convient de rappeler que les patientes subissant une intervention chirurgicale après une TSP chimiothérapeutique ont, dans la plupart des cas, déjà reçu tous les traitements prévus de cette modalité spécifique (autrement dit, aucune autre amélioration du résultat de cette thérapie n'est à prévoir), alors que dans le cas de l'(H)TSP, les patientes n'ont généralement accompli que quelques mois de l'hormonothérapie prévue sur 5 à 10 ans, et leur statut pathologique au moment de l'intervention peut ne pas refléter l'efficacité d'un traitement complètement terminé. En outre, les patientes présentant une atteinte ganglionnaire macroscopique recevront probablement une chimiothérapie adjuvante en complément.

Malheureusement, aucune des études portant sur l'(H)TSP n'a évalué le type ni les résultats du traitement axillaire. Une hypothèse formulée par le groupe de Dana Farber/Brigham et le *Women's Cancer Centre*, selon laquelle une charge ganglionnaire résiduelle minimale après (H)TSP n'exercerait pas un effet négatif sur les résultats à long terme, a donné lieu à la réalisation d'une analyse comparative de patientes ayant subi une chirurgie avant ou après (H)TSP en fonction du statut pathologique des GL (63). Dans une série de 3.406 patientes traitées par (H)TSP, appariées dans une analyse par score de propension pour les caractéristiques cliniques (autrement dit, âge, ethnie, tumeur clinique, stade ganglionnaire, histologie, grade, type d'opération et présence d'un envahissement lymphovasculaire), comparées au même nombre de patientes ayant subi une intervention chirurgicale en 1ère intention, le taux d'OS à 5 ans dans les deux cohortes s'est avéré comparable pour tous les stades ganglionnaires analysés. Une autre analyse du même groupe a montré que dans la cohorte NCDB des patientes (H)TSP, il n'y avait aucune différence d'OS estimée à 5 ans selon le type de chirurgie axillaire (BGS *vs* ALND) dans tous les sous-groupes de maladie ganglionnaire résiduelle (ypN0; 1-2 GL positifs; ≥ 3 GL positifs) (64). À cet égard, il convient de noter que le schéma de récidive des tumeurs luminales se caractérise par des récidives tardives, de sorte que l'OS à 5 ans n'est sans doute pas le critère d'évaluation optimal, tout comme une récidive axillaire est en soi un critère très discutable, puisqu'au cours du suivi, aucun examen spécifique des territoires ganglionnaires régionaux n'est réalisé en dehors de la palpation clinique.

Comme l'(H)TSP n'a pas le même impact sur les résultats de la maladie que la TSP basée sur la chimiothérapie, on peut adopter, pour cette population de patientes, la même stratégie de traitement axillaire qu'en cas de chirurgie de 1ère intention.

CONCLUSIONS

La désescalade du traitement axillaire a commencé il y a plus de 20 ans avec la BGS chez les patientes qui avaient subi une chirurgie de 1ère intention, et a connu d'autres avancées significatives par la suite avec l'introduction de la TSP. La conversion d'une

maladie cN+ en ypN0 permet de procéder à un ALND moins étendu et, dans certains cas, à une RNRT post-opératoire elle aussi moins étendue. Comme l'introduction de la TSP s'est initialement traduite par des taux de RLR plus élevés, très vraisemblablement en raison d'une réduction de l'étendue des traitements locorégionaux après *downstaging* de la maladie, la prudence reste de mise et une poursuite progressive de la désescalade semble être l'option la plus sûre (65). Un autre défaut de la littérature disponible est que la plupart des données proviennent d'analyses rétrospectives, qui sont statistiquement insuffisantes pour tirer des conclusions définitives. Il convient par conséquent d'attendre les résultats des essais prospectifs randomisés en cours pour affiner la stratégie thérapeutique.

Conflit d'intérêts: le présent article est un résumé en français de l'article en libre accès «Senkus E, Cardoso MJ, Kaidar-Person O, Lacko A, Meattini I, Poortmans P. De-escalation of axillary irradiation for early breast cancer - Has the time come? Cancer Treat Rev. 2021 Dec;101:102297.» Nous remercions expressément ces auteurs de nous avoir permis de publier cette version en français. Philip Poortmans est conseiller médical auprès de Sordina IORT Technologies S.p.A.

Références

12. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. N Engl J Med 2015;373(4):307-16.
13. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21(12):1602-10.
14. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86(5):860-6.
15. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2016;34(4):314-20.
16. EBCTG, McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. Lancet 2014;383(9935):2127-35.
17. Dodwell D, Taylor C, McGale P, et al. Abstract GS4-02: regional lymph node irradiation in early stage breast cancer: An EBCTCG meta-analysis of 13,000 women in 14 trials. Cancer Research 2019;79(4 Supplement):GS4-02-GS4-.
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365(9472):1687-717.
19. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353(16):1673-84.
20. Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. J Clin Oncol 2014;32(32):3600-6.
21. Borm KJ, Oechsner M, Dusberg M, et al. Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer - Dose evaluation according to the Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design. Radiother Oncol 2020;142:195-201.
22. Rabinovitch R, Ballonoff A, Newman F, Finlayson C. Evaluation of breast sentinel lymph node coverage by standard radiation therapy fields. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(5):1468-71.
23. van Roozendaal LM, Schipper RJ, Smit LH, et al. Three-dimensional breast radiotherapy and the elective radiation dose at the sentinel lymph node site in breast cancer. Ann Surg Oncol 2015;22(12):3824-30.
24. Witucki G, Degregorio N, Rempen A, et al. Evaluation of sentinel lymph node dose distribution in 3D conformal radiotherapy techniques in 67 pN0 breast cancer patients. Int J Breast Cancer 2015;2015:539842.
25. Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, et al. Axillary dissection and nodal irradiation can be avoided for most node-positive Z0011-eligible breast cancers: a prospective validation study of 793 patients. Ann Surg 2017;266(3):457-62.
26. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. Ann Surg Oncol 2012;19(10):3177-84.
27. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. Ann Surg 2009;250(4):558-66.
28. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg 2006;93(5):539-46.
29. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. J Clin Oncol 2015;33(3):258-64.
30. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). Ann Surg 2015;261(3):547-52.
31. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. Breast Cancer Res Treat 2019;173(2):343-52.
32. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol 2013;14(7):609-18.
33. Zetterlund LH, Frisell J, Zouzos A, et al. Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2017;163(1):103-10.
34. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, et al. Abstract PD4-05: Axillary recurrence is a rare event in node-positive patients. treated with sentinel node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy: Results of a prospective study. Cancer Research 2021;81(4 Supplement):PD4-05-PD4-.
35. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, et al. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. Eur J Surg Oncol 2021;47(4):804-12.
36. Haffty BG, McCall LM, Ballman KV, Buchholz TA, Hunt KK, Boughey JC. Impact of radiation on locoregional control in women with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and axillary lymph node dissection: results from ACOSOG Z1071 clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;105(1):174-82.
37. Gillon P, Touati N, Breton-Callu C, Slaets L, Cameron D, Bonnefoi H. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: An analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study. Eur J Cancer 2017;79:226-34.
38. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, et al. Locoregional control according to breast cancer subtype and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol 2016;23(3):749-56.
39. Jwa E, Shin KH, Kim JY, et al. Locoregional recurrence by tumor biology in breast cancer patients after preoperative chemotherapy and breast conservation treatment. Cancer Res Treat 2016;48(4):1363-72.
40. Yang TJ, Morrow M, Modi S, et al. The effect of molecular subtype and residual disease on locoregional recurrence in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. Ann Surg Oncol 2015;22 Suppl 3:S495-501.
41. Barron AU, Hoskin TL, Day CN, Hwang ES, Kuerer HM, Boughey JC. Association of low nodal positivity rate among patients with ERBB2-positive or triple-negative breast cancer and breast pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. JAMA Surg 2018;153(12):1120-6.
42. Torralba EG, Morena Pdl, Gomez MG, et al. High-risk of recurrence for nodal micrometastasis with breast pathologic complete response (ypT0/Tis ypN1mi) after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):e12524-e.
43. Almahariq MF, Levitin R, Quinn TJ, et al. Omission of axillary lymph node dissection is associated with inferior survival in breast cancer patients with residual N1 nodal disease following neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg Oncol 2021;28(2):930-40.
44. Kharouta M, Damico N, Harris EE, Lyons JA. Impact of axillary lymph node dissection (ALND) on survival in patients with ypN1 breast cancer that receive regional nodal irradiation (RNI): A national cancer database (NCDB) analysis. J Clin Oncol 2020;38(15_suppl):572-.
45. van der Noordaa MEM, van Duijnhoven FH, Straver ME, et al. Major reduction in axillary lymph node dissections after neoadjuvant systemic therapy for node-positive breast cancer by combining PET/CT and the MARI procedure. Ann Surg Oncol 2018;25(6):1512-20.
46. Burstein HJ, Curigliano G, Thurlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. Ann Oncol 2021;32(10):1216-35.
47. Gandhi A, Coles C, Makris A, et al. Axillary surgery following neoadjuvant chemotherapy - Multidisciplinary guidance from the Association of Breast Surgery, Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists, UK Breast Cancer Group, National Coordinating Committee for Breast Pathology and British Society of Breast Radiology. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2019;31(9):664-8.
48. Dubsky P, Pinker K, Cardoso F, et al. Breast conservation and axillary management after primary systemic therapy in patients with early-stage breast cancer: the Lucerne toolbox. Lancet Oncol 2021;22(1):e18-e28.
49. Montero Á, Ciérvide R, Poortmans P. When can we avoid postmastectomy radiation following primary systemic therapy? Curr Oncol Rep 2019;21(11):95.
50. Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. Ann Oncol.2016;27(5):818-27.
51. Liu J, Mao K, Jiang S, et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. Oncotarget 2016;7(17):24848-59.
52. Fayanju OM, Ren Y, Suneja G, et al. Nodal response to neoadjuvant chemotherapy predicts receipt of radiation therapy after breast cancer diagnosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;106(2):377-89.
53. Kantor O, Pesce C, Singh P, et al. Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy. J Surg Oncol 2017;115(6):668-76.
54. Noh JM, Park W, Suh CO, et al. Is elective nodal irradiation beneficial in patients with pathologically negative lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy and breast-conserving surgery for clinical stage II–III breast cancer? A multicentre retrospective study (KROG 12-05). Br J Cancer 2014;110(6):1420-6.
55. Daveau C, Stevens D, Brain E, et al. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78(2):337-42.
56. Cho WK, Park W, Choi DH, et al. Role of elective nodal irradiation in patients with ypN0 after neoadjuvant chemotherapy followed by breast-conserving surgery (KROG 16-16). Clin Breast Cancer 2019;19(1):78-86.
57. Marino L, Lancellotta V, Franco P, et al. Loco-regional adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with positive axillary lymph-nodes at diagnosis (CN2) undergoing preoperative chemotherapy and with complete pathological lymph-nodes response. Development of GRADE (Grades of recommendation, assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of radiation therapy and Clinical Oncology (AIRO). Breast 2021;55:119-27.
58. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann Oncol 2019;30(10):1541-57.
59. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384(9938):164-72.
60. Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. Ann Surg Oncol. 2016;23(11):3467-74.
61. Pariser AC, Sedghi T, Soulos PR, Killelea B, Gross CP, Mougalian SS. Utilization, duration, and outcomes of neoadjuvant endocrine therapy in the United States. Breast Cancer Res Treat 2019;178(2):419-26.
62. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2016;2(11):1477-86.
63. Kantor O, Wong S, Weiss A, Metzger O, Mittendorf EA, King TA. Prognostic significance of residual nodal disease after neoadjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer. NPJ Breast Cancer 2020;6:35.
64. Kantor O, Wakeman M, Weiss A, et al. Axillary management after neoadjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive breast cancer. Ann Surg Oncol 2021;28(3):1358-67.
65. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet Oncol 2018;19(1):27-39.
66. Tinterri C, Marrazzo E, Anghelone C, et al. Abstract PD4-01: Preservation of axillary lymph nodes compared to complete dissection in T1-T2 breast cancer patients presenting 1-2 metastatic sentinel lymph nodes : A multicenter randomized clinical trial. Sinodar One. Cancer Research 2021;81(4 Supplement):PD4-01-PD4-.
67. Rutgers EJT, Donker M, Poncet C, et al. Abstract GS4-01: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients: 10 year follow up results of the EORTC AMAROS trial (EORTC 10981/22023). General Session Abstracts. 2019.
68. Krug D, Lederer B, Seither F, et al. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a pooled retrospective analysis of three prospective randomized trials. Ann Surg Oncol 2019;26(12):3892-901.
69. Rong QL, Wang SL, Tang Y, et al. [The role of postmastectomy radiotherapy in clinical T1-3N1M0 breast cancer patients with pathological negative lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2017;39(6):445-52.
70. Shim SJ, Park W, Huh SJ, et al. The role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in clinical stage II-III breast cancer patients with pN0: a multicenter, retrospective study (KROG 12-05). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88(1):65-72.
71. Le Scodan R, Selz J, Stevens D, et al. Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(1):e1-7.
72. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;68(4):1004-9.
73. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. Radiother Oncol 2015;114(1):3-10.

OVAFYT ®

Fertilité et grossesse, SOPK

Contribue à une fertilité et une reproduction normales[1]
Croissance des tissus maternels durant la grossesse[2]

Complément alimentaire : MYO-INOSITOL, FOLATES[2] et ZINC[1]

Formule exclusive avec méthylfolate

Comprimés pour un confort d'utilisation optimal

2 comprimés/jour CNK-4251-435 NUT/AS 1056/12

SENSOFYT Woman ®

Désir en berne

Soutient la **vitalité physique et mentale**[1]
Contribue à un **bon moral** et à **l'équilibre émotionnel**[2]

Complément alimentaire à base de DAMIANA, MACA[1] et SAFRAN[2]

2 comprimés/jour CNK 4111-787 PL 1056/9

FEMIFYT ®

Confort (pré)menstruel

Complexe breveté **d'ALCHEMILLE, TRYPTOPHANE, CURCUMINE, MAGNESIUM et POLYPHENOLS** (*Pinus Pinaster*).

1 à 2 gélules/jour CNK 3948-122 PL/NUT 1056/8

NOUVEAU - Formule améliorée

CRANFYT Plus ®

Troubles urinaires fréquents

D-MANNOSE - CANNEBERGE (36mg PAC) et extrait de PISSENLIT

Actifs naturels hautement concentrés, sans effets indésirables.
Accompagne le traitement médical. Soutient le terrain physiologique pour limiter les récidives.

1 à 2 gélules/jour CNK 4324-380 PL/AS 1056/7

FARMAFYT
NATURALLY

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

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

MADE IN BELGIUM

100% MADE IN **BELGIUM**
ACTIFS NATURELS

Information aux professionnels de santé :
Cecile@farmafyt.be (Wallonie-Bruxelles)

www.farmafyt.com

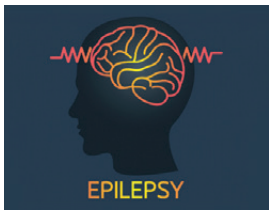
***Exclusivement en pharmacie et para-pharmacie**. Un complément alimentaire ne se substitue pas à un régime alimentaire varié et équilibré ni à un mode de vie sain. Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.*

BrainTop
MEDICAL E-LEARNING

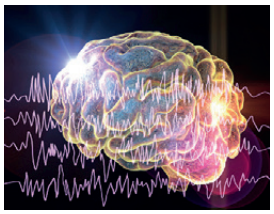
Votre **plateforme e-learning** de référence

Rejoignez **BrainTop**,

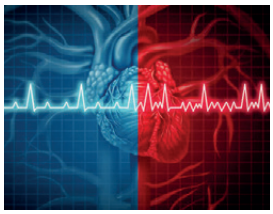
votre **plateforme e-learning** de référence,
et découvrez notre
catalogue remis à jour chaque mois.



NEUROLOGY
Belgian Epilepsy Recommendation
1 POINT



NEUROLOGY
AES Highlights
1.5 POINT

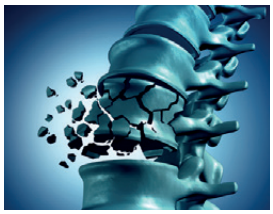


CARDIOLOGY
Le nouveau guide 2021 de l'EHRA pour l'utilisation pratique des NACOs dans la fibrillation auriculaire
1 POINT

NEUROLOGY
Childhood Epilepsy Symposium
2 POINTS

HEALTHCARE
Évaluations économiques de la santé appliquées à l'oncologie
1 POINT

NEUROLOGY
Practical immunology of MS: tailoring our treatments and anticipating their impacts
2 POINTS



RHEUMATOLOGY & ORTHOPEDY
Ostéoporose, quels sont les profils à risque?
2 POINTS

GASTRO-ENTEROLOGY
Expanding treatment options in ulcerative colitis
1 POINT

ONCOLOGY
Ostéonécrose de la mâchoire liée au médicament (MRONJ) dans le cadre oncologique
2 POINTS

HEMATOLOGY
How to manage adult ITP in 2021 in Belgium?
1 POINT

INFECTIOLOGY
Vaccination influenza et pneumocoque
1 POINT

braintop.be

Pregnancy of unknown location: application rétrospective du modèle M6

Marie Patris, Catherine Van Pachterbeke, Dominique Badr, Céline Quenon
CHU Brugmann, Bruxelles

Introduction: la grossesse de localisation indéterminée (PUL, *pregnancy of unknown location*) est une situation associant un test de grossesse positif et l'absence de preuve échographique d'une grossesse intra-utérine (IUP, *intrauterine pregnancy*) ou d'une grossesse extra-utérine (EP, ectopic pregnancy), lors de l'évaluation initiale de la patiente. L'enjeu, lors de la découverte d'une PUL, est de diagnostiquer le plus rapidement possible l'EP. Le modèle M6 parait être une alternative plus adéquate pour la prise en charge des PUL.

Matériel: étapes de la réalisation de l'étude: collecte des données cliniques, application du modèle M6 sur la population sélectionnée, comparaison de l'issue prédite par le modèle M6 à l'issue observée.

Résultats: 213 patientes remplissaient tous les critères d'inclusion. Nous observons au sein de notre population 109 failed PUL (51%), 23 EP (11%) et 81 IUP (38%). Concernant les 23 EP, toutes sont classées à «haut risque en faveur d'une EP» par le modèle M6 en 1 et 2 étapes. Les modèles en 1 étape ou 2 étapes permettent d'éviter un suivi rapproché à environ 38% des patientes.

Conclusion: le protocole M6 est une aide pour le clinicien afin de déterminer de manière individuelle le type de suivi nécessaire pour chaque patiente, il permet également d'interpréter objectivement les tests biologiques réalisés. Le modèle M6 appliqué à notre population est un bon outil de dépistage d'EP et il pourrait être utilisé dans notre pratique quotidienne.

INTRODUCTION

La grossesse de localisation indéterminée (PUL, *pregnancy of unknown location*) est une situation associant un test de grossesse positif et l'absence de preuve échographique d'une grossesse intra-utérine (IUP, *intrauterine pregnancy*) ou d'une grossesse extra-utérine (EP, *ectopic pregnancy*), lors de l'évaluation initiale de la patiente. Elle peut être subdivisée en 4 sous-catégories (1, 2):

1) *true* PUL: endomètre tri-linéaire;
2) PUL *likely ectopic pregnancy*: masse annexielle probable;
3) PUL *likely intrauterine pregnancy*: probable sac gestationnel intra-utérin, mais absence de vésicule vitelline ou pôle fœtal;
4) PUL *likely miscarriage*: probables débris de conception visualisés dans la cavité utérine.

L'incidence varie selon les articles publiés; elle peut parfois atteindre plus de 30% (3).

La PUL, diagnostic temporaire, évolue en plusieurs diagnostics définitifs possibles; un suivi est donc requis (2):

- *intrauterine pregnancy* (IUP): présence d'un sac gestationnel et d'une vésicule vitelline, avec ou sans embryon (avec ou sans activité cardiaque) dans la cavité utérine;
- *failed* PUL (FPUL): test de grossesse négatif, 2 semaines après le suivi initial de la patiente;
- *ectopic pregnancy* (EP): présence d'une masse extra-utérine visualisée à l'échographie ou confirmée par histologie après une chirurgie;
- *persistent* PUL (PPUL): association de 3 mesures d'hCG en série variant de moins de 15% et d'une «PUL» à l'échographie.

L'enjeu, lors de la découverte d'une PUL, est de diagnostiquer le plus rapidement possible l'EP, permettant un traitement optimal de celle-ci afin de minimiser le risque de complications.

La plupart des PUL évoluent soit en IUP (17 à 41%), soit en FPUL (47 à 70%); le taux d'EP est faible: environ 8 à 16% (2).

Plusieurs protocoles de prise en charge des PUL existent (3, 4).

L'EPU (*early pregnancy unit*) au sein du service de gynécologie-obstétrique, créé selon la prise en charge et les recommandations anglo-saxonnes, prend en charge les patientes présentant une PUL par un suivi biologique des taux d'hCG et un suivi échographique, toutes les 48h, jusqu'à poser un diagnostic définitif. Il s'applique chez une patiente hémodynamiquement stable pour laquelle un suivi ambulatoire est possible. Après revue récente de la littérature (3, 4), ce protocole ne semble pas être le plus approprié sur la base de plusieurs aspects: la durée (consultations répétées) et le coût du suivi.

Le modèle M6, décrit en 2016, validé et publié en 2019, semble être une alternative

Figure 1:
Application smartphone M6 et exemple d'utilisation.

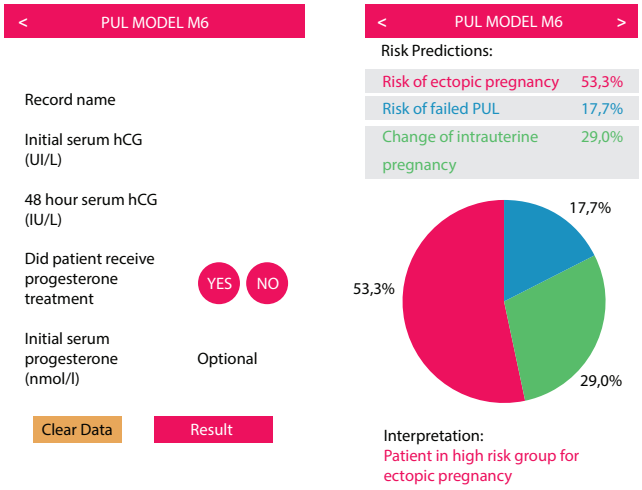
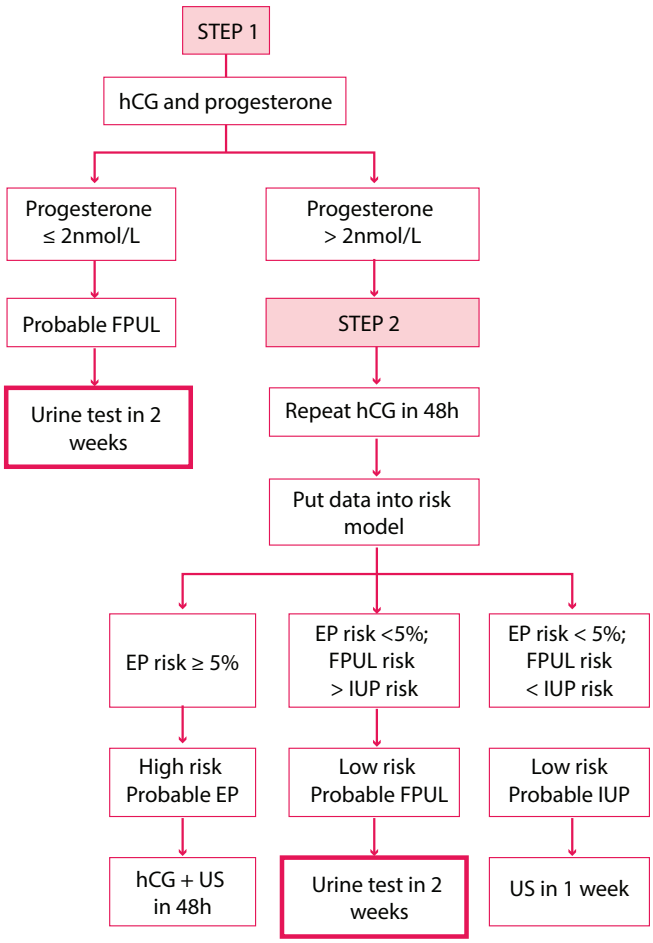


Figure 2:
Modèles M6 en 1 et 2 étapes.



plus adéquate pour la prise en charge des PUL. Ce dernier, développé par Bobdiwala et son équipe, a pour but de classer les patientes en catégories de risque d'EP, après 2 passages en consultation à 48h d'intervalle. C'est un algorithme mathématique qui utilise la mesure du taux d'hCG initial et à 48h, le ratio hCG et le taux de progestérone initial. Selon la catégorie de risque d'EP, la prise en charge de la PUL varie. Il existe une application smartphone qui permet d'utiliser facilement cet algorithme (**Figure 1**).

Selon le protocole en 1 étape, quel que soit le taux initial de progestérone, un suivi est effectué à 48h de la visite initiale (biologie et échographie). Avec ces données, le modèle M6 classe la patiente dans l'une des 3 catégories de risque possible avec une prise en charge personnalisée (**Figure 2**) (5, 6).

Il existe également un protocole en 2 étapes. Lors de la visite initiale, si le dosage de la progestérone est inférieur ou égal à 2nmol/l, l'issue la plus probable de la grossesse sera une FPUL. La patiente ne doit pas être suivie à 48h et bénéficiera d'un test de grossesse à 2 semaines de la visite initiale. Par contre, lors de la visite initiale, si le dosage de la progestérone est supérieur à 2nmol/l, il est nécessaire de réaliser un suivi échographique et de l'hCG à 48h. Le modèle classe ensuite la patiente en catégories de risque comme décrit précédemment.

L'utilisation de ce modèle devrait permettre d'alléger le suivi pour plusieurs catégories de patientes, ainsi que de gagner du temps et de l'argent en évitant aux patientes des examens moins utiles.

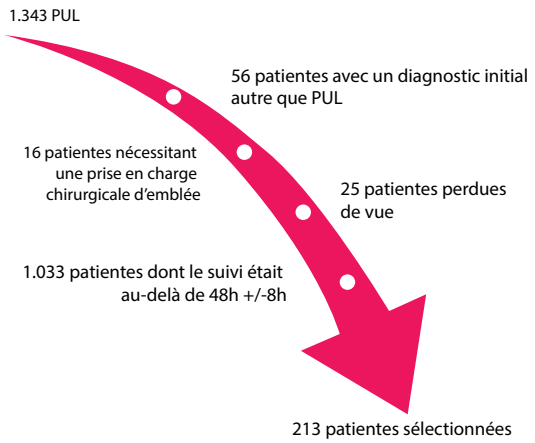
Avant d'utiliser prospectivement ce modèle dans notre service, nous souhaitons, dans un premier temps, le valider rétrospectivement sur la population ayant fréquenté notre service EPU.

MÉTHODE

L'analyse s'est étendue de janvier 2014 à septembre 2019. Elle a été réalisée avec l'accord du comité d'éthique de l'hôpital.

Les critères d'inclusion étaient les suivants:

Figure 3:
Sélection des patientes.



- toute patiente avec un diagnostic initial de PUL, posé aux urgences ou dans le service d'EPU entre janvier 2014 et septembre 2019;
- et ayant bénéficié d'un suivi ambulatoire;
- et ayant eu un dosage initial de progestérone, d'hCG et un suivi du taux d'hCG à 48h (+/- 8h).

Les critères d'exclusion étaient les suivants:
- toute patiente répondant pas aux critères d'une PUL;
- toute patiente nécessitant une prise en charge chirurgicale d'emblée;
- toute patiente ayant reçu le diagnostic final de grossesse molaire.

Nous utilisons les définitions employées par Bobdiwala et son équipe dans l'article permettant la validation du modèle M6 pour la classification diagnostique définitive des issues observées (5).

RÉSULTATS

Nous comptons 1.343 PUL durant la période étudiée (données récoltées via le programme Astraia, de janvier 2014 à septembre 2019). 1.130 patientes ont été exclues (**Figure 3**):
- 56 patientes avec un diagnostic initial autre que PUL (4%);
- 16 patientes nécessitant une prise en charge chirurgicale d'emblée (1%);
- 25 patientes perdues de vue (2%);
- 1.033 patientes dont le suivi était au-delà de 48h +/- 8h (77%).

213 patientes remplissaient tous les critères d'inclusion et ont été reprises pour une analyse statistique finale. Aucune de ces patientes n'a été supplémentée en progestérone au début de la grossesse.

Nous observons au sein de notre population 109 FPUL (51%), 23 EP (11%) et 81 IUP (38%). La moyenne d'âge des patientes est de 32 ans. Le taux moyen de progestérone est de 10,4µg/l (33,2nnmol/l). Le taux moyen d'hCG initial est de 1.484UI/l et le taux moyen d'hCG à 48h est de 1.520UI/l (**Tableau 1**).

Concernant l'évaluation quantitative de la douleur et des métrorragies pour chaque patiente, les données étaient majoritairement manquantes dès la première visite. Selon l'application du modèle M6 en 1 étape, parmi les 213 patientes (**Figure 4**), 130 patientes sont à «haut risque en faveur d'une EP».

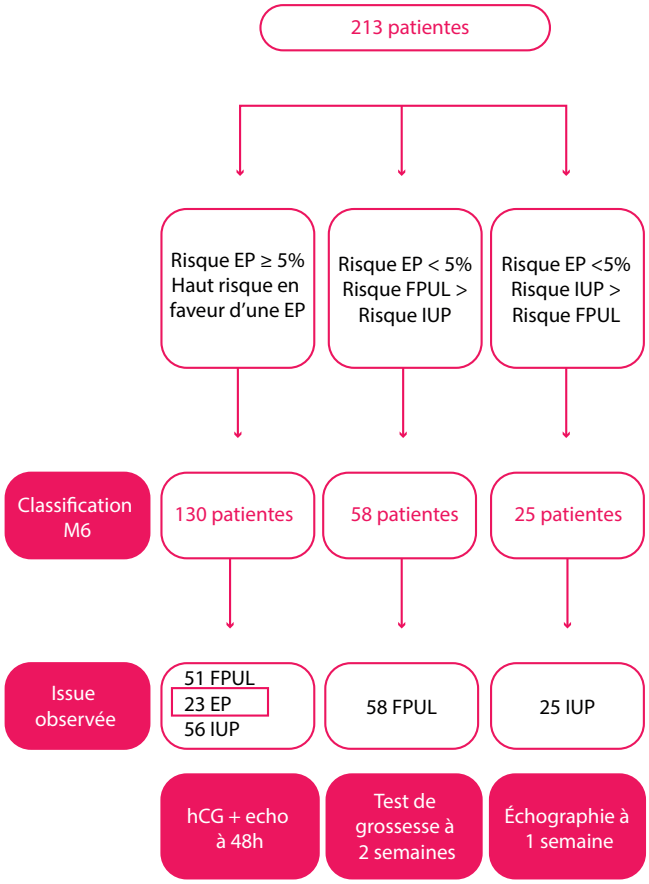
Nous observons comme diagnostic définitif: 51 FPUL, 23 EP et 56 IUP. 25 grossesses sont classées à « bas risque en faveur d'une IUP » et toutes évoluent en IUP. 58 grossesses sont classées à «faible risque en faveur d'une FPUL» et toutes évoluent en FPUL.

Selon l'application du modèle M6 en 2 étapes, parmi les 213 patientes (**Figure 5**):
- 9 avaient un taux initial de progestérone inférieur ou égal à 2nnmol/l et ont été classées à bas risque lors de la première étape du modèle M6. Nous avons observé 9 IUP;
- 204 présentaient un taux initial de

Tableau 1:
Statistique descriptive.

Caractéristiques (213 patientes)	Moyenne/N
Âge	32 ans
Taux de progesterone initial	10,4µg/l (33,2nmol)
Taux d'hCG initial	1.484UI/l
Taux d'hCG à 48h	1.520UI/I
Antécédent d'EP	2,3% (n = 5)
Motif de consultation	
- Douleurs	- 13,1% (n = 28)
- Métrorragies	- 25,3% (n = 54)
- Douleurs et métrorragies	- 33,8% (n = 72)
- Réassurance	- 1,4% (n = 3)
- Date des dernières règles incertaine	- 3,7% (n = 8)
- Antécédent de grossesse ectopique	- 2,3% (n = 5)
- Antécédent de fausse couche	- 2,3% (n = 5)
- Autres	- 17,8% (n = 38)
Type de PUL lors de la visite initiale	
- *True PUL*	- 56,3% (n = 120)
- *Probable miscarriage*	- 15,5% (n = 33)
- *Probable intra-uterine*	- 22,5% (n = 48)
- *Probable ectopic*	- 5,6% (n = 12)

Figure 4:
Modèle M6 en 1 étape.



progestérone supérieur à 2nmol/l et ont été évaluées par la deuxième étape du modèle M6:

- suivant la deuxième étape, 127 patientes étaient à «haut risque en faveur d'une EP»; nous avons observé 48 FPUL, 23 EP et 56 IUP;
- 52 patientes étaient à «bas risque en faveur d'une FPUL» et nous avons observé 52 FPUL;
- 25 patientes ont été classées à «bas risque en faveur d'une IUP» et nous avons observé 25 IUP.

Concernant les 23 EP:

- toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement médicamenteux et aucune complication n'a été relevée jusqu'à résolution de l'épisode;
- aucune n'a été classée à bas risque par le modèle M6 en 2 étapes lors de la première étape;
- toutes ont été classées à «haut risque en faveur d'une EP» par le modèle M6 en 1 et 2 étapes.

DISCUSSION

Dans l'objectif d'une gestion plus cohérente des PUL, pour la patiente et pour le personnel soignant, nous souhaitions en améliorer la prise en charge non standardisée. Après revue récente de la littérature, le modèle M6 est décrit comme l'alternative la plus adéquate pour la prise en charge des PUL (3, 4). Suite à l'application rétrospective observationnelle du modèle M6 au sein de notre population de PUL, ce système de classification semble effectivement intéressant.

> CONSTATATIONS PRINCIPALES

Sur 1.343 patientes répertoriées de janvier 2014 à septembre 2019 comme présentant une PUL, 213 ont pu être incluses pour une analyse statistique. Après revue de chaque dossier, 84% des patientes ne répondaient pas à tous les critères d'inclusion.

Suite à une erreur dans l'utilisation de la définition de PUL, 56 patientes ont été classées à tort comme présentant initialement une PUL. 25 patientes ont été perdues de vue après un diagnostic initial de PUL, dans la majorité des cas suite à un retour dans le pays de résidence ou un suivi chez un gynécologue privé. De plus, un grand nombre de patientes n'ont pas été suivies dans le délai conseillé.

Nous pouvons expliquer ces déviations du protocole de suivi des PUL au sein de notre service par plusieurs éléments:

- des médecins d'expériences variées réfèrent les patientes à l'EPU, et tous n'ont pas le même degré d'expertise pour réaliser l'échographie et prendre en charge les débuts de grossesse (assistant en formation, gynécologue confirmé);
- concernant le diagnostic de PUL, tous les médecins réalisant l'échographie n'utilisent pas la nomenclature standardisée pour la classification de celle-ci. Un exposé de rappel concernant les définitions et la prise en charge des PUL pourrait être présenté auprès de notre équipe;
- les échographes utilisés n'ont pas tous la même performance (qualité différente des échographes aux urgences ou à l'EPU);
- un pourcentage important (77%) de patientes a été exclu car le suivi n'a pas été réalisé dans le délai recommandé de 48h +/-8h. Ces patientes n'étaient probablement pas particulièrement inquiétantes, avec un risque *a priori* d'EP faible; le suivi a été espacé intuitivement afin d'éviter les examens répétés chez ces patientes. L'échantillon sélectionné pour notre analyse statistique n'est dès lors pas représentatif de toute notre population, avec une concentration des grossesses ectopiques;
- il existe souvent une grande barrière linguistique au sein de notre population; il n'est pas toujours évident pour les patientes de comprendre exactement l'importance du diagnostic posé et du suivi

à réaliser. L'utilisation d'explications iconographiques et d'un fascicule explicatif permettrait aux patientes de mieux comprendre la situation.

> **MODÈLE M6 EN 1 ÉTAPE**

Quel que soit le taux initial de progestérone, le modèle M6 en 1 étape a été appliqué à chacune des 213 patientes. Appliqué à notre population, ce modèle permet à 39% des patientes (n = 83), classées à faible risque d'EP en faveur d'une FPUL/IUP, d'éviter un suivi rapproché. En effet, selon la catégorie de risque, un test de grossesse ou une échographie est à réaliser à distance de l'épisode initial.

Concernant les 23 EP observées dans notre population, toutes ont été classées dans la catégorie de risque adéquate, c'est-à-dire «à haut risque d'EP». Notons que 82% (107/130) des patientes classées «à haut risque en faveur d'une EP» ont été inquiétées à tort durant minimum 48h puisque l'issue observée est une IUP ou une FPUL.

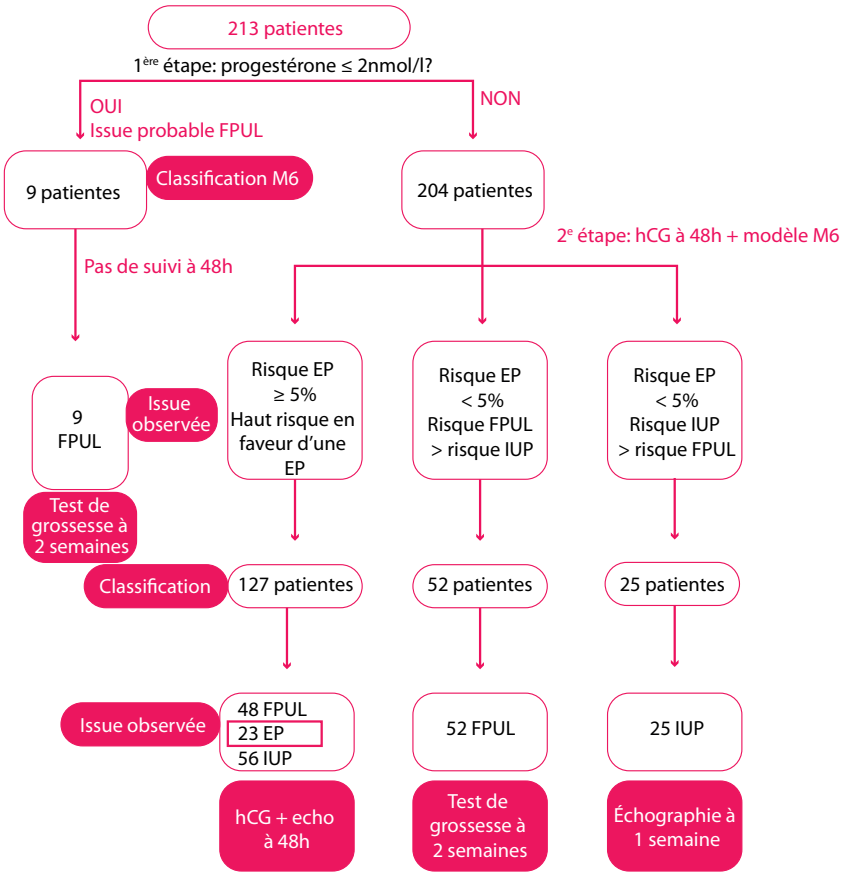
> **MODÈLE M6 EN 2 ÉTAPES**

La première étape du modèle permet aux patientes ayant un taux initial de progestérone inférieur ou égal à 2nmol/l d'éviter un suivi rapproché et de réaliser un test de grossesse 2 semaines après le suivi initial puisque l'issue la plus probable est une FPUL. Cela concerne 4% des patientes (n = 9) au sein de notre population ayant toutes évolué en FPUL.

Concernant les patientes ayant un taux initial de progestérone supérieur à 2nmol/l, un suivi à 48h est nécessaire comme décrit précédemment pour le modèle M6 en 1 étape. Ce modèle permet à 38% (n = 77) des patientes de bénéficier d'un suivi différé à 1 ou 2 semaines de la visite initiale selon la catégorie de risque.

De nouveau, un pourcentage non négligeable de patientes classées «à haut risque d'EP» par la seconde étape du modèle ont été inquiétées à tort durant minimum 48h puisqu'elles ont évolué en IUP ou FPUL. Toutes les patientes ayant comme diagnostic définitif une EP ont été classées dans la bonne catégorie de risque. Aucune de ces patientes n'a été classée à bas risque, que ce soit lors de la première ou de la seconde étape.

Figure 5:
Modèle M6 en 2 étapes.



> **LIMITES**

Plusieurs limites sont à souligner:

- les échographies ont été réalisées par des médecins et assistants d'expérience variée (tout comme dans le protocole de validation du modèle M6);
- pour la majorité des patientes, la visite initiale a été effectuée aux urgences, où la prise en charge n'est pas standardisée (définition, qualité de l'échographe, déviation de notre protocole);
- il y avait une barrière linguistique chez la majorité des patientes;
- l'échantillon sélectionné n'est probablement pas représentatif de notre population avec une concentration des grossesses ectopiques.

CONCLUSION

Ce protocole est une aide pour le clinicien afin de déterminer de manière individuelle le type de suivi nécessaire pour chaque patiente; il permet également d'interpréter objectivement les tests biologiques réalisés.

Le modèle M6 appliqué à notre population est un bon outil de dépistage d'EP et il pourrait être utilisé dans notre pratique quotidienne. Une étude prospective, sur une population plus grande et non sélectionnée, permettrait d'en renforcer la validité.

Références

1. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. Fertil Steril 2011;95(3):857-66.
2. Bobdiwala S, Al-Memar M, Farren J, Bourne T. Factors to consider in pregnancy of unknown location. Womens Health (Lond) 2017;13(2):27-33.
3. Bobdiwala S, Saso S, Verbakel JY, et al.Diagnostic protocols for the management of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2019;126(2):190-8.
4. Guha S, Ayim F, Ludlow J, et al. Triaging pregnancies of unknown location: the performance of protocols based on single serum progesterone or repeated serum hCG levels. Hum Reprod 2014;29:938-45.
5. Bobdiwala S, Christodoulou E, Farren J, et al. Triaging women with a pregnancy of unknown location using a two-step triage protocol including the M6 model: a clinical implementation study. Ultrasound Obstet Gynecol 2019.
6. Van Calster B, Bobdiwala S, Guha S, et al. Managing pregnancy of unknown location based on initial serum progesterone and serial serum hCG levels: development and validation of a two-step triage protocol. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;48(5):642-9.
7. Beguin C, Brichant G, De Landsheere L. Use of methotrexate in the treatment of ectopic pregnancies: a retrospective monocentric study. Facts Views Vis Obgyn 2019;11(4):329-35.

CONTRACEPTION ORALE

NOMAC-E2 (Zoely®, Theramex), au moins aussi rassurant que les contraceptifs contenant du lévonorgestrel

PRO-E2, une étude d'innocuité en monde réel réalisée auprès de plus de 101.000 femmes dans 12 pays, a confirmé que le risque de thrombo-embolie veineuse est au moins aussi bas avec NOMAC-E2 qu'avec des contraceptifs oraux combinés contenant du lévonorgestrel (COC-LNG). L'étude a également démontré un risque inférieur statistiquement pertinent de grossesse non planifiée comparé aux COC-LNG généralement prescrits. Le point sur le bénéfice thrombo-embolique avec le Pr Cédric Hermans, hématologue à l'UCL, qui confesse un intérêt particulier pour les troubles de la coagulation.

L'EMA a exigé des études complémentaires pour évaluer la sécurité des contraceptifs oraux. Que peut-on en penser?

Pr Hermans: «Parmi les troubles de la coagulation, les thrombo-embolies veineuses, qui englobent les "phlébites" des petites veines et des gros troncs, avec un risque majeur d'embolie pulmonaire, sont des pathologies fréquentes. Outre le risque fatal lié à l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse peut compromettre à long terme l'état veineux. Parmi les facteurs de risque thrombo-embolique, les traitements hormonaux, notamment les contraceptifs oraux, constituent un facteur de risque majeur (30-40% des cas) chez la femme jeune. La prise d'un contraceptif oral n'est donc pas un acte anodin, et les contraceptifs oraux sont des médicaments. Il faut dès lors informer la patiente du risque encouru, même s'il reste rare à l'échelle d'une population, et l'éduquer à reconnaître les symptômes, en particulier en cas de jambe gonflée, douloureuse, d'essoufflement, de douleur thoracique ou de malaise général, surtout si le début de la prise de contraceptif oral est récent.»

Ce qui signifie que l'on peut relâcher la vigilance avec les années?

Pr Hermans: «Absolument pas, car avec les années s'ajoutent éventuellement d'autres facteurs de risque: immobilisation, voyage de longue durée… Le risque est aussi très élevé lorsque les femmes arrêtent et reprennent le contraceptif oral de manière itérative. Cette manière de pratiquer restimule la coagulation et relance lors de chaque reprise la cascade de la coagulation potentiellement thrombogène. En bref, évitons donc de multiplier les risques pour une maladie grave, qui reste heureusement rare, en informant convenablement et en dépistant les autres facteurs de risque que sont la présence d'antécédents, y compris familiaux du premier degré, d'événements thrombo-emboliques (surtout si cela s'est produit à un jeune âge, et dans un contexte hormonal), avant d'évaluer ce risque de manière individuelle. Dans ces cas, il est intéressant de disposer d'un bilan sanguin thrombophilique chez le membre de la famille avec des antécédentts de thrombose pour pouvoir identifier une éventuelle prédisposition génétique. Si c'est le cas, on pourra

GC451F

effectuer un dépistage ciblé avant la prescription d'un contraceptif. À côté de cela, on peut interroger la patiente à propos des autres facteurs de risque cardiovasculaires: cholestérol, hypertension, diabète, obésité, tabagisme (y compris le cannabis, qui est connu pour augmenter le risque thrombo-embolique)… À l'inverse, on sera rassuré lorsqu'il n'existe aucun événement (surtout dans le cadre d'une grossesse ou du post-partum) dans les antécédents personnels et familiaux de la patiente que l'on va placer sous contraceptif estroprogestatif. Dans tous les cas cependant, il faut garder en tête que la contraception orale reste un facteur de risque permanent de maladie thrombo-embolique veineuse, heureusement réversible.»

Tous les contraceptifs oraux sont-ils à mettre sur le même pied?

Pr Hermans: «Le mécanisme par lequel les contraceptifs oraux provoquent des événements thrombo-emboliques est assez complexe, car autant l'estrogène que le progestatif peuvent y contribuer. L'éthinylœstradiol, l'estrogène le plus fréquemment utilisé jusque récemment, a ainsi clairement un impact au niveau hépatique, où il dérégule la coagulation en stimulant la production de facteurs prothrombotiques et la réduction du taux de protéines protectrices anticoagulantes. Cet effet de l'éthinylœstradiol est par ailleurs dépendant de la dose, y compris lorsqu'il est administré via un patch ou un anneau vaginal. Le bypass ne change pas le risque des estrogènes, qui ont pour effet commun d'arriver au foie, où ils perturbent la coagulation en provoquant une situation évoquant une résistance acquise à la protéine C activée, proche de ce qui est présent chez les patientes présentant la mutation Leiden du facteur V.»

Mais il n'y a pas que les estrogènes?

Pr Hermans: «Effectivement, les progestatifs ont également un rôle, variable selon la génération (la 3e génération est réputée plus thrombogène que la 2e, ce qui signifie que l'on a intérêt à privilégier les pilules qui contiennent du lévonorgestrel). Ils modulent ainsi la thrombogénicité de l'estrogène. Il existe heureusement des alternatives en cas de risque, dont les pilules progestatives faiblement dosées (mais elles ont des effets androgéniques), les implants et les stérilets, qui ne sont pas dénués d'autres effets, notamment sur l'humeur. Mais ils ne sont pas thrombogènes.»

Peut-on pour autant faire mieux?

Pr Hermans: «Le contraceptif NOMAC-E2 a l'avantage de contenir un progestatif intéressant (nomégestrol acétate/2,5mg) qui a été associé à un estrogène naturel (17β-œstradiol/1,5mg), dont on pouvait supposer au départ qu'il aurait moins d'effets délétères sur la coagulation par rapport à l'éthinylœstradiol, ce qui devait encore être démontré dans une large étude épidémiologique. Celle-ci, qui concerne plus de 100.000 femmes, vient d'être publiée en deux volets, l'un sur l'efficacité contraceptive (1), qui me concerne peu ici, l'autre sur le risque thrombo-embolique (2). Dans cette étude demandée par l'EMA, la NOMAC-E2 a été comparée aux contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel avec un suivi de 2 ans au moins (plus de 144.000 années-femmes au total). Les résultats sont assez prometteurs, dans la mesure où elle a démontré sa non-infériorité par rapport aux pilules de seconde génération en termes de risque thrombo-embolique, en accord avec les études précédentes. Mieux, il semble y avoir un avantage numérique, mais non significatif, sur le plan statistique en faveur de la NOMAC-E2, probablement parce que l'étude n'était pas conçue dans ce but en ne comportant pas assez de patientes. Cela dit, les contraceptifs contenant du lévonorgestrel engendrent en moyenne 3 événements thrombo-emboliques/10.000 années-femmes, alors que l'on se situe aux environ de 2 événements/10.000 années-femmes avec la NOMAC-E2, soit 30% en moins. Il serait dans ce sens intéressant de pouvoir regrouper toutes les études menées avec la NOMAC-E2 de manière à avoir un échantillonnage suffisant pour se forger une idée plus précise du bénéfice, d'autant que la population incluse était assez hétérogène (on pense ici à la population russe, chez laquelle la pilule estroprogestative est prescrite tard dans la vie, avec exclusion de toutes les femmes ayant eu des problèmes thrombo-emboliques durant leur grossesse par exemple)…»

Et que concluez-vous de tout ceci?

Pr Hermans: «La NOMAC-E2, bien que ne résolvant pas totalement le problème, est une pilule extrêmement intéressante en termes de risque thrombo-embolique. Il sera difficile cependant de faire mieux car le risque thrombotique est clairement hormonodépendant, comme le démontrent les événements physiologiques de la vie d'une femme, pendant la grossesse et le post-partum par exemple. Le 17β-œstradiol est, aujourd'hui, l'estrogène qui se rapproche le plus de l'hormone naturelle. En bref, même si à l'échelle d'une population, il y a probablement un bénéfice à utiliser ce type de contraception, il faut rester vigilant au niveau individual. Mais on est sur la bonne voie.»

Cette interview reflète l'opinion d'un spécialiste en hématologie.

Références

1. Reed S, Koro C, DiBello J, et al. Unintended pregnancy in users of nomegestrol acetate and 17?-œstradiol (NOMAC-E2) compared with levonorgestrel-containing combined oral contraceptives: final results from the PRO-E2 study. Eur J Contracept Reprod Health Care 2021;26(6):447-53.
2. Reed S, Koro C, DiBello J, et al. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing nomegestrol acetate (2.5mg) and 17β-œstradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thrombo-embolism. Eur J Contracept Reprod Health Care 2021;26(6):439-46.

Zoely, caring for women

for 10 years.

	Prix public	>25 ans*	<25 ans
Zoely - 3x28 (24+4)	**€34,05**	**€25,05**	**€25,05**
Zoely - 6x28 (24+4)	**€57,90**	**€39,90**	**€39,90**
Zoely - 13x28 (24+4)	**€113,55**	**€74,55**	**€74,55**

*Quel que soit l'âge pour les femmes ayant droit à une "allocation augmentée"

Le risque de TEV et de TEA associé à Zoely® n'est pas plus élevé que celui associé à l'utilisation de COC-LNG.[1]

Le risque de grossesse non désirée était significativement plus faible pour Zoely® que pour le COC-LNG en situation réelle.[1]

Schéma monophasique 24/4 continu.[2]

1. Reed S et al. Eur J Contracept Reprod Health Care 2021. In press.
2. RCP Zoely

TEA : thromboembolie artérielle
TEV : thromboembolie veineuse
LNG : lévonorgestrel
COC : contraceptifs oraux combinés
Prix consultés sur CBIP - février 2022

zoely®

ZOELY_BE_PRNTAD_006002 / Février 2022

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**. Chaque comprimé actif blanc contient 2,5 mg de nomégestrol acétate et 1,5 mg d'estradiol (sous forme d'hémihydrate). Aucun comprimé placebo jaune ne contient de substance active. **Excipients à effet notoire**: Chaque comprimé actif blanc contient 57,7 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé placebo jaune contient 61,8 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE**. Comprimé pelliculé (comprimé). Le comprimé actif est blanc, rond et porte l'inscription «ne» sur les deux faces. Le comprimé placebo est jaune rond et porte l'inscription «p» sur les deux faces. **DONNÉES CLINIQUES**. Indications thérapeutiques. Contraception orale. La décision de prescrire Zoely 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 Zoely en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubrique Contre-Indications). **Posologie et mode d'administration**. Posologie. Les comprimés doivent être pris à hauteur de 1 comprimé par jour pendant 28 jours consécutifs. Chaque boîte comprend d'abord 24 comprimés actifs blancs, suivis de 4 comprimés placebo jaunes. Une nouvelle boîte doit être entamée immédiatement après que la boîte précédente a été terminée, sans faire de pause et qu'une hémorragie de privation soit présente ou pas. L'hémorragie de privation commence habituellement 2-3 jours après la prise du dernier comprimé blanc et peut ne pas être terminée avant que la boîte suivante soit entamée. ***Populations particulières***. ***Insuffisance rénale***. Bien qu'aucune donnée concernant les patientes en insuffisance rénale ne soit disponible, il est peu probable que cette affection ait une incidence sur l'élimination du nomégestrol acétate et de l'estradiol. ***Insuffisance hépatique***. Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Le métabolisme des hormones stéroïdiennes pouvant être altéré chez les patientes atteintes d'une maladie grave du foie, l'utilisation de Zoely n'est pas indiquée chez ces femmes tant que les valeurs des paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale (voir rubrique Contre-indications). ***Population pédiatrique***. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les adolescentes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'utilisation pertinente de Zoely chez les enfants et les adolescentes avant l'apparition des premières règles. **Mode d'administration**. Voie orale. **Comment prendre Zoely**. Les comprimés doivent être pris chaque jour au même moment de la journée, indifféremment au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec une boisson si nécessaire, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Des autocollants indiquant les 7 jours de la semaine sont fournis. La femme doit sélectionner l'autocollant commençant par le jour où elle débute la prise des comprimés et le coller sur la plaquette. **Comment commencer Zoely**. ***Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois)***. La plaquette doit être entamée le 1er jour du cycle menstruel (c.-à-d. le premier jour de ses règles). Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. ***Si un CHC (contraceptif oral combiné [COC], anneau vaginal ou dispositif transdermique contraceptif) était utilisé précédemment***. La femme doit commencer à prendre Zoely de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, et au plus tard le jour suivant la période normale sans comprimé ou avec comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique contraceptif était utilisé, la femme doit commencer à prendre Zoely de préférence le jour du retrait, et au plus tard le jour où un nouveau dispositif aurait dû être mis en place. ***Si une méthode uniquement progestative (micropilule, implant, injection) ou un dispositif intra-utérin (DIU) à libération hormonale était utilisé précédemment***. La femme peut arrêter la micropilule le jour de son choix et doit commencer à prendre Zoely le lendemain. L'implant ou le DIU peut être retiré n'importe quel jour et Zoely doit être commencé le jour du retrait. Si un contraceptif injectable était utilisé, Zoely doit être commencé le jour où l'injection suivante aurait dû être effectuée. Dans tous ces cas, il doit être conseillé à la femme d'utiliser en complément une méthode contraceptive mécanique jusqu'à ce qu'elle ait pris les comprimés actifs blancs pendant 7 jours sans interruption. ***Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre***. La femme peut commencer à prendre le traitement immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive supplémentaire n'est nécessaire. ***Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre***. Il doit être conseillé à la femme de commencer à prendre le traitement 21 à 28 jours après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, elles devront recourir en complément à une méthode contraceptive mécanique jusqu'à la fin des 7 premiers jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs. Cependant, si la patiente a déjà eu des rapports sexuels, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par COC ou la femme doit attendre le retour de ses règles. ***Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés***. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de **comprimés actifs blancs**: S'il s'est écoulé **moins de 24 heures** depuis l'oubli d'un comprimé actif, la protection contraceptive n'est pas altérée. La femme doit alors prendre le comprimé dès qu'elle s'en aperçoit et continuer le traitement à l'heure habituelle. S'il s'est écoulé 24 heures ou plus depuis l'oubli du comprimé actif, la protection contraceptive peut être altérée. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes: °7 jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. °Plus le nombre de comprimés actifs blancs oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches des 4 comprimés placebo jaunes, plus le risque de grossesse est important. ***Jour 1-7***. La femme doit prendre le dernier comprimé blanc oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. En outre, une méthode contraceptive mécanique telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait terminé 7 jours de prise ininterrompue des comprimés blancs. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. ***Jour 8-17***. La femme doit prendre le dernier comprimé blanc oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'1 comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire jusqu'à ce qu'elle ait terminé 7 jours de prise ininterrompue des comprimés blancs. ***Jour 18-24***. Le risque de réduction de la fiabilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo jaunes. Cependant, il est encore possible d'éviter la réduction 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 supplémentaire dès lors que la femme a correctement pris ses comprimés pendant les 7 jours précédant le comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit respecter la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive supplémentaire pendant les 7 jours suivants. 1. La femme doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'en aperçoit, même si cela implique de prendre deux comprimés simultanément. Elle poursuivra ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à épuisement des comprimés actifs. Les 4 comprimés placebo de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable que l'hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés actifs de la deuxième boîte mais des métrorragies ou «spottings» sont possibles pendant la prise des comprimés. 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés actifs de la plaquette en cours. Elle peut alors prendre directement les comprimés placebo de la dernière rangée pendant un maximum de 3 jours, de façon à ce que le nombre total de comprimés placebo pris et de comprimés actifs blancs oubliés ne dépasse pas 4, puis continuer avec la plaquette suivante. Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Remarque: si la femme n'est pas certaine du nombre de comprimés oubliés ou de leur couleur et de la recommandation à suivre, elle doit utiliser une méthode contraceptive mécanique jusqu'à ce qu'elle ait terminé 7 jours de prise ininterrompue des comprimés actifs blancs. **Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés placebo jaunes**: La protection contraceptive n'est pas altérée. Les comprimés jaunes situés sur la dernière (4ème) rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de jeter les comprimés oubliés afin d'éviter que la période sous placebo ne soit accidentellement prolongée. ***Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux***. En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par exemple: des vomissements ou une diarrhée), l'absorption des substances actives 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 blanc, c'est comme si le comprimé avait été oublié et un autre comprimé doit être pris dès que possible. Ce comprimé doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Le comprimé suivant sera alors pris au moment habituel. Si ce délai de 24 heures depuis la dernière prise de comprimé est atteint ou dépassé, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique Posologie et mode d'administration «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 le(s) comprimé(s) blanc(s) supplémentaires dans une autre boîte. ***Comment décaler ou retarder les règles***. Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de Zoely sans prendre les comprimés placebo jaunes de la plaquette en cours. Le prolongement peut être poursuivi aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs blancs de la nouvelle plaquette. La prise normale de Zoely est ensuite recommencée une fois que les comprimés placebo jaunes de la deuxième plaquette ont été pris. Pendant cette phase de prolongation, la femme peut connaître des métrorragies ou des «spottings». Pour décaler l'arrivée de ses règles à un autre jour de la semaine, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo jaunes, jusqu'à un maximum de 4 jours. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des «spottings» pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). **Contre-indications**. 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 Zoely, la prise du médicament doit être interrompue immédiatement: -Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV). °Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée 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 activée (PCa) (y compris mutation Leiden du facteur V), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S. °Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée. °Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque.-Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA). °Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine). °Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]). °Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti- cardiolipine, anticoagulant lupique). °Antécédents migraineux avec symptômes neurologiques focaux. °Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque grave tel que: diabète avec symptômes vasculaires; hypertension artérielle sévère; dyslipoprotéinémie sévère. -Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère. -Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, si le bilan hépatique n'est pas revenu à la normale. -Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). -Tumeurs malignes hormono-dépendantes (par exemple: des organes génitaux ou des seins) connues ou suspectées. -Existence ou antécédents de méningiomes -Saignements vaginaux d'étiologie inconnue. -Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Effets indésirables**. ***Résumé du profil de sécurité***. Six essais cliniques multicentriques d'une durée allant jusqu'à un an ont été utilisés pour évaluer la sécurité d'emploi de Zoely. Au total, 3 434 femmes, âgées de 18 à 50 ans, ont été recrutées et traitées sur un total de 33 828 cycles. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés dans ces essais cliniques ont été les suivants: acné (15,4 %) et hémorragies de privation irrégulières (9,8 %). Un risque accru de thrombo-embolie veineuse et artérielle, à l'origine d'effets indésirables graves, a été observé avec l'utilisation des CHC. ***Liste des effets indésirables***. Les effets indésirables possiblement liés à Zoely qui ont été signalés dans les essais cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance sont énumérés dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés selon la base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes et classés par fréquence selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) et rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Tableau: liste des effets indésirables. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Peu fréquent: augmentation de l'appétit, rétention hydrique; Rare: réduction de l'appétit. Affections psychiatriques: Fréquent: baisse de la libido, dépression/humeur dépressive, troubles de l'humeur; Rare: augmentation de la libido. Affections du système nerveux: Fréquent: céphalées, migraine; Rare: accident cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, troubles de l'attention. Affections oculaires: Rare: intolérance aux lentilles de contact/sécheresse oculaire. Affections vasculaires: Peu fréquent: bouffées de chaleur; Rare: thrombo-embolie veineuse. Affections gastro-intestinales: Fréquent: nausées; Peu fréquent: distension abdominale; Rare: sécheresse buccale. Affection hépatobiliaires: Rare: cholélithiase, cholécystite. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Très fréquent: acné; Peu fréquent: hyperhidrose, alopécie, prurit, sécheresse cutanée, séborrhée; Rare: chloasma, hypertrichose. Affections musculosquelettiques et systémiques: Peu fréquent: sensation de lourdeur. Affections des organes de reproduction et du sein: Très fréquent: hémorragies de privation anormales; Fréquent: métrorragie, ménorragie, douleur mammaire, douleur pelvienne; Peu fréquent: hypoménorrhée, gonflement des seins, galactorrhée, spasmes utérins, syndrome prémenstruel, tuméfaction mammaire, dyspareunie, sécheresse vulvo- vaginale; Rare: odeur vaginale, inconfort vulvovaginal. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Peu fréquent: irritabilité, œdème; Rare: faim. Investigations: Fréquent: prise de poids; Peu fréquent: élévation des enzymes hépatiques. 1 Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire chaque réaction indésirable est utilisé. Les troubles synonymiques ou affections liées ne sont pas répertoriés mais doivent être également pris en compte. En plus des réactions indésirables mentionnées ci-dessus, des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez les utilisatrices de Zoely (fréquence indéterminée). Description de certains effets indésirables particuliers. Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique 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; **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, Boîte Postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be. Des informations sur les rubriques Mises en garde 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 pharmaceutiques se trouvent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit complet. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**. Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64, Irlande. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**. EU/1/11/690/001, EU/1/11/690/002, EU/1/11/690/003, EU/1/11/690/004. **Mode de délivrance**. Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**. 12/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ESPACE PHARMA

CYSTITES: PRÉVENIR D'ABORD!

Pierre Vervaecke

La cystite représente l'une des plaintes fréquentes chez la femme, mais n'est pas absente chez l'homme ni chez l'enfant. Qu'elle soit simple, compliquée ou récidivante, les douleurs et l'inconfort qu'elle suscite exigent une prise en charge rapide, efficace et durable…

Selon les statistiques, la symptomatologie due à la cystite atteint beaucoup plus les femmes que les hommes: jusqu'à 50 fois. Il existe des explications qui reposent tant sur l'anatomie que sur la physiologie. Comme on le sait, l'appareil urogénital féminin dispose d'un urètre plus court et le pH urinaire est plus basique, favorisant le développement bactérien. De plus, le liquide séminal chez l'homme a un effet antibactérien, ce qui est bien sûr absent chez la femme. Néanmoins, les épisodes de cystite existent aussi chez l'homme et chez l'enfant; même s'ils sont rares, ils n'en sont pas moins gênants, mais passent parfois inaperçus en début d'infection.

BIEN ÉVALUER

La distinction clinique des cystites simples, compliquées ou à risque de complication et récidivantes (> 4/an) est essentielle pour le pronostic et le traitement. Il est important de caractériser les épisodes antérieurs d'infections urinaires, et notamment d'en préciser la fréquence et les symptômes. En cas de récidive, il est conseillé de préciser les micro-organismes impliqués ainsi que les traitements déjà suivis.

L'anamnèse permettra aussi de découvrir certains facteurs favorisants, comme une mauvaise hygiène, des troubles du transit intestinal, certaines pratiques sexuelles, des habitudes mictionnelles délétères ou encore un apport hydrique insuffisant. Tous ces facteurs sont modifiables et peuvent déjà réduire le risque de récidive. Il est essentiel d'exclure également d'autres causes, comme une anomalie des voies urinaires, la présence de lithiase, etc. En cas de cystites récidivantes, on recommande un examen gynécologique, un catalogue mictionnel, une débitmètrie, la mesure du résidu post-mictionnel et une échographie réno-vésicale. Il est nécessaire de résoudre rapidement l'infection, car la complication la plus grave des cystites est la pyélonéphrite qui, outre les douleurs provoquées, peut mener à une hospitalisation. Dans ce contexte, il est donc préférable de prévenir l'infection et ses conséquences plutôt que tenter de les guérir.

DES MESURES SIMPLES

Classiquement, par le passé, l'antibiothérapie était largement recommandée, mais vu l'augmentation de la résistance des germes aux antibiotiques, ainsi que la résistance des patients à prendre ces médicaments ou des médecins à les prescrire, des alternatives sont indispensables afin de limiter les situations et de retarder le moment où le recours aux antibiotiques sera nécessaire.

De plus, si l'antibioprophylaxie à long terme est efficace, elle se grève d'un taux de rechutes important à l'arrêt du traitement.

D'abord s'hydrater! Cela paraît être un truisme, mais beaucoup de personnes, surtout les femmes, réduisent leur niveau d'hydratation afin de ne pas dépendre de toilettes extérieures à leur domicile. Par ce fait, elles se mettent triplement en danger de cystite. En effet, boire de l'eau en suffisance (2l/j) entraîne une dilution bactérienne, et uriner fréquemment augmente la vidange vésicale et diminue la surface à laquelle peuvent s'accrocher les bactéries. Par ailleurs, la miction post-coïtale permet d'évacuer les germes qui pourraient remonter l'arbre urinaire.

PASSER À LA VITESSE SUPÉRIEURE!

Malheureusement, le plus souvent, cela ne suffit pas. En effet, les bactéries responsables de ces infections, comme *E. coli*, possèdent le plus souvent deux types de pili ou fimbrae capables de s'accrocher aux parois cellulaires: les pili de type P et ceux de type 1.

Chez la femme ménopausée, l'hormonothérapie substitutive présente

MS14408F

un intérêt évident pour prévenir des épisodes de cystite récidivants dans la mesure où la baisse estrogénique engendre des perturbations du microbiote vaginal, avec une diminution des lactobacilles chargés de réduire le pH et une augmentation de la colonisation des entérobactéries. L'immunoprophylaxie intravaginale est également intéressante et peut être prescrite pour des femmes présentant des cystites récidivantes sans complications. Par ailleurs, rétablir un microbiote vésical physiologique permet aussi de combattre ces infections à répétition. Ce serait possible grâce à la prise de probiotiques contenant des lactobacilles.

ET LES PLANTES?

Clairement, leur place est à considérer tant dans la prévention des infections récidivantes que dans les cas d'infections non compliquées.

La **canneberge** est reconnue en médecine naturelle sur le continent nord-américain depuis des siècles. Le taux de proanthocyanidines qu'elle contient est le plus élevé dans tout le règne végétal. Or les proanthocyanidines de type A sont capables d'interagir avec les pili de type P de *E. coli*, par exemple, en inhibant les adhésines de ces pili. Cette inhibition empêche donc l'adhésion initiale, et les bactéries peuvent être éliminées plus facilement lors de la miction (1, 2).

Par ailleurs, la canneberge contient aussi de l'acide ursolique, connu pour ses propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes et antioxydantes (3). Toutes ces propriétés renforcent donc celles des proanthocyanidines.

Le **D-mannose** est un sucre simple très répandu dans la nature et contenu également dans les baies de canneberge, mais également dans d'autres fruits. Alors que les proanthocyanidines se lient aux pili de type P, le D-mannose inhibe, lui, les pili de type 1 avec exactement la même action anti-adhésive, mais sur une autre cible. Plusieurs études ont démontré qu'il pouvait prévenir l'invasion bactérienne de la vessie et la formation d'un biofilm bactérien (4).

Le **xyloglucane**, une hémicellulose, est également très répandu dans le monde végétal. Son action s'apparente à celle du D-mannose.

La **bruyère** est une cousine de la busserole aussi connue sous le nom de «raisin d'ours». Les extraits de bruyère agissent à la fois comme un diurétique et un antiseptique. On l'utilise parfois sous forme d'infusions ou de thés dépuratifs. C'est par son action diurétique qu'elle se révèle la plus intéressante dans la prise en charge des infections urinaires. Elle est même reconnue dans la pharmacopée britannique (5). En médecine traditionnelle, elle possède des propriétés anti-inflammatoires, ce qui peut réduire les douleurs.

On citera encore la **propolis**, contenant diverses substances résineuses et gommeuses récoltées par les abeilles sur les bourgeons de certains arbres, et l'**hibiscus**, riche en anthocyanes et leurs formes glycosylées (proanthocyanidines…), qui ont également montré, seuls ou en association avec d'autres plantes, leur intérêt dans la prévention des récidives ou dans les infections urinaires non compliquées.

Des associations, telles la canneberge, le D-mannose et la bruyère, ont clairement démontré que leurs composants pouvaient agir de manière synergistique. En effet, les proanthocyanidines et le D-mannose empêchent l'adhésion des bactéries à la paroi, tandis que la bruyère favorise la miction par son effet diurétique et donc l'élimination des bactéries.

En conclusion, la compréhension des mécanismes qui sous-tendent les épisodes de cystite est encore très parcellaire. Actuellement, la prévention primaire, par une bonne hygiène, et la prévention secondaire, grâce à la prise de produits naturels, constituent deux piliers essentiels pour réduire le recours aux antibiotiques et ainsi l'impact de cette pathologie aux conséquences parfois très importantes non seulement sur la santé, mais aussi sur la qualité de vie des patients.

Références

1. Howell AB, et al. Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. BMC Infect Dis 2010;10:94.37.
2. Lavigne J-P, et al. [Cranberry (Vaccinium macrocarpon) and urinary tract infections: study model and review of literature]. Pathol Biol 2007;55(8-9):460-4.
3. Huang Y, Nikolic D, Pendland S, Doyle BJ, Locklear TD, Mahady GB. Effects of cranberry extracts and ursolic acid derivatives on P-fi mbriated Escherichia coli, COX-2 activity, proinflammatory cytokine release and the NF-kappabeta transcriptional response in vitro. Pharm Biol 2009;47(1):18-25.
4. Kranjčc B, et al. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. World J Urol 2014;32(1):79-84.
5. British Herbal Medicine Association. Heather. In: A guide to traditional herbal medicines: a sourcebook of accepted traditional uses of medicinal plants within Europe, 1st Edition. British Herbal Medicine Association, 2003:128.

NOUVEAU

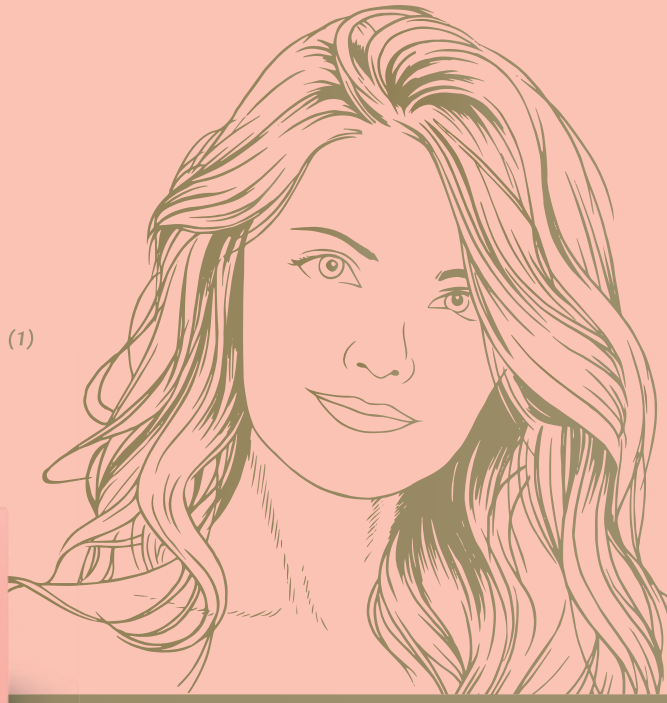
PACKAGING	CNK	Prix public	<25 ans*
Lydisilka® 3 x 28	4361-812	38,82 €	29,82 €
Lydisilka® 6 x 28	4361-820	67,44 €	49,44 €
Lydisilka® 13 x 28	4361-838	134,22 €	95,22 €

Lydisilka®

3 mg Drospirenone + 14,2 mg Estetrol (E4)

STAY YOURSELF

Contraceptif oral combiné avec un oestrogène 'natif' [1]
Estétrol et le progestatif Drospirenone



CERES pharma *Your Belgian partner in women's health*

BE-21-068b

* Patientes en ordre de mutuelle. [1] Foidart, Gaspard, Pequex et al. 2019. Unique vascular benefits of Estetrol, 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.

▼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'estétrol monohydraté équivalant à 14,2 mg d'estétrol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. Excipient 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 PHARMACEUTIQUE** : 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 THERAPEUTIQUES** : 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). **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 roses actifs, 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. 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 contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) 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 DIU, 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. 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 sous 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-hypophyso-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, 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'1 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 « spottings » 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 comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante. Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'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 la rubrique « 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 le(s) comprimé(s) rose(s) actif(s) supplémentaire(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 « spottings » 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 habituée 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 des « spottings » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). Populations particulières : Personnes âgées : Lydisilka n'est pas indiqué 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'estétrol, 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 activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S. Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée. Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) : TEA - présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex., angine de poitrine). Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]). Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique). Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux. Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que: diabète avec symptômes vasculaires ; hypertension artérielle sévère ; dyslipoprotéinémie sévère. 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 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 INDESIRABLES :** 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 sous forme de tableau : Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous (voir tableau). Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organe MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante: fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) et rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000). **Liste des effets indésirables** : **Infections et infestations** : Peu fréquent : Infection fongique, Infection vaginale, Infection des voies urinaires – Rare : Mastite. **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (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, Thrombophlébite, Hypotension, Varice. **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 : Alopécie, 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 : Dorsalgie – Rare : Contractures musculaires, Gêne dans un membre, Tuméfaction 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 endométrial, 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, Œdème, 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, Augmenattion 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 larmoyant 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, gêné 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. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC, lesquels sont évoqués dans la rubrique Mises en garde et précautions d'emploi: Troubles thrombo-emboliques veineux ; Troubles thrombo-emboliques artériels ; 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, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpès gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, ictère cholostatique ; 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 ; Chez les femmes présentant un angioœdème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angioœdème. 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. Interactions : Les hémorragies utérines et/ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. 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, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg**: la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592. e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Estetrra SRL, Rue Saint Georges 5-7, 4000 Liège, Belgique. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/21/1548/001, EU/1/21/1548/002, EU/1/21/1548/003, EU/1/21/1548/004. MODE DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 09/2021

Arkopharma
LABORATOIRES

Le confort urinaire
n'a jamais été aussi sain(ple)

ÉTAPE 1

CRANBEROLA® FORT

Dès les premiers signes pour prévenir ou traiter un début d'infection sans complication ou en cas de rechute et / ou de résistance aux antibiotiques.

7 jours

Canneberge
EFFET ANTI-ADHÉRENCE.
SE FIXE SUR LES PILI DE TYPE P DE E. COLI

D-mannose
EFFET ANTI-ADHÉRENCE.
SE FIXE SUR LES PILI DE TYPE 1 DE E. COLI

Bruyère
FONCTION D'ÉLIMINATION DES E. COLI PAR « AUTO FLUSH »

ÉTAPE 2

CRANBEROLA®

Traitement d'entretien ou prévention en cas de rechute fréquentes.

30 jours

Canneberge
EFFET ANTI-ADHÉRENCE.
SE FIXE SUR LES PILI DE TYPE P DE E. COLI

Extrait de raisin
ANTI-INFLAMMATOIRE

Bruyère
FONCTION D'ÉLIMINATION DES E. COLI PAR « AUTO FLUSH »

En complément des mesures hygiéno-diététiques.

ACTIFS 100% D'ORIGINE VÉGÉTALE

Les laboratoires Arkopharma proposent des solutions naturelles, efficaces, plus respectueuses du corps et de ses équilibres pour prévenir et soulager des maux du quotidien.

www.arkopharma.be

Complément alimentaire disponible en pharmacie & parapharmacie.

Traitement hormonal substitutif pour la ménopause et cancer: quels sont les risques en cas d'utilisation correcte?

Nele Brusselaers[1,2,3], Johanna Simin[2]
1. Global Health Institute, Universiteit Antwerpen
2. Centre for Translational Microbiome Research, Karolinska Institutet, Stockholm
3. Département Tête et peau, Universiteit Gent

Le traitement hormonal substitutif (THS) est l'option thérapeutique la plus efficace pour lutter contre les symptômes de la ménopause, mais sa popularité a fortement baissé en raison d'un risque prétendument accru de cancer (du sein). Nos études de la population suédoise montrent que le risque de cancer et de surmortalité potentielle est relativement limité, et que le risque de développer certaines formes de cancer (en particulier des cancers gastro-intestinaux) est même réduit. Ces études confirment les directives actuelles en matière de THS, dans lesquelles le début du traitement à un jeune âge et son utilisation pendant une durée limitée sont particulièrement importants, tout comme un suivi régulier et la réévaluation des symptômes et des facteurs de risque. Il existe aussi des différences entre les produits de THS et les modes d'administration qui peuvent également avoir un impact sur le risque de cancer et sur le pronostic.

INTRODUCTION

Les symptômes de la ménopause sont souvent minimisés et méconnus, si bien qu'ils ne sont généralement pas traités ou alors insuffisamment. Cela s'explique notamment par le risque potentiellement accru de cancer du sein et de complications cardiovasculaires, entre autres, lié à la prise d'une «hormonothérapie ménopausique» ou d'un «traitement hormonal substitutif» (THS) (1-3). Néanmoins, les THS englobent un groupe de produits divers, avec des modes d'administration et des dosages différents, dont les risques spécifiques de cancer et de formes particulières de cancer, entre autres, ne sont pas suffisamment connus.

Nous savons également que certains cancers gastro-intestinaux sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes, et que cette différence de risque s'atténue après la ménopause (4). Ce phénomène pourrait notamment s'expliquer par une différence d'estrogènes (4). Si tel est le cas, l'administration d'estrogènes exogènes, tels qu'un THS (et la contraception hormonale), pourrait également contribuer à une réduction du risque de développer ces formes de cancer, ce qui est important pour mieux comprendre l'apparition des cancers et qui pourrait également constituer un futur moyen de prévention du cancer.

Nos travaux sur l'utilisation actuelle d'un THS avaient pour objectif d'évaluer le risque de différents types de cancer et le risque net de cancer, ainsi que le risque de mortalité, à l'aide des registres de santé nationaux suédois.

QU'EST-CE QUE L'HORMONOTHÉRAPIE MÉNOPAUSIQUE?

Le THS faisait partie des médications les plus prescrites au cours des années 1990, notamment aux États-Unis (3). Aujourd'hui, il reste le traitement pharmacologique approuvé le plus efficace pour combattre les symptômes vasomoteurs liés à la ménopause (les «vapeurs» ou bouffées de chaleur), qui constituent les troubles ménopausiques les plus fréquents, ainsi que l'atrophie urogénitale (3, 5, 6). Ces préparations sont généralement administrées par voie orale ou transdermique (ce dernier mode d'administration nécessite une dose plus faible, car le premier passage par le foie est évité) (7). Des préparations locales, telles que des produits vaginaux à base d'estrogènes, sont également utilisées pour lutter contre l'atrophie vulvo-vaginale, qui est notamment associée à une sécheresse et à des démangeaisons (8).

Néanmoins, le THS a été décrit comme la «forme de traitement la plus controversée qui soit», en partie en raison des résultats contradictoires entre les études observationnelles et les essais cliniques (9).

L'un des essais randomisés les plus déterminants a été l'étude WHI (*Women's Health Initiative*), qui a été publiée aux États-Unis peu après le début de ce siècle (2, 3, 10). Cet article de référence a clairement marqué la fin de la popularité du THS, en raison du risque accru de cancer du sein qu'il décrivait, en particulier en cas de traitement combiné avec des progestatifs – ce qui a été confirmé par des études ultérieures (2, 3).

À cet égard, il convient de noter que les symptômes vasomoteurs persistants étaient en soi associés à un risque accru de cancer du sein, et la ménopause précoce (< 40 à 45 ans) à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires, d'ostéoporose et de démence. Une évaluation individuelle du rapport bénéfices/risques peut donc être nécessaire (6, 11).

Les études observationnelles sur le THS sont clairement influencées par un biais de l'utilisateur en bonne santé (*healthy user bias*), un biais socio-économique ainsi qu'un biais de prescription (car certains médecins seront plus ou moins enclins à prescrire ce traitement) (9). Néanmoins, elles donnent une idée de la population exposée à ce traitement, un groupe qui est aujourd'hui bien différent de celui d'il y a 30 ans.

ON1187F

Des facteurs tels que l'âge au début du traitement, l'observance, les indications et la durée du THS sont souvent négligés lors de l'interprétation des résultats de ces essais cliniques (1-3). La diversité des options thérapeutiques de THS n'est pas non plus suffisamment prise en compte. Les femmes de l'étude WHI ont par exemple pris des estrogènes conjugués (d'origine équine, autrement dit de l'urine de cheval), alors qu'en Europe, le THS le plus couramment utilisé est l'estradiol (2, 3, 9).

QUE DISENT LES DIRECTIVES?

Les principales indications du THS sont les symptômes vasomoteurs (vapeurs, sueurs nocturnes et troubles du sommeil associés, cyclothymie, etc.) (3, 5). Ces symptômes s'observent à des degrés divers chez 50 à 80% des femmes (5) et, en Suède, on estime qu'un tiers des femmes tirent profit d'un traitement (12). Un THS n'est généralement pas recommandé en prévention de maladies chroniques telles que l'ostéoporose, mais peut néanmoins s'avérer nécessaire pour les femmes chez qui la ménopause débute très tôt (avant 40 à 45 ans) (6). Il est recommandé d'entamer un THS avant l'âge de 60 ans, et moins de 10 ans après le début de la ménopause (1, 6). Plusieurs sources déconseillent un traitement pendant plus de 5 ans, mais certaines femmes peuvent néanmoins en retirer un bénéfice; un suivi annuel est alors recommandé (1, 3, 6).

Les femmes dont l'utérus est intact doivent, en principe, recevoir des estrogènes en combinaison avec des progestatifs car, dans le cas contraire, les estrogènes peuvent entraîner une hyperplasie de l'endomètre (3, 13). Une approche individuelle est recommandée pour les femmes présentant un possible risque héréditaire accru de cancer du sein et pour celles présentant des facteurs de risque de complications cérébrovasculaires et thrombo-emboliques (2). Selon le Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (cbip.be), le lien éventuel avec le cancer du sein demeure incertain. Les directives actuelles figurent dans l'encadré ci-joint (1).

LE RÔLE DES ESTROGÈNES DANS LE DÉVELOPPEMENT DU CANCER

Le rôle des estrogènes dans le développement du cancer est complexe. Des propriétés cancérigènes leur ont été attribuées, et ils peuvent induire directement ou indirectement (via des métabolites) une prolifération cellulaire (14). Ils pourraient donc jouer un rôle à la fois dans le développement et la progression de certaines tumeurs, notamment dans certains types de cancer du sein et de l'ovaire. Ces deux types de cancer sont très importants pour la santé publique, puisque le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et le cancer de l'ovaire fait partie des plus meurtriers (en raison, entre autres, du diagnostic souvent tardif) (15). Il existe toutefois de grandes différences entre les types d'hormonothérapie ménopausique et leurs effets sur le tissu mammaire et endométrial, ce qui peut également contribuer à des différences de risque de cancer (10, 13).

Les estrogènes pourraient donc aussi exercer un effet protecteur, notamment par le biais de modifications au niveau du microbiome et des voies du récepteur bêta des estrogènes, via lesquelles les estrogènes peuvent stimuler l'apoptose (mort cellulaire) et réduire les signaux inflammatoires, par exemple dans le cadre du cancer du côlon (16, 17).

ÉTUDE DE POPULATION SUÉDOISE

La Suède est connue pour ses registres administratifs et de santé nationaux, qui recensent l'ensemble des informations à l'échelle nationale sur la base d'un numéro d'identification personnel unique. Cette identification unique est attribuée à toute personne qui réside officiellement en Suède depuis au moins 1 an. Ce numéro personnel est l'équivalent du numéro de registre national en Belgique, à la différence près qu'il est enregistré dans tous les systèmes, de sorte que toute autre identification numérique ou sur la base d'une adresse (mutuelle, abonnements, enregistrements hospitaliers, assurances, banque, etc.) est inutile. Les registres de santé nationaux sont également gérés par le même organisme gouvernemental (*Socialstyrelsen*). Pour cette étude, les registres suédois suivants ont été utilisés: registre des patients (ensemble des hospitalisations, chirurgie de jour et soins ambulatoires spécialisés), registre du cancer, registre des causes de mortalité, registre des médications et registre de la population (géré par *Statistics Sweden*).

Ces registres font partie d'un projet plus vaste, lancé pour étudier les effets potentiels de médicaments couramment utilisés sur le risque de divers cancers (**Figure 1**). Pour ce faire, les investigateurs ont sélectionné tous les citoyens ayant été exposés à un THS ou à une autre médication couramment prescrite au moins une fois au cours de la période 2005-2014, ce qui équivaut à une population d'étude de 7,5 millions de personnes, soit environ 85% de la population suédoise totale. Parmi celles-ci, nous avons pu sélectionner au total 290.186 femmes qui avaient au moins 40 ans à l'entame du THS et ne présentaient aucun antécédent de cancer. Seules les femmes sous traitement estrogénique ou sous une combinaison d'estrogènes et de progestatifs ont été sélectionnées. Le risque net de cancer de ce groupe a été comparé à celui de la population suédoise totale, sur la base de taux d'incidence standardisés (TIS) et d'intervalles de confiance (IC) à 95% en fonction de l'âge et de la période calendaire (18).

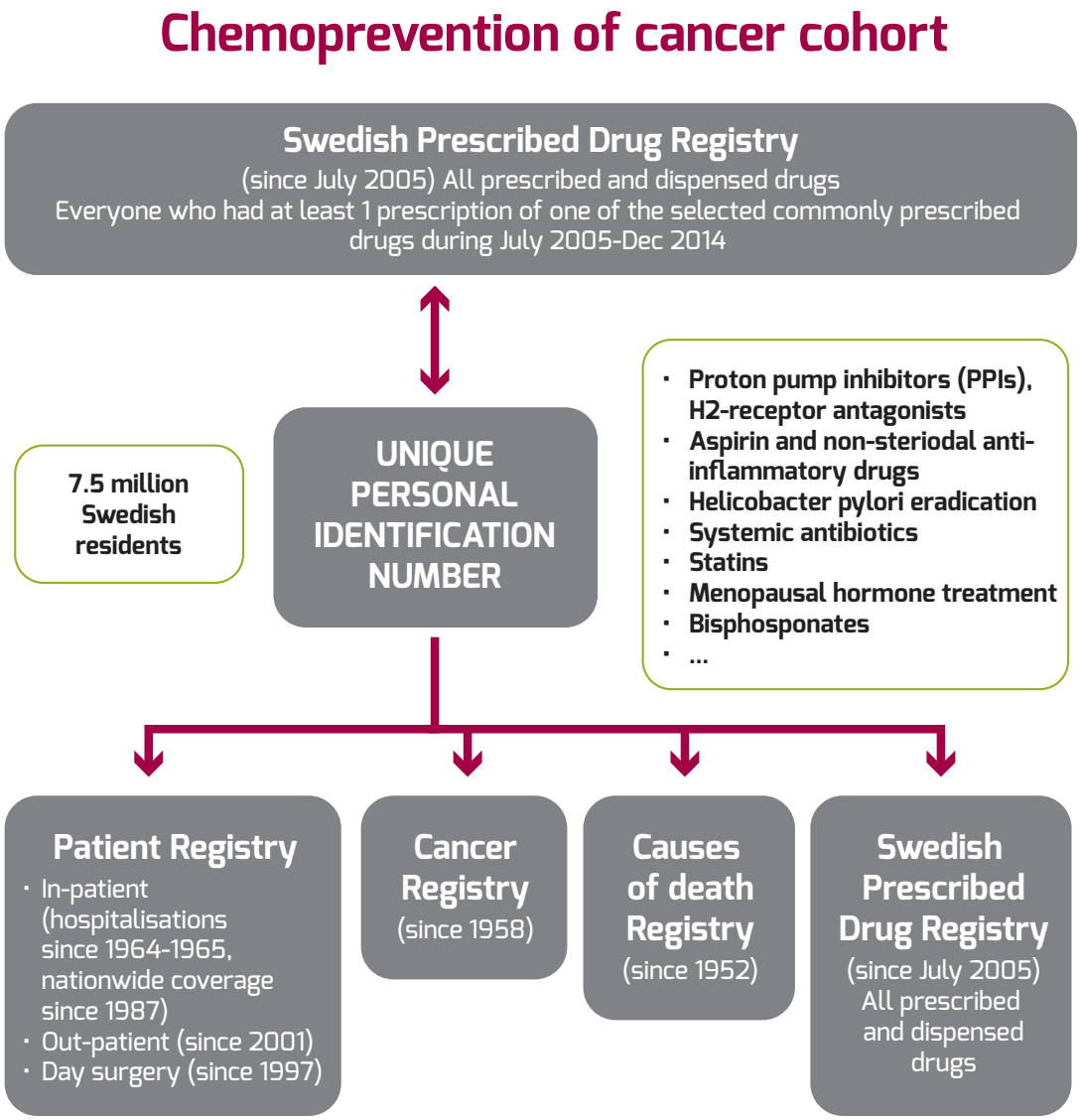
«Le CBIP considère que le traitement hormonal substitutif (THS) peut avoir sa place comme traitement à court terme (< 1 an) des symptômes incommodants de la ménopause, moyennant une décision prise en concertation avec la patiente et l'évaluation régulière de la nécessité de poursuivre le traitement. [...] Lorsqu'un THS est envisagé à long terme (plus d'1 an et *a fortiori* plus de 5 ans), par exemple en prévention de l'ostéoporose, le rapport risques/bénéfices doit être évoqué avec la patiente: celle-ci doit être clairement informée du risque accru de cancer du sein (et de thrombo-embolie)» (1).

En outre, un plan de cohorte appariée (*matched-cohort design*) a été utilisé, dans lequel jusqu'à 3 témoins par utilisatrice de THS ont été sélectionnés dans la cohorte ci-dessus sur la base de l'âge et des antécédents médicaux. Ce plan a été utilisé pour étudier le risque de cancer du sein (19), des ovaires (20), de l'œsophage et de l'estomac (21), de la vésicule et des voies biliaires (22), du pancréas (23) et du côlon et du rectum (24), exprimé en rapports de cotes (RC) et en IC à 95%, ainsi que la mortalité après un cancer colorectal (25) et le risque de mortalité globale (26). Les résultats relatifs à un éventuel lien avec le cancer du foie sont encore en cours d'analyse. Les paramètres qui ont été examinés à cet égard sont l'âge, l'utilisation actuelle ou passée (> 6 mois avant le diagnostic ou la fin de l'étude), la voie d'administration (orale ou cutanée), les sous-types d'estrogènes (p. ex., estradiol) et de progestatifs (dérivé de la testostérone ou de la progestérone), ainsi que le schéma d'administration en cas de traitement combiné (continu ou séquentiel, autrement dit progestatifs non quotidiens).

RISQUE DE CANCER

Lorsque nous avons examiné le risque net de cancer dans cette population d'utilisatrices de THS, nous avons constaté que le risque global de cancer n'était que légèrement accru (TIS: 1,09; IC 95%: 1,07-1,11) (18). Les risques de cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire étaient les plus élevés, tandis que le risque de cancers gastro-intestinaux, en particulier de l'œsophage, du foie et du côlon, était plus faible (**Tableau 1**) (18). Il existait cependant d'importantes différences entre les

Figure 1:
Design de l'étude de cohorte suédoise basée sur des registres qui a servi à évaluer l'effet du traitement hormonal substitutif, le risque de cancer et le pronostic (copyright investigateur principal: Nele Brusselaers).



types de THS, les formes d'administration et les régimes (18). Dans le cas des THS à base d'estrogènes uniquement, le risque de cancer (tous cancers confondus) n'était pas accru pour l'estriol et limité pour l'estradiol, mais était plus élevé pour la tibolone (classée par l'Organisation Mondiale de la Santé dans la catégorie des estrogènes malgré ses propriétés androgènes) (18). Pour ce qui est du traitement combiné avec des progestatifs, le risque était plus élevé en cas d'utilisation continue, mais pas lorsqu'ils étaient utilisés de manière séquentielle. Le risque s'est avéré plus élevé avec les produits dérivés de la testostérone qu'avec ceux dérivés de la progestérone (18). Si l'on part du principe que le lien entre THS et cancer est de nature causale, l'utilisation de ce traitement ne serait responsable que de 8,3% des diagnostics de cancer (fraction attribuable) et de 1,1% de l'ensemble des cancers diagnostiqués chez les femmes en Suède (fraction attribuable dans la population) (18).

> CANCERS DU SEIN ET DE L'OVAIRE

Une analyse plus approfondie du risque de cancer du sein a mis en évidence de grandes différences entre les diverses formes de THS (19). Plus particulièrement, l'utilisation actuelle d'une thérapie combinée (estrogènes et progestatifs) était associée à un risque accru de cancer du sein, surtout dans le groupe le plus âgé (> 70 ans) en cas d'utilisation continue (19). La prise plus précoce d'un THS semblait, quant à elle, associée à un risque réduit de cancer du sein. Un THS uniquement à base d'estrogènes était également associé à un risque accru, mais le risque était moins élevé pour tous les sous-types d'estrogènes, à l'exception de l'estriol (risque inférieur). Les analyses par âge n'ont montré aucun risque accru de cancer du sein chez les femmes de moins de 60 ans (19). Les résultats étaient similaires pour les voies d'administration orale et cutanée (19).

Le risque de cancer de l'ovaire dépend apparemment aussi des régimes de traitement: les utilisatrices actuelles d'une thérapie combinée, en particulier les plus âgées (> 70 ans), présentaient un risque accru, mais ce risque n'a pas été retrouvé de manière constante chez les anciennes utilisatrices (20). Chez les utilisatrices d'un traitement combiné, un risque accru n'a été identifié qu'en cas d'utilisation continue et non en cas de traitement séquentiel; par ailleurs, les dérivés de la testostérone présentaient un risque plus élevé par rapport aux dérivés de la progestérone (20). Pour ce qui est des THS à base d'estrogènes uniquement, un risque plus faible a été constaté pour l'estradiol, l'estriol et les estrogènes conjugués (20).

> CANCERS GASTRO-INTESTINAUX

Les résultats de nos études distinctes par type de cancer gastro-intestinal se sont avérés globalement cohérents. L'utilisation d'un THS était associée à un risque plus faible de cancer de l'œsophage et de l'estomac, avec quelques différences selon le sous-type histologique et l'âge (21). Pour le cancer du pancréas aussi, le risque était réduit, en particulier en cas d'utilisation à long terme, mais les différences entre les formes de traitement étaient limitées (23). Le risque de cancer des voies biliaires n'était pas plus élevé non plus chez les utilisatrices d'un THS, mais un lien (attendu) a toutefois été établi avec des calculs biliaires (22). Pour le cancer colorectal, nous avons observé un risque inférieur chez les utilisatrices d'un THS, indépendamment de la localisation de la tumeur, surtout chez les anciennes utilisatrices, et plus particulièrement avec l'estradiol et l'estriol (24). Les utilisatrices actuelles d'un traitement combiné continu à base d'un dérivé de la testostérone présentaient potentiellement un risque accru par rapport aux non-utilisatrices, mais le risque était plus faible en cas de traitement séquentiel à base de testostérone (24).

SURVIE

Concernant les effets sur la survie, nous avons également cherché à savoir si l'utilisation pré-diagnostique d'un THS influe sur le pronostic après un cancer colorectal dans la population de l'étude de cohorte appariée chez qui ce cancer a été diagnostiqué (25). Cette étude a montré que les anciennes utilisatrices d'un traitement uniquement à base d'estrogènes présentaient une mortalité liée

Tableau 1:
Risque global de cancer associé à l'utilisation actuelle d'un traitement hormonal substitutif en Suède (2005-2012), sur la base de la référence 18, et risque de développer les principaux types de cancers gynécologiques et gastro-intestinaux.

		Taux d'incidence standardisés (intervalle de confiance à 95%)			
Localisation du cancer	Nombre de cas (%)	Toutes les femmes	< 60 ans	60 à 69 ans	≥ 70 ans
Total	16.813 (5,8)	1,09 (1,07-1,11)	1,08 (1,05-1,12)	1,09 (1,06-1,11)	1,10 (1,07-1,13)
Sein	6.376 (2,2)	1,24 (1,21-1,27)	1,13 (1,08-1,18)	1,32 (1,27-1,37)	1,28 (1,21-1,35)
Endomètre	1.211 (0,4)	1,12 (1,06-1,19)	0,79 (0,68-0,91)	0,83 (0,75-0,92)	1,75 (1,61-1,90)
Ovaires	573 (0,2)	1,09 (1,00-1,19)	1,13 (0,97-1,31)	0,99 (0,86-1,14)	1,22 (1,03-1,42)
Œsophage (+ cardia)	86 (0,0)	0,81 (0,64-1,00)	0,53 (0,25-0,97)	0,75 (0,51-1,08)	0,99 (0,71-1,34)
Estomac	149 (0,1)	0,89 (0,75-1,05)	1,21 (0,85-1,67)	0,81 (0,58-1,10)	0,82 (0,63-1,04)
Pancréas	311 (0,1)	0,94 (0,84-1,05)	1,03 (0,78-1,33)	0,87 (0,72-1,04)	0,98 (0,81-1,18)
Vésicule biliaire et voies biliaires	129 (0,0)	0,88 (0,73-1,05)	1,23 (0,81-1,77)	0,72 (0,50-0,99)	0,89 (0,67-1,15)
Foie	94 (0,0)	0,81 (0,65-0,99)	1,12 (0,72-1,65)	0,81 (0,56-1,11)	0,67 (0,45-0,95)
Côlon	1.106 (0,38)	0,90 (0,84-0,95)	0,90 (0,77-1,05)	0,94 (0,85-1,04)	0,87 (0,80-0,95)
Rectum	561 (0,2)	0,92 (0,84-1,00)	0,99 (0,83-1,17)	0,96 (0,83-1,10)	0,84 (0,72-0,97)

au cancer et globale plus faible (et par conséquent une survie plus longue) par rapport aux femmes qui n'avaient pris aucun THS (25). Les femmes plus âgées qui prenaient actuellement des estrogènes présentaient néanmoins une mortalité globale plus élevée que les femmes du même âge qui n'utilisaient pas de THS (25). Chez les utilisatrices d'un traitement combiné, l'utilisation pré-diagnostique était associée à une plus grande mortalité spécifique au cancer dans le groupe le plus âgé. L'utilisation pré-diagnostique actuelle de tibolone était associée à un risque plus faible de mortalité globale (25).

Enfin, nous nous sommes penchés sur les taux de survie dans l'intégralité de l'étude de cohorte appariée (26). Le risque de mortalité globale était légèrement plus faible chez les utilisatrices de THS que chez les non-utilisatrices, tout comme le risque de mortalité cardiovasculaire, mais cela concernait principalement les anciennes utilisatrices. Les utilisatrices actuelles présentaient un risque accru. Nous avons également constaté que le risque de mortalité liée au cancer était inférieur de 30% chez les utilisatrices d'un THS. La mortalité inférieure s'expliquait essentiellement par une mortalité plus faible dans les catégories d'âge les plus jeunes (< 70 ans), tandis que la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire étaient plus élevées chez les utilisatrices d'estrogènes âgées de plus de 70 ans. Néanmoins, chez les femmes les plus jeunes (< 60 ans), aucun lien n'a pu être établi entre la mortalité cardiovasculaire et la prise d'estrogènes. Plus particulièrement, les régimes continus étaient associés à des risques de mortalité plus faibles, tandis que l'administration séquentielle de dérivés de la testostérone était associée à une mortalité globale plus élevée (26).

IMPLICATIONS CLINIQUES

Nos études sur le THS en Suède montrent que les risques de cancer sont relativement limités en cas d'utilisation actuelle d'un THS, voire plus faibles pour certains types de cancer (cancers gastro-intestinaux) (18). L'utilisation d'un THS semble également avoir un impact négatif limité sur la mortalité spécifique au cancer et sur la mortalité globale (25, 26). Il existe toutefois d'importantes différences en fonction de l'âge, du type, du régime et éventuellement aussi du mode d'administration; l'utilisation à un plus jeune âge semble ainsi globalement plus «sûre» qu'à un âge plus avancé.

La principale limite des données utilisées réside dans le fait que nous ne savons rien de l'utilisation de THS avant 2005, autrement dit l'année de lancement du registre suédois des médications. Une proportion importante des utilisatrices d'un THS était déjà exposée à ce type de traitement en 2005. Nous pensons par conséquent qu'une part importante de notre population d'étude utilisait déjà un THS depuis plusieurs années, ce qui a affecté la fiabilité des analyses de la durée du traitement, même si nous avons, dans la mesure du possible, fait la distinction entre l'utilisation actuelle (6 derniers mois) et l'utilisation passée. Dans l'ensemble, cela a montré que des risques éventuellement accrus diminuent malgré tout rapidement (risque plus élevé en cas d'utilisation actuelle qu'en cas d'utilisation passée). La période d'étude a commencé quelques années après l'étude WHI susmentionnée, ce qui aura eu un impact sur le comportement de prescription car, comme dans la plupart des pays, l'utilisation des THS a nettement diminué ces 20 dernières années. Les femmes présentant un risque potentiel de cancer (du sein) auront donc reçu moins souvent un THS. En raison de ce biais de sélection, la population d'utilisatrices d'un THS étudiée n'est pas identique à la population totale. Des études précédentes ont également montré que le risque de mortalité ainsi que le risque de maladies cardiovasculaires, d'ostéoporose et même de démence est plus faible chez les utilisatrices d'un THS si elles ont commencé à prendre le traitement dans les 10 ans ayant suivi le début de la ménopause (3).

Il existe des différences socio-économiques entre la Belgique et la Suède qui peuvent également contribuer à des comportements différents en matière de prescription de THS mais, de manière générale, la différence devrait être moins grande qu'avec les États-Unis, où d'autres produits de THS sont plus populaires.

Nos résultats soutiennent les directives actuelles en matière de THS, qui préconisent principalement un THS à un plus jeune âge (< 10 ans après le début de la ménopause), s'il est de durée limitée (1, 3, 6), même si une approche au cas par cas reste conseillée, en particulier pour les femmes présentant un risque potentiellement accru de cancer ou des facteurs de risque de complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires. L'utilisation éventuelle d'un THS devrait idéalement s'inscrire dans une stratégie thérapeutique incluant également des conseils en matière de mode de vie (régime alimentaire, consommation d'alcool modérée, exercice physique et sevrage tabagique) afin d'optimiser la santé des femmes péri-ménopausées et post-ménopausées (6).

Références sur www.gunaikeia.be

Collège Royal
des Gynécologues Obstétriciens
de Langue Française de Belgique

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

Assurez-vous que votre symposium ou congrès n'a pas été annulé ou reprogrammé à cause de la pandémie de Covid-19.

INFOS: NOUVELLE ADRESSE E-MAIL CONTACT@CRGOLFB.BE.
L'ADRESSE SECRETARIATGGOLFB@GMAIL.COM RESTE TOUT DE MÊME ACTIVE.

POUR VOS AGENDAS

5e congrès ONCO-GF «Les limites en oncologie pelvienne et mammaire»

Les 20 et 21 mai 2022, The Hotel, Bruxelles

NOUVEAU: formation PMA «Le b.a.-ba de la PMA»

Les 2 et 3 septembre 2022, Martin's Hotel, Louvain-la-Neuve

Rencontre avec l'ABeFUM

Le 24 septembre 2022, Centre de réunion et de formation de Bouge, Namur

GA2703F

Gunaïkeia
www.gunaikeia.be
sur internet

job Health

Le 1er 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

Femoston Low 0,5 mg - 2,5 mg	Prix public
84 comprimés	€ 43,03

Femoston® low

Estradiol 0,5 mg / Dydrogestérone 2,5 mg[1]

Le plus faible dosage[2] efficace[3], comme recommandé dans le traitement hormonal de la ménopause[3,4]

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg comprimés pelliculés COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé pelliculé contient de l'estradiol hémihydraté équivalent à 0,5 mg d'estradiol et 2,5 mg de dydrogestérone. Excipient(s) à effet notoire: Lactose monohydraté 117,4 mg. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé pelliculé. Rond, biconvexe, portant sur une face la marque "379" (7mm). Comprimés de couleur jaune. DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques Traitement hormonal substitutif (THS) pour le soulagement des symptômes de carence en œstrogènes chez les femmes post-ménopausées dont les dernières règles datent d'au moins 12 mois. L'expérience de ces indications thérapeutiques chez les femmes âgées de plus de 65 ans est limitée. Posologie et mode d'administration Posologie Population pédiatrique Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique. La posologie est de 1 comprimé par jour pendant un cycle de 28 jours. Mode d'administration Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg est un THS continu combiné pour usage oral. L'œstrogène et le progestatif sont donnés tous les jours sans interruption La prise de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg doit être continue, sans interruption entre les boîtes. Pour l'instauration et la poursuite du traitement des symptômes de ménopause, utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. Le traitement combiné continu peut débuter avec Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg en fonction de la durée depuis la ménopause et de la sévérité des symptômes. Les femmes présentant une ménopause naturelle doivent débuter le traitement par Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg 12 mois après leurs dernières règles naturelles. En cas de ménopause chirurgicalement induite, le traitement peut débuter immédiatement. La posologie peut ensuite être ajustée en fonction de la réponse clinique. Les patientes passant d'une autre préparation séquentielle continue ou cyclique doivent terminer le cycle de 28 jours puis passer au traitement par Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg. Les patientes passant d'une préparation combinée continue peuvent débuter le traitement à tout moment. Si une dose a été oubliée, la prendre dès que possible. Si plus de 12 heures se sont écoulées, poursuivre le traitement avec le prochain comprimé sans prendre le comprimé oublié. La probabilité de saignements intercurrents ou de spotting peut augmenter. Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg peut être pris avec ou sans nourriture. Population pédiatrique Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg dans la population pédiatrique. Contre-indications Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. Cancer du sein connu ou suspecté ou antécédent de cancer du sein ; Tumeurs malignes estrogenodépendantes (cancer de l'endomètre, par exemple) connues ou suspectées ; Saignement vaginal d'étiologie inconnue ; Hyperplasie de l'endomètre non traitée ; Antécédents ou présence de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; Troubles thrombophiliques connus (par ex. déficience en protéine C, protéine S ou antithrombine) ; Maladie thromboembolique artérielle active ou récente (p.ex. angine de poitrine, infarctus du myocarde) ; Affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique, tant que les tests de fonction hépatique ne sont pas normalisés; Porphyrie. Effets indésirables Les effets indésirables les plus souvent rapportés chez les patients traités avec une association estradiol/dydrogestérone dans les essais cliniques sont maux de tête, douleurs abdominales, mastalgie, sensibilité des seins à la palpation et mal au dos. Les effets indésirables suivants ont été observés durant des études cliniques (n=4929) à des fréquences reprises ci-dessous. Les effets indésirables de rapports spontanés, non observés dans les études cliniques, ont été classés sous la fréquence « rare »*. Infections et infestations Fréquent: Candidose vaginale Peu frequent: Symptômes de type cystite Tumeurs bénignes, malignes et non précisées Peu frequent: Augmentation de la taille du léiomyome Affections hématologiques et du système lymphatique Rare: Anémie hémolytique* Affections du système immunitaire Peu frequent: Réaction d'hypersensibilité Affections psychiatriques Fréquent: Dépression, nervosité Peu frequent: Changements dans la libido Affections du système nerveux Très frequent: Céphalées Fréquent: Migraine, vertiges Rare: Méningiome* Affections oculaires Rare: Intolérance aux lentilles de contact*, accentuation de la courbure de la cornée* Affections cardiaques Rare: Infarctus du myocarde Affections vasculaires Peu frequent: Hypertension, maladie périphérique vasculaire, varices, thromboembolie veineuse* Rare: Accident vasculaire cérébral* Affections gastro-intestinales Très frequent: Douleurs abdominals Fréquent: Nausées, vomissements gonflement abdominal (y inclus flatulence) Peu frequent: Dyspepsies Affections hépatobiliaires Peu frequent: Fonction hépatique anormale, s'accompagnant parfois d'une asthénie ictérique ou un malaise et douleur abdominale, troubles de la vésicule biliaire Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent: Réactions cutanées allergiques (par ex. éruption, urticaire, prurit) Rare: Angio-œdème, érythème noueux*, purpura vasculaire, chloasma ou mélasma qui peut persister lorsque la prise du médicament est interrompue* Affections musculo-squelettiques et systémiques Très frequent: Mal au dos Rare: Crampes dans les jambes* Affections des organes de reproduction et du sein Très frequent: Mastalgie, sensibilité des seins à la palpation Fréquent: Troubles de la menstruation (y inclus spotting postménopausal, métrorragie, ménorragie, oligo-/aménorrhée, règles irrégulières, dysménorrhée), douleurs pelviennes, pertes vaginales Peu frequent: Gonflement des seins, symptômes de type prémenstruel Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent: Conditions asthéniques (Asthénie, fatigue et malaise), œdème périphérique Investigations Fréquent: Augmentation du poids Peu frequent: Diminution du poids * Pour plus d'information, voir ci-dessous. Risque de cancer du sein On rapporte un risque jusqu'à 2 fois plus élevé de diagnostic de cancer du sein chez les femmes prenant une thérapie estro-progestative combinée pendant plus de 5 ans. Chez les utilisatrices d'une thérapie à base d'estrogènes seuls, un quelconque risque accru est considérablement plus faible que chez les utilisatrices d'associations estro-progestatives. Le degré de risque dépend de la durée de l'utilisation. Les résultats de l'étude randomisée contrôlée par placebo de la plus grande envergure (étude WHI) et de l'étude épidémiologique de la plus grande envergure (MWS) sont présentés ci-dessous : d'utilisation Intervalle d'âge (ans) 50-79 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 21 CEE (œstrogènes équins conjugués) seuls Risque relatif & IC à 95 % 0,8 (0,7 – 1,0) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %) -4 (-6 – 0)[1] Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 17 CEE+MPA (acétate de médroxyprogestérone) & progestatif‡ Risque relatif & IC à 95 % 1,2 (1,0 – 1,5) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)+4 (0 – 9) ‡Lorsqu'on limitait l'analyse aux femmes n'ayant utilisé aucun THS avant l'étude, on n'observait aucun risque accru apparent durant les 5 premières années du traitement : après 5 ans, le risque était plus élevé que chez les non utilisatrices. Risque de cancer de l'endomètre Femmes ménopausées non hystérectomisées Le risque de cancer de l'endomètre est d'environ 5 par 1 000 femmes non hystérectomisées n'utilisant aucun THS. Chez les femmes non hystérectomisées, l'utilisation d'un THS à base d'estrogènes seuls est déconseillée car il augmente le risque de cancer de l'endomètre. En fonction de la durée de l'utilisation de l'estrogène seul et de la dose d'estrogène, au cours des études épidémiologiques, l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre variait entre 5 et 55 cas diagnostiqués supplémentaires sur 1 000 femmes âgées de 50 à 65 ans. L'ajout d'un progestatif à une thérapie à base d'estrogènes seuls pendant au moins 12 jours par cycle permet de prévenir ce risque accru. Au cours de l'étude MWS, l'utilisation d'un THS combiné (séquentiel ou continu) n'augmentait pas le risque de cancer de l'endomètre (RR de 1,0 (0,8-1,2). Cancer ovarien L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'un THS oestro-progestatif combiné a été associée à un risque légèrement accru de cancer ovarien (voir rubrique 4.4). Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer ovarien chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1.43, IC 95 % 1.31-1.56). Chez les femmes âgées de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes âgées entre 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer ovarien sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans. Risque de thrombo-embolie veineuse Le THS est associé à un risque relatif 1,3 à 3 fois plus élevé de développement d'une thromboembolie veineuse (TEV), c.-à-d. thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire. La survenue de ces incidents est plus probable durant la première année de l'utilisation du THS. Les résultats des études WHI sont présentés ci-dessous : d'utilisation Intervalle d'âge (ans) 50-59 Traitement oral à base d'œstrogènes seuls Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 7 Risque relatif et IC à 95 % 1,2 (0,6 - 2,4) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS 1 (-3 – 10) Traitement oral oestroprogestatif combiné Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 4 Risque relatif et IC à 95 % 2,3 (1,2 – 4,3) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices d'un THS 5 (1 - 13) Risque de maladie coronarienne Le risque de coronaropathie est légèrement accru chez les utilisatrices d'un THS oestro-progestatif combiné après l'âge de 60 ans. Risque d'accident vasculaire cérébral L'utilisation d'estrogènes seuls ou d'une association oestroprogestative est associée à un risque relatif jusqu'à 1,5 fois plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique. Le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique n'augmente pas pendant l'utilisation d'un THS. Ce risque relatif ne dépend ni de l'âge ni de la durée d'utilisation, mais vu qu'à la base, ce risque dépend fortement de l'âge, le risque global d'accident vasculaire cérébral augmentera avec l'âge chez les femmes utilisant un THS. Études WHI combinées – Risque supplémentaires d'accident vasculaire cérébral ischémique sur une période de 5 ans d'utilisation Intervalle d'âge (ans) 50 – 59 Incidence par 1 000 femmes du bras placebo sur une période de 5 ans 8 Risque relatif et IC à 95 %1,3 (1,1 - 1,6) Cas supplémentaires par 1 000 utilisatrices sur une période de 5 ans 3 (1 - 5) D'autres effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement estro-progestatif Tumeurs bénignes, malignes et non précisées: Tumeurs estrogeno-dépendantes bénignes et malignes, par exemple cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire. Augmentation de la taille de méningiome. Troubles du système immunitaire: Lupus érythémateux disséminé Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypertriglycéridémie Troubles du système nerveux: Démence probable, chorée, exacerbation d'une épilepsie Troubles vasculaires: Thromboembolie artérielle Affections gastro-intestinales : Pancréatite (chez les femmes ayant une hypertriglycéridémie préexistante) Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Erythème multiforme Affections du rein et des voies urinaires : Incontinence urinaire Affections des organes de reproduction et du sein : Modifications fibrokystiques des seins, érosion du col utérin Affections congénitales, familiales et génétiques: Aggravation d'une porphyrie Investigations: Augmentation des taux totaux d'hormones thyroïdiennes Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté : En Belgique, via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be , e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Au Luxembourg via la Direction de la Santé – Division de la pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Mylan EPD bvba/sprl Terhulpsesteenweg, 6A B-1560 Hoeilaart NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Belgique : BE376074 Luxembourg : 2010080014 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 24/08/2010 Date de dernier renouvellement: DATE DE MISE A JOUR du texte 06/2019 Date d'approbation: 10/2019 Délivrance: médicament soumis à prescription médicale - [1] Etude WHI réalisée chez des femmes ayant subi une hystérectomie, qui n'a révélé aucun risque accru de cancer du sein

1 RCP Femoston Low 0,5 mg/2,5 mg comprimés pélliculés

2 www.cbip.be (12/2020)

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

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

https://www.viatris.com/fr-be/lm/Belgium - info.be@viatris.com

© 2020 Mylan Inc. - FEM-2020-0497-F - Date of creation/review : 12/2020 - Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Mylan EPD bv/srl

VIATRIS

VOL 27 N°3
20 AVRIL - 20 MAI 2022

GuNaï

WW

Dimetrum®
Dienogest 2 mg

NOUVEAU!

Une boîte pour 6 mois de traitement!

1 comprimé par jour*
PP 39,88€ (84 comprimés)
PP 69,56€ (168 comprimés)

*SmPC Dienogest 02-2020

DIMETRUM –RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT – RACCOURCI

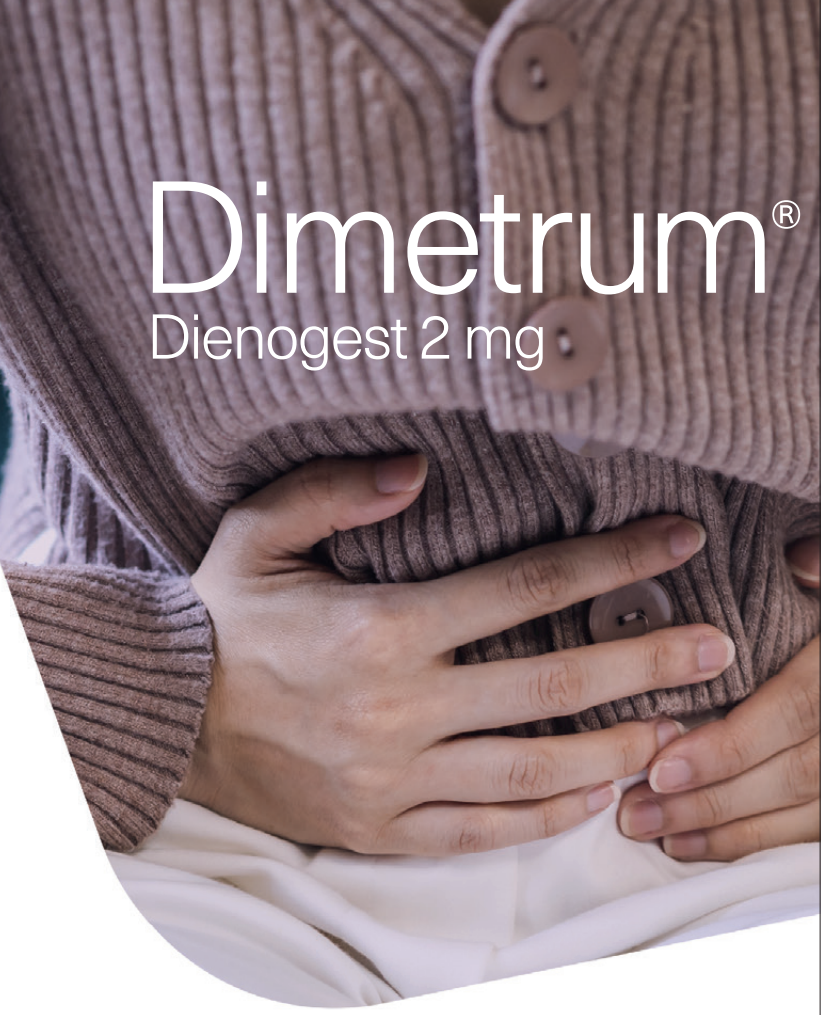
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Dimetrum 2 mg comprimés. **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé contient 2 mg diénogest. Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 62,81 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé. Comprimé blanc à jaunâtre, rond, gravé « D2 » sur une face et sans marquage sur l'autre face, d'un diamètre d'environ 7 mm. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques:** Traitement de l'endométriose. **4.2. Posologie et mode d'administration:** **Mode d'administration:** Voie orale. **Posologie:**La posologie de Dimetrum est de 1 comprimé par jour, sans interruption, à prendre de préférence à heure fixe chaque jour, avec une boisson si nécessaire. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être pris en continu, indépendamment des saignements vaginaux. Lorsqu'une boîte est terminée, la suivante doit être entamée directement, sans interruption. Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de diénogest au-delà de 15 mois chez des patientes présentant une endométriose. Le traitement peut être instauré n'importe quel jour du cycle menstruel. Tout traitement contraceptif hormonal doit être interrompu avant l'instauration du traitement par Dimetrum. Si une contraception est nécessaire, des méthodes contraceptives non hormonales (par exemple, une méthode barrière comme le préservatif) doivent être utilisées. *En cas d'oubli:* L'oubli de comprimés, les vomissements et/ou les diarrhées (survenant dans les 3 à 4 heures après la prise du comprimé) peuvent réduire l'efficacité de Dimetrum. Si un ou plusieurs comprimés ont été oubliés, la patiente doit prendre un seul comprimé dès qu'elle s'en aperçoit puis poursuivre le traitement le jour suivant à l'heure habituelle. De même, tout comprimé non absorbé en raison de vomissements ou d'une diarrhée doit être remplacé par un autre comprimé. **Informations complémentaires concernant les populations particulières:** *Population pédiatrique:* Dimetrum n'est pas indiqué chez l'enfant avant la puberté. La sécurité et l'efficacité de diénogest ont été étudiées dans un essai clinique non contrôlé pendant 12 mois chez 111 adolescentes (de 12 à <18 ans) présentant une endométriose cliniquement suspectée ou confirmée (voir rubriques 4.4 et 5.1). *Population gériatrique:* Dimetrum n'a pas d'indication en gériatrie. *Patientes atteintes d'insuffisance hépatique:* Dimetrum est contre-indiqué chez les patientes ayant ou ayant eu une affection hépatique sévère (voir rubrique 4.3). *Patientes atteintes d'insuffisance rénale:* Aucune donnée n'indique qu'un ajustement posologique soit nécessaire en cas d'insuffisance rénale. **4.3. Contre-indications:** Ne pas utiliser Dimetrum si une femme présente l'une des pathologies décrites ci-dessous. Cette liste est issue en partie de l'information disponible sur les autres préparations à base de progestatif seul. En cas de survenue de l'une de ces pathologies lors de l'utilisation de Dimetrum, interrompre immédiatement le traitement: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 • Thromboembolie veineuse en cours; • Affection artérielle et cardiovasculaire, actuelle ou antérieure (p. ex., infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC), cardiopathie ischémique); • Diabète sucré avec atteinte vasculaire; • Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques; • Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes); • Tumeurs malignes hormono-dépendantes connues ou suspectées; • Saignement vaginal d'origine inconnue. **4.8. Effets indésirables:** La présentation des effets indésirables est basée sur le dictionnaire MedDRA. Le terme MedDRA le plus approprié est utilisé pour décrire une certaine réaction ainsi que ses synonymes et conditions associés. Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois de traitement par Dimetrum et s'atténuent lors de la poursuite du traitement. Des perturbations du cycle menstruel telles que des spottings, des saignements irréguliers ou des aménorrhées peuvent être observées. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des utilisatrices de Dimetrum. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous traitement par Dimetrum sont les céphalées (9,0 %), les gênes mammaires (5,4 %), les humeurs dépressives (5,1 %) et l'acné (5,1 %). En outre, la majorité des patientes traitées par Dimetrum ont connu des perturbations de leur cycle menstruel. Les profils de saignements ont été évalués de façon systématique en utilisant les carnets-patientes et ont été analysés sur la base de périodes de référence de 90 jours (méthode de l'OMS). Au cours des 90 premiers jours de traitement par Dimetrum, les profils de saignements suivants ont été observés (n = 290 ; 100 %) : aménorrhée (1,7 %), saignements peu fréquents (27,2 %), saignements fréquents (13,4 %), saignements irréguliers (35,2 %), menstruations prolongées (38,3 %), menstruations normales, c'est-à-dire aucune des catégories précédentes (19,7 %). Au cours de la quatrième période de référence, les profils de saignements suivants ont été observés (n = 149 ; 100 %) : aménorrhée (28,2 %), saignements peu fréquents (24,2 %), saignements fréquents (2,7 %), saignements irréguliers (21,5 %), menstruations prolongées (4,0 %), menstruations normales, c'est-à-dire aucune des catégories précédentes (22,8 %). Les perturbations du cycle menstruel n'ont été qu'occasionnellement rapportées comme événements indésirables par les patientes (voir le tableau des effets indésirables). Le tableau ci-dessous décrit par fréquence les effets indésirables (EI) signalés sous Dimetrum selon la classification système-organe MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100). Les fréquences indiquées sont basées sur les données groupées de quatre essais cliniques portant sur un total de 332 patientes (100 %). **Tableau 1 : Effets indésirables, essais cliniques de phase III, n = 332: Classe de systèmes d'organes (MedDRA)/Fréquent/Peu fréquent: Affections hématologiques et du système lymphatique:** *Peu fréquent:* Anémie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** *Fréquent:* Prise de poids; *Peu fréquent:* Perte de poidsAugmentation de l'appétit. **Affections psychiatriques:** *Fréquent:* Humeur dépressive, Troubles du sommeil, Nervosité, Perte de la libido, Altération de l'humeur; *Peu fréquent:* Anxiété, Dépression, Changements d'humeur. **Affections du système nerveux:** *Fréquent:* Céphalées, Migraine; *Peu fréquent:* Déséquilibre du système nerveux autonomeTroubles de l'attention. **Affections oculaires:** Sécheresse oculaire. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** *Peu fréquent:* Acouphènes. **Affections cardiaques:** *Peu fréquent:* Troubles non spécifiques du système circulatoire, Palpitations. **Affections vasculaires:** *Peu fréquent:* Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** *Peu fréquent:* Dyspnée. **Affections gastro-intestinales:** *Fréquent:* Nausées, Douleurs abdominales, Flatulences, Distension abdominale, Vomissements; *Peu fréquent:* Diarrhée, Constipation, Gêne abdominaleInflammation gastro-intestinale, Gingivite. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** *Fréquent:* Acné, Alopécie; *Peu fréquent:* Peau sèche, Hyperhidrose, Prurit, Hirsutisme, Onychoclasie, Pellicules, Dermatite, Croissance anormale des poils / cheveux, Réaction de photosensibilité, Troubles de la pigmentation. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** *Fréquent:* Douleurs dorsales; *Peu fréquent:* Douleurs osseuses, Spasmes musculaires, Douleurs dans les extrémités, Lourdeurs dans les extrémités. **Affections du rein et des voies urinaires:** *Peu fréquent:* Infection urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein:** *Fréquent:* Gêne mammaire, Kyste ovarien, Bouffées de chaleur, Saignements utérins / vaginaux incluant spottings; *Peu fréquent:* Candidose vaginale, Sécheresse vulvo-vaginale, Pertes génitales, Douleurs pelviennes, Vulvo-vaginite atrophique, Masse mammaire, Maladie fibrokystique du sein, Induration mammaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** *Fréquent:* Troubles asthéniquesIrritabilité; *Peu fréquent:* Œdème. **Diminution de la Densité Minérale Osseuse:** Dans un essai clinique non contrôlé chez 111 adolescentes (de 12 à < 18 ans) traitées par Dimetrum, une mesure de la DMO a été effectuée chez 103 d'entre elles. Environ 72% des participantes de l'étude ont présenté une diminution de la DMO du rachis lombaire (L2-L4) après 12 mois de traitement (voir rubrique 4.4).**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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** Besins Healthcare S.A., Avenue Louise 287, 1050 Bruxelles, Belgique. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** BE552026. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 02/2020. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale.

BES-2022-117

Approval date : 08/04/22

BESINS HEALTHCARE

Innovating for Well-being



Dimetrum®

Dienogest 2 mg

NOUVEAU!

Une boîte pour 6 mois de traitement!

1 comprimé par jour*

PP 39,88€ (84 comprimés)

PP 69,56€ (168 comprimés)

*SmPC Dienogest 02-2020