

RéfleXions

en Gynécologie-Obstétrique

21

avril-mai
2012
Tome 5

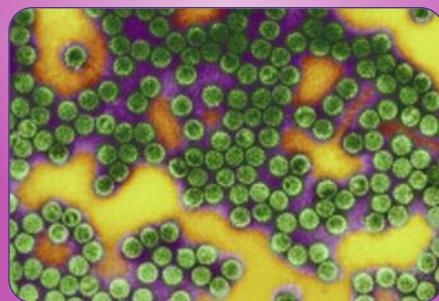
- Test HPV
- Fertilité et infertilité
- Synéchies utérines :
prévention
- Dénosumab dans
l'ostéoporose
post-ménopausique
- Acétate d'ulipristal dans
le traitement préopératoire
des fibromes utérins
- Jeux Concours
Cas clinique :
"Quel est votre diagnostic ?"

Congrès Chirurgie Ambulatoire
en Gynécologie

Vendredi 19 octobre 2012
Hôpital Tenon, Paris

Dossier

Nouveautés et perspectives pour 2012



Coordination scientifique :
Catherine Azoulay

4
Crédits
FMC
par an

RÉDACTEURS EN CHEF

Conseiller Spécial de la Rédaction :
Pr Emile Daraï (Paris)

Dr Catherine Azoulay (Paris)
Pr Roman Rouzier (Paris)

COMITÉ DE RÉDACTION

Dr Hélène BORNE, (Paris)
Pr Jean-Luc BRUN, (Bordeaux)
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, (Paris)
Pr Olivier GRAESSLIN, (Reims)
Pr Jean-Marie JOUANNIC, (Paris)
Dr Pierre KHALIFA, (Paris)
Pr Philippe MERVIEL (Amiens)
Dr Olivier PARANT, (Toulouse)
Pr Christophe PONCELET, (Bondy)
Dr Catherine UZAN, (Villejuif)
Dr Marie VELUIRE, (Paris)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr Jean-Marie ANTOINE (Paris)
Dr Yves ARDAENS (Lille)
Pr Marc BAZOT (Paris)
Dr Joëlle BELAISCH-ALLART (Sèvres)
Pr Jean-Louis BENIFLA (Paris)
Pr Philippe BOUCHARD (Paris)
Pr Michel CANIS (Clermont-Ferrand)
Dr Damien CASTAIGNE (Villejuif)
Dr Marie CHEVRET-MEASSON (Lyon)
Pr Bernard CORTET (Lille)
Pr Michel COSSON (Lille)
Pr Pierre COSTA (Nîmes)
Pr Dominique DALLAY (Bordeaux)
Dr Bernard FLIPO (Nice)
Pr Ulysse GASPARD (Liège)
Pr Anne GOMPEL (Paris)
Pr Jean LEVEQUE (Rennes)
Pr Pierre MARES (Nîmes)
Dr Sylvain MIMOUN (Paris)
Pr Bernard-Jean PANIEL (Créteil)
Pr Christian QUEREUX (Reims)
Pr Didier RIETHMULLER (Besançon)
Pr René-Charles RUDIGOZ (Lyon)
Pr Robert SAURA (Bordeaux)
Dr Jean-Yves SEROR (Paris)
Pr Marc SPIELMANN (Villejuif)
Pr Charles SULTAN (Montpellier)
Pr Arnaud WATTIEZ (Strasbourg)

UNE ÉDITION J.B.H. SANTÉ

53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél. : 01 44 54 33 54 - Fax : 01 44 54 33 59
E-mail : la@jbhsante.fr

Directeur de la publication : Dr Jacques HALIMI

Secrétariat de rédaction : Yvonne ELBAZ

Maquette : Clémence KINDERF

Service commercial : Nathalie BOREL, Rita BERRADA

Site Web : Camille FONTAINE

Abonnements : Louise ASCOLI

Imprimerie GYSS - Obernai

ISSN : 1964-9444 - Commission paritaire : T 89620

Dépôt légal : 2^{ème} trim. 2012

SOMMAIRE

DOSSIER

NOUVEAUTÉS ET PERSPECTIVES POUR 2012

- 3** Test HPV, d'accord, mais lequel ? ———— Isabelle Heard, Michel Favre
- 7** Fertilité et infertilité : quoi de neuf en 2012 ? ———— Christophe Poncelet
- 9** Prévention des synéchies utérines
après chirurgie hystéroscopique ———— Emile Daraï
- 11** Et si on parlait de sexe à nos ados ? ———— I. Nisand, B. Letombe
- 15** Esmya® (acétate d'ulipristal) dans le traitement préopératoire
des fibromes utérins ———— C. Azoulay
- 17** L'acétate d'ulipristal : une nouvelle option
dans le traitement des fibromes hémorragiques ———— Nathalie Chabert- Buffet
- 20** Prolia® (dénosumab) dans l'ostéoporose post-ménopausique :
ça se précise ———— C. Azoulay

JEU-CONCOURS

- 21** Cas clinique : « Quel est votre diagnostic ? » ———— Roman Rouzier

CONGRÈS CHIRURGIE AMBULATOIRE EN GYNÉCOLOGIE

- 23** Vendredi 19 octobre 2012 - Hôpital Tenon, Paris

6,22 ABONNEMENT

22 RENCONTRES...

COMITÉ DE LECTURE

Dr Aubert AGOSTINI (Marseille)
Dr Katty ARDAENS (Seclin)
Dr Catherine AZOULAY (Paris)
Pr Florence BRETTELLE (Marseille)
Dr Nathalie CHABBERT-BUFFET (Paris)
Dr Pierre COLLINET (Lille)
Dr Marie-Antoinette de CRÉCY
(Ste Geneviève des Bois)
Pr Emile DARAI (Paris)

Pr Serge DOUVIER (Dijon)
Dr Gilles DUBERNARD (Lyon)
Dr Raffaële FAUVET (Amiens)
Dr Patrick FENICHEL (Nice)
Dr Juliette GUIBERT (Poissy)
Dr Gilles KAYEM (Créteil)
Dr Michèle LACHOWSKY (Paris)
Dr Marie-Noëlle LAVEISSIERE (Paris)
Dr Brigitte LETOMBE (Lille)

Pr Franck PERROTIN (Tours)
Dr Jean Yves PONS (St Maur)
Dr Catherine RONGIERES (Strasbourg)
Pr Roman ROUZIER (Paris)
Dr Marie Victoire SENAT (Clamart)
Dr Pascale THIS (Versailles, Paris)
Pr Philippe TOURAINE (Paris)
Dr Vassili TSATSARIS (Paris)
Pr Laurent ZELEK (Bobigny)

Test HPV, d'accord, mais lequel ?

résumé

En France, le « test HPV » n'est remboursé que pour le triage des frottis ASC-US. Les laboratoires qui pratiquent ce test ont de nombreuses trousse à leur disposition dans le commerce et peuvent aussi développer des techniques propres, dites « maison ». On regroupe les tests en deux grandes catégories : **les tests de détection** qui permettent de diagnostiquer une infection par un ou plusieurs de 13 ou 14 HPV oncogènes sans connaître le/les génotypes et **les tests de génotypage** qui permettent en cas d'infection d'identifier spécifiquement un ou plusieurs génotypes parmi la totalité des HPV potentiellement oncogènes et quelques HPV non oncogènes. La sensibilité des tests de détection varie de 100 à 5 000 copies du génome d'HPV16 alors que celle des tests de génotypage est de l'ordre de 10 à 50 copies pour ce virus. **Si seuls les tests de détection sont validés pour la clinique**, de nombreux laboratoires de microbiologie et d'anatomopathologie utilisent des tests de génotypage. La plus grande sensibilité de ces tests conduit à pouvoir rendre un résultat positif pour un ASC-US alors que la signification biologique et clinique d'une infection avec un très petit nombre de copies d'HPV n'est pas connue. Un gynécologue qui ne serait pas au fait de cette différence entre les types de tests serait susceptible d'adresser en colposcopie des femmes ayant un frottis ASC-US avec seulement quelques copies d'HPV, c'est-à-dire ayant un risque très faible d'avoir une lésion précancéreuse sur le col. A l'inverse, un test de détection positif traduit un risque élevé de lésion, justifiant le recours à la colposcopie pour sa détection.

mots-clés

Papillomavirus humains,
Test HPV, Triage,
ASC-US

ISABELLE HEARD, MICHEL FAVRE

Centre national de référence des HPV, Institut Pasteur, Paris

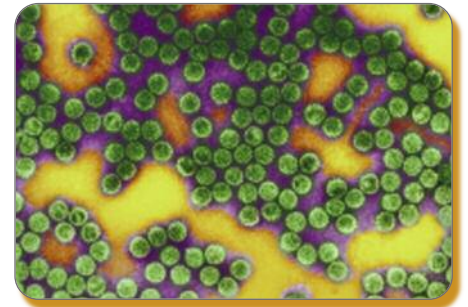
Introduction

Depuis les recommandations de l'ANAES en 2002, un test HPV peut être prescrit dans le triage des frottis ASC-US. La détection du génome viral (ADN) des HPV oncogènes par hybridation moléculaire, avec ou sans amplification génique, sur cellules du frottis cervico-utérin figure à la nomenclature des actes de biologie médicale depuis janvier 2004

(Arrêté du 30 décembre 2003, JO du 14 janvier 2004). Le texte du Journal Officiel qui inscrit ce test à la Nomenclature des actes de biologie médicale et autorise le remboursement du test stipule que « **Le compte rendu devra préciser, outre le nom de la trousse utilisée, le mode de prélèvement, la description des génotypes recherchés, la valeur seuil de la technique, la localisation du prélèvement, le résultat cytologique, le traitement chirurgical éventuel, le résultat positif ou négatif du prélèvement testé (présence ou absence d'ADN d'HPV)** ».

Cette mise en place du test HPV repose sur des études ayant montré qu'un test Hybrid Capture (HC) I ou II positif est plus sensible et aussi spécifique que la répétition d'un frottis pour la détection d'une lésion précancéreuse (CIN2 ou plus sévère)^[1].

Plusieurs techniques de détection et / ou de génotypage des HPV sont maintenant commercialement disponibles. Elles sont souvent utilisées dans le triage des ASC-US sans tenir compte de leurs performances analytiques et cliniques et des recommandations d'utilisation en fonction de leur sensibilité à détecter les HPV oncogènes. Une meilleure connaissance des gynécologues des tests HPV devrait leur permettre de prendre en charge au mieux leurs patientes ayant un frottis ASC-US. L'objectif de cette tribune est de décrire succinctement les tests disponibles et leurs indications dans la pratique clinique.



Les tests de détection de l'infection HPV

Cinq trousse de détection sont disponibles dans le commerce. Certaines sont seulement capables de détecter une infection par les HPV oncogènes, d'autres peuvent également identifier les HPV16 et 18. Les variations du seuil de détection pour HPV16 entre ces trousse sont considérables variant de 100 copies

Trousse	Seuil de détection	
	HPV 16 Nombre de copies	HPV 18 Nombre de copies
Détection		
HC II (Qiagen)	5000	5000
Cervista (PCR)	250-1250	250-1250
Aptima (GenProbe)	100	100
Détection génotypage		
RT HR HPV (ABBOTT)	500	500
Cobas 4800 (Roche)	300	600
Génotypage		
PapilloCheck (GreinerbioOne)	50	300
Inno-LiPA (Innogenetics)	20-70	20-70
Linear Array (Roche)	48	145
Clart HPV2 (Genomica)	10	1000

Tableau 1 : Trousse de détection et de génotypage des HPV commercialisées en France. Seuil de détection des HPV16 et 18

pour la trousse Aptima à 5 000 copies pour la trousse HCII. (Tableau 1)

Le test HCII (Qiagen) est le premier test qui a été validé pour le triage des frottis ASC-US. Il contient un cocktail de 13 HPV oncogènes avec un seuil de détection pour l'HPV16 fixé à 5000 copies. La mise en place du test HPV pour le triage des ASC-US repose sur les performances cliniques de ce test.

Il a en effet été montré qu'un test HC II positif est plus sensible (94,8%, Intervalle de Confiance (IC) à 95% : 92,7-96,9%) tout en étant aussi spécifique (67,3%, IC 95% : 58,2-76,4%) que la répétition d'un frottis (sensibilité : 81,8%, IC 95% : 73,5-84,3% et spécificité : 57,9%, IC95% : 49,5-65,7%) pour la détection d'une lésion précancéreuse (CIN2 ou plus sévère) [1].

C'est le seul test qui a été pris en compte dans les recommandations européennes pour la prise en charge clinique des frottis anormaux et en particulier des ASC-US [2].

Plusieurs autres tests de détection des HPV ont été évalués depuis comme le test RT HR HPV (ABBOTT), qui contient un cocktail de 14 HPV oncogènes avec la possibilité de détecter spécifiquement les HPV16 et 18. Le seuil de détection pour les HPV16 et 18 est de l'ordre de 500 copies et présente les mêmes performances cliniques que le test HCII pour la détection des CIN2 ou plus [3]. Les tests Cobas 4800 (Roche) et

Aptima (Gen-Probe) ont également des performances cliniques semblables à celles du test HCII pour l'identification des femmes qui ont un ASC-US et doivent bénéficier d'une colposcopie [4,5].

Les trousse de génotypage des HPV

Les trousse de génotypage actuellement commercialisées ont un seuil de détection de l'HPV16 compris entre 20 copies pour la trousse INNO-LiPA et 50 copies pour la trousse PapilloChek (Tableau 1). Cette sensibilité peut conduire à un résultat positif avec un très petit nombre de copies d'ADN des HPV oncogènes. Or, la signification biologique et clinique d'une telle infection n'est pas connue. Aucune de ces trousse n'a été évaluée dans le triage et la prise en charge des ASC-US. L'OMS et les recommandations européennes considèrent que toutes ces trousse doivent être réservées à des études d'épidémiologie virologique ou de suivi dans le contexte de la vaccination [6, 7]. Elles sont cependant largement utilisées dans notre pays pour le triage des ASC-US.

L'impact des milieux de transport cellulaire sur le diagnostic d'infection

La détection et le génotypage des HPV présents au niveau du col de l'utérus se fait à partir de cellules prélevées par frottis et déposées dans un flacon contenant un milieu de transport cellulaire et/ou virologique qui est adressé au laboratoire.

De nombreux laboratoires qui pratiquent la détection et le génotypage des HPV oncogènes acceptent des liquides de transport cellulaire n'ayant pas de marquage CE, ou qui n'ont pas été validés avec les trousse utilisées. Cette situation pose le problème de la qualité du résultat du test HPV. En cas d'ASC-US au frottis, seule indication actuelle de remboursement du test HPV, un résultat qui serait rendu comme négatif du fait de la non compatibilité du milieu de conservation cellulaire avec les trousse de détection des HPV conduirait à ne renouveler le frottis qu'un an après (recommandation de l'ANAES/HAS), alors qu'un test HPV positif est associé à un risque trois fois plus élevé d'avoir une lésion précancéreuse [8]. Ainsi, un faux négatif pourrait conduire à n'explorer qu'un an plus tard une femme qui serait porteuse d'une lésion précancéreuse et devrait avoir une conisation du fait du risque de cancérisation.

Conclusion

Il n'existe pas de recommandations en France sur les tests à utiliser pour le triage des frottis ASC-US. Toutes les trousses peuvent être utilisées sans tenir compte de leurs indications pourtant très différentes. Il en résulte des indications de colposcopies qui sont certainement excessives avec toutes les répercussions en particulier psychologiques pour les patientes. Par ailleurs, environ une vingtaine de milieux de transport différents sont disponibles dans notre pays pour les laboratoires ; ils n'ont pas tous été validés avec les trousses. Ceci peut conduire à des « faux négatifs » de tests HPV qui peuvent avoir des répercussions sur la prise en charge des patientes. On notera qu'au Royaume Uni, seuls quatre tests de détection sont jugés acceptables pour le triage des ASC-US (HC II, RT HR HPV, Cobas 4800 et Aptima), aucun test de génotypage n'est autorisé et seulement deux liquides de transport peuvent être utilisés (NHS Cervical Screening Programme).

Ceci repose sur le fait que l'impact en terme de lésion d'un test de détection positif est connu, ce qui n'est actuellement pas le cas pour un test de génotypage.

Le Centre National de Référence des HPV, créé en 2008 à l'Institut Pasteur a, parmi ses missions, celle de contribuer à l'évaluation des trousse de détection et de génotypage des HPV.

Les gynécologues, qui sont les prescripteurs du test HPV dans les frottis ASC-US, s'ils sont attentifs au respect des règles de bonnes pratique des tests selon leurs indications et leurs conditions de réalisation pourront prendre au mieux en charge leurs patientes lors de la détection d'un ASC-US au frottis.

En pratique, dans un ASC-US, un test de détection des HPV positif est une bonne indication pour une colposcopie car il aura permis d'identifier une femme ayant probablement une lésion cervicale qui doit être biopsiée. Par contre, l'intérêt clinique d'un test de génotypage positif n'a pas été évalué. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Arbyn, M., et al., Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, 2004. 96(4): 280-93.
2. Jordan, J., et al., European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*, 2008. 19(6): 342-54.
3. Huang, S., et al., Clinical performance of Abbott RealTime High Risk HPV test for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal cytology. *J Clin Virol*, 2009. 45 Suppl 1: S19-23.
4. Lapiere, S.G., et al., Human Papillomavirus (HPV) DNA Triage of Women with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance with cobas 4800 HPV and Hybrid Capture 2 Tests for Detection of High-Grade Lesions of the Uterine Cervix. *J Clin Microbiol*, 2012. 50(4): 1240-4.
5. Dockter, J., et al., Analytical characterization of the APTIMA HPV Assay. *J Clin Virol*, 2009. 45 Suppl 1: S39-47.
6. Meijer, C.J., et al., Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*, 2009. 124(3): 516-20.
7. Eklund, C., T. Zhou, and J. Dillner, Global proficiency study of human papillomavirus genotyping. *J Clin Microbiol*, 2010. 48(11): 4147-55.
8. Moore, G., et al., Lessons from practice: risk of CIN 3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21 to 24. *J Low Genit Tract Dis*, 2010. 14(2): 97-102.

Bulletin d'abonnement Réflexions en Gynécologie-Obstétrique
Je m'abonne pour un an.

► Dédectible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Sage femme, Infirmière...	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 70 €
Interne/Etudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus) et/ou Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement : ☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé
☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

Nº: | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : Cryptogramme :

Signature :

4
Crédits
FMC
par an

**Créditez votre FMC :
Abonnez-vous**

En application de l'arrêté de juillet 2006
portant homologation des règles
de validation de la FMC,
un abonnement à un périodique médical
répondant aux critères de qualité définis
par les CNFMC donne droit
à 4 crédits FMC/an,
dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

Fertilité et infertilité : quoi de neuf en 2012 ?

CHRISTOPHE PONCELET

*Pôle Femme&Enfant, CHU Jean Verdier, AP-HP, Bondy
UFR SMBH Léonard de Vinci, Université Paris XIII, Bobigny*

Introduction

Depuis quelques décennies l'assistance médicale à la procréation (AMP) aide les couples ayant des soucis d'infertilité à concevoir et constituer une cellule familiale. Afin d'optimiser les résultats de cette prise en charge, de nombreuses techniques ont été développées ou améliorées tels que les protocoles de stimulation ovarienne, les techniques chirurgicales, les critères et procédés de sélection des gamètes et des embryons, les conditions et milieu de culture des embryons, et la cryo-préservation des embryons et des gamètes. L'âge tardif des femmes pour leur première grossesse ne cesse d'augmenter et s'accompagne d'une réduction de chances de grossesse même après AMP. Une des solutions pourrait être un accès facilité au don d'ovocyte ou une autoconservation des capacités procréatives. Les outils sont disponibles et déjà mis en place dans certains pays. Toutefois, des dérives mercantiles ont pu être observées. Par ailleurs, les résultats de ces différentes techniques et prises en charge multi-disciplinaires étaient, en France, régulés par la loi de Bioéthique. Cette dernière a connu une évolution substantielle durant l'année 2011, ouvrant de nouveaux champs d'application et des questionnements légitimes sur les plans pratique, sociétal et éthique.

Enfin, la réserve ovarienne in situ a fait l'objet d'une attention particulière dans la prise en charge chirurgicale des endométrioses lors du dernier Congrès Mondial sur l'endométriose qui a eu lieu à Montpellier début septembre (WCE 2011).

La Vitrification

La congélation embryonnaire est une étape indispensable à la qualité de prise en charge en assistance médicale à la procréation. Cette technique a pu être développée à l'aide de différents protocoles et agents cryo-protecteurs^[1-2]. A ce jour, les embryons humains sont congelés aux stades zygote^[3], clivé précoce^[1] ou blastocyste^[4] avec des taux de survie acceptables après décongélation des embryons et de naissances viables après transferts embryonnaires. Deux techniques de cryo-préservation embryonnaire ont été développées : la congélation lente^[5] et la vitrification^[6]. Les premières naissances ont été publiées dans les années 1990 avec cette dernière technique^[7-8]. Toutefois, en France, la vitrification avait été interdite du fait de la potentielle toxicité des cryo-protecteurs utilisés lors de cette congélation embryonnaire. Fin 2010, après expertise de la littérature validant la supériorité de cette méthode en

termes de survie des embryons^[9-10] et de son innocuité pour les enfants^[11], l'Agence de Biomédecine avait validé la vitrification embryonnaire comme une amélioration technique de la congélation des embryons surnuméraires. Cette autorisation a permis la première naissance française après vitrification embryonnaire dans le courant de l'année 2011^[12]. Ainsi la vitrification embryonnaire devrait permettre de modifier considérablement la prise en charge des couples infertiles devant bénéficier d'une assistance médicale à la procréation. D'une part la vitrification, notamment après culture prolongée des embryons, devrait permettre de réduire le nombre d'embryons congelés, d'améliorer les taux de grossesses après transfert d'embryons congelés, et de réduire le taux de grossesses multiples issues de l'AMP. D'autre part, elle ouvre de nouveaux horizons concernant la cryo-préservation de la fertilité chez la femme. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires afin de valider ces dernières hypothèses.

Révision de la loi de bioéthique

Le nouveau texte de la loi de bioéthique a été révisé et publié au Journal Officiel de la République Française le 7 Juillet

2011. Il modifie considérablement les dispositions administratives et techniques de la prise en charge de l'infertilité en France. Voici, ci-après les principales modifications s'appliquant au domaine de l'AMP.

Les implications de l'Agence de Biomédecine (ABM) sont élargies tant sur le plan administratif que sur le plan de l'implication médicale. Cette agence doit également rendre compte des activités dont elle est responsable.

Concernant l'autorisation et le fonctionnement des établissements, les agréments personnels des praticiens diligentés par l'ABM disparaissent. Seuls sont autorisés, à exercer ces activités, les établissements et les organismes compétents faisant appel à des praticiens en mesure de prouver leur compétence. Ainsi l'habilitation des sages-femmes à concourir aux activités d'AMP revêt une importance particulière.

Un donneur de gamètes, dès lors qu'il a atteint sa majorité, peut donner sans avoir procréé. Une partie du prélèvement peut lui être réservée à son bénéfice en vue d'une AMP. Cette disposition devrait relancer le programme de don d'ovocytes tout comme le fait que les médecins traitants et les gynécologues doivent informer leurs patients sur le don de gamètes. La donneuse d'ovocytes se voit d'ailleurs octroyée des autorisations d'absence vis-à-vis de son employeur.

Les techniques d'AMP doivent permettre de limiter le nombre d'embryons conservés. Les méthodes et résultats

obtenus seront évalués par l'ABM.

Enfin, la technique de congélation ultra-rapide des ovocytes "est autorisée" selon cette nouvelle loi. Cela n'est pas sans poser de nouvelles questions^[13]. Ces dispositions et ces articles de loi sont néanmoins sous-tendus par l'application de la loi dont les décrets d'application sont en cours d'écriture ou de publication. Certaines dispositions n'ont pas encore été définitivement validées.

Fertilité et chirurgie de l'endométriose

La relation entre la chirurgie d'exérèse des endométrioses ovariens et la réserve ovarienne a pu être considérée comme une « liaison dangereuse ». Plusieurs études ont montré que la kystectomie pour endométriose pouvait amputer le parenchyme et le fonctionnement ovarien^[14-18], alors que cette technique chirurgicale était devenue une référence par comparaison à une technique ablatrice selon la méta-analyse de Hart^[19]. De nouvelles procédures « ablatives » dont les premiers résultats méritent confirmation, comme par exemple : la sclérothérapie à l'éthanol^[20] ou l'utilisation de l'énergie plasma^[21], permettraient de traiter efficacement les endométrioses sans amputer la réserve ovarienne. Toutefois, l'intimité

entre l'endomètre et le cortex ovarien pourrait laisser supposer un effet directement délétère de la présence de l'endomètre sur le parenchyme ovarien et la réserve ovarienne^[22].

Par ailleurs, le bénéfice de la chirurgie a été confirmé pour traiter l'endométriose tous stades confondus lorsqu'on associe les résultats subséquents de la procréation spontanée à ceux de l'AMP en terme de grossesse^[23].

Enfin, la valeur prédictive de la fertilité après chirurgie des scores et stades de l'*American Society of Reproductive Medicine* a une nouvelle fois été remise en cause. Il semblerait que l'Endometriosis Fertility Index proposé par Adamson soit plus pertinent, même si la validation de cet index nécessite des études complémentaires^[24-25].

Conclusion

L'année 2011 n'aura pas connu de révolution concernant le monde s'intéressant à la fertilité mais des évolutions substantielles qui ouvrent de nouveaux horizons. L'évolution de l'encadrement légal a permis un rattrapage des pratiques par rapport à d'autres pays plus « progressistes » en préservant l'éthique et en limitant sévèrement toute dérive mercantile de la prise en charge de la fertilité ou de l'AMP. ■

Conflits d'intérêts : aucun

Références en page 10

Prévention des synéchies utérines après chirurgie hystéroscopique

EMILE DARAÏ

Service de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction Humaine,
Hôpital Tenon, APHP, Université Pierre et Marie Curie Paris 6

Epidémiologie des synéchies utérines ou adhérences sintra-utérines

Environ 90 % des adhérences intra utérines ou synéchies utérines sont liées au curetage du post-partum ou du post-abortum. La septicémie *post abortum* ou puerpérale et les infections génitales telles que l'endométrite tuberculeuse sont également des causes, tout comme l'irradiation pelvienne et une chirurgie utérine antérieure^[1].

Si l'épidémiologie des adhérences intra abdominales a été étudiée par de nombreuses études, celle des synéchies utérines a été moins fréquemment évaluée. Leur incidence est également difficile à estimer car pouvant être asymptomatique ou révélée tardivement devant une infertilité.

Les synéchies utérines peuvent provoquer des troubles menstruels à type d'hypoménorrhée ou d'aménorrhée. Chez les patientes ayant eu une hystéroscopie, les synéchies utérines peuvent entraîner des complications incluant une perforation au cours de la dilatation ou des difficultés opératoires^[1]. On estime que 7 à 30% des femmes développent des synéchies utérines après une chirurgie hystéroscopique^[1-3].

Physiopathologie des synéchies utérines

Les synéchies utérines sont des accollements anormaux des parois de l'utérus se formant le plus souvent suite à un traumatisme soit lié à une affection inflammatoire, telle qu'une endométrite, soit directement imputable à la chirurgie hystéroscopique. Les principaux mécanismes impliqués dans la survenue de synéchie sont l'inflammation, l'ischémie, une dessiccation des tissus, une lésion thermique (cautérisation ou diathermie), une infection^[4]. Le sang s'accumulant dans la cavité utérine augmente également la formation d'adhérences^[5,6].

Traitement et préventions des synéchies utérines

La levée de synéchie par voie hystéroscopique reste la technique de référence. La recolonisation secondaire de la cavité utérine par l'endomètre sain est l'objectif principal. Cependant, même si une fonction menstruelle normale peut être rétablie, cela ne signifie pas que la fertilité est restaurée du fait d'un risque élevé de récurrence^[7]. L'hystéroscopie de second regard pratiquée peu après une intervention hystéroscopique pourrait être intéressante dans ce domaine surtout en cas de formations fibromateuses multiples réséquées, de fibrome en regard ou en cas de cure de synéchie^[8]. Les données restent insuffisantes pour déterminer l'impact respectif des différentes énergies utilisables.

La pose d'un dispositif intra utérin après un curetage ou d'autres interventions intra utérines a été proposée, mais le type de dispositifs et leur efficacité n'est pas prouvée^[7,9,10].

Une œstrogénothérapie adjuvante à doses élevées, avec ou sans progestatifs, a également été suggérée mais sans niveau de preuve élevé^[7]. Des barrières anti-adhérences ont été proposées avec une application par voie trans cervicale. Parmi ces produits, l'acide hyaluronique réticulé (Hyalobarrier®-Nordic Pharma, Paris, France) qui est un gel visqueux dont le mode d'action est similaire à celui des films barrières spécifiques de site utilisés en coelioscopie ou laparotomie. Contrairement à la plupart des autres agents anti-adhérence, Hyalobarrier® a été étudié dans plusieurs essais randomisés et a démontré son efficacité dans la réduction des synéchies utérines^[8,10-13]. ■

Conflits d'intérêts : aucun.

RÉFÉRENCES

1. Smith LF, Ewings PD, Quinlan C. Incidence of pregnancy after expectant, medical, or surgical management of spontaneous first trimester miscarriage: long term follow-up of miscarriage treatment (MIST) randomised controlled trial. *BMJ* 2009;8:339:b3827.
2. Touboul C, Fernandez H, Deffieux X, Berry R, Frydman R, Gervaise A. Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Fertil Steril* 2009;92:1690-3.
3. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, Gokdeniz R, Erturan E, Burak F et al. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:351-4.
4. Smith LF, Ewings PD, Quinlan C. Incidence of pregnancy after expectant, medical, or surgical management of spontaneous first trimester miscarriage: long term follow-up of miscarriage treatment (MIST) randomised controlled trial. *BMJ* 2009;8:339:b3827.
5. Touboul C, Fernandez H, Deffieux X, Berry R, Frydman R, Gervaise A. Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Fertil Steril* 2009;92:1690-3.
6. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, Gokdeniz R, Erturan E, Burak F et al. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000;7:351-4.
7. Panayotidis C, Wyers S, Bosteels J, van Herendael B. Intrauterine adhesions (IUA): has there been progress in understanding and treatment over the last 20 years? *Gynecol Surg* 2009;6:197-211.
8. Nappi C, Di Spizio Sardo A, Greco E, Guida M, Bettocchi S, Bifulco G. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy. *Hum Reprod Update* 2007;13:379-94.
9. Norian J, Marin De Ugarte C, Ghadir S, Decherney A. Intra-uterine adhesions: why do they form and how can they be prevented? *Adhesions News And Views* 2006;8:30-2.
10. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C, Selam B, Ceyhan T, Ornek T, Kuzudisli E. Efficiency and pregnancy outcome of serial intrauterine device-guided hysteroscopic adhesiolysis of intrauterine synechiae. *Fertil Steril* 2008 Nov;90(5):1973-7.
11. Guida M, Acunzo G, Di Spizio Sardo A, Bifulco G, Piccoli R, Pellicano M et al. Effectiveness of auto-crosslinked hyaluronic acid gel in the prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery: a prospective, randomized, controlled study. *Hum Reprod* 2004;19:1461-4.
12. Ducarme G, Davitian C, Zarrouk S, Uzan M, Poncelet C. Intérêt du gel d'acide hyaluronique dans la prévention des synéchies intra-utérines après hystérocopie opératoire - Étude cas-témoin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35:691-5

RÉFÉRENCES de la page 3

Fertilité et infertilité : quoi de neuf en 2012 ?

- [1] Lassalle B, Testart J, Renard JP. Human embryo features that influence the success of cryopreservation with the use of 1,2 propanediol. *Fertil Steril* 1985;44:645-51.
- [2] Camus M, Van den Abbeel E, Van Waesberghe L, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC. Human embryo viability after freezing with dimethylsulfoxide as a cryoprotectant. *Fertil Steril* 1989;51:460-5.
- [3] Testart J, Lassalle B, Forman R, Gazengel A, Belaisch-Allart J, Hazout A, Rainhorn JD, Frydman R. Factors influencing the success rate of human embryo freezing in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1987;48:107-12.
- [4] Cohen J, Simons RF, Edwards RG, Fehilly CB, Fishel SB. Pregnancies following the frozen storage of expanding human blastocysts. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1985;2:59-64.
- [5] Whittingham DG, Leibo SP, Mazur P. Survival of mouse embryos frozen to -196 degrees and -269 degrees C. *Science* 1972;178:411-4.
- [6] Rall WF, Fahy GM. Ice-free cryopreservation of mouse embryos at -196 degrees C by vitrification. *Nature* 1985;313:573-5.
- [7] Gordts S, Roziers P, Campo R, Noto V. Survival and pregnancy outcome after ultrarapid freezing of human embryos. *Fertil Steril* 1990;53:469-72.
- [8] Feichtinger W, Hochfellner C, Ferstl U. Clinical experience with ultra-rapid freezing of embryos. *Hum Reprod* 1991;6:735-6.
- [9] Louttradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I, Tarlatzis BC. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:186-93.
- [10] AbdelHafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, Falcone T, Goldfarb J. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2010;20:209-22.
- [11] Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, Aittomaki K, Hazekamp J, Nygren KG, Selbing A, Loft A. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009;24:2158-72.
- [12] Sifer C, Sermondade N, Dupont C, Poncelet C, Cédric-Durnerin I, Hugues JN, Benzacken B, Levy R. Outcome of embryo vitrification compared to slow freezing process at early cleavage stages. Report of the first French birth. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012;40(3):158-61.
- [13] Belaisch-Allart J. Preserving one's oocytes for the future: myth or reality? *Gynecol Obstet Fertil*. 2012;40(3):139-40.
- [14] Matsuzaki S, Houle C, Darcha C, Pouly JL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1402-6.
- [15] Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, Sabourin JC. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod*. 2010;25(6):1428-32.
- [16] Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1987-92.
- [17] Almog B, Shehata F, Sheizaf B, Tan SL, Tulandi T. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95(2):525-7.
- [18] Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2450-3.
- [19] Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 16;(2):CD004992
- [20] Yazbeck C, Koskas M, Kahn V, Oger P, Lutton D, Madelenat P. A 5-year experience of ethanol sclerotherapy in recurrent ovarian endometriomas: results on efficacy and fertility outcomes. *WCE* 2011;54#4, p11.
- [21] Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Diguët A, Marpeau L, Bourdel N. Ovarian endometrioma ablation using plasma energy versus cystectomy: a step toward better preservation of the ovarian parenchyma in women wishing to conceive. *Fertil Steril*. 2011;96(6):1396-400.
- [22] Kitajima M, Defrere S, Colette S, Dolmans MM, Squifflet J, Masuzaki H, Van Langendonck A, Donnez J. Comparison of follicular density and tissue histology of ovarian cortex from ovaries with and without endometriomas. *WCE* 2011;510#3, p26.
- [23] Bourdel N, Lydie D, Roman H, Azuar AS, Lagrange E, Jaffieux P, Mage G, Pouly JL, Canis M. Endometriosis and post operative infertility, a prospective study (Auvergne Cohort of Endometriosis). *WCE* 2011;57#1.
- [24] Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1609-15.
- [25] Yacoub A, Ferdinus C, Mourtiolon P, Girard S, Huot MN, Douvier S, Sagot P. Is endometriosis Fertility Index a good tool to predict pregnancy in patients with surgical documented endometriosis followed by ART management. *WCE* 2011;510#2, p25.

Et si on parlait de sexe à nos ados ?



I. NISAND ⁽¹⁾, B. LETOMBE ⁽²⁾

1 : CHU de Strasbourg

2 : CHU de Lille

Force est de constater que la relative stabilité récente des IVG chez les mineures ne peut masquer l'augmentation continue du nombre d'IVG chez les jeunes femmes de moins de 25 ans. En 1990, pour les mineures, il y avait eu 8 766 IVG. En 2009, les derniers chiffres disponibles font état de 11 930 IVG pour la seule tranche d'âge des 15-17 ans. S'y ajoutent les 17 693 IVG des 18-19 ans et les 52 360 IVG des 20-24 ans. La France vit donc un dérangeant paradoxe en ce qui concerne les grossesses non prévues chez les jeunes femmes et notamment les mineures : Interruption Volontaire de Grossesse gratuite et anonyme mais contraception payante et non confidentielle⁽¹⁾.

Si l'on peut raisonnablement s'accorder sur l'idée qu'il vaut mieux prévenir les IVG chez les jeunes plutôt que d'avoir à les réaliser, les initiatives prises en la matière demeurent cependant très circonscrites et relèvent bien souvent d'un militantisme personnel ou d'associations qui, comme le Planning Familial, tentent, avec les moyens dont elles disposent, d'endiguer le phénomène.

Comment expliquer le décalage entre, d'un côté, l'expression de ce qui constitue à nos yeux une question de santé publique et, de l'autre, l'apparente frilosité qui caractérise, à ce jour, sa prise en charge par la société ? Sans doute doit-on se garder de rechercher une cause unique à cet état de fait et d'en imputer l'entière responsabilité aux politiques. Certes, les décisions dans ce domaine sensible sont difficiles, mais rien ne saurait justifier une attitude fondée sur l'immobilisme qui confinerait à l'irresponsabilité à l'égard d'un sujet, la sexualité des jeunes, dont l'évocation (ou son absence) révèle le trouble d'une société qui se prétend par ailleurs mature.

Bien que certains auteurs prétendent que l'IVG à 15 ans ne laisse pas nécessairement de séquelles, aucun parent n'aimerait que sa propre fille en fasse l'expérience. Et pourtant, cela peut arriver dans toutes les familles puisqu'une femme sur deux fait face, un jour dans sa vie, à une grossesse non prévue. L'accès facile à l'IVG, droit incontestable des femmes, ne doit pas cacher pour autant que cet événement de vie peut entraîner des répercussions, notamment psychiques. Si l'IVG a toute sa place en cas d'échec de contraception ou d'ambivalence bien légitime pour des femmes qui vont avoir à gérer leur fécondité tout au long de leur vie, elle ne doit pas être banalisée ni encore moins se substituer à la contraception.

La vraie question est donc de savoir si la France a fait tout ce qui était possible pour limiter les grossesses non souhaitées chez les jeunes. Et la réponse à cette question est pour l'instant clairement négative :

- Une loi sur l'information sexuelle à l'école qui n'est tout simplement pas appliquée.
- Des centres de planification aux moyens indigents et qui d'ailleurs ne couvrent qu'une faible partie du territoire.
- Des choix mal adaptés, exclusivement curatifs au lieu d'être préventifs.

Ce sont les jeunes femmes de notre pays qui font les frais de cette carence collective. Ce qui différencie la France des pays qui ont mieux réussi qu'elle dans le domaine de la prévention des grossesses non souhaitées, c'est le véritable tabou qui règne encore aujourd'hui sur la sexualité des adolescents : c'est un sujet dont on ne parle pas, qui n'existe pas, et qui donc ne pose pas de problème. Ce tabou est intérie-

risé par nombre de jeunes qui, déjà culpabilisés par leurs relations sexuelles cachées, s'estiment en situation aggravée de véritable « préméditation » si, de surcroît, ils mettent en œuvre une contraception. Déjà perceptible quand on souhaite entrer dans les écoles, les collèges et lycées pour donner de l'information aux jeunes, ce tabou s'est récemment illustré par les réactions de certaines fédérations de parents d'élèves à la diffusion du « Pass Contraception » en Ile de France, mais aussi par le refus de nombreux lycées de promouvoir ce premier pas, bien timide pourtant.

Chacun imagine que l'information sur la sexualité est disponible pour le plus grand nombre. Tout le monde pense que la contraception est largement accessible. **On est loin de soupçonner le degré d'ignorance des jeunes, le nombre d'idées aberrantes renforcées par la pensée magique si fréquente à ces âges.** On ignore les obstacles et les entraves que vivent les jeunes dans ce domaine. Non informés ou mal informés, ils n'ont aucun moyen préventif à leur disposition sauf à se dévoiler à contretemps, parfois en urgence, à leurs parents, ce qui peut dissuader les plus décidés. On ne peut donc que déplorer le manque de sensibilisation de notre société face à l'importance de l'information à la sexualité. On apprend à nos jeunes à traverser la rue sans se faire renverser, mais on ne leur apprend pas à débiter leur vie sexuelle en évitant les écueils que celle-ci peut receler. Il y a bien là une forme d'irresponsabilité collective.

Sans avoir sciemment recherché une telle contradiction, la France permet donc que l'IVG soit anonyme et gratuite, permet que la contraception d'urgence le soit également, mais n'offre pas cette possibilité pour la contraception de base, sauf dans certains centres trop peu nombreux et mal répartis sur le territoire. Certes, personne n'a organisé cela. Mais le résultat, non délibéré, est là qui nous impose de réfléchir enfin à cette problématique pour essayer d'en changer les prémisses. Les conséquences de ce véritable point aveugle de notre société sur la sexualité des adolescents vont bien au delà du taux élevé d'interruptions volontaires de grossesse chez les jeunes. On l'a dit, l'éducation à la sexualité, bien qu'encadrée par une bonne loi en 2001⁽²⁾, est loin d'être effective. On peut même dire, sans risque de se tromper, que cette loi n'est aujourd'hui appliquée nulle part, malgré des tentatives louables ici et là, dues au volontariat de certains et au bénévolat de tous ceux qui tiennent à ne pas en rester là. L'absence de discours éducatif a laissé la place libre, en guise d'enseignement, aux images obscènes et misogynes de la pornographie qui touche désormais plus de 95% des moins de 18 ans et atteint même de plus en plus les très jeunes. Aux parents qui estiment avoir la capacité de promouvoir eux-mêmes l'éducation de leurs enfants à la sexualité et qui prennent ombrage de ce que d'autres puissent leur venir en aide à un moment difficile, il faut rappeler que leurs enfants ne veulent pas risquer de les décevoir et cherchent à les protéger en cachant soigneu-

sement leurs premiers pas affectifs et sexuels.

L'absence de parole des adultes dans l'éducation à la sexualité a des conséquences qui sont loin d'être correctement explorées et l'augmentation de la violence sexuelle ne saurait étonner une société frileuse qui tourne pudiquement le regard devant ses responsabilités.

Si la vague des Infections Sexuellement Transmissibles a amené dans les années 90 à aborder ces sujets dans les écoles par le biais du préservatif et de son usage recommandé aux jeunes, malheureusement, l'éducation à la vie affective n'a pas profité de cette opportunité. De surcroît, la substitution du préservatif, mal et insuffisamment utilisé chez les jeunes, à d'autres contraceptions plus efficaces a participé sans doute pour une part, à l'augmentation des grossesses non prévues dans cette classe d'âge.

Sollicités par Jeannette Bougrab, Secrétaire d'Etat chargée de la Jeunesse et de la vie associative pour l'éclairer sur les modalités d'une action qui pourrait améliorer la situation, nous faisons des propositions que nous estimons susceptibles de faire diminuer les grossesses non prévues chez les jeunes femmes et particulièrement les mineures⁽³⁾ :

- > 1. Confidentialité constante et crédible de la consultation et de la délivrance de la contraception aux mineures
- > 2. Gratuité de l'ensemble des moyens contraceptifs et des préservatifs jusqu'à 18 ans (et sous conditions de ressources de 18 à 25 ans) au travers d'un « forfait contraception pour mineures » proposé par l'Etat aux laboratoires pharmaceutiques volontaires⁽⁴⁾.
- > 3. Créations de réseaux pluridisciplinaires d'orthogénie (médecins, pharmaciens, sages-femmes, infirmières scolaires, conseillers conjugaux, CPEF et MFPP) pour les jeunes couvrant tout le territoire national et formation spécifique des professionnels de santé participant à ces réseaux de prévention. Préparer le corps médical à la pratique de la première consultation en contraception de l'adolescente et la rémunérer sous forme d'un C2 une fois dans la vie de la femme.
- > 4. Application de la loi de 2001 sur l'information à la sexualité en milieu scolaire sous la responsabilité du ministre de l'Education Nationale assortie d'un contrôle par les rectorats de l'exhaustivité des établissements appliquant correctement la loi.



- > 5. Rémunération des professionnels libéraux qui participent à l'application de la loi de 2001 au prorata de leur engagement horaire validé par le réseau pluridisciplinaire d'orthogénie.
- > 6. Pour les enfants en maternelle et primaire, par l'intermédiaire des maîtres des écoles formés dans leur cursus à cette nouvelle mission, dispenser des informations sur la vie affective, émotionnelle, sentimentale et sur le respect de soi-même dans un rapport au corps sexué.
- > 7. Constitution des ressources humaines pour l'information à la sexualité en milieu scolaire.
- > 8. Mesure du taux de grossesses chez les mineures par les ARS dans chaque canton pour savoir où les jeunes femmes sont les plus exposées et y intensifier la prévention.
- > 9. Réorienter les campagnes médiatiques vers les parents.
- > 10. Organiser une résistance institutionnelle, collective et sociétale à la diffusion libre et marchande de la pornographie auprès des jeunes (taxation dissuasive de l'exploitation et de la vente de pornographie et information précoce des jeunes sur les dangers de cette addiction). Production d'un numéro de carte bancaire avant l'affichage de la première image pornographique.
- > 11. Créer des lieux d'accueil parents - enfants pour qu'une écoute psychologique gratuite, anonyme et sans rendez-vous puisse être offerte à tous les parents quel que soit l'âge de leur enfant⁽⁵⁾ où ils puissent trouver de l'aide quand ils se trouvent en difficulté.

- > 12. Diffuser plus largement le « Double Dutch », contraceptifs + préservatifs, pour contrer l'utilisation exclusive du préservatif en pensant à y associer tous les modes d'administration de la contraception hormonale
- > 13. Diffuser et prescrire plus largement les contraceptions qui ne dépendent pas de l'observance de la jeune femme.
- > 14. Mettre en avant par l'éducation la responsabilité des jeunes hommes dans la contraception.
- > 15. Informer les parents des lieux où leurs enfants peuvent disposer d'informations, d'aide et d'écoute adaptée dans le domaine de la sexualité.
- > 16. Intégrer une formation à l'éducation sexuelle pour tous les adultes qui encadreront des jeunes (enseignants, BAFA).
- > 17. Uniformiser et clarifier la gestion des centres pouvant venir en aide aux jeunes (intitulé unique).
- > 18. Créer un outil de communication national⁽⁶⁾ donnant l'inventaire des centres disponibles pour venir en aide aux jeunes sous la responsabilité de l'INPES.

A l'évidence, un programme national de Santé Publique en lieu et place des nombreuses initiatives actuelles, certes louables mais inmanquablement insuffisantes, est souhaitable. Mettons ensemble sur pied les fondements d'une action collective, globale et responsable, destinée à accompagner notre jeunesse. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Sauf dans les centres de planification dont il faut bien admettre l'insuffisance quantitative
2. Loi du 4 juillet 2001-588, Article L 312-16 du Code de l'Éducation
3. Et si on parlait de sexe à nos ados ? Pour diminuer les grossesses non prévues chez les jeunes. Israël Nisand, Brigitte Letombe, Sophie Marinopoulos. Ed. Odile Jacob, Paris, 2012.
4. Ce forfait pourrait être fixé à hauteur approximative de 7 euros/mois et par mineure pour les contraceptions innovantes ne figurant pas au tableau des produits pharmaceutiques remboursés. Le coût annuel par mineure serait donc de l'ordre de 80 y s'ajoutant au prix d'une consultation annuelle de renouvellement. Ce coût doit être mis en regard du coût d'une IVG (de l'ordre de 350 y) qui ne tient compte ni des frais occasionnés par les suspicions de grossesse, ni de la contraception d'urgence, ni des conséquences psychologiques des IVG des mineures si difficiles à mesurer.
5. Sur le modèle de l'association pour la prévention, la promotion de la santé psychique des familles (PPSP) et de son lieu d'accueil « Les pâtes au beurre », un appartement pour les parents, véritable maison de la parentalité créé par un des auteurs en 1999 (SM). Siège social à Nantes en Loire Atlantique.
6. Sur le modèle de la plateforme anglaise qui offre un service complet de cartographie des centres, de forum de discussion et de fiches pédagogiques

Esmya® (acétate d'ulipristal) dans le traitement préopératoire des fibromes utérins

CATHERINE AZOULAY

Paris

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Tetyana F. Tatarchuk, M.D., Ph.D.,
Philippe Bouchard, M.D., Lucian Puscasiu, M.D., Ph.D.,
Nataliya F. Zakharenko, M.D., Ph.D., Tatiana Ivanova, M.D., Ph.D.,
Gyula Ugocsai, M.D., Ph.D., Michal Mara, M.D., Ph.D., Manju P. Jilla, M.B., B.S., M.D.,
Elke Bestel, M.D., Paul Terrill, Ph.D., Ian Osterloh, M.R.C.P.,
and Ernest Loumaye, M.D., Ph.D., for the PEARL I Study Group*

N Engl J Med 2012;366:409-20.

Les études PEARL I et II (PGL4001 (Ulipristal Acetate) Efficacy Assessment in Reduction of symptoms due to uterine Leiomyomata) publiées dans le New England Journal of Medicine en février ont évalué l'efficacité d'Esmya® (5 mg d'acétate d'ulipristal ; laboratoire PregLem, sous licence HRA Pharma) dans le traitement préopératoire des fibromes utérins. L'acétate d'ulipristal est un **SPRM**, modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone, qui bloque de façon réversible les récepteurs de la progestérone dans des tissus cibles. L'ulipristal est déjà commercialisé en France par le laboratoire HRA-Pharma comme contraceptif d'urgence sous le nom d'Ellaone®.

Les études PEARL I et II sont des essais cliniques de phase III qui ont été principalement menés en Europe. Ces deux études pivots ont inclus des femmes pré-ménopausées de 18 à 50 ans souffrant de fibromes symptomatiques, présentant des ménorragies et éligibles à un traitement chirurgical de ces fibromes. Les périodes de traitement de 12 semaines ont été suivies par une visite de fin de traitement à la 13ème semaine. Les patientes encore éligibles pour une intervention chirurgicale à la fin du traitement ont bénéficié, soit d'une hystérectomie, soit d'une myomectomie, soit d'une embolisation des artères utérines ou d'une résection endométriale, selon la recommandation du médecin investigateur. Toutes les patientes ont été suivies pendant 6 mois après la fin du traitement.

PEARL I, étude randomisée contre placebo, en double aveugle, a porté sur 242 patientes. En plus de présenter des méno-métrorragies d'un score PBAC (pictorial blood-loss assessment chart) >100, les patientes de l'étude PEARL I étaient anémiques (taux hémoglobine $\leq 10,2$ g/dl) et ont donc toutes reçu un traitement martial oral concomitant. Les objectifs principaux de PEARL I étaient de démontrer la supériorité d'Esmya® sur le placebo, pour réduire les méno-métrorragies et réduire le volume total des fibromes en pré-opératoire. Dans ce travail, les saignements ont été contrôlés chez 91% des patientes sous 5 mg d'acétate d'ulipristal (n=96), versus 92% des patientes sous 10 mg d'acétate d'ulipristal (n=98) et 19% de celles sous placebo (n=48 ; $p < 0,001$). Les taux d'aménorrhée étaient respectivement de 73%, 82% et 6%, dans les 10 jours chez la majorité des patientes sous acétate d'ulipristal. Les évolutions moyennes du volume total des fibromes ont été respectivement de -21%, -12% et +3% (acétate d'ulipristal 5 mg vs placebo $p = 0,002$; acétate d'ulipristal 10 mg vs placebo $p = 0,006$). Par rapport au placebo, les 2 doses d'acétate d'ulipristal ont entraîné une réduction des douleurs (en particulier modérées ou sévères), dont l'intensité a été mesurée à l'aide du Questionnaire abrégé de McGill. L'acétate d'ulipristal a provoqué des modifications endométriales histologiques bénignes qui ont disparu 6 mois après la fin du traitement.

La fréquence des effets indésirables n'a pas été significativement différente entre les 3 groupes. Des maux de tête et une sensibilité mammaire étaient les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'acétate d'ulipristal, mais ils n'ont pas été observés plus fréquemment qu'avec le placebo.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ulipristal Acetate versus Leuprolide Acetate for Uterine Fibroids

Jacques Donnez, M.D., Ph.D., Janusz Tomaszewski, M.D., Ph.D.,
 Francisco Vázquez, M.D., Ph.D., Philippe Bouchard, M.D.,
 Bogusław Lemieszczuk, M.D., Francesco Baró, M.D., Ph.D., Kazem Nouri, M.D.,
 Luigi Selvaggi, M.D., Krzysztof Sadowski, M.D., Elke Bestel, M.D.,
 Paul Terrill, Ph.D., Ian Osterloh, M.R.C.P., and Ernest Loumaye, M.D., Ph.D.,
 for the PEARL II Study Group*

N Engl J Med 2012;366:421-32.

PEARL II, randomisée, en double aveugle, a comparé Esmya® à un analogue injectable de la GnRH, la leuproréline, et a porté sur 307 patientes. Le principal objectif d'efficacité de PEARL II était de démontrer la non infériorité d'Esmya® (à la dose de 5 (n= 97) ou 10 mg (n= 103)) par rapport à la leuproréline (à la dose de 3,75 mg ; n= 101)) pour réduire, en pré-opératoire, les méno-métrorragies liées aux fibromes utérins.

Les saignements utérins ont été contrôlés dans cette étude chez 90% des patientes sous 5 mg d'acétate d'ulipristal, chez 98% de celles sous 10 mg d'acétate d'ulipristal et chez 89% de celles sous leuproréline. Le contrôle des saignements a été significativement plus rapide chez les patientes recevant 5 mg ou 10 mg d'acétate d'ulipristal par rapport à celles sous leuproréline : une aménorrhée a été obtenue après 7 jours sous 5 mg d'acétate d'ulipristal, 5 jours sous 10 mg d'acé-

tate d'ulipristal et 21 jours sous leuproréline. Tous les traitements ont réduit le volume des 3 plus grands fibromes au bout de 13 semaines, en moyenne de 36 % dans le groupe 5 mg d'acétate d'ulipristal, 42 % dans le groupe 10 mg d'acétate d'ulipristal et 53 % dans le groupe leuproréline. Chez les patientes n'ayant pas subi d'hystérectomie ni de myomectomie, l'acétate d'ulipristal a conservé un effet supérieur à la leuproréline après 6 mois sans traitement sur la réduction du volume des fibromes. Des bouffées de chaleur moyennes à sévères ont été observées chez 11% des patientes dans le groupe 5 mg d'acétate d'ulipristal, 10% dans le groupe 10 mg d'acétate d'ulipristal et 40% dans le groupe leuproréline ($p < 0,001$ pour les 2 doses d'acétate d'ulipristal vs la leuproréline). La proportion de patientes rapportant d'autres effets indésirables ou interrompant le traitement à cause d'effets indésirables a été identique dans les 3 groupes. Les doses quotidiennes de 5 mg ou 10 mg d'acétate d'ulipristal ont démontré leur non-infériorité à la leuproréline dans le contrôle des saignements liés aux fibromes utérins en pré-opératoire et ont généré moins de bouffées de chaleur que la leuproréline.

PregLem, filiale à 100% de Gedeon Richter, a récemment reçu un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de la part de l'EMA (Agence européenne du médicament) et du CHMP (Comité européen des médicaments à usage humain) pour Esmya® dans le traitement préopératoire des fibromes utérins et prévoit d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de la part de la Commission Européenne dans les mois à venir. ■

Conflits d'intérêts : aucun

L'acétate d'ulipristal : une nouvelle option dans le traitement des fibromes hémorragiques

NATHALIE CHABERT- BUFFET

Service Gynécologie- Hôpital Tenon- Paris

résumé

L'acétate d'ulipristal est le premier SPRM commercialisé en contraception d'urgence. Il a été évalué dans deux études randomisées publiées récemment dans le New England Journal of Medicine, dans le traitement des fibromes hémorragiques. Ces études ont inclus au total près de 550 femmes. Elles montrent l'induction d'une aménorrhée, et une réduction de la taille des fibromes. L'aménorrhée est plus rapide sous acétate d'ulipristal que sous analogues de la GnRH (8j vs 25), mais la réduction de taille des fibromes est moins importante. La tolérance (bouffées de chaleur) sous acétate d'ulipristal est meilleure que sous analogue de la GnRH (% vs 30%). Les aspects endométriaux observés sous acétate d'Ulipristal sont spécifiques de cette classe thérapeutique, et ne montrent pas d'hyperplasie atypique après 13 semaines de traitement. Ils sont régressifs à l'arrêt du traitement. Leur évaluation est toujours en cours à long terme, et les résultats conditionneront l'utilisation prolongée de l'acétate d'ulipristal pour le traitement des fibromes hémorragiques.

mots-clés

Fibrome, ménorragie,
SPRM,
Déprivation estrogénique

Les modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs) sont des ligands du récepteur de la progestérone qui possèdent un large spectre d'action allant d'effets agonistes à des effets antagonistes^[1]. La plupart d'entre eux (*Tableau 1*) sont des composés stéroïdiens dérivés de la norethindrone modifiés par adjonction d'un radical encombrant en position 11 (*Figure 1*).

Composé: DCI, Nom commercial® (code développement)	Laboratoire	Etudes : phase et champs d'application
Asoprisnil (J867)	Schering /TAP (USA)	Phase II-III: fibromes
Ulipristal(VA 2914) (PGL 4001) (CDB- 2914) EllaOne® Esmya®	HRA Pharma (France) Preglem (Suisse) NIH (USA)	Contraception d'urgence Phase II: contraception, fibromes (oral and DIU)
Mifepristone, Mifegyne®, (RU 38 486)	Excelgyn (France) Danko (USA)	Interruption de grossesse , contraception d'urgence, fibromes. Phase I-III: contraception, cancer du sein.
Proellex® (CDB 4124)	Repros (USA)	Phase II-III: fibromes, endometriose
ZK230211	Schering (Allemagne)	Phase I-II: hémorragies fonctionnelles, fibromes (DIU)

Tableau 1 : SPRMs en développement

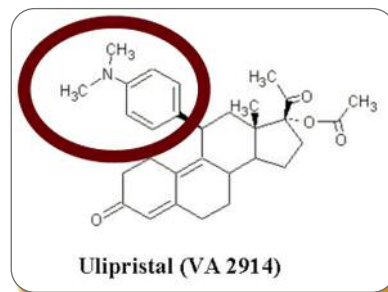


Figure 1 : Structure de l'acétate d'ulipristal, dérivé de la norethindrone, et comportant un radical encombrant en position 11.

Ils sont utilisés actuellement pour inhiber l'ovulation en contraception d'urgence (Acétate d'Ulipristal (UPA) commercialisé sous le nom d'Ella One®) ce qui les apparente aux progestatifs (agonistes), et à l'inverse dans le cadre de l'interruption de grossesse (mifepristone, Mifégyne®) en raison de leurs effets antiprogestatifs. Les mécanismes d'action de ces composés et en particulier de cette dualité d'action sont mal connus, notamment in vivo. Administrés quotidiennement, les SPRMs bloquent le pic de LH et la rupture folliculaire sans effondrer les taux d'estradiol circulant et induisent une aménorrhée, observée à partir de 2 mg par jour de mifepristone ou de 5 mg par jour d'acétate d'ulipristal qui sont également les doses induisant l'anovulation. Le mécanisme de l'aménorrhée pourrait être lié en partie à des effets endométriaux (microvasculaires) spécifiques et non uniquement à l'anovulation. Les myomes sont une pathologie fréquente qui se complique dans 30% des cas par une hypofertilité ou une altération de la qualité de vie, liée aux saignements et/ou au retentissement du volume tumoral, entraînant un recours fréquent à l'hystérectomie en dépit du développement de techniques « conservatrices » telles que l'embolisation.

Le traitement de référence préopératoire des ménorragies sur fibromes repose sur les analogues de la GnRH dont la tolérance est médiocre en raison des signes de carence en œstrogène. Leur usage est limité dans le temps en raison de leur impact osseux potentiel. L'administration quotidienne des SPRMs induit une aménorrhée chez les femmes présentant des fibromes hémorragiques.

Deux articles importants ont été publiés début février dans le New England Journal of Medicine, rapportant les données de deux études prospectives randomisées évaluant l'efficacité de l'UPA dans le traitement des fibromes [2,3]. Ce composé a depuis obtenu la validation de l'Agence Européenne du Médicament pour cette application. Il sera commercialisé en premier lieu en Allemagne sous le nom d'Esmya®.

L'étude PEARL 1 prospective randomisée [2] a comparé chez 242 femmes deux doses différentes d'UPA (5 ou 10 mg/jdurant 13 semaines, n= 96 et 98 respectivement) avec un placebo (n= 48). Toutes les femmes recevaient un traitement martial. Les femmes avaient en moyenne 41 ans, étaient normoponderales, d'ethnie caucasienne en grande majorité (90%) et asiatique (dans 10% des cas). Le score PBAC initial était de 376 (groupe placebo), 386 (groupe recevant 5 mg d'UPA), et 330 (groupe recevant 10 mg d'UPA), avec des extrêmes 235 à 627. Les taux d'Hb moyens étaient de 9.4 g/100ml (+/- 1.5 à 1.8 en fonction des groupes). Les fibromes étaient sous muqueux dans 56% des cas, le volume total médian des fibromes évalué par IRM était de 60 à 100 cm³ en fonction des groupes.

Au terme de trois mois de traitement, la diminution moyenne du volume des fibromes a été de 21% et 12% respective-

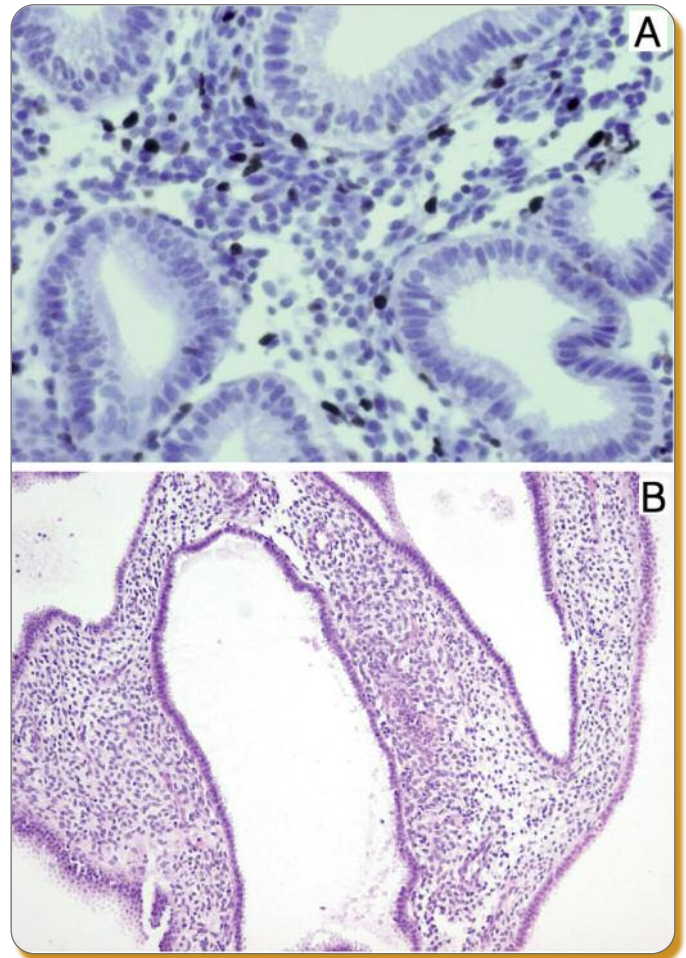


Figure 2 : Aspect endométrial de type PAECs (PRMs Associated Endometrial Changes).

Coexistence à un temps donné d'aspects habituels, mais d'ordinaire asynchrones. Ici épithélium partiellement séreux mais présentant des mitoses et des cellules apoptotiques, au sein d'un stroma dense (A).

Ces espaces cohabitent avec l'autre signe caractéristique des PAECs : la dilatation kystique des glandes (B).

ment chez les femmes recevant de l'UPA 5 et 10 mg/j, vs une augmentation moyenne de 3% sous placebo. Une aménorrhée a été observée dans 73%, 82% et 6 % des cas respectivement. L'aménorrhée est survenue dans les 10 jours chez la majorité des patientes sous UPA. Le score PBAC était inférieur à 75 au 8^{ème} jour en moyenne chez les femmes traitées par UPA

Les dosages hormonaux ont montré des taux d'estradiol entre 60 et 150 pg/ml. Des bouffées de chaleur ont été rencontrées chez moins de 3 % des patientes, dans les trois groupes. Les biopsies endométriales ont montré les aspects décrits par Mutter et al. comme spécifiques de cette classe (PAECs, [4]) et n'ont pas mis en évidence d'hyperplasie endométriale.

Dans l'étude de non infériorité prospective randomisée PEARL II l'UPA (5 et 10 mg/j, n=98 et n=104 respectivement) et l'acétate de leuprolide (3.75 mcg/mois, n=101) ont été comparés [3]. Les caractéristiques des patientes étaient comparables à celle de l'étude PEARL 1 avec toutefois 10% de patiente africaines. Les patientes ne présentaient pas d'anémie dans cette étude. Les scores de PBAC étaient compris entre 271 et 286 en moyenne en fonction des groupes. Les volumes totaux des fibromes étaient légèrement inférieurs, 47 à 79 cm³ en fonction des groupes. Les saignements ont été contrôlés dans 90% 98% et 89% des cas respectivement. La durée moyenne pour atteindre l'aménorrhée était de 7 j, 5 j et 21j respectivement. Une réduction moyenne du volume des fibromes de 20% a été observée sous UPA vs 53% sous leuprolide. Des bouffées de chaleur modérées à sévères sont survenues dans 10%, 11% et 40% des cas respectivement.

Ces deux études montrent donc que l'aménorrhée est obtenue rapidement et dans une grande majorité des cas chez les femmes présentant un fibrome sous UPA, l'aménorrhée étant obtenue aussi souvent mais beaucoup plus tardivement sous acétate de leuprolide. La tolérance de l'UPA (bouffées de chaleur) a été nettement meilleure que l'acétate de leuprolide. En revanche la diminution de volume des fibromes observée sous UPA a été moins importante que sous analogue de la GnRH.

Les études utilisant la mifépristone ont montré que l'effet sur le volume tumoral persistait après l'arrêt du traitement pendant plusieurs mois. L'étude PEARL a comporté un suivi après arrêt du traitement, qui n'est pas encore publié.

Les mécanismes d'action des SPRMs au niveau des fibromes ont été évalués par T Maruo qui a montré une régulation des phénomènes de croissance tumorale et d'apoptose^[5], qui sont spécifiques des cellules myomateuses, les cellules myométriales normales n'étant pas impactées.

Ce composé est donc une option pour les fibromes hémorragiques sans complications mécaniques, permettant un arrêt rapide des saignements sans signes de déprivation estrogénique. Un traitement de trois mois est pour le moment validé par l'EMA. Un effet rémanent sur l'aménorrhée est probable si les données déjà observées sous mifépristone sont confirmées avec ce nouveau composé. Ceci ouvre la porte à un traitement préopératoire bien toléré. Dans l'avenir, pour les femmes proches de la ménopause notamment, une répétition de séquences de trois mois de traitement séparées de périodes sans traitement de 3 mois pourrait être envisagée mais n'a pas encore été validée. Des dispositifs intra utérins et des anneaux vaginaux délivrant de des SPRMs sont également en développement. ■

Conflits d'intérêts : consultant pour HRA Pharma qui commercialise l'acatte d'ulipristal en contraception d'urgence (EllaOne®)

RÉFÉRENCES

- [1] Bouchard, P., Chabbert-Buffet, N. and Fauser, B.C. (2011) Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety. *Fertil Steril* 96, 175-89.
- [2] Donnez, J., Tatarchuk, T.F., Bouchard, P., Puscasiu, L., Zakharenko, N.F., Ivanova, T., Ugocsai, G., Mara, M., Jilla, M.P., Bestel, E., Terrill, P., Osterloh, I. and Loumaye, E. (2012) Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 366, 409-20.
- [3] Donnez, J., Tomaszewski, J., Vazquez, F., Bouchard, P., Lemieszczuk, B., Baro, F., Nouri, K., Selvaggi, L., Sadowski, K., Bestel, E., Terrill, P., Osterloh, I. and Loumaye, E. (2012) Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 366, 421-32.
- [4] Mutter, G.L., Bergeron, C., Deligdisch, L., Ferenczy, A., Glant, M., Merino, M., Williams, A.R. and Blithe, D.L. (2008) The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol* 21, 591-8.
- [5] Maruo, T., Ohara, N., Yoshida, S., Nakabayashi, K., Sasaki, H., Xu, Q., Chen, W. and Yamada, H. (2010) Translational research with progesterone receptor modulator motivated by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 82, 435-41.

Prolia® (déno­sumab) dans l'ostéoporose post-ménopausique : ça se précise

CATHERINE AZOULAY

Paris



Notre revue s'était déjà fait l'écho des résultats des études cliniques du **déno­sumab** (Prolia®) dans l'ostéoporose post-ménopausique. Il s'agit d'un anticorps 100% humain anti-RANK-ligand ou (RANK-L), une molécule essentielle à la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes. Le déno­sumab empêche le RANK-L de se fixer sur son récepteur RANK, et inhibe donc la fonction de destruction de la matrice osseuse des ostéoclastes, ainsi que leur survie.

L'étude FREEDOM, publiée dans le *New England Journal of Medicine*⁽¹⁾, avait porté sur 7868 femmes ménopausées ostéoporotiques de 60 à 90 ans ayant un T-score vertébral ou fémoral entre -2,5 et -4 à l'ostéodensitométrie. Ces patientes avaient été randomisées entre 60 mg de déno­sumab ou placebo par voie sous-cutanée tous les 6 mois pendant 3 ans. En comparaison avec le placebo, le déno­sumab avait significativement réduit le risque de :

- > nouvelle fracture radiologique vertébrale de 68% ($p < 0,001$)
- > fracture de hanche de 40% ($p = 0,04$)
- > fracture non vertébrale de 20% ($p = 0,01$).

La commission de la transparence de l'HAS ayant rendu en décembre un avis favorable au remboursement de Prolia® dans l'indication « ostéoporose post-ménopausique », la commercialisation de cette nouveauté devrait intervenir prochainement. Le service médical rendu par Prolia® a été jugé important dans l'ostéoporose post-ménopausique **en deuxième intention en relais des biphosphonates**.

La place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique de l'ostéoporose post-ménopausique est donc une alternative :

- chez les femmes à risque élevé de fractures
- et qui ne peuvent poursuivre leur traitement par biphosphonate.

Nous reviendrons sur cette molécule dans un de nos prochains numéros. ■

Conflits d'intérêts : aucun

RÉFÉRENCES

1. Cummings SR, San Martin J, McClung MR & al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361(8): 756-65

Ménophytea® Hydratation intime, crème de soin locale contre la sécheresse vaginale

Phythea a élaboré une formule spécifiquement étudiée pour répondre aux problématiques de la femme en période de ménopause. La nouvelle **crème de soin Ménophytea Hydratation Intime** maintient le taux d'hydratation idéal sur le long terme et protège la muqueuse des agressions extérieures. Sa texture gel-crème forme un film protecteur, hydratant et apaisant à la surface de la peau. Grâce à son effet rémanent, cette crème permet une utilisation simple et discrète. Elle est faite d'extrait de grenade, d'extrait de racine de guimauve et d'un polysaccharide, le Fucogel. Elle se présente sous forme d'un tube de 30 ml, soit environ 5 semaines d'utilisation, à raison de 2 à 3 fois une noisette de crème par semaine, de préférence le soir.

Disponible en pharmacie et en para-pharmacie à partir du mois de mai 2012, la crème de soin Ménophytea Hydratation Intime vient compléter la gamme intimité Ménophytea. Celle-ci comprenait déjà le complément alimentaire Ménophytea Hydratation Intime.

Prix conseillé : 7€.

D'après un communiqué de presse de Phythea

Bulletin d'abonnement RéfleXions en Gynécologie-Obstétrique

Je m'abonne pour un an.

► Déductible de vos frais professionnels

Médecin	<input type="checkbox"/> 1 an : 50 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 80 €
Sage femme, Infirmière...	<input type="checkbox"/> 1 an : 40 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 70 €
Interne/Étudiant (joindre un justificatif)	<input type="checkbox"/> 1 an : 30 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 55 €
Etranger (Dom-Tom inclus) et/ou Institution	<input type="checkbox"/> 1 an : 70 €	<input type="checkbox"/> 2 ans : 120 €

Nom : Prénom :

Adresse :

Email :

Règlement :

☐ Chèque à l'ordre de JBH Santé

☐ Carte bancaire (VISA exclusivement)

N° : | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | |

Cryptogramme : | | | | |

Signature :



Créditez votre FMC : Abonnez-vous

En application de l'arrêté de juillet 2006 portant homologation des règles de validation de la FMC, un abonnement à un périodique médical répondant aux critères de qualité définis par les CNFMC donne droit à 4 crédits FMC/an, dans la limite de 40 crédits sur 5 ans.

Le critère retenu pour marquer la démarche volontaire du médecin est le paiement d'un abonnement. Cet abonnement doit être prouvé par une facture.

Bulletin à retourner à :
JBH Santé,
53, Rue de Turbigo - 75003 PARIS
Une facture justificative vous sera adressée

1^{er} Congrès

Chirurgie ambulatoire en gynécologie

du Cabinet de consultation au Bloc opératoire

Gynecological Ambulatory surgery from office to out-patient

Avec le soutien de l'ICOG et du CNGOF

Sous l'égide de l'ARS
et de la SFPCPV



Organisation scientifique :
Jean-Luc Mergui
et Emile Daraï



Vendredi 19 octobre 2012
de 8h à 18h30

Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris
Amphithéâtre Beclère - Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction



JBH Santé - 53, rue de Turbigo - 75003 Paris
Tél : 01 44 54 33 54 • Fax : 01 44 54 33 59
Site : www.jbhsante.fr



International
College
for Out-patient
Gynaecology
(ICOG)

De 8h à 18h30

Session colposcopie : actualités en pathologie du col

Session hystéroscopie : actualités

Session chirurgie uro-gynécologique

Session cœlioscopie : actualités en ambulatoire

Ateliers pratiques au choix