

Recommandations pour la pratique clinique

Actualisation de la prise en charge des myomes

Myoma management recommandations

Élaborées par le Collège national des gynécologues
et obstétriciens français

Promoteur

CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français)
91 boulevard de Sébastopol – 75002 Paris

Comité d'organisation

H. FERNANDEZ, président (gynécologue obstétricien, CHU, Le Kremlin-Bicêtre), H. MARRET, coordonnateur (gynécologue obstétricien, CHU, Tours), X. FRITEL, méthodologiste (gynécologue obstétricien, CHU, Poitiers), J.L. BRUN (gynécologue obstétricien, CHU, Bordeaux), J. DERRIEN (gynécologue obstétricien secteur privé, Lyon), J.P. LUCOT (gynécologue obstétricien, CHU, Lille), P. PANEL (gynécologue obstétricien, CH, Versailles), J.P. PELAGE (radiologue, CHU, Caen)

Experts du groupe de travail

S. BENDIFALLAH (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), G. GIRAUDET (gynécologue obstétricien, CHU, Lille), I. DE JESUS (gynécologue obstétricien, CH, Grasse), V. KAHN (gynécologue obstétricien secteur privé, Paris), M. KOSKAS (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), G. LEGENDRE (gynécologue obstétricien, CHU,

Le Kremlin-Bicêtre), J. NIRO (gynécologue obstétricien, CH, Versailles), L. OULDAMER (gynécologue obstétricien, CHU, Tours)

Lecteurs

A. AGOSTINI (gynécologue obstétricien, CHU, Marseille), N. CHABBERT-BUFFET (gynécologue obstétricien, CHU, Paris), H. DECHAUD (gynécologue obstétricien, CHU, Montpellier), P. de SAINT-HILAIRE (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), R. DE TAYRAC (gynécologue obstétricien, CHU, Nîmes), S. DOUVIER (gynécologue obstétricien, CHU, Dijon), E. FAIVRE (gynécologue obstétricien, CHU, Clamart), R. FAUVET (gynécologue obstétricien, CHU, Amiens), P. FERRY (gynécologue obstétricien, CH, La Rochelle), A. FIGNON (gynécologue obstétricien secteur privé, Saint-Cyr-sur-Loire), O. GARBIN (gynécologue obstétricien, CMCO, Schiltigheim), F. GOLFIER (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), O. GUILBAUD (gynécologue obstétricien, CH, Chartres), D. HERBRETEAU (radiodiagnostic et imagerie médicale, CHU, Tours), C. HUCHON (gynécologue obstétricien, CHI, Poissy), O. JOURDAIN (gynécologue obstétricien secteur privé, Bordeaux), P. LANDOWSKI (gynécologue obstétricien secteur privé, Paris), A. LE TOHIC (gynécologue obstétricien, CH, Versailles), P. LOPÈS (gynécologue obstétricien, CHU, Nantes), P. MATHEVET (gynécologue obstétricien, CHU, Lyon), E. PAGANELLI (gynécologue médicale secteur privé, Tours), C. PONCELET (gynécologue obstétricien, CHU, Bondy), D. TARDIF (gynécologue obstétricien, CH, Metz-Tessy), D. THERBY (gynécologue obstétricien, CH, Roubaix), H. TRILLAUD (radiodiagnostic et imagerie médicale, CHU, Bordeaux), J. VIALARD (gynécologue obstétricien secteur privé, Rennes), C. YAZBECK (gynécologue obstétricien, CHU, Paris)

INTRODUCTION

Les myomes restent la pathologie féminine la plus fréquente, responsables de ménorragies (première cause de consultation entre 40 et 50 ans), responsables d'algies pelviennes, et représentent la première cause d'hystérectomie en France.

Les dernières recommandations datant de 1999, le CNGOF a décidé d'actualiser ces recommandations en tenant compte des évolutions diagnostiques et techniques survenues ces 10 dernières années.

La réalisation de ces recommandations a nécessité qu'un groupe de travail définisse des questions, choisisse une équipe pour y répondre et détermine les niveaux de preuve et des grades de chaque recommandation qui vont servir aux médecins francophones pour pratiquer une médecine basée sur les preuves.

Il est nécessaire de faire comprendre à l'ensemble des professionnels qu'il est important que ces recommandations soient suivies car elles constituent le guide des bonnes pratiques actuelles.

Cette nouvelle version des recommandations s'est attachée à redéfinir la place des traitements médicaux, non pas directement pour les fibromes, mais pour les symptômes, à rediscuter de la responsabilité des fibromes dans la fertilité ou l'infertilité, à définir la place des nouvelles alternatives à la chirurgie pour le traitement de fibromes en la rapportant aux nouvelles problématiques du XXI^e siècle qui sont le souhait de conserver les utérus le plus longtemps possible aptes à la procréation en lien avec le souhait des patientes et des possibilités des nouvelles techniques de procréation assistée, et à rediscuter, à la lumière des nouvelles techniques chirurgicales, la place réelle de chaque indication chirurgicale.

Le guide de ce travail est resté sur la considération que seuls les fibromes symptomatiques se devaient de justifier une approche thérapeutique.

Méthodologie

Le promoteur (le CNGOF) a désigné un comité scientifique chargé de choisir les experts-rédacteurs, de définir les questions et d'élaborer la synthèse de recommandations issue de ces travaux. Les questions portaient sur le traitement médical des myomes symptomatiques, les indications de la myomectomie, les alternatives à la chirurgie, la place

de l'hystérectomie subtotale. Les experts ont effectué une analyse de la littérature scientifique existant sur le sujet pour répondre aux questions posées. Pour chaque question posée, la synthèse des données scientifiques valides était assortie d'un niveau de preuve, établi en fonction de la qualité des données disponibles en utilisant la grille de lecture définie par la HAS (NP1 : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyses d'essais comparatifs randomisés ; NP2 : essais randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohorte ; NP3 : études cas-témoins ; NP4 : études comparatives non randomisées avec biais importants, études rétrospectives, études transversales, séries de cas). La synthèse des recommandations a été élaborée par le comité scientifique à partir des réponses apportées par les experts-rédacteurs. Chacune des recommandations de pratiques a été assortie d'un grade qui est non seulement fonction du niveau de preuve, mais également du bénéfice clinique attendu et des enjeux éthiques. Un grade A représente la preuve scientifique établie ; un grade B représente la présomption scientifique ; un grade C s'appuie sur un faible niveau de preuve, généralement fondé sur des NP3 ou NP4. En l'absence de preuve scientifique concluante, certaines pratiques ont néanmoins été conseillées en se basant sur l'accord de l'ensemble des membres du groupe de travail mais elles n'ont pas été gradées. Ces accords professionnels ont été limités au strict minimum.

L'ensemble des textes ainsi que la synthèse des recommandations ont été relus par des lecteurs externes, praticiens issus des différentes spécialités concernées, et de pratiques diverses (publique, privée, universitaire ou non universitaire). À l'issue de ces relectures, des modifications ont été effectuées.

QUESTION 1 : TRAITEMENT MÉDICAL DES SYMPTÔMES ASSOCIÉS AUX MYOMES

1.1 Cadre général

Aucun traitement médical actuellement validé n'est capable de faire *disparaître les myomes (NP1)*, il en découle de ce fait :

- *qu'en cas de myome asymptomatique : il n'y pas lieu d'envisager un traitement médical (grade A) ;*
- *qu'en présence de myome symptomatique (douleur ou saignement) :*

- les traitements médicaux ont pour seul objectif de traiter les symptômes rattachés au myome (grade C) ;
- néanmoins les myomes sous-muqueux symptomatiques relèvent en première intention d'une prise en charge chirurgicale et non d'un traitement médical exclusif (grade B).

1.2 Moyens médicaux disponibles

1.2.1 Progestatifs

La prescription d'un traitement progestatif vise à réduire les ménorrhagies en diminuant l'hyperplasie endométriale associée aux myomes (NP2) ; le bénéfice rapporté par voie orale est de 25-50 % que ce soit en seconde partie de cycle ou en contraceptif pendant 21 jours et il n'y a pas de donnée en continu. Le bénéfice du dispositif intra-utérin au levonorgestrel sur les symptômes liés aux myomes (hors localisation sous-muqueuse) est établi concernant la réduction des saignements et la restauration du taux d'hémoglobine (NP2). [Recommandations 2008 du CNGOF].

La prescription d'un traitement progestatif ne constitue pas un traitement des myomes, elle peut être proposée pour traiter les ménorrhagies rattachées aux myomes dans une optique de court à moyen terme (grade C). Le traitement par progestatif administré par voie endo-utérine (DIU au levonorgestrel) des ménorrhagies liées au fibrome est validé et peut être recommandé (grade B).

1.2.2 Anti-fibrinolytiques

Les ménorrhagies liées aux myomes utérins sont entretenues par une fibrinolyse locale. L'acide tranexamique est efficace dans le traitement des ménorrhagies liées aux myomes (NP2).

La prescription de l'acide tranexamique peut être proposée pour traiter les ménorrhagies rattachées aux myomes (grade B).

1.2.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils peuvent entraîner une réduction des ménorrhagies mais avec une moindre efficacité que l'acide tranexamique, le danatrol ou le DIU au levonorgestrel (NP1).

Ils sont efficaces en cas de douleurs liées à la nécrobiose aseptique d'un myome (NP2).

La prescription d'un traitement par AINS peut être proposée pour traiter les symptômes rattachés aux myomes (grade B).

1.2.4 Analogues du GnRH

Leur utilisation se fait dans un cadre préopératoire et ne peut être que ponctuelle du fait de leurs effets secondaires. Ils permettent une réduction des saignements accompagnée d'une restauration d'un taux d'hémoglobine proche de la normale en préopératoire (NP1). La durée de prescription de 2-3 mois correspondant à l'AMM paraît suffisante (NP1).

L'adjonction de tibolone aux agonistes de la GnRH n'altère pas l'amélioration des symptômes liés au myome et permet une réduction identique du volume des myomes (NP1). Il apparaît que les effets secondaires classiquement rencontrés avec les agonistes de la GnRH sont limités par l'adjonction de tibolone (NP1).

L'addback thérapie utilisant les œstrogènes entraîne une réduction moindre du volume des myomes par rapport aux agonistes seuls (NP3). L'adjonction de raloxifène n'altère pas les bénéfices liés au traitement par agonistes mais ne prévient pas non plus l'apparition des bouffées de chaleur (NP2).

La leuproréline et la triptoréline sont des traitements préopératoires des myomes utérins, associés à une anémie ($Hg < 8$ g/dl), ou lorsqu'une réduction de la taille du myome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale (grade A). La durée du traitement préopératoire est limitée à 3 mois. Il n'y a pas d'indication à une « add back therapy » avec des œstrogènes ou du raloxifène, l'adjonction de tibolone est en revanche possible (grade B).

1.2.5 Antagonistes du GnRH

Les antagonistes de la GnRH à doses efficaces permettent une réduction du volume utérin sans réduction du volume des myomes à J28. De même, s'ils ne permettent pas d'amélioration du taux d'hémoglobine à J28, leur prescription permet une régression des ménorragies/dysménorrhées (NP2). Ils ne sont pas considérés comme traitement des myomes.

Il n'y a pas de contre-indication à utiliser les antagonistes du GnRH pour la procréation médicale assistée en présence de myome utérin (grade C).

1.2.6 Le danazol

Le danazol est efficace à court terme (moins de 3 mois) pour la réduction des symptômes liés aux myomes utérins mais aucune étude n'a évalué son efficacité à long terme (plus de 6 mois). Le danazol semble moins efficace que les agonistes de la GnRH et pourvoyeur de plus d'effets secondaires (NP2).

L'utilisation de danazol dans la pathologie myomateuse se heurte aux effets secondaires rencontrés et à une durée d'efficacité brève et n'est pas recommandée (grade C).

1.2.7 Les antiaromatases

Les antiaromatases : letrozol, anastrozol et exemestane.

Les antiaromatases ont été proposées avec une efficacité rapide sur les symptômes et une régression du volume du myome (NP3).

En dehors de la recherche, les antiaromatases n'ont pas d'indication à ce jour pour le traitement des myomes.

1.2.8 Antiprogestérone et SPRM

La prise de mifépristone permet une réduction de la taille des myomes ainsi qu'une amélioration des symptômes qui y sont associés (NP1). La survenue d'hyperplasie endométriale doit inciter à la prudence. La posologie 5 mg/j donne des résultats similaires à la posologie 10 mg/j (NP1) et pourrait réduire le risque d'hyperplasie endométriale (NP2).

Les modulateurs du récepteur à la progestérone SPRM (CP8947, onapristone, CDB 2914, ulipristal, asoprisnil) sont en cours d'évaluation pour le traitement des myomes, des essais de phase IIb ont montré une bonne efficacité après 3 à 6 mois de prescription pour la réduction des symptômes et de l'anémie liée aux saignements des myomes mais aussi sur la diminution du volume des myomes (NP2). Une aménorrhée semble fréquente.

Lulipristal termine les essais en phase III dans cette indication.

En l'absence d'AMM il n'y a pas d'indication à ce jour au traitement des myomes utérins par mifépristone ou par SPRM en dehors d'études.

1.3 Cas particuliers

1.3.1 Myome et contraception (hors DIU)

Il n'y a pas aujourd'hui d'argument dans la littérature pour penser que la contraception orale favorise l'apparition des myomes utérins et favorise leur croissance, que ce soit la contraception orale œstroprogestative classique, la contraception orale de deuxième ou troisième génération (dosée à 20 ou 30 µg d'éthinyl-estradiol), ou la contraception progestative normodosée (NP3). *Les myomes ne sont pas une contre-indication à la contraception œstroprogestative ou progestative, ou à la contraception du lendemain (grade C). À l'inverse cette contraception n'est pas un traitement des myomes (grade C).*

1.3.2 Myome et traitement hormonal de la ménopause (THM)

Les myomes asymptomatiques ne constituent pas une contre-indication au traitement hormonal de la ménopause (grade C) car il n'a pas été démontré de preuve de croissance des myomes sous THM. Le THM augmente en revanche le risque de ménorragie en cas de myome sous-muqueux. (NP3)

1.3.3 Myome et dispositifs intra-utérins

En raison du risque majoré de complications hémorragiques et d'expulsion, *les myomes sous-muqueux sont une contre-indication relative aux dispositifs intra-utérins (grade C).*

Le dispositif intra-utérin au levonorgestrel réduit de façon significative les ménorragies liées aux myomes (NP2) (hors myomes sous-muqueux). *Il est donc recommandé dans cette indication (grade B).*

En conclusion et dans tous les cas avant prescription d'un traitement médical des myomes, une balance bénéfique risque personnalisée doit être établie chez ces patientes avec prise en compte des effets secondaires et des complications secondaires de ces moyens médicamenteux.

QUESTION 2 : MYOMECTOMIE

Les patientes opérées d'une (poly)myomectomie doivent être informées du risque de persistance des symptômes, et de la récurrence du ou des myomes pouvant nécessiter une réintervention (grade A). Pour la myomectomie par laparotomie ou cœlioscopie, et si la femme est susceptible d'être enceinte plus tard, l'information doit porter également sur le risque de rupture utérine au cours d'une future grossesse. La voie d'accouchement sera déterminée par l'équipe obstétricale en tenant compte des données du compte rendu opératoire et des suites de l'intervention.

Il n'y a pas de données dans la littérature concernant la prise en charge des myomes asymptomatiques ni de seuil de limite de taille pour une telle prise en charge. Concernant les myomes de plus de 10 cm avant la ménopause, il reste néanmoins certain que la chirurgie et les traitements alternatifs des fibromes seront d'autant plus agressifs et à risque que le volume utérin augmente (NP3). *Un suivi régulier semble raisonnable afin d'évaluer la cinétique de croissance pour les myomes de plus de 10 cm asymptomatiques avant la ménopause.*

2.1 Place des myomectomies en situation de conception spontanée ou chez la femme désireuse de préserver sa fertilité

(La patiente n'a pas d'infertilité mais elle souhaite une grossesse, ou elle ne souhaite pas de grossesse mais souhaite en conserver une possibilité optimale).

Une association est observée entre infertilité et myome (NP2), mais la responsabilité des myomes dans l'infertilité reste à démontrer. L'association entre myome et infertilité peut, au moins partiellement, s'expliquer par l'âge des femmes au moment de la conception. En effet l'incidence des myomes et de l'infertilité augmente avec l'âge.

2.1.1 Concernant les myomes sous-muqueux

S'ils sont symptomatiques : la résection hystéroscopique complète des myomes sous-muqueux traite efficacement les ménorragies des femmes ayant un utérus de taille normale, composé d'un myome sous-muqueux unique inférieur à 4 cm en situation intra-cavitaire prédominante (NP3). Les résultats sont moins bons dans les autres conditions, mais peuvent être améliorés par une préparation par les agonistes du GnRH, ou par une résection itérative (NP4). *La recommandation de 2008 pour les myomes intra-cavitaire est maintenue : résection hystéroscopique complète en première intention pour les myomes symptomatiques et sous-muqueux de type 0, 1 (grade B) et 2 (grade C) jusqu'à 4 cm (grade C), elle est possible pour les myomes de 4 à 6 cm. Lors de résection incomplète, la résection en deux temps est recommandée pour les myomes sous-muqueux.* L'évaluation de l'épaisseur du mur postérieur myométrial résiduel avant la séreuse doit être mesurée et la limite de 5 mm (critère le plus souvent retenu dans la littérature) respectée pour éviter les complications. Le risque de rupture de l'utérus gravide rapporté après myomectomie par hystéroscopie est quasi nul (NP4).

S'ils sont asymptomatiques, et donc découverts sur l'imagerie, le traitement par hystéroscopie des myomes sous-muqueux déformant la cavité utérine améliore la fertilité (NP1). *Une résection hystéroscopique complète des myomes sous-muqueux asymptomatiques mais déformant la cavité est recommandée (grade A) chez les patientes ayant un désir de grossesse ; en cas de résection incomplète une résection en deux temps est recommandée pour les myomes inférieurs à 6 cm (grade C).*

Pour les myomes sous-muqueux, l'utilisation de l'énergie bipolaire (NP3) et de gel antiadhérentiel à base d'acide hyaluronique permet de diminuer le risque de synéchies postopératoires (NP2). L'hystéroscopie de contrôle précoce permet de dépister le risque de synéchie postopératoire (NP4). En revanche, il n'y a que peu d'études concernant le

bénéfice sur la fertilité de l'énergie bipolaire, du gel antiadhérentiel ou du contrôle postopératoire par hystérocopie (NP3). Il n'y a pas de données concernant les autres techniques proposées pour réduire le risque de synéchies (des plaques antiadhérentielles, des DIU, des lames silicone, des œstrogènes...).

En cas de résection par hystérocopie d'un fibrome sous-muqueux chez une patiente ayant un désir de grossesse ou en âge de procréer, et au vu des premiers résultats de la littérature, il semble raisonnable d'utiliser une énergie bipolaire, un gel antiadhérentiel, et de réaliser un contrôle hystérocopique après un cycle pour prévenir ou dépister les synéchies (grade C). De plus amples études sont nécessaires pour augmenter le grade de recommandation de cette attitude sur la fertilité.

2.1.2 Pour les myomes interstitiels et sous-séreux

En l'absence de symptômes : aucune donnée n'existe en procréation spontanée permettant de fixer un nombre ou un seuil de taille de myomes au-delà duquel le risque d'infertilité serait augmenté.

Concernant le retentissement sur la grossesse et le post-partum des myomes, une récente méta-analyse retrouve un taux accru de complications obstétricales (FCS, douleur, troubles de la placentation, RCIU, accouchements prématurés, HRP, présentations dystociques, hémorragies du post-partum) en cas de myomes (NP2). Cependant, il n'est pas possible de mentionner un seuil de nombre ou de taille des myomes à partir duquel le risque de complications est significativement augmenté. Il n'y a pas d'études permettant de montrer qu'une myomectomie permet de diminuer ce taux de complications.

Il n'y a pas assez d'argument à ce jour pour indiquer une myomectomie (myome interstitiel et sous-séreux) en l'absence d'infertilité et de symptômes dans le but d'une grossesse. Il convient néanmoins d'informer la patiente des risques et des complications inhérents aux myomes concernant la fertilité et la grossesse, mais aussi des complications inhérentes à la chirurgie sur une future grossesse (grade A).

En cas de pathologie obstétricale, saignement, nécrobiose et menace d'accouchement prématuré, imputée à la présence de myome, il n'y a pas d'arguments pour recommander la pratique d'une myomectomie pendant la grossesse (grade C).

La réalisation d'une myomectomie en cours de césarienne ne semble pas plus morbide que l'abstention à court terme (NP3). Les données sur les conséquences à long terme sont limitées. *Il n'y a pas d'argument pour contre-indiquer la myomectomie lors de la césarienne si la myomectomie est justifiée ou nécessaire (praevia) (grade C).*

Enfin en l'absence de données, il n'y a pas d'indication à réaliser une myomectomie systématique après l'accouchement lorsqu'il y a eu complication imputable au myome au cours de la grossesse et que la patiente est redevenue asymptomatique.

Avec des symptômes : les myomectomies interstitielles et sous-séreuses sont faisables et reproductibles par coelioscopie lorsque le nombre de myomes est faible (< 3) et leur diamètre inférieur à 8 cm (RPC 2008) (NP2). Les taux de grossesses en cas de myomectomies par laparotomie et coelioscopie sont similaires (NP2). La durée opératoire de la myomectomie par coelioscopie est supérieure à la laparotomie (NP1) ; l'apport, mais aussi les complications et le coût des morcellateurs doivent être pris en compte (NP3). Les pertes sanguines sont plus grandes et la durée de séjour plus longue en cas de myomectomie par laparotomie (NP1).

Le risque adhérentiel est le risque principal de la myomectomie. Les techniques endoscopiques (coelioscopie, hystérocopie) sont moins pourvoyeuses d'adhérences (NP3). Elles nécessitent cependant des opérateurs entraînés. L'inexpérience est corrélée au risque de laparo-conversion (NP3). L'utilisation de barrières antiadhérentielles après myomectomie par laparotomie et par laparoscopie diminue la formation d'adhérences (NP1). Le bénéfice clinique sur la fertilité des barrières antiadhérentielles est peu documenté (une étude) mais en faveur d'une augmentation du nombre de grossesses (NP3). Le risque de rupture après myomectomie par voie haute semble faible inférieur à 1 % (NP4).

La voie coelioscopique est recommandée pour les myomectomies interstitielles et sous-séreuses, pour les myomes uniques de diamètre inférieur à 8 cm (grade C). Au-delà les difficultés techniques et le bénéfice escompté doivent être évalués au cas par cas. La myomectomie par laparotomie est recommandée pour les myomes multiples (> 3) ou mesurant plus de 9 cm (critères retenus dans la littérature) (grade C). L'utilisation d'une barrière antiadhérentielle lors de la myomectomie est recommandée pour éviter les adhérences (grade A).

2.2 Place de la myomectomie en situation d'infertilité avec et sans aide médicale à la procréation

2.2.1 Sans aide médicale à la procréation

En conception spontanée chez une patiente infertile la présence d'un myome sous-muqueux a un effet délétère sur le taux de grossesses (NP2). Le traitement hystérocopique des myomes sous-muqueux de

type 0 et de type I augmente le taux de grossesse hors prise en charge en AMP (NP1).

La présence d'un myome intra-mural a un effet délétère sur le taux de grossesse chez une patiente infertile en conception spontanée (NP2). Mais l'impact sur la fertilité de la taille et du nombre des myomes, de même que des valeurs seuils, ne peut être défini précisément en l'absence d'évaluation suffisante (études peu nombreuses, faibles niveaux de preuve, résultats discordants). Le traitement chirurgical d'un myome intra-mural asymptomatique n'a globalement pas d'influence sur la fertilité ultérieure de femmes infertiles en conception spontanée ; il semble qu'au-delà d'une certaine taille (5 à 7 cm) la myomectomie améliore les taux de grossesses (NP3), avec une efficacité identique de la minilaparotomie et de la cœlioscopie. Il n'existe pas d'étude sur l'impact des fibromes sous-séreux sur la fertilité spontanée. De même, il n'existe pas d'étude spécifique sur le bénéfice en termes de fertilité de la chirurgie des myomes sous-séreux. Les données sur le traitement chirurgical, que ce soit par voie laparotomique ou cœlioscopique, du myome sous-séreux lorsqu'il est l'unique facteur d'infertilité retrouvé, sont extrapolées des travaux évaluant ce traitement pour les myomes intra-muraux. Aucune conclusion ne peut donc être donnée. Les données de la littérature ne permettent pas de répondre à la question de l'indication du traitement chirurgical des myomes lorsqu'ils sont associés à d'autres facteurs d'infertilité.

2.2.2 Avec aide médicale à la procréation

Dans le cadre de la prise en charge d'une patiente infertile en AMP, les myomes toutes localisations confondues ont un effet délétère sur les paramètres de fertilité avec une diminution du taux de grossesses, du taux d'implantation, du taux de naissances vivantes et une augmentation du taux de pertes fœtales (NP1). Les myomes sous-muqueux ont un effet délétère sur les paramètres de fertilité avec une diminution du taux de grossesses, du taux d'implantation, du taux de naissances vivantes et une augmentation du taux de pertes fœtales (NP1). Les myomes intra-muraux avec et sans développement intra-cavitaire ont un effet délétère sur les paramètres de fertilité avec une diminution du taux de grossesses, du taux d'implantation et du taux de naissances vivantes (NP1). Les résultats de l'AMP sont moins bons lorsque la taille du myome est supérieure à 4 cm (NP3). Les myomes sous-séreux n'ont pas d'effet délétère sur les paramètres de fertilité (NP4).

Dans le cadre de la prise en charge d'une patiente infertile en AMP, le traitement chirurgical par hystérocopie d'un myome sous-muqueux améliore le taux de grossesses (NP2). Le traitement chirurgical

d'un myome intra-mural chez une patiente infertile suivie en AMP n'améliore pas les paramètres de fertilité (NP2). L'impact du traitement chirurgical d'un myome sous-séreux chez une patiente infertile suivie en AMP n'a pas été évalué.

En situation d'infertilité en AMP ou non, il est recommandé de traiter les myomes sous-muqueux par résection hystéroscopique complète dans l'objectif d'une grossesse (grade B). En l'absence de données sur l'infertilité il n'y a pas de recommandation possible sur l'utilisation de l'énergie bipolaire, ou des gels antiadhérentiels. Les données étant insuffisantes et hétérogènes, il n'y a pas de recommandation pour le traitement chirurgical des myomes interstitiels sans effet de masse sur la cavité, et sous-séreux asymptomatiques dans l'objectif d'une grossesse chez une femme infertile. Il convient donc d'évaluer la balance bénéfice risque individuel et d'informer la patiente des risques de la grossesse avec myome et de ceux de la chirurgie avant de poser une indication thérapeutique.

2.3 Hors fertilité, place de la myomectomie en pérимéopause et après la ménopause

Après 40 ans, l'évolution naturelle des myomes étant imprévisible (NP3), il est recommandé une surveillance annuelle par un examen gynécologique. S'il n'y a pas d'argument dans la littérature pour réaliser une surveillance échographique systématique des myomes, l'échographie demeure l'examen de choix pour le diagnostic et le contrôle de l'évolution des myomes devant l'apparition de symptômes ou de modifications cliniques (NP2). Aucune donnée n'existe sur une totale abstention thérapeutique. L'abstention thérapeutique est indiquée chez une patiente asymptomatique (grade C). Il convient donc de proposer de traiter uniquement les myomes symptomatiques en délivrant l'information éclairée aux patientes sur les différentes possibilités et en restant respectueux de l'avis et des souhaits de la patiente (grade A). L'apparition de nouveaux symptômes ou leur aggravation, la persistance des symptômes après traitement non chirurgical nécessitent une réévaluation et justifient une exploration par imagerie complémentaire (IRM ou échographie doppler) et biopsie d'endomètre (grade C).

Chez les femmes en pérимéopause présentant un myome sous-muqueux symptomatique ou désirant conserver leur capacité de procréation le traitement de première intention est la résection hystéroscopique (grade B). Néanmoins, la patiente doit être informée du risque de résection partielle, de récurrence et de l'éventualité d'une seconde intervention (grade A).

Pour les myomes interstitiels et sous-séreux de la femme en pérимéopause, la voie cœlioscopique est recommandée pour la réalisation des myomectomies des myomes uniques interstitiels et sous-séreux de diamètre inférieur à 8 cm (grade

C). Au-delà les difficultés techniques et le bénéfice escompté doivent être évalués au cas par cas. La myomectomie par laparotomie est recommandée pour les myomes multiples (> 3) ou mesurant plus de 9 cm (critères retenus dans la littérature) (grade C).

Les patientes qui souhaitent la réalisation d'une myomectomie en péri-ménopause doivent être informées du risque faible mais possible de réintervention (< 15 %) (grade A).

Il conviendra donc d'informer les patientes qui font le choix de la myomectomie pour préserver une potentielle fertilité que leurs chances de grossesse spontanée sont faibles, que le taux d'avortement spontané est augmenté et les prévenir des risques d'une grossesse en péri-ménopause (grade A). Le bénéfice d'une myomectomie sur la fertilité au-delà de 40 ans n'est pas démontré.

En l'absence de tout désir de grossesse, chez les femmes qui ont été informées des alternatives et des risques de l'intervention, l'hystérectomie est le traitement le plus efficace des myomes symptomatiques (NP1) et est associée à un fort taux de satisfaction (NP2). Lorsqu'elle est possible la voie vaginale ou cœlioscopique doit être préférée à la laparotomie en cas de réalisation d'une hystérectomie (grade A). Cette intervention comporte des risques opératoires dont la patiente devra être prévenue (grade A). La qualité de vie est globalement améliorée par l'hystérectomie (NP2), il en est de même pour la sexualité qui est plutôt améliorée (NP1) que ce soit après hystérectomie subtotale ou totale et par laparotomie ou cœlioscopie, la voie basse est peu évaluée et il y a plus de dyspareunie (NP4). Le problème de la continence urinaire est plus complexe : les urgences et pollakiuries sont améliorées lorsqu'elles sont mécaniques (compressives) ; en revanche les patientes hystérectomisées ont deux fois plus de risque de subir ultérieurement un traitement chirurgical de l'incontinence (NP3). Globalement il semble qu'il y ait peu de modifications urinaires liées à l'hystérectomie en l'absence de trouble préexistant qu'il faut rechercher lors de l'interrogatoire préopératoire (NP2).

À voie d'abord identique il ne semble pas y avoir de différence en termes de complications entre l'hystérectomie et la myomectomie y compris pour la transfusion (NP3).

Après la ménopause

Il y a très peu d'étude sur la thérapeutique des fibromes chez les patientes ménopausées. La rareté du cancer de l'endomètre associé ou du sarcome ne doit pas faire réaliser une hystérectomie systématique en présence de myomes sauf en cas de syndrome de Lynch. Néanmoins, après la ménopause la taille des fibromes diminue. En l'absence de traitement hormonal, l'apparition d'un myome à l'échographie, son augmentation de taille ou l'apparition de

symptômes justifie la demande d'explorations complémentaires avec une IRM pelvienne et une biopsie d'endomètre (grade C).

L'existence d'un de ces trois signes cliniques ou encore plus leur association justifient la réalisation d'un geste chirurgical plutôt que d'une alternative à l'hystérectomie ; la morcellation doit être évitée dans cette situation (grade C).

En dehors de cette spécificité, les recommandations thérapeutiques chirurgicales sont identiques à celles de la périménopause pour la prise en charge des myomes symptomatiques.

Le THM n'est pas contre-indiqué en cas de myome mais la patiente devra être informée du risque d'évolution sous traitement et de la nécessité de consulter en cas de symptômes (grade C).

QUESTION 3 : LES ALTERNATIVES À LA CHIRURGIE CONVENTIONNELLE, HYSTÉRECTOMIE TOTALE OU MYOMECTOMIE

3.1 Place de l'embolisation des artères utérines

En premier lieu il n'est pas possible de définir une recommandation sur le nombre ou la taille des myomes qu'il est possible d'emboliser d'une manière générale faute de données. En revanche, il n'est pas recommandé de traiter par embolisation un myome unique sous-muqueux intra-cavitaire (type 0 et 1) ou un myome unique sous-séreux pédiculé (grade C) en raison du risque de complication.

Concernant l'utilisation des particules, les particules non sphériques de PVA sont associées à un taux plus important d'occlusion des microcathéters que les microsphères de tris-acryl. Il n'existe aucune différence entre les différentes particules en termes d'intensité de douleurs post-embolisation ou de doses d'antalgiques. Il n'existe pas de différence entre les particules non sphériques de PVA et les microsphères de tris-acryl ($> 500 \mu\text{m}$) en termes d'efficacité clinique, de réduction du volume utérin et de taux de complications. Les microsphères de PVA (Contour SE et Bead Block) ont une efficacité clinique moindre et un taux de dévascularisation des myomes en IRM moindre que les microsphères de tris-acryl (Embosphere) (NP2). *En conséquence, il est recommandé d'utiliser des particules de plus de $500 \mu\text{m}$ (grade B) pour emboliser des myomes utérins.*

En termes d'efficacité, l'embolisation des artères utérines aux particules non sphériques de PVA ou aux microsphères de tris-acryl de

plus de 500 µm traite efficacement les ménorragies, les symptômes de compression et les douleurs pelviennes dans 90 % des cas à court terme (NP1).

L'efficacité sur les ménorragies et les symptômes de compression est de 75 % à 5-7 ans (NP1). La réduction du volume utérin à 6 mois varie entre 30 et 60 % et la réduction de volume du myome dominant varie entre 50 et 80 % à 6 mois (NP1). Le taux de complication en cours d'hospitalisation est évalué à 3 %. Le taux d'hystérectomie pour complication est inférieur à 2 % à 3 mois. Le taux d'aménorrhée définitive après embolisation est inférieur à 5 % chez les femmes âgées de moins de 45 ans. Il n'y a aucun impact de l'embolisation sur la fonction hormonale chez les femmes de moins de 45 ans présentant un bilan hormonal normal. Le taux d'hystérectomie secondaire pour inefficacité ou récurrence clinique est de 13 à 28 % à 5 ans (NP1) selon les études.

Il est donc possible de conclure que l'embolisation des artères utérines étant un traitement efficace et à faible morbidité, elle est une option thérapeutique pour les myomes symptomatiques chez la femme sans désir de grossesse (grade A).

Il n'existe pas de différence d'efficacité sur les symptômes de compression et sur les douleurs pelviennes à 12 mois et 24 mois entre l'embolisation et l'hystérectomie par laparotomie ; il n'existe pas de différence de qualité de vie entre embolisation et hystérectomie par laparotomie à 12 mois, à 24 mois ou à 5 ans ; il n'existe pas de différence de taux de satisfaction entre l'embolisation et l'hystérectomie par laparotomie à 24 mois (NP1).

Le taux de complications per-opératoires mineures est plus élevé pendant l'embolisation que pendant l'hystérectomie par laparotomie, mais le taux de complications per-opératoires majeures est plus élevé pendant l'hystérectomie par laparotomie que pendant l'embolisation. Dans les 24 premières heures qui suivent le traitement, les douleurs évaluées par échelle visuelle analogique sont plus intenses après hystérectomie par laparotomie qu'après embolisation.

Le taux de complications majeures à 6 semaines est plus élevé après hystérectomie par laparotomie qu'après embolisation. Le taux de complications majeures à 1 an n'est pas différent après embolisation et après hystérectomie par laparotomie (NP1). Mais les réinterventions sont plus fréquentes après une embolisation qu'après une hystérectomie pour les essais randomisés : l'hystérectomie secondaire est nécessaire après embolisation dans 13 à 24 % des cas à deux ans, et jusqu'à 28 % des cas à 5 ans (NP1).

La durée d'hospitalisation, de convalescence et d'arrêt de travail est plus courte après embolisation qu'après l'hystérectomie par laparotomie

et le coût de l'embolisation est inférieur à celui de l'hystérectomie par laparotomie à 12 mois, à 24 mois, y compris en prenant en compte le coût de l'imagerie et des réinterventions (NP1).

Les patientes doivent être informées que l'embolisation des artères utérines est une alternative à l'hystérectomie par voie laparotomique pour le traitement du ou des myomes symptomatiques en l'absence de désir de grossesse (grade A). En l'absence d'étude comparant l'embolisation des artères utérines à l'hystérectomie par voie vaginale ou cœlioscopique, il ne peut être donné de recommandation. Il est souhaitable d'informer la patiente de cette option dans tous les cas où une hystérectomie sera proposée par voie vaginale ou cœlioscopique.

À 6-26 mois du traitement, il n'existe pas de différence entre l'embolisation et la myomectomie en termes d'efficacité sur les symptômes hémorragiques ou de compression (NP2). Il n'existe pas non plus de différence de réduction du volume utérin après embolisation et après myomectomie. Il n'existe pas de différence de qualité de vie à 6 mois après embolisation et après myomectomie (NP3).

Les taux de complications périopératoires et à 30 jours ne sont pas différents (NP2), mais le taux de complications à 6 mois est plus élevé après myomectomie (cœlioscopie ou laparotomie) qu'après embolisation (NP3). Néanmoins le taux de réinterventions est plus élevé après embolisation qu'après myomectomie (NP2).

La durée d'hospitalisation et de convalescence (NP2) et la durée d'arrêt de travail (NP3) sont plus courtes après embolisation qu'après myomectomie (cœlioscopie ou laparotomie).

Enfin concernant la fertilité, l'élévation du taux de FSH est plus fréquente après embolisation qu'après myomectomie. Le taux de conception après myomectomie est plus élevé qu'après embolisation. Le nombre de grossesses à terme est plus élevé après myomectomie qu'après embolisation. Le taux de fausses couches est plus élevé après embolisation qu'après myomectomie (NP3).

Il n'existe pas de différence significative entre embolisation et myomectomie en ce qui concerne le taux d'accouchement prématuré, de césarienne, d'hémorragie du post-partum, de prééclampsie ou de retard de croissance in utero (NP2).

Il est nécessaire d'informer la patiente que l'embolisation des artères utérines est une alternative à la myomectomie (par cœlioscopie ou par laparotomie) pour le traitement du myome symptomatique non sous-muqueux (type 0 ou 1) chez la femme qui n'a plus de désir de grossesse (grade A).

L'embolisation des artères utérines n'est pas le traitement de première intention chez les patientes ayant un désir de grossesse (grade C). Les patientes doivent être informées des risques en cas de souhait de grossesse après embolisation (grade A).

L'embolisation des artères utérines avant myomectomie (préopératoire ou technique combinée) réduit significativement les saignements per-opératoires (NP3) *et peut se discuter au cas par cas* (grade C).

3.2 Place des autres techniques destructrices alternatives aux traitements chirurgicaux en dehors de l'embolisation pour myome

3.2.1 La myolyse ou destruction des myomes

Le laser Nd:YAG s'est avéré efficace, mais le coût du matériel, la fragilité des fibres et le risque adhérentiel postopératoire ont limité son développement (NP4).

Les myolyses avec aiguilles bipolaires ou micro-ondes sont des techniques confidentielles qui n'ont pas leur place à ce jour en dehors d'un contexte de recherche.

La myolyse par radiofréquence est une technique qui semble efficace et peu invasive mais des études sur de plus larges cohortes sont nécessaires (NP4). La myolyse par radiofréquence est une alternative invasive lorsqu'elle est réalisée par coelioscopie et moins agressive lorsqu'elle est réalisable sous contrôle échographique par voie d'abord vaginale. Cependant, seules des séries de faisabilité existent avec un total de quelques centaines de patientes, sans aucun essai comparatif.

La cryomyolyse reste une procédure expérimentale ; les données actuellement disponibles dans la littérature sont insuffisantes pour établir l'efficacité et la sécurité de la technique. (NP4).

Le traitement par ultrasons focalisés monitoré par IRM ou par échographie représente une nouvelle opportunité avec des résultats actuels encourageants après une courbe d'apprentissage ; une sélection rigoureuse des patientes est indispensable avec traitement de myome unique ou double, entre 5 et 12 cm antérieur et en hyposignal T2 sur l'IRM ; environ 10 % des myomes sont accessibles à la technique si l'on veut obtenir une dévascularisation supérieure à 45 % corrélée à un taux de succès sur les symptômes à moyen terme de l'ordre de 60-70 % (NP3). En revanche, les réductions de volume du myome semblent moins importantes (15-40 %) que pour d'autres techniques (NP4). *Pour la myolyse, aucune technique actuelle ne peut permettre une recommandation, la technique la plus avancée, la mieux contrôlée et la moins agressive semble être l'utilisation des ultrasons. Il est nécessaire de poursuivre la recherche clinique sur ces techniques avec des essais comparatifs face à la chirurgie ou l'embolisation des artères utérines, afin d'obtenir les niveaux de preuve suffisants pour une*

recommandation. Les patientes bénéficiant de ces techniques doivent être incluses dans des protocoles de recherche.

Il n'y a, à ce jour, aucune publication permettant d'autoriser ou d'interdire une myolyse en cas de désir de grossesse (grade C).

3.2.2 La ligature œlioscopique des artères utérines

La **ligature œlioscopique des artères utérines** est mieux tolérée mais moins efficace que l'embolisation (NP2), car elle présente des résultats similaires à 6 mois (réduction de volume de 30-50 % et des symptômes de 50-80 %) mais moins durables dans le temps pour des indications identiques avec cependant une limite d'accessibilité en termes de volume utérin (NP2).

Son association à la myomectomie a été peu évaluée en termes d'efficacité, en revanche elle diminue de manière significative les saignements (NP2).

La ligature œlioscopique isolée des artères utérines est une alternative possible mais moins efficace à long terme que l'embolisation des artères utérines (grade B).

Il n'y a, à ce jour, aucune publication permettant d'autoriser ou d'interdire une ligature œlioscopique des artères utérines en cas de désir de grossesse (grade C).

L'acupuncture n'a pas sa place à ce jour dans l'arsenal thérapeutique des myomes faute de preuve scientifique.

3.3 Place des alternatives à la myomectomie hystéroscopique pour le traitement des myomes

En présence de myomes sous-muqueux, les techniques de réduction endométriale sont efficaces (efficacité sur le score de Higham et sur le taux d'hémoglobine) seules ou en association à la résection hystéroscopique du myome chez les femmes sans souhait de préserver leur fertilité (NP2).

Les techniques de réduction endométriale de deuxième génération (thermococoagulation, hydrothermablation, destruction de l'endomètre par radiofréquence ou par micro-ondes) présentent des durées d'intervention plus courtes et des taux de complications moins importants que celles de première génération (résection endométriale hystéroscopique, ablation de l'endomètre par laser Nd :YAG ou rollerball). Ces techniques sont particulièrement intéressantes pour les patientes à risque anesthésique ou opératoire élevé (NP1).

De plus, il semble que la destruction de l'endomètre de manière concomitante à la destruction du myome sous-muqueux soit plus efficace sur le contrôle des saignements que la myomectomie seule (NP4).

Les grossesses ultérieures observées sont peu fréquentes : de l'ordre de 0,7 % après résection hystéroscopique, et jusqu'à environ 5 % pour les techniques de seconde génération. Il est décrit principalement des interruptions volontaires de grossesse, des fausses couches et des GEU. De plus ces grossesses présentent des risques particuliers foetaux et maternels. Les interruptions précoces se compliquent, plus fréquemment que dans la population générale, d'échec d'évacuation devant des sténoses ou des synéchies cervicales, pouvant aller jusqu'à l'hystérectomie (NP4).

Pour les grossesses évoluant au-delà de 20 SA, on retrouve des taux importants de césarienne, de prématurité, d'anomalies de l'insertion placentaire et de ruptures prématurées des membranes. Il est également retrouvé plus de morts périnatales et d'hystérectomies secondaires. De plus, deux cas de rupture utérine ont été décrits dont un suivi d'une mort maternelle sur hémorragie massive (NP4).

Enfin, l'évaluation coût-efficacité de ces prises en charge dans l'indication des myomes reste à évaluer.

Il est donc possible d'utiliser les techniques de deuxième génération de destruction de l'endomètre pour traiter les ménométrorragies associées aux myomes sous-muqueux des patientes n'ayant plus de désir de grossesse (grade B).

En revanche, les grossesses pouvant survenir au décours de ces traitements conservateurs présentant des risques importants (NP4), *la patiente doit en être informée au préalable (grade A). Une contraception efficace est conseillée (grade C).* Il est également possible de réaliser une stérilisation hystéroscopique par Essure® dans le même temps opératoire qu'une thermodestruction par Thermachoice® ou qu'une résection bipolaire (seules études publiées à ce jour) (NP4).

QUESTION 4 : PLACE DE L'HYSTÉRECTOMIE SUBTOTALE PAR RAPPORT À L'HYSTÉRECTOMIE TOTALE POUR MYOME

- La conservation cervicale lors d'une hystérectomie permet de raccourcir la durée opératoire de 17 % environ par laparotomie (NP1). Par cœlioscopie, la conservation du col ne fait pas gagner de temps opératoire (NP2) probablement du fait de la morcelation utérine.

- La conservation du col diminue les pertes sanguines par laparotomie sans influencer le taux de transfusion per-opératoire (NP1), mais par cœlioscopie les pertes sanguines sont comparables entre les deux techniques (NP2).
- La conservation du col lors de l'hystérectomie diminue la survenue d'épisodes fébriles postopératoires par laparotomie (NP1), alors que le taux de complications mineures ou majeures par cœlioscopie est identique entre les deux techniques (NP2).
- Elle n'influence pas la durée de la convalescence postopératoire par laparotomie (NP1) ; par cœlioscopie les résultats controversés des études (NP4) ne permettent pas de conclure.
- Enfin, concernant la morbidité urétérale, il n'existe pas d'essai randomisé prospectif de grand effectif comparant l'hystérectomie totale et subtotale. Néanmoins la cœlioscopie semble augmenter le risque urétéral tous types d'hystérectomie confondus totale ou subtotale, et il ne semble pas y avoir de différence entre totale et subtotale, l'ensemble étant très lié à la courbe d'apprentissage (NP2). L'hystérectomie subtotale cœlioscopique semble en revanche diminuer le risque vésical comparé à l'incidence des plaies vésicales pour l'hystérectomie totale mais il n'y a pas d'essai randomisé (NP3).

Du fait de complications réduites (en laparotomie) ou identiques (en cœlioscopie), l'hystérectomie subtotale est une alternative à l'hystérectomie totale pour fibrome (grade B).

Le risque de cancer du moignon cervical est de 0,05 % environ après trois frottis cervico-vaginaux normaux (NP2). *La patiente à laquelle il est proposé de conserver le col utérin doit être informée qu'il est nécessaire de poursuivre des frottis de dépistage (grade A).* En cas d'antécédents de dysplasie cervicale, il y a un risque relatif multiplié par trois de voir survenir un cancer du col de l'utérus (NP1). Cependant, il n'y a pas d'études de cohortes de femmes ayant un antécédent de dysplasie et suivies après hystérectomie totale et hystérectomie subtotale.

En présence d'antécédent ou de dysplasie cervicale actuelle, il y a indication à réaliser une hystérectomie totale plutôt qu'une hystérectomie subtotale (grade B).

Des saignements cycliques peu abondants et peu gênants peuvent être observés jusque 20 % des cas après hystérectomie subtotale. La résection conique de l'endocol au cours de l'hystérectomie subtotale permettrait de réduire de 10 % à 1,4 % l'incidence des saignements cycliques (NP2). L'inexpérience de l'opérateur augmente le risque de reprise chirurgicale pour cette cause (NP4).

En ce qui concerne les aspects fonctionnels à long terme, la conservation cervicale par laparotomie ou par cœlioscopie n'influence

pas la qualité des rapports sexuels à distance de l'intervention (NP1), ni la qualité de vie (NP1) en dehors de l'amélioration de l'image corporelle, ni la survenue de troubles urinaires, digestifs ou de la statique pelvienne (NP1).

Il n'est pas justifié de réaliser une hystérectomie subtotale plutôt qu'une hystérectomie totale dans le but d'éviter des troubles fonctionnels ou sexuels pelviens (grade A).

CONCLUSION

Ces recommandations de prise en charge thérapeutique des myomes viennent compléter les recommandations de 2000 et 2008. Elles font état de la littérature actuelle en septembre 2011, parfois très limitée notamment pour le choix de seuil de taille ou de nombre de myomes. Elles se conçoivent pour des patientes dont les myomes sont diagnostiqués avec certitude et pour lesquels une cartographie précise a été établie utilisant les moyens d'imagerie nécessaires et suffisants (échographie pelvienne et endovaginale en deux ou trois dimensions avec Doppler, contraste ou hystérosonographie si nécessaire ; IRM en seconde intention avec coupes en T1, T2, injection de gadolinium). Elles s'accompagnent d'une prise en charge globale de la patiente, traitant les myomes, leurs symptômes et conséquences (anémie, retentissement physique et psychologique). Enfin, elles se conçoivent comme la base des bonnes pratiques actuelles à présenter et discuter avec la patiente respectant ses souhaits et choix dans la limite du raisonnable et de l'éthique médicale.

La bibliographie de ces recommandations est disponible en fin de chaque article complet correspondant à une question posée.