

## Avis d'experts No 62 (remplace le No 54)

### Commission Assurance Qualité

Président: Prof. Dr Daniel Surbek

## Ulipristal acétate et autres traitements médicamenteux des fibromes utérins

**Auteurs:** P. Stute, R. Bürki, Ch. Honegger, I. Streuli, J. Bitzer, D. Surbek

**Mis en consultation auprès de:** GTE (GT Endoscopie gynécologique), GTER (GT Endocrinologie gynécologique et médecine de la reproduction)

### Résumé

L'ulipristal acétate (UPA) est un **modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (SPRM)**, homologué pour le traitement de l'utérus myomateux symptomatique chez la femme en âge de procréer. Chez les femmes présentant un fibrome sous-muqueux (type I et II  $\geq 4$ cm) et souhaitant avoir des enfants, le traitement par UPA est discuté comme alternative à la résection hystéroscopique du fibrome. L'UPA complète ainsi la gamme des médicaments existants pour le traitement de l'utérus myomateux symptomatique. L'efficacité d'UPA est comparable à celle des agonistes de la GnRH. Le profil d'effets indésirables d'UPA est toutefois généralement plus favorable. La fonction hépatique doit être surveillée pendant le traitement en raison de la survenue extrêmement rare d'une hépatotoxicité. Les deux approches thérapeutiques sont limitées dans le temps.

### Contexte

Les fibromes sont des tumeurs monoclonales bénignes de l'utérus. L'incidence cumulée est importante et s'élève à environ 70% chez les femmes jusqu'à 50 ans et plus. L'indication thérapeutique dépend principalement de la symptomatologie clinique et d'autres facteurs tels que croissance, nécrose, infection ou torsion. Jusqu'à présent, le traitement de choix était la chirurgie (avec ou sans prétraitement par des analogues de la GnRH) et, dans une moindre mesure, le traitement radiologique. Étant donné que la progestérone, respectivement les récepteurs de la progestérone PR, joue un rôle clé dans la régulation de la croissance des fibromes, l'emploi thérapeutique de modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRM) a été étudié. L'ulipristal acétate (UPA) est le premier SPRM homologué pour le traitement préopératoire de fibromes utérins.

### Indications pour l'administration d'ulipristal acétate

L'UPA est actuellement homologué en Suisse chez les femmes en âge de procréer pour les **indications suivantes**: 1) cycle de trois mois pour le traitement provisoire de symptômes dus à un utérus myomateux dans l'attente d'un traitement définitif des fibromes (à savoir une intervention chirurgicale appropriée), 2) traitement intermittent, limité à 4 cycles de 3 mois chacun, de symptômes modérés à sévères\* d'un utérus myomateux chez les patientes pour lesquelles l'approche chirurgicale n'est pas possible et 3) à long terme, traitement intermittent de femmes chez lesquelles un traitement curatif n'est pas envisageable ou pas désiré (mise en garde: des données de sécurité et d'efficacité font défaut pour une période de plus de 4 cycles de 3 mois chacun). La **durée du traitement continu est de 3 mois** et débute pendant la première semaine du cycle menstruel à raison de 1 comprimé de 5mg d'UPA par jour, par voie orale. En cas de répétition du traitement, un intervalle sans prise de médicament doit être respecté entre chaque cycle. Le traitement par UPA doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste en gynécologie-obstétrique. Étant donné qu'à l'heure actuelle il n'est pas encore certain que le traitement préalable par UPA facilite la chirurgie, cette indication ne s'applique pas automatiquement à toutes les femmes chez lesquelles un traitement chirurgical des fibromes est prévu. On recommande plutôt l'utilisation de l'UPA (par analogie aux traitements préopératoires par des analogues de la GnRH) dans les indications suivantes : 1) anémie préopératoire 2) fibrome de  $> 10$ cm avant une myomectomie laparoscopique, 3) fibrome de type I – II  $> 4$ cm avant une résection hystéroscopique, et 4) fibrome de localisation défavorable. En outre l'UPA est également homologué en Suisse pour la contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé, en prise unique de 1 comprimé de 30mg d'UPA par voie orale.

\* Remarque: la symptomatologie ne se réfère pas à la dysménorrhée en particulier.

**Niveau de preuve**

### Mécanisme d'action

L'ulipristal acétate (UPA), un SPRM, se lie avec une grande affinité aux récepteurs de la progestérone (PR) où il exerce un effet tant agoniste que partiellement antagoniste. L'UPA se lie aussi faiblement aux récepteurs des androgènes humains, mais pas aux récepteurs des œstrogènes et des minéralocorticoïdes. On n'a pas observé d'effets antigluco-corticoïdes chez l'humain. Dans des cultures de cellules de léiomyomes, mais pas dans des cellules myométriales saines, l'UPA exerce des effets antiprolifératifs, proapoptotiques, antiangiogéniques tout comme des effets déstabilisant la matrice extracellulaire. De plus, l'UPA inhibe l'ovulation sans influencer notablement la concentration sérique d'œstrogènes.

### Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale est atteinte environ une heure après la prise orale d'une dose unique de 5mg d'UPA et s'élève à 23,5ng/ml. L'AUC $\infty$  correspondante est de 61,3ng x h/ml. L'UPA est lié à > 98% aux protéines plasmatiques, métabolisé par le cytochrome P450 3A4 hépatique et éliminé principalement par les selles. Sa demi-vie terminale est de 38 heures.

### Efficacité

**L'autorisation de mise sur le marché de l'UPA pour le traitement symptomatique de fibromes** chez les femmes en âge de procréer a été accordée sur la base de deux études internationales, randomisées, contrôlées de phase III, d'une durée de 12 semaines, PEARL-I (9) et PEARL-II, ainsi que d'une étude internationale, randomisée, contrôlée de phase III, d'une durée de 4 x 12 semaines, PEARL-IV. Deux doses d'UPA (5 et 10mg/j) ont été comparées soit avec un placebo (PEARL-I) soit avec l'acétate de leuproréline (3,75mg/mois), un agoniste de la GnRH (PEARL-II). La population incluse dans les deux études était constituée de femmes préménopausées, souffrant d'hyperménorrhées causées par des fibromes, avant thérapie chirurgicale. Une étude d'extension ouverte (PEARL-III Extension Study) a examiné l'efficacité et la sécurité de 10mg d'UPA par jour, administrés en cycles de 3 mois, répétés au maximum 4 fois. L'étude PEARL-IV a repris le principe de l'étude d'extension PEARL-III et analysé l'efficacité et la sécurité de deux doses d'UPA (5 et 10mg/j) pendant 4 cycles de traitement de 12 semaines chacun, avec un intervalle sans traitement de 2 menstruations entre chaque cycle.

1. Le taux d'aménorrhée après 3 mois de traitement par l'UPA, allant jusqu'à 80%, est significativement plus élevé que sous placebo. L'aménorrhée apparaît rapidement, à savoir en l'espace de 10 jours chez 50% des patientes. (PEARL-I) Ib
2. Les taux d'aménorrhée après 3 mois de traitement par l'UPA (80-90%) et par l'acétate de leuproréline (75%) sont comparables, mais l'aménorrhée s'installe significativement plus vite sous UPA. (PEARL-II) Ib
3. L'administration prolongée d'UPA (10mg d'UPA/j pendant 4 cycles de 3 mois) entraîne un taux d'aménorrhée d'environ 90%. (PEARL-III Extension Study) IIa
4. L'administration prolongée d'UPA (5mg d'UPA/j pendant 4 cycles de 3 mois) conduit à un contrôle des saignements (défini comme un maximum de 8 jours de saignements pendant les 2 derniers mois d'un cycle de traitement), chez 95,4% des utilisatrices. (PEARL-IV) Ib
5. Sous traitement par UPA pendant 3 mois, le volume total des fibromes, mesurés par IRM, diminue significativement jusqu'à 20% par rapport au placebo. (PEARL-I) Ib
6. Le volume total des trois fibromes les plus grands, mesurés par échographie, diminue de manière comparable après 3 mois de traitement par l'UPA ou par l'acétate de leuproréline (environ 30 à 50%). (PEARL-II) Ib
7. Un traitement de 3 mois par l'acétate de leuproréline, un analogue de la GnRH, entraîne une réduction du volume utérin (env. 45%) plus importante qu'un traitement par l'UPA (env. 20%). (PEARL-II) Ib
8. L'administration prolongée d'UPA (10mg/j d'UPA pendant 4 cycles de 3 mois) entraîne chez près de 80% des femmes une réduction de 25% au moins du volume de départ des trois fibromes les plus grands, mesurés par échographie. (PEARL-III Extension Study) IIa
9. L'administration prolongée d'UPA (5mg/j d'UPA pendant 4 cycles de 3 mois) conduit à une réduction du volume des trois plus grands fibromes de 67%. (PEARL-IV) Ib
10. Un traitement de 3 mois par l'UPA ou par l'acétate de leuproréline entraîne une diminution significative de l'intensité des douleurs et une amélioration de la qualité de vie. (PEARL-I+II) Ib
11. Les femmes traitées par l'UPA pendant 3 mois et n'ayant pas été opérées par la suite, présentent après 6 mois une croissance des fibromes significativement plus faible que celles ayant reçu l'acétate de leuproréline. (PEARL-II) Ib

### Effets indésirables

Des effets indésirables significatifs n'ont été observés ni au cours de l'étude PEARL-I ni dans l'étude PEARL-II. L'étude PEARL-I n'a révélé aucune différence statistique portant sur la fréquence des effets indésirables entre les deux groupes de traitement. Dans l'étude PEARL-II significativement moins d'effets indésirables,

notamment des bouffées de chaleur, ont été observés dans le groupe traité par UPA par rapport au groupe traité par l'agoniste de la GnRH. Dans l'étude PEARL-IV, 21 événements indésirables graves sont survenus dans le groupe traité par 5mg d'UPA, dont 9 ont été jugés être en lien avec l'UPA (n=5 ménorragies, 1 trouble bipolaire, 1 expulsion de myome, 1 douleur abdominale, 1 douleur dorsale). Les effets indésirables suivants peuvent survenir pendant un traitement par l'UPA ([www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)):

- Très fréquents ( $\geq 1/10$ ): céphalées, bouffées de chaleur, aménorrhée, épaissement réversible de l'endomètre<sup>2</sup>.
- Fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): vertiges, changements d'humeur, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, acné, hyperhidrose, myalgies, œdèmes, fatigue, troubles du sommeil, mastodynie, dysménorrhée, saignements d'origine utérine, kystes ovariens, prise de poids, douleurs dorsales, pertes vaginales.
- Occasionnels ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ): anxiété, épistaxis, troubles digestifs, sécheresse buccale, flatulence, constipation, lésions cutanées, incontinence urinaire, métrorragies et spotting, asthénie, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, douleurs abdomino-pelviennes, augmentation de l'appétit, rétention liquidienne, migraine, palpitations, élévation des taux de transaminases.

#### Remarque

L'épaisseur de l'endomètre a été appréciée par IRM (dans PEARL-I) et par ultrason (dans PEARL-II). Dans PEARL-I (9), l'épaisseur a augmenté dans tous les bras de traitement, mais avec un pourcentage de patientes présentant une épaisseur de l'endomètre  $> 16$  mm à la fin du traitement par UPA (8-11%) plus élevé que sous placebo (2%). À l'issue de la période de suivi sans traitement de 6 mois, la proportion des femmes (non opérées) présentant une épaisseur de l'endomètre  $> 16$  mm était comparable dans tous les groupes de traitement (env. 2,5-5%). L'examen histologique de l'endomètre après la fin de la phase d'intervention présentait chez 57 à 62% des patientes ayant reçu l'UPA une altération non physiologique de l'endomètre (PAEC=PRM-associated endometrial changes), qui n'était plus décelable au bout des 6 mois de la phase de suivi. À aucun moment une hyperplasie de l'endomètre ou un carcinome n'a été découvert sous UPA. L'étude PEARL-II (11) a révélé des modifications similaires de l'épaisseur endométriale sous traitement par UPA, alors que l'administration de l'agoniste de la GnRH a entraîné une réduction d'environ 50% de l'épaisseur de l'endomètre. L'examen histologique de l'endomètre a montré une hyperplasie endométriale simple chez deux utilisatrices d'UPA, à la fin de la phase d'intervention de 12 semaines chez l'une et après 6 mois de phase de suivi sans prise de médicament chez l'autre. Dans l'étude d'extension PEARL-III (13), après 4 cycles de 3 mois à raison de 10mg d'UPA/j, 15 femmes sur 107 ont présenté un PAEC, qui n'était plus décelable chez 12 de ces 15 femmes trois mois plus tard. Chez les 3 dernières patientes, des changements non physiologiques de l'endomètre persistaient à l'examen histologique. Dans l'étude PEARL-IV, l'examen histologique de l'endomètre a montré des résultats normaux après 4 cycles de traitement chez 99,3% des femmes du groupe UPA 5mg/j. Par ailleurs des polypes bénins (n=4), un polype hyperplasique, une hyperplasie atypique complexe et un carcinome de l'endomètre ont été diagnostiqués.

#### Contre-indications

**Maladie hépatique préexistante;** saignements génitaux d'origine inconnue ou causés par d'autres pathologies que les fibromes utérins; carcinome de l'endomètre, du col utérin, de l'ovaire ou du sein; traitement concomitant par des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par ex.: itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, érythromycine, ritonavir, cobicistat); traitement concomitant par des inducteurs du CYP3A4 (par ex.: barbituriques, carbamazépine, éfavirenz, rifabutine, rifampicine, phénytoïne, primidone ou médicaments phytothérapeutiques à base de millepertuis); pas de traitement simultané par des médicaments contenant des progestatifs; hypersensibilité à l'UPA ou à ses excipients; grossesse; allaitement; maladie asthmatique préexistante traitée par des glucocorticoïdes oraux.

#### Surveillance des paramètres hépatiques et de l'endomètre

- Avant le début du traitement par UPA la **fonction hépatique** doit être contrôlée par un dosage des transaminases. Un traitement par UPA ne doit pas être instauré si les taux de transaminases (ALAT ou ASAT) dépassent le double de la valeur normale supérieure (ULN).
- Les paramètres de la fonction hépatique doivent être contrôlés une fois par mois au cours des deux premiers cycles de traitement. Pour ce qui est des cycles suivants, un contrôle des paramètres hépatiques est à réaliser au moins une fois avant le début de chaque cycle, voire plus fréquemment si indiqué cliniquement.
- Les taux de transaminases doivent être contrôlés à nouveau 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- En cas d'élévation des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) à  $> 3x$  ULN, le traitement par UPA doit être interrompu et la patiente doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

- Si, au cours du traitement, une patiente développe des signes d'une possible atteinte hépatique (par ex. anorexie, nausées, vomissements, douleurs de l'abdomen supérieur droit, ictère), le traitement doit être interrompu immédiatement et la fonction hépatique contrôlée. Si celle-ci est normale, le traitement peut reprendre sous surveillance étroite.
- Il est recommandé de renoncer à la consommation d'alcool pendant le traitement par l'UPA (y compris pendant l'intervalle entre les cycles de traitement).
- En cas de répétition des cycles de traitement, un **contrôle régulier de l'endomètre** est recommandé. Cette surveillance peut comprendre un examen échographique annuel, à réaliser pendant un intervalle sans traitement et après le retour de la menstruation. En cas d'épaississement de l'endomètre persistant pendant un intervalle sans traitement et après la reprise de la menstruation, ou après plus de 3 mois suivant l'arrêt du traitement, un examen conforme à la pratique habituelle (par ex. par biopsie de l'endomètre) est recommandé, afin d'exclure toute altération cliniquement significative.

### **Recommandations pour le traitement de fibromes utérins par UPA**

Lors du choix du procédé thérapeutique, chirurgical, radiologique ou médicamenteux, pour le traitement de fibromes utérins, de nombreux facteurs sont à prendre en considération: intensité des ménorrhagies (par ex. hémorragies entraînant une baisse de l'Hb, anémie symptomatique), troubles éventuels de la miction et de la motilité intestinale, gêne ou douleurs abdomino-pelviennes, fertilité et âge (reproductif) de la patiente, éventuel désir d'enfant ou souhait d'une contraception définitive. L'avantage de l'administration d'UPA en prévision d'un traitement chirurgical des fibromes réside dans la rapidité du contrôle des saignements chez les femmes présentant des ménorrhagies dues à des fibromes et une baisse de l'Hb, ainsi que dans la réduction de leur volume, tout en présentant une bonne tolérance globale. La place qu'occupera l'UPA dans le traitement des fibromes à long terme reste à définir. Les risques à long terme (par ex. de cancer de l'endomètre ou du sein) engendrés par un traitement d'entretien par l'UPA par ex., ne sont pas connus.

L'effet d'UPA est largement contraceptif, toutefois des données exhaustives portant sur la sécurité contraceptive font défaut. Par conséquent les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive supplémentaire, de préférence mécanique. L'association avec des contraceptifs hormonaux est déconseillée, car des interactions avec les récepteurs de la progestérone pourraient se produire. Une patiente qui tombe enceinte sous traitement doit arrêter l'UPA aussitôt. Dans l'expérimentation animale, aucun effet tératogène de l'UPA n'a été décrit. L'UPA administré à raison de 5 mg par jour n'a pas d'effet abortif.

### **Traitement des fibromes et grossesse**

Selon une méta-analyse Cochrane, l'évidence pour apprécier le rôle d'un traitement chirurgical des fibromes (notamment intramuraux et sous-séreux) en ce qui concerne la fertilité est insuffisante; cette information est à retenir lorsqu'un traitement combiné d'UPA et de chirurgie des fibromes est envisagé pour une indication d'infertilité. Tout au plus, selon certaines études, des effets positifs sur la fertilité ont été obtenus après résection hystéroscopique de fibromes sous-muqueux, raison pour laquelle cette approche thérapeutique est indiquée fréquemment. Mais, à partir d'un certain volume, les fibromes représentent aussi un risque réel pour la grossesse: risque accru de fausse couche tardive, accouchement prématuré, retard de croissance intra-utérin et hémorragies du postpartum. Une réduction médicamenteuse ou une résection chirurgicale de fibromes de grande taille avant une grossesse est donc potentiellement utile, toutefois des études prospectives et randomisées à ce sujet font défaut. Dans le collectif des patientes traitées par UPA dans les études PEARL-II et PEARL-III (n=52), 18 grossesses ont été observées (71% des femmes avec un désir d'enfant). 6 grossesses ont abouti à une fausse couche précoce et 12 grossesses se sont terminées par la naissance d'un enfant en bonne santé. Aucune croissance significative des fibromes n'a été observée au cours de la grossesse ou après l'accouchement. L'utilisation d'UPA pour le traitement de grands fibromes avant une grossesse planifiée constitue donc une option. La condition requise pour la prise en charge des coûts d'un traitement intermittent (jusqu'à 4 cycles de 3 mois chacun) est la présence de symptômes modérés à sévères, y compris des antécédents de complications dues à des fibromes pendant des grossesses antérieures ou une infertilité.

### **Autres indications (utilisation off-label)**

En raison des propriétés spécifiques de l'UPA, d'autres indications sont envisageables, comme par ex. le traitement médicamenteux de ménorrhagies d'origine autre que les fibromes, de l'hyperménorrhée en l'absence de fibrome chez la femme préménopausée et même de l'endométriose. Pour cette dernière indication, l'UPA ne doit cependant être utilisé que dans le cadre d'études. Mise en garde: à l'heure actuelle il n'existe pas d'homologation en Suisse pour les indications mentionnées ici. Une utilisation en dehors de l'indication autorisée est donc à considérer comme un usage hors indication («off-label use») (voir également l'avis d'experts SSGO N°23 sur les recommandations concernant l'utilisation «off-label use»).

## Alternatives médicamenteuses pour le traitement de fibromes

### Agonistes de la GnRH

Avant la commercialisation du SPRM ulipristal acétate, les agonistes de la GnRH (acétate de leuprolide, acétate de goséréline et acétate de nafaréline) constituaient les traitements préopératoires les plus efficaces de fibromes symptomatiques. Mais ils provoquent une réduction des taux d'œstrogènes et une aménorrhée par rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. Ce mécanisme entraîne une réduction très rapide et significative de l'hyperménorrhée et du volume des fibromes (30 à 65%). Pour cette raison les analogues de la GnRH ont été utilisés depuis des décennies dans le traitement des troubles hémorragiques du cycle accompagnés d'anémie, causés par des fibromes, et pour la réduction préopératoire du volume des fibromes. **Mais ils provoquent souvent d'importants symptômes de carence en œstrogènes, tant au niveau systémique que local, parmi lesquels on compte: bouffées de chaleur, atrophie urogénitale, insomnie et fluctuations de l'humeur, myalgies et arthralgies.** Par ailleurs un traitement à long terme de > 6 mois par des agonistes de la GnRH favorise une **perte de densité osseuse**, qui limite généralement son usage à une durée de 6 mois. En cas de traitement permanent par des agonistes de la GnRH, un traitement hormonal d'appoint doit être instauré. Les effets désirés comme les effets indésirables des analogues de la GnRH sont réversibles et disparaissent après l'arrêt de la thérapie.

Au niveau moléculaire, les agonistes de la GnRH entraînent une réduction de l'expression de facteurs de croissance des fibromes importants, incluant le transforming growth factor-beta (facteur de croissance transformant bêta), l'epidermal growth factor (facteur de croissance épidermique) et l'insulin-like growth factor (facteur de croissance analogue à l'insuline). Il a pu être démontré que des composants extracellulaires tels que le collagène-1, la fibronectine et le versicane sont également abaissés par un traitement à base d'acétate de leuprolide.

En Suisse l'acétate de goséréline 3,5mg est indiqué dans le traitement préopératoire de fibromes associés à une anémie. D'autres analogues de la GnRH sont également disponibles, mais sans indication pour le traitement préopératoire de fibromes, ils sont utilisés en «off-label use».

### Autres médicaments

Des **préparations hormonales** telles que des dispositifs intra-utérins à base de lévonorgestrel, des progestatifs, des contraceptifs oraux combinés ou encore l'acide tranexamique et les AINS sont d'autres médicaments souvent utilisés avec succès pour traiter les hémorragies provoquant une anémie chez des femmes présentant des fibromes.

Date: 6 novembre 2019

Niveau de preuve	Grade de recommandation
<p><b>Ia</b> Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées</p> <p><b>Ib</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée</p> <p><b>IIa</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation</p> <p><b>IIb</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale</p> <p><b>III</b> Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas</p> <p><b>IV</b> Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus</p>	<p><b>A</b> Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)</p> <p><b>B</b> Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)</p> <p><b>C</b> On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)</p> <p><b>Le point de bonne pratique</b> Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive</p> <p><input checked="" type="checkbox"/></p>

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

**Bibliographie:** disponible auprès des auteurs

• **Conflits d'intérêts des auteurs:**

- Petra Stute: Conférencière et membre de Advisory Boards von MSD, Vifor, Sankyo Daiichi, Kade, Abbott.
- Johannes Bitzer: Membre et directeur de von Advisory Boards de la société Gedeon Richter pour le développement dans les domaines de la contraception, ménopause et ulipristal. De plus, activité de consultant, conférencier et membre de Advisory Boards de MSD, Bayer Health Care, Gedeon Richter, Lilly, Pfizer, Atavis, HRA, Abbott.
- Regula Bürki : Aucun
- Christoph Honegger: Participation au symposium UPA de Barcelone en 2013, avec le soutien de Gedeon Richter.
- Isabelle Streuli: Aucun
- Daniel Surbek: Advisory Board Gedeon Richter

*La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGG élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGG ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.*