

## Article d'origine

# Utilisation du complément alimentaire TENFLEX®, seul ou en traitement concomitant, dans l'amélioration symptomatique de patientes atteintes de pathologie du plancher pelvien

Estrada Blanco Z. <sup>1</sup>, Delgado Cidranes E. <sup>2</sup>, Pérez Consuegra I. <sup>3</sup>, Martínez Pérez F. <sup>4</sup>

1- Centre de recherche médicale en esthétique gynécologique (CIMEG MADRID)- Centro de Investigación Médico Estético  
CHU Sureste, Madrid

2- Centre de recherche en esthétique gynécologique (CIMEG MADRID)  
Chaire en Technologie de l'Université Complutense, Madrid  
Hôpital La Milagrosa, Madrid

3- Centre de recherche en esthétique gynécologique (CIMEG MADRID)  
CHU Sureste, Madrid

4- Centre de recherche en esthétique gynécologique (CIMEG MADRID)  
Centre Hospitalier Quiron Ruber Juan Bravo, Madrid

## RÉSUMÉ

**Objectif :** évaluer l'efficacité du complément alimentaire Tenflex®, seul et avec traitement concomitant au laser ou par radiofréquence, chez les femmes atteintes de pathologie du plancher pelvien.

**Méthode :** Étude observationnelle prospective incluant 57 femmes : 21 dans le groupe Tenflex® (T), 22 dans le groupe radiofréquence + Tenflex® (RF + T) et 14 dans le groupe laser + Tenflex® (L + T). Elles ont toutes été soumises à une échographie initiale et à des contrôles après 3 et 6 mois. La douleur du plancher pelvien a été évaluée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVE). Pour évaluer la perte d'urine chez les patients, le questionnaire sur l'incontinence urinaire ICIQSF a été utilisé. La capacité de contraction vaginale a été évaluée au moyen de l'échelle d'Oxford.

**Résultats :** Sur les 43 patients qui avaient présenté des

symptômes antérieurs de fuite d'urine, l'évolution a été favorable dans les 3 groupes : présentant une réduction de 3 points à 3 mois. On peut observer une amélioration de la douleur à mesure que le temps de traitement de toutes les thérapies augmente. La contraction vaginale présente une évolution allant d'absente/très faible à modérée/forte/correcte.

Il y a amélioration du degré de prolapsus dans tous les groupes thérapeutiques.

**Conclusion :** la prise orale de Tenflex® 1 sachet par jour pendant 6 mois, seul ou avec traitement concomitant avec laser ou par radiofréquence améliore les symptômes de perte d'urine, la douleur du plancher pelvien, la contraction vaginale et le degré de prolapsus chez les femmes atteintes de pathologie du plancher pelvien

**Mots-clés :** Plancher pelvien - Tenflex® - Laser - Radiofréquence - Incontinence urinaire.

CORRESPONDANCE:

**Dra. Zuramis Estrada Blanco MD**  
Spécialité : Obstétrique et Gynécologie  
hospitalspain@gmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the efficacy of a food supplement, Tenflex®, on its own or as an adjuvant to laser or radiofrequency in women suffering from pelvic floor dysfunction.

**Method:** Prospective observational study, including 57 women: 21 in the Tenflex® group (T), 22 in the radiofrequency + Tenflex® group (RF+T) and 14 in the

laser + Tenflex® group (L+T). An initial ultrasound was carried out as well as controls at 3 and 6 months. Pelvic floor pain was measured using the visual analogue scale (VAS). To assess involuntary leakage of urine in patients, the International Consultation on Incontinence Questionnaire Short-Form (ICIQ-SF) was used. The Oxford scale was used to rate pelvic floor muscle contraction.

**Results:** In the 43 patients presenting involuntary leakage of urine, a favourable evolution in the three groups was observed, with a decrease of 3 points at 3 months. An improvement in pain was observed in every therapy over time. The pelvic floor muscle contraction increased from absent/very weak to moderate/strong/good. The degree of prolapse in every therapeutic group improved as well.

**Conclusion:** The oral intake of Tenflex® 1 sachet a day during 6 months either on its own or as an adjuvant to laser or radiofrequency improves involuntary leakage of urine, pelvic floor pain, pelvic floor muscle contraction and the degree of prolapse in women with pelvic floor dysfunction.

**KEY WORDS:** Pelvic Floor - Tenflex® - Laser – Radio frequency – Urinary Incontinence

## ABRÉVIATIONS

AJR - Apports Journaliers Recommandés  
 CS - Chondroïtine Sulfate  
 EFSA - Autorité Européenne de Sécurité des Aliments  
 EVA - Échelle Visuelle Analogique  
 GAG - Glycosaminoglycanes  
 ICIQ - SF - International Consultation on Incontinence (Consultation Internationale sur l'Incontinence) Questionnaire – Short Form  
 ICS - Société Internationale de la Continence  
 IMC - Indice de Masse Corporelle  
 IU - Incontinence Urinaire  
 IUGA - Association Internationale d'UroGynécologie  
 LASER - Amplification de la Lumière par Émission Stimulée de Radiations  
 DPP - Dysfonction du plancher pelvien  
 PFM - Muscles du Plancher Pelvien)  
 PG - Protéoglycanes  
 RF - Radiofréquence)  
 RM - Résonance Magnétique  
 VSP - Variable Square Pulse (Impulsion Carrée Variable)

## INTRODUCTION

Le plancher pelvien est composé d'un groupe de muscles, ligaments et fascia du tissu conjonctif qui Il s'étire comme une fronde sur toute la base du bassin.

**TABLEAU 1.** Cause fréquente de blessure ou de faiblesse de la musculature périnéale.

- Pendant la grossesse (poids de l'utérus, hormonal).
- L'accouchement (blessures musculaires aponévrotiques et pelvi-périnéales d'origine neurologique, faiblesse musculaire du plancher pelvien face à l'effort).
- Carence en œstrogènes post-ménopausique : perte de tonus et flaccidité des muscles périnéaux.
- Interventions chirurgicales sur le périnée.
- Obésité.
- Constipation
- Toux chronique (tabagisme, MPCO).
- Professions à risque (athlètes, chanteurs, musiciens d'instruments à vent, etc.).
- Méconnaissance ou manque de prise de conscience de la région périnéale et sa participation à la physiologie urologique et digestive.

Il comprend deux couches : les muscles périnéaux superficiels et le diaphragme pelvien profond. Le plancher pelvien assure le soutien des organes pelviens, la vessie, le rectum et les éléments de la colonne vertébrale. Le dysfonctionnement du plancher pelvien et l'incontinence urinaire secondaire de type stress (dite d'effort) affecte négativement de nombreuses femmes et, et au fur et à mesure que la population vieillit, de plus en plus de femmes seront touchées et le coût de traitement de ces problèmes va également augmenter [1]. L'incontinence urinaire (IU) constitue un problème médical et social important avec une tendance croissante en raison, entre autres, du vieillissement de la population. Des estimations récentes évaluent à 200 millions les adultes de la population mondiale atteints d'Incontinence Urinaire. Dans les études épidémiologiques chez les femmes adultes de tous âges, les taux de prévalence d'incontinence urinaire varient entre 20 et 50%. Les origines du dysfonctionnement des muscles de l'os pubien (PFM) est multifactoriel (tableau 1) [2], et sont une conséquence de l'évolution humaine, l'accouchement, le mode de vie et le vieillissement. La fonction principale des muscles pubo coccygiens chez les animaux à quatre pattes est de remuer la queue [3]. Avec l'évolution vers une posture érigée pour marcher sur les deux jambes, et les exigences de la naissance, le plancher pelvien est devenu vulnérable aux forces qui perturbent l'intégrité, l'engagement et le soutien que ces structures apportent aux viscères pelviens [4]. De nombreux autres facteurs

affectent également négativement la fonction du plancher pelvien, telle que la constipation, la vie sédentaire, les effets de la ménopause et l'âge [5].

La connaissance du rôle que joue le plancher pelvien dans les mécanismes de continence, autant comme élément de soutien de l'urétrécervical que par son implication dans le système du sphincter strié, ou par les altérations neurologiques qui impliquent des dysfonctionnements graves, ont permis de reconsidérer avec grand intérêt ces techniques qui tendent à retrouver l'état normo fonctionnel de ces structures. Ces techniques peuvent être utilisées en tant que forme de traitement des pathologies secondaires aux dites altérations : **incontinence urinaire (à l'effort, mixte, d'urgence), dysfonctions sexuelles, pathologies gynécologique, obstétrique et colo proctologique** [6].

Les dysfonctionnements du plancher pelvien (DPP), selon le rapport de Messelink et al. du groupe d'évaluation clinique du plancher pelvien de ICS (Société Internationale de Continence), incluent : dysfonctionnement de la vessie et de l'intestin, prolapsus des organes pelviens, dysfonctionnement sexuel et douleur pelvienne [7].

Les interactions complexes entre la physiologie de la grossesse, la mécanique de l'accouchement, les interventions obstétricales et les facteurs de prédisposition (tels que la génétique) ne sont pas encore clairs. Par exemple, bien que l'accouchement par césarienne soit associé à une plus faible incidence de dysfonctions du plancher pelvien plus tard dans la vie, la césarienne ne protège pas complètement une femme contre le développement de DPP ; Par exemple, même si les DPP sont très répandus chez les femmes avec accouchements vaginaux, Les DPP graves ne sont pas universels parmi ces femmes.

Des études récentes ont montré que le plancher pelvien est une structure dynamique qui s'adapte pendant la grossesse et l'accouchement en élargissant le muscle élévateur du hiatus uro-génital, en augmentant l'activité de l'élastase et de la relaxine et en allongent les fibres musculaires. Les futures études avec des modèles animaux ou en image fourniront encore plus d'informations sur ces mécanismes. Alors que l'impact de l'accouchement sur le développement des DPP est clair, d'autres facteurs incitatifs et intervenant jouent un rôle crucial. Heureusement toutes les femmes présentant des facteurs de risque obstétricaux ne développeront pas de DPP symptomatiques. Certains restent asymptomatiques, d'autres présentent des symptômes transitoires et d'autres développent des symptômes significatifs beaucoup plus tard dans la vie. La prédiction prénatale des dommages du plancher pelvien n'est pas possible actuellement [8,9].

Actuellement, la prévention et le traitement de l'obésité est un élément important de la prévention de DPP. D'autres stratégies de prévention primaire et secondaire proposées (telle que la césarienne élective [9,10]) peuvent reposer sur des preuves insuffisantes ; les recommandations d'intervention basées sur le risque perçu doivent être évaluées en fonction des risques et des avantages.

L'atrophie génitale peut contribuer à l'affaiblissement du plancher pelvien et est due à l'hypœstrogénisme à la ménopause. Cependant, l'hypœstrogénisme à la ménopause n'est pas une condition unique pour l'apparition de cette pathologie et de sa symptomatologie telle que l'incontinence urinaire ; d'autres facteurs (génétique, apoptose des fibroblastes, activité des métalloprotéases ...)

Ils ont aussi une influence sur la faiblesse du tissu conjonctif du plancher pelvien.

Pour incorporer un test d'image en pratique clinique, il faut exiger de bonnes performances techniques, un bon diagnostic et un bon rendement thérapeutique c'est-à-dire que l'utilisation du test change la façon de traiter le patient, améliorant le résultat.

Les limitations qui existent pour appliquer les techniques d'image sur la pathologie du plancher pelvien sont : le manque actuel de consensus, d'études randomisées et de preuve scientifique sur les paramètres mesurables de haute pertinence clinique.

Quelque soit l'échographie, dépassant clairement la radiologie et l'imagerie par résonance magnétique, elle a progressivement pris sa place dans le diagnostic des pathologies du plancher pelvien avec l'apparition de travaux qui soutiennent leur reproductibilité. Sans aucun doute, l'utilisation d'une technique qui n'irradie pas et qui est de plus inoffensive et peu coûteuse, a favorisé son applicabilité dans de nombreuses unités. N'oublions pas que l'échographie est un outil qui doit compléter l'étude clinique de cette pathologie, mais pas la remplacer [11].

Avec l'utilisation de l'échographie, l'accouchement vaginal a été associé à une augmentation de la surface hiatale ( $p < 0,001$ ) : l'effet plus prononcé s'observe après le premier accouchement vaginal. Cependant, quelle que soit la voie de délivrance, le hiatus élévateur est encore plus souple après l'accouchement en comparaison avec les mesures enregistrées à 12 semaines de grossesse. En outre, des changements au niveau vaginal ont été observés en imagerie par résonance magnétique (IRM) après la naissance ; ce qui permet de suggérer le possible rôle de la blessure paravaginale pendant l'accouchement dans le développement ultérieur du prolapsus de la paroi vaginale antérieure [12].

L'échographie trans-périnéale bidimensionnelle a des applications cliniques dans l'évaluation des

dysfonctionnements. Les principales applications sont : la mesure des déchets post-miction, la mobilité du col vésical, l'épaisseur de la paroi de la vessie, l'identification de bandelettes sous-urétrales libres de tension et de mailles vaginales, et aussi pour le dépistage des lésions complexes du sphincter anal [13].

Il n'existe actuellement aucun document unique qui présente le traitement conservateur du dysfonctionnement du plancher pelvien féminin de manière intégrale. De plus, la terminologie en usage liée à la gestion conservatrice manque généralement d'uniformité du fait que les différentes disciplines utilisent leur propre terminologie. Pour pallier à une telle hétérogénéité, il existe différentes propositions, telles que, par exemple, le rapport commun de terminologie pour le traitement conservateur et non pharmacologique des dysfonctionnements du plancher pelvien féminin de l'Association Internationale d'Urogynécologie (IUGA) et la Société Internationale de Continence internationale (ICS) [14].

Le traitement des groupes de dysfonctionnement du plancher pelvien regroupe une série de techniques et procédures conservatrices, telles que les changements dans les habitudes de vie, la thérapie comportementale,

biofeedback, électrostimulation (neuro-modulation et stimulation électrique périphérique) et entraînement avec exercices musculaires du plancher pelvien (rééducation périnéale) [15]. L'objectif de toutes ces techniques est d'améliorer ou d'obtenir la continence urinaire, le renforcement de votre musculature pour atteindre l'équilibre statique du bassin, améliorer la vascularisation locale et la fonction ano-rectale, en plus d'obtenir une sexualité satisfaisante [2].

Ces techniques que nous venons d'énumérer concentrent souvent leur action sur la récupération des muscles du plancher pelvien, mais nous ne pouvons pas oublier l'importante fonction des ligaments. Ces structures de tissus conjonctifs ont un double rôle : transmettent les forces et mouvements et agissent comme support pour les organes pelviens. Lorsque ces ligaments sont relâchés (soit par changements hormonaux, perte de collagène, excès de tension après une lésion musculaire, etc.), c'est alors qu'apparaissent plus facilement les différentes pathologies du plancher pelvien [16]

Histopathologiquement, des modifications ont été observées dans la quantité et dans la qualité du collagène présent dans le tissu connectif du plancher pelvien en cas de dysfonctionnement [17-19]. Nous pouvons résumer ces changements en :

- Variation de la quantité de collagène total : ceci explique la relation entre le DPP et l'âge, puisque

les changements hormonaux entraînent une réduction de la quantité de collagène.

- Plus faible proportion de collagène de type I que de type III : le collagène de type I est un type de collagène plus fort et plus épais et avec l'âge, sa présence face au type III plus fragile, est généralement réduite.
- Plus grande présence de liaisons croisées non enzymatiques entre les molécules de tropocollagène : autre altération liée à l'âge et qui augmente la fragilité du collagène.

Par conséquent, pour améliorer la qualité des ligaments du plancher pelvien, il serait nécessaire d'augmenter la qualité de collagène dans ces structures, soit en favorisant la présence de cellules qui le produisent ou en stimulant lesdites cellules (par un signal anabolique).

Considérant l'importance des ligaments pelviens, nous estimons nécessaire une approche globale qui comprenne muscle et tissu conjonctif pour la prévention et le traitement de ces dysfonctionnements.

En raison de la prévalence de ces blessures, le manque de thérapies pour les ligaments de ces structures, l'impact sur la qualité de vie des femmes et l'apparition d'un nouveau complément alimentaire destiné à améliorer fascias et ligaments ; il est intéressant d'évaluer la performance des différentes stratégies, seules ou en concomitance.

Au-delà de ces propos, nous avons décidé de faire cette étude observationnelle avec le complément alimentaire Tenflex® à base de peptides bioactifs de collagène ; ainsi que Tenflex® avec d'autres thérapies régénératives photothermiques intravaginales (laser ou radiofréquence).

Toutes ces thérapies enrichissent l'arsenal de thérapies non invasives [20].

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Étude observationnelle prospective sur des femmes atteintes de pathologie du plancher pelvien qui viennent en consultation privée de gynécologie à Madrid (Espagne). L'étude a été réalisée au cours du dernier trimestre de 2017 et des deux premiers trimestres 2018.

Les patientes ont été traitées selon des critères cliniques avec :

- Tenflex®, 1 sachet par jour pendant 6 mois (T).
- Radiofréquence et Tenflex® produit adjuvant (1 sachet par jour) pendant 6 mois (RF + T).
- Laser et Tenflex® produit adjuvant (1 sachet par jour) pendant 6 mois (L + T).

Trois bras d'étude ont été choisis en fonction de l'évaluation clinique, des symptômes, des signes, de

l'évaluation par échographie et avec le consentement des patientes comme critères d'inclusion. Nous nous sommes basés sur la standardisation de la terminologie du dysfonctionnement du plancher pelvien et sa gestion conservatrice développée par l'Association Internationale d'Urogynécologie (IUGA) en union avec la Société internationale de la Continence (ICS) [14].

Les patientes présentant une Incontinence Fécale (IF) modérée ou sévère qui nécessitaient une évaluation colo-Proctologique pour un traitement chirurgical ont été exclues (IF).

Nous avons privilégié l'adjuvance au laser chez les patientes atteintes d'un certain degré de prolapsus des étages antérieurs ou postérieurs, et/ou incontinence urinaire.

Pour l'adjuvance à la radiofréquence, ont été choisies les patientes avec prolapsus et/ou incontinence qui de plus présentaient une atrophie uro-génitale. Il convient de noter que s'agissant d'une étude d'observation, les patientes étaient libres de décider si elles souhaitaient être incluses dans les groupes qui avaient été choisis suivant un critère médical.

## TENFLEX®

Tenflex® est un complément alimentaire fabriqué et commercialisé par le laboratoire du groupe Arafarma S.A., situé à Marchamalo (Guadalajara, Espagne). Il est indiqué pour l'amélioration de la santé des tendons et ligaments, en s'appuyant principalement sur la stimulation des fibroblastes et des ténocytes, renforçant ainsi ces structures. Les compléments alimentaires sont des produits alimentaires destinés à compléter l'alimentation normale et composé de sources concentrées de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique [21]. Tenflex® est également indiqué pour l'amélioration des ligaments pelviens, à la fois pour prévenir la pathologie du plancher pelvien après la grossesse et à la ménopause, et pour le contrôle des symptômes lorsque de telles pathologies existent. Ce complément alimentaire n'est pas indiqué pendant la grossesse du fait qu'il n'est pas recommandé de renforcer les ligaments pelviens pendant cette étape.

Les composants de Tenflex® stimulent la synthèse de collagène de type I présent dans les ligaments et les tendons, améliorent la réorganisation des fibres de collagène, aident à rétablir l'équilibre de la matrice extracellulaire du tendon et réduisent l'inflammation et la douleur. Tenflex® se présente en boîte de 30 sachets de poudre pour suspension buvable, à dissoudre dans 200 ml d'eau. Chaque sachet contient : 5000 mg de peptides bioactifs de collagène, 1200 mg de sulfate de chondroïtine,

1087,7 mg de L-arginine, 187,5 mg de curcumine, 80 mg de vitamine C, 15 mg de silicium, 10 mg de zinc, 2 mg de manganèse et 1,1 mg de cuivre. Sa posologie est un sachet par jour pendant au moins 3 mois.

**Peptides bioactifs de collagène.** Ce sont des fragments de collagène sélectionnés pour son affinité avec les fibroblastes et les ténocytes. Il a été démontré que les petites chaînes de peptides peuvent être absorbées dans l'intestin sans subir de dégradation [22-24] et sont capables de générer un signal anabolique dans les fibroblastes. L'apport de ces peptides est utile pour augmenter la synthèse de collagène et de protéoglycanes, favoriser la synthèse de protéines et la reconstruction des tendons et des ligaments.

**Sulfate de chondroïtine.** C'est un glycosaminoglycane (GAG), constituant des protéoglycanes (PG). Il a été prouvé que le sulfate de chondroïtine (CS) dissous dans l'eau et administré par voie orale est hautement biodisponible [25]. Son activité thérapeutique est due à son activité anti-inflammatoire, à ses effets anaboliques dans la synthèse du collagène et des GAG, et à l'inhibition des activités protéolytiques (collagénase, élastase, protéoglycanase ...). Il est également capable de diminuer les effets oxydants causés par des dérivés réactifs de l'oxygène [26]

**L-arginine alpha-Ketoglutarate.** Sa présentation sous forme de sel combine deux molécules d'arginine et une molécule d'alpha-cétoglutarate, favorisant ainsi sa biodisponibilité. La L-arginine est un précurseur de l'oxyde nitrique, lequel génère une vasodilatation légère qui facilite l'apport de nutriments et le nettoyage des substances toxiques [27].

**Curcumine.** La curcumine présente dans Tenflex® se caractérise par sa haute biodisponibilité. Elle agit en prévention des dommages causés par le stress oxydatif, inhibe la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et présente en plus un effet anti-inflammatoire (en diminuant les niveaux de métalloprotéases, COX-2 et inhibe la caspase-3). Plusieurs études ont mis en évidence des preuves scientifiques concernant les propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-infectieuses de la curcumine [28-31]. Une autre étude a suggéré que la curcumine avait des effets positifs sur la récupération après la rupture du tendon. Une augmentation des niveaux d'expression du collagène I et II a été observée dans la récupération des tissus tendineux traités à l'aide de curcumine par rapport aux tendons blessés qui avait été traités différemment (au sérum). Ces niveaux d'expression accrus du collagène I et II suggèrent une meilleure régénération, guérison et récupération [30].

**Vitamine C.** Son action a été décrite dans la récupération du tissu conjonctif dans les tendons [32]. Elle contribue à la stabilisation des molécules de collagène dans le rôle de cofacteur de l'hydroxylation de la proline. De plus elle réduit le stress oxydatif et la formation d'adhérences entre le tendon et les tissus environnants. L'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments) attribue les propriétés suivantes à la vitamine C : contribue à la formation normale de collagène, à la fonction normale des vaisseaux sanguins, au métabolisme énergétique normal, à la protection des cellules contre le stress oxydatif et à la diminution de la lassitude et de la fatigue [33].

**Acide orthosilicique.** C'est la forme la plus biodisponible pour fournir du silicium. La fonction de ce minéral est de stimuler la synthèse du collagène de type I et aider à consolider sa structure. La carence en silicium provoque une synthèse altérée des composants du tissu conjonctif (collagène et GAG). Des études ont démontré que si l'acide orthosilicique ne modifiait pas l'expression génétique du collagène de type I, il modulait l'activité de la prolyl-hydroxylase, une enzyme impliquée dans la production de collagène. Les résultats ont recueilli la preuve du rapport entre le silicium (Si) et les tissus conjonctifs et, plus spécifiquement, la participation du Si dans la synthèse du collagène et/ou sa stabilisation [34].

**Zinc.** La dose de 10 mg de zinc par sachet de Tenflex® équivaut à l'Apport Journalier Recommandé (100% AJR). Ce composant contribue à la protection des cellules contre le stress oxydatif et la synthèse protéique normale de collagène [33].

**Manganèse.** La dose de 2 mg de manganèse par sachet de Tenflex® équivaut à l'Apport Journalier Recommandé (100% AJR). Ce composant inhibe les métalloprotéases, y compris la collagénase (enzyme chargée de la dégradation du collagène). Aussi le manganèse agit comme un cofacteur de la synthèse de protéoglycanes. Selon l'EFSA, le manganèse contribue à la formation normale du tissu conjonctif et à la protection des cellules contre le stress oxydatif [33].

**Cuivre.** Tenflex® fournit 1,1 mg de cuivre par sachet (110% AJR). Ce composant est un cofacteur de l'enzyme lysyl oxydase : cette enzyme est essentielle pour la transformation de la lysine en hydroxylysine. Cette dernière est en charge des réactions de réticulation de collagène (liaisons croisées enzymatiques) et d'élastine [35-36]. Selon l'EFSA, le cuivre contribue au maintien du tissu conjonctif et à la protection des cellules contre le stress oxydatif [33].

## RADIOFRÉQUENCE

La radio fréquence (RF) est une fréquence d'onde électromagnétique pour laquelle le spectre de transmission est compris entre 3 hertz (Hz) et 300 mégahertz (MHz), en dessous de la gamme des micro-ondes dans le spectre électromagnétique [37]. La radiofréquence non invasive fonde sa technique sur l'émission d'ondes électromagnétiques produisant de l'énergie qui chauffe le tissu, ce qui stimule la production de collagène et d'élastine sous-cutanée [38]. C'est une méthode utilisée dans les traitements médicaux au cours des derniers 75 ans, non invasive, ayant des effets secondaires minimes et avec laquelle on peut obtenir d'excellents résultats en quelques séances.

Dans l'étude, le type de radiofréquence bipolaire Votiva by Inmode (Forma) a été utilisé. Les protocoles appliqués ont été :

- Réglage des niveaux d'énergie : 25 à 35, élévation de l'énergie si la température de coupe n'est pas atteinte après de 2 minutes.
- L'énergie doit être diminuée en cas de gênes de la patiente.
- Les traitements commencent toujours par les niveaux d'énergies faibles, pour tester la tolérance, et en les augmentant progressivement jusqu'à atteindre le seuil de confort.
- Programmation de la température de coupe à 42 °C
- Application de gel pour ultrasons dans la zone de l'électrode et/ou dans la zone à traiter.

L'élément clinique principal est le maintien de la température cible de 40 à 42 °C pendant environ 3 à 5 minutes par zone (selon la tolérance à la chaleur). Il s'ensuit le traitement de la surface muqueuse de l'introït vaginal à partir de l'anneau de l'hymen et en avançant jusqu'à 9 cm approximativement dans la cavité sur chaque zone de la paroi vaginale (ventrale, dorsale, gauche et droite). Sur chaque zone, la surface de l'émetteur est orientée en étroite relation avec l'épithélium vaginal et dans la direction souhaitée. Le traitement par canule consiste à appliquer l'énergie dans un mouvement d'entrée et de sortie. Le traitement a été répété à l'identique pour chacun des quatre surfaces vaginales. La durée totale du traitement a été inférieure à 20 minutes. Une thérapie complète a consisté en trois sessions de traitement avec l'appareil, sur un intervalle d'environ 4 semaines. Des contrôles ont été réalisés à 3 et 6 mois au cours du traitement.

## LASER

Laser (de l'acronyme anglais LASER : Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) signifie amplification de la lumière par émission stimulée de rayonnement. C'est un appareil électronique, basé sur une émission induite, qui amplifie de manière extraordinaire un faisceau de lumière monochromatique et cohérent [39]. Le processus physiologique qui permet le remodelage du collagène avec n'importe quel laser non ablatif se fait par réchauffement de l'eau contenue dans le tissu et/ou par absorption du laser par les vaisseaux superficiels du derme avec une intensité incapable de provoquer la rupture des vaisseaux ou de provoquer toute coagulation, sans causer de lésions dans l'épiderme. La lumière est absorbée par les vaisseaux sanguins provoquant un faible degré de réponse inflammatoire, des médiateurs de l'inflammation sont ensuite libérés des cellules endothéliales qui stimulent l'activité fibroblastique résultant de la production de nouveau collagène et acide hyaluronique. Il a été démontré que dans les muqueuses, le laser non ablatif Er: YAG stimule la production de protéines de la matrice et des fibroblastes, générant une contraction des fibres de collagène et des changements trophiques qui se manifestent dans des tissus plus épais, plus hydratants et plus tendus [40-43].

Les patientes participantes ont été traitées au laser Er:YAG (Fotona Smooth™, Fotona, Ljubljana, Slovénie) avec une longueur d'onde de 2940 nm. Le diamètre du faisceau laser sur la cible était de 5 et 7 mm selon le protocole prévu, avec des impulsions selon la modalité SMOOTH™. La technologie "Variable Square Pulse" (VSP) a la qualité de pouvoir contrôler simultanément l'énergie et la durée (ou largeur d'impulsion) : de cette manière, il est possible de réduire la puissance et d'augmenter la durée de l'impulsion. La méthode SMOOTH™ distribue la chaleur à environ 100 microns de profondeur de la surface de la muqueuse produisant un effet thermique profond, contrôlé et sans ablation [43].

Les procédures ont été effectuées sur une base ambulatoire, sans anesthésie avant ou après la procédure.

3 applications laser ont été réalisées toutes les 5 semaines.

Pour évaluer la perte d'urine chez les patientes qui présentent une fuite urinaire au démarrage de l'étude, la version espagnole du questionnaire a été utilisée, déjà validé par le Questionnaire de Consultation Internationale sur l'incontinence - Formulaire abrégé (ICIQ-SF) pour la faisabilité, fiabilité et spécificité [44-45]. Nous utilisons 4 articles selon le questionnaire validé pour évaluer le degré d'incontinence chez les patientes : légère (1-2), modérée (3-6), grave (8-9) et très grave (12). Le questionnaire est auto-administré et les patientes

ont répondu au questionnaire entre 3 et 5 minutes. Les propriétés caractéristiques psychométriques de l'ICIQ-SF ont démontré être satisfaisantes et permettent de recommander son utilisation dans la pratique clinique pour diagnostiquer l'Incontinence Urinaire.

La douleur au plancher pelvien a été évaluée par Échelle analogique visuelle (EVA). Sur l'échelle EVA, l'intensité de la douleur est représentée par une ligne de 10 cm. À l'une des extrémités se trouve l'expression "pas de douleur" et à l'autre extrémité "la pire douleur imaginable". La distance en centimètres du point de "pas de douleur" à celui marqué par le patient représente l'intensité de la douleur. Chaque centimètre peut ou non avoir des marques, bien que, pour certains auteurs, la présence de ces marques diminue sa précision. L'EVA est fiable et valide pour beaucoup de populations de patients [46-48].

Une échographie a été réalisée au début de l'étude afin d'évaluer les critères pathologiques sur le plancher pelvien et comme adjuvant au diagnostic clinique.

La capacité de contraction vaginale a été évaluée au moyen de l'échelle d'Oxford. La capacité de contraction des muscles du plancher pelvien a été évaluée : 0 (absence de contraction), 1 (très faible, contractions fluctuantes), 2 (faible - légère augmentation de la tension musculaire), 3 (modéré, tension musculaire modérée), 4 (bonne - maintient la tension avec résistance) et 5 (fort - maintient la tension avec forte résistance).

Les patients ont rempli une échelle de satisfaction en relation avec l'évolution de la symptomatologie (0 : nul, 1 : moyen, 2 : très bien et 3 : excellent).

## RÉSULTATS

En tout, 57 femmes ont été incluses, 21 dans le groupe T, 22 dans le groupe RF + T et 14 dans le groupe L + T.

82,5% des patientes étaient de race blanche, sans différences statistiques dans la distribution de cette variable selon la thérapie. La moyenne d'âge du groupe était de 44,56 ans et présentait des différences statistiquement significatives ( $p < 0,001$ ) entre les groupes de traitement. Moyenne d'âge de T (37,19 ans), de T + L (42,57 ans) et de T + RF (52,86 ans). 31,6% des patientes (18 sur 57) avaient l'habitude de fumer, sans présenter de différences statistiquement significatives ( $p = 0,628$ ). 94,7% (54 sur 57) des femmes avaient des antécédents de naissances antérieures, parmi lesquelles 21 des 54 femmes ont déclaré avoir eu au moins une naissance dystocique. Le nombre moyen d'accouchements était de 2,21 et un IMC moyen de 22,23. Ces deux variables ne présentaient pas de différences entre les groupes thérapeutiques. Le

**TABLEAU 2.** Âge, nombre de naissances et IMC, en général et par groupes.

		Moyenne	ds
Âge	Général	44,56	13,431
	T	37,19	8,80
	RF+T	52,86	15,50
	L+T	42,57	7,83
Nombre de naissances	Général	2,21	1,081
	T	2,05	1,12
	RF+T	2,09	1,15
	L+T	2,64	0,84
IMC	Général	22,23	2,619
	T	22,38	2,75
	RF+T	21,95	2,46
	L+T	22,43	2,82

tableau 2 montre les âges, le nombre de naissances et l'IMC des différents groupes qui composent l'étude. 20 femmes avaient déjà subi une chirurgie pelvienne, aucune différence

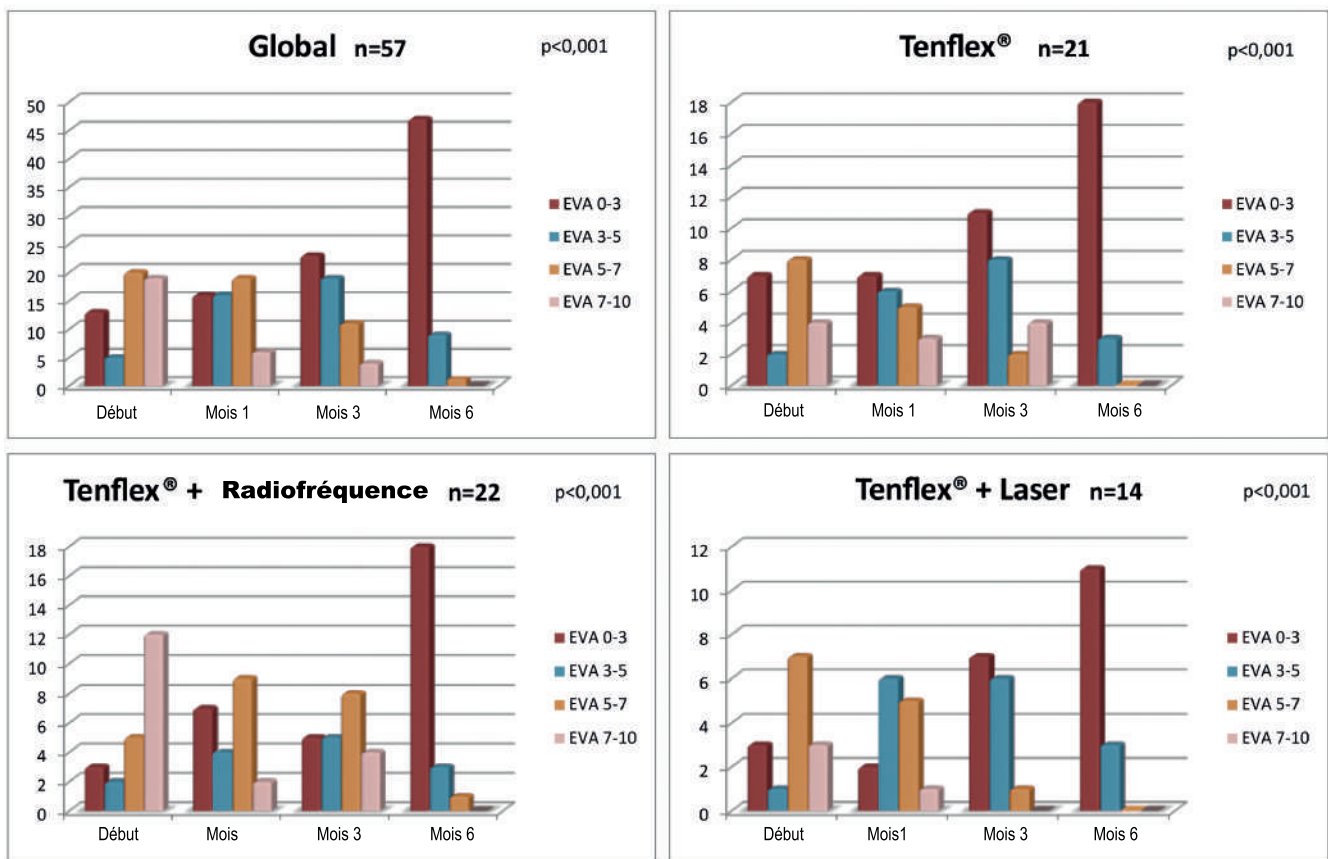
**TABLEAU 3.** Symptomatologie antérieure.

	n	%
Douleur lors des rapports sexuels	54	94,70
Sensation de poids sur pelvis ou vagin	44	77,20
Fuite d'urine	43	75,40
Constipation	20	35,10
Rejet de la relation sociale quotidienne	9	15,80
Fuite de gaz	8	14,00
Fuite de selles	0	0,00

n'ayant été détectée entre les groupes thérapeutiques ( $p = 0,331$ ). 89,5% des cas présentaient une échographie antérieure pathologique, sans différences significatives entre les groupes thérapeutiques.

Par rapport à la symptomatologie précédente (tableau 3), le symptôme le plus fréquent enregistré a été la douleur dans les relations sexuelles (94,7%) suivies de la sensation de poids exercé sur le bassin ou sur le vagin (77,2%) et de fuite d'urine dans 75,4% des cas. Il n'y a pas de différences dans la présentation de la symptomatologie au début de

**GRAPHIQUE 1.** Evolution de la douleur (échelle EVA).





l'étude, selon le groupe thérapeutique (comparaison des proportions pour chaque symptôme avec  $p > 0,05$ ).

En analysant l'évolution de la douleur (graphique 1), on observe une amélioration dans tous les groupes thérapeutiques.

La douleur diminue du début jusqu'à la fin des 6 mois, le groupe le plus répandu étant celui qui se pliant le moins de douleur (entre 0 et 3) par rapport au reste des groupes ayant plus de douleur (khi carré,  $p < 0,001$ ).

En ce qui concerne le résultat du questionnaire sur l'incontinence urinaire ICIQ-SF, chez les 43 patients qui avaient présenté des symptômes antérieurs de fuite d'urine, le moment de la perte d'urine la plus répandue au début de l'étude a été la toux ou l'éternuement (81,4%, 35 sur 43) suivis de la pratique d'exercice physique (62,8%, 27 sur 43) (tableau 4).

**TABLEAU 4.** Quand perdez-vous l'urine? (ICIQ-SF). Tableau de fréquences par mois de traitement

	Début	Mois 3	Mois 6
Jamais	0	5	30
Avant l'arrivée aux toilettes.	13	5	0
En toussant ou éternuant	35	24	8
Pendant le sommeil	7	4	3
Lors d'efforts physiques ou exercices	27	14	4
En finissant d'uriner, et déjà habillée	0	0	0
Sans raison évidente	0	0	0
Continuellement	0	0	0

À 6 mois, 30 des 43 patients (69,8%) ne perdaient jamais d'urine. La réduction de l'échelle ICIQ-SF était d'environ 3 points à 3 mois dans tous les groupes. L'évolution de l'amélioration a été observée dans tous les groupes (graphique 2) et a été cliniquement et statistiquement pertinent ( $p < 0,001$ ) à six mois.

La contraction vaginale mesurée sur l'échelle d'Oxford présente une évolution partant de valeurs de contraction absente ou très faible, au début du traitement, puis de concentration modérée, forte ou bonne au cours du traitement. Les valeurs statistiques obtenues sont significatives pour tous les groupes (khi carré,  $p < 0,001$ ) (tableau 5).

<b>TABLEAU 5.</b> Échelle d'Oxford. Contraction vaginale, évolution selon thérapie.				
<b>GLOBAL</b>				
	Début	Mois 1	Mois 3	Mois 6
Absence de contraction	2	1	0	0
Très faible contraction	4	4	1	0
Faible contraction	30	24	5	1
Contraction modérée, avec tension et maintenue	14	20	30	16
Bonne contraction. Maintien de la tension avec résistance	0	1	14	26
Forte contraction. Maintien de la tension avec forte résistance	0	0	0	7
Total	50	50	50	50
<b>TENFLEX®</b>				
	Début	Mois 1	Mois 3	Mois 6
Absence de contraction	1	0	0	0
Très faible contraction	1	2	1	0
Faible contraction	10	9	2	1
Contraction modérée, avec tension et maintenue	7	7	9	4
Bonne contraction. Maintien de la tension avec résistance	0	1	7	11
Forte contraction. Maintien de la tension avec forte résistance	0	0	0	3
Total	19	19	19	19
<b>TENFLEX® + RADIOFRÉQUENCE</b>				
	Début	Mois 1	Mois 3	Mois 6
Absence de contraction	0	0	0	0
Très faible contraction	1	1	0	0
Faible contraction	12	10	2	0
Contraction modérée, avec tension et maintenue	5	7	11	9
Bonne contraction. Maintien de la tension avec résistance	0	0	5	6
Forte contraction. Maintien de la tension avec forte résistance	0	0	0	3
Total	18	18	18	18
<b>TENFLEX® + LASER</b>				
	Début	Mois 1	Mois 3	Mois 6
Absence de contraction	1	1	0	0
Très faible contraction	2	1	0	0
Faible contraction	8	5	1	0
Contraction modérée, avec tension et maintenue	2	6	10	3
Bonne contraction. Maintien de la tension avec résistance	0	0	2	9
Forte contraction. Maintien de la tension avec forte résistance	0	0	0	1
Total	13	13	13	13

<b>TABLEAU 6. Évolution du prolapsus, global et groupes thérapeutiques.</b>				
<b>GLOBAL</b>				
n=50	Début	Mois 1	Mois 3	Mois 6
	n	n	n	n
SANS PROPLAPSUS	12	12	16	29
PROLAPSUS TYPE I	16	17	29	20
PROLAPSUS TYPE II	19	18	5	1
PROLAPSUS TYPE III	3	3	0	0
<b>TENFLEX®</b>				
n=19	Début	Mois 1	Mois 3	Mois 6
	n	n	n	n
SANS PROPLAPSUS	6	6	7	12
PROLAPSUS TYPE I	7	7	10	7
PROLAPSUS TYPE II	5	5	2	0
PROLAPSUS TYPE III	1	1	0	0
<b>TENFLEX® + RADIOFRÉQUENCE</b>				
n=18	Début	Mois 1	Mois 3	Mois 6
	n	n	n	n
SANS PROPLAPSUS	5	5	8	12
PROLAPSUS TYPE I	7	7	8	5
PROLAPSUS TYPE II	5	5	2	1
PROLAPSUS TYPE III	1	1	0	0
<b>TENFLEX® + LASER</b>				
n=13	Début	Mois 1	Mois 3	Mois 6
	n	n	n	n
SANS PROPLAPSUS	1	1	1	5
PROLAPSUS TYPE I	2	3	11	8
PROLAPSUS TYPE II	9	8	1	0
PROLAPSUS TYPE III	1	1	0	0

Il y a une amélioration du degré de prolapsus chez tous les groupes thérapeutiques (tableau 6). Cependant, cette amélioration est statistiquement significative uniquement dans le groupe de Tenflex® en adjuvant au laser (khi carré,  $p < 0,001$ ).

En analysant le degré de satisfaction du patient (tableau 7), on observe une augmentation dans tous les groupes thérapeutiques dans le même sens que le reste de symptômes et signes précédemment analysés (khi carré,  $p < 0,001$  dans tous les groupes thérapeutiques).

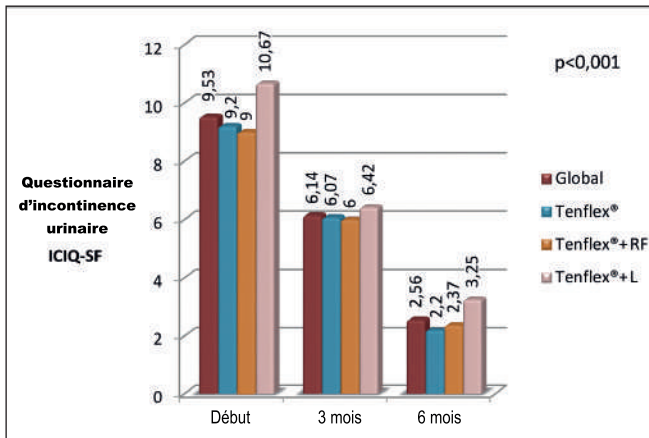
<b>TABLEAU 7. Satisfaction à un, trois et six mois de traitement, global et selon groupe thérapeutique.</b>			
<b>GLOBAL</b>			
n=56	Mois 1	Mois 3	Mois 6
	n	n	n
NUL	6	0	0
MOYEN	30	8	1
TRÈS BON	20	47	24
EXCELLENT	0	1	31
<b>TENFLEX®</b>			
n=21	Mois 1	Mois 3	Mois 6
	n	n	n
NUL	3	0	0
MOYEN	11	3	0
TRÈS BON	7	17	6
EXCELLENT	0	1	15
<b>TENFLEX® + RADIOFRÉQUENCE</b>			
n=22	Mois 1	Mois 3	Mois 6
	n	n	n
NUL	2	0	0
MOYEN	11	4	1
TRÈS BON	9	18	12
EXCELLENT	0	0	9
<b>TENFLEX® + LASER</b>			
n=13	Mois 1	Mois 3	Mois 6
	n	n	n
NUL	1	0	0
MOYEN	8	1	0
TRÈS BON	4	12	6
EXCELLENT	0	0	7

## DÉBAT

Dans cette étude, l'impact de différentes modalités thérapeutiques a été évalué, avec le complément Tenflex® comme dénominateur commun, dans différents groupes de patientes atteintes de pathologie du plancher pelvien. Les différents groupes présentent des différences, comme par exemple l'âge probablement lié aux différents critères d'affectation.

L'étude observationnelle révèle que les patientes atteintes de pathologie du plancher pelvien qui présentaient une perte d'urine au début du traitement

**GRAPHIQUE 2.** Évolution à 3 et 6 mois du questionnaire d'incontinence urinaire, ICIQ-SF. Global et par groupes thérapeutiques.



montrent une amélioration clinique très élevée dans tous les groupes, confirmant une diminution significative de ICIQ-SF à 3 et 6 mois du démarrage du traitement. L'incontinence urinaire observée est majoritairement associée à l'effort, fondamentalement à la présence de toux, du rire ou de l'exercice physique.

De la même manière, nous obtenons une diminution de la douleur du plancher pelvien et une amélioration de la contraction vaginale dans tous les groupes thérapeutiques. Par rapport au degré de prolapsus, il décroît dans tous les groupes, bien que des différences statistiques significatives ont été observées uniquement dans le groupe traité par Tenflex® comme adjuvant au traitement laser.

En analysant le groupe d'étude, un grand nombre de patientes s'est plaint de douleurs : pendant les rapports sexuels, à la pénétration (dyspareunie), lors de l'exécution d'activités quotidiennes (miction, défécation, sports), dans les épisiotomies et même certaines douleurs neuropathiques chroniques. Beaucoup de ces patientes en phase de ménopause avec une atrophie urogénitale présentent une diminution à la fois de la micro-vascularisation et de la micro-invasion et obtiennent un bénéfice à utiliser des thérapies complémentaires régénératives seules ou adjuvantes comme Tenflex®, le laser et la radiofréquence.

En raison de ces améliorations, le degré de satisfaction des patientes augmente progressivement lors des visites.

Quant au diagnostic, l'échographie transpérinéale / transintroitale, avec sondes tridimensionnelles et linéaires grâce aux logiciels d'élastographie et d'endoanalyse, ils ouvrent un large éventail de recherches qui nous permet

d'améliorer le diagnostic et le traitement des pathologies du plancher pelvien.

En tant que stratégie préventive pour les pathologies du plancher pelvien, il est intéressant d'utiliser ces compléments alimentaires stimulants des fibroblastes afin d'agir sur les facteurs incitatifs et/ou sur les déclencheurs de pathologies du plancher pelvien : post-partum (en particulier les accouchements instrumentalisés, ou les naissances avec macrosomie fœtale), patientes atteintes du syndrome de la ménopause et de l'hyperlaxité vaginale ou patientes présentant une atrophie urogénitale ou autres patientes avec la BPCO, les fumeurs, etc.

De plus, ces thérapies régénératives complémentaires (Tenflex®, laser et radiofréquence) doivent être considérés en tant que première ligne de traitement, comme l'ont été la physiothérapie, l'électrothérapie, la stimulation du nerf tibial plus tard, etc. (IUGA/ICS 2017). Pour cette raison, nous devons effectuer plus d'études avec un plus grand nombre de patients et des études multicentriques à inclure et à standardiser.

## CONCLUSION

Dans cette étude d'observation, l'utilisation d'un sachet par jour du complément alimentaire Tenflex®, seul ou en adjuvant avec radiofréquence ou laser, améliore l'incontinence urinaire, la douleur du plancher pelvien, le degré de prolapsus et la contraction vaginale chez les femmes atteintes d'une pathologie du plancher pelvien après 6 mois de traitement, l'amélioration étant visible après trois mois.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA et al. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 1423–34.
2. Pena JM, Rodríguez AJ, Villodres A, Mármol S, Lozano JM. Tratamiento de la disfunción del suelo pélvico. *Actas Urol Esp.* 2007; 31(7): 719-731.
3. MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH, Wilson D. The prevalence of pelvic floor muscle disorders and their relationship to gender, age, parity and mode of delivery. *BJOG.* 2000; 107: 1460–70. [PubMed]
4. Kegel A, Powell T. The physiologic treatment of urinary stress incontinence. *J Urol.* 1950; 63: 808–13. [PubMed]
5. Peters WA. Anatomy of female pelvic support and continence. In: Lentz GM, editor. *Urogynecology.* New York, NY: Oxford University Press; 2000. pp. 13–24.

6. Wilson PD, Berghmans B, Hagen S, et al. Adult Conservative Management. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. Third International Consultation on Incontinence, International Consultation on Incontinence 2004. Monaco: Health Publications; 2005. pp. 855–964.
7. Messelink B, Benson T, Berghmans B, Bø K, Corcos J, Fowler C et al. Standardization of Terminology of Pelvic Floor Muscle Function and Dysfunction: Report From the Pelvic Floor Clinical Assessment Group of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2005; 24(4): 374-80.
8. Powers S, Howley E. *Exercise Physiology: Theory and application to fitness and performance.* 6th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2007.
9. McArdle, Katch F, Katch C. *Exercise Physiology: Energy, Nutrition and Human Performance.* 3rd ed. Philadelphia, PA and London, UK: Lea & Febiger; 1991.
10. Peruchini D, DeLancey JOL. Functional Anatomy of the Pelvic Floor and Lower Urinary Tract. In: Baussler K, Shussler B, Burgio KL, Moore KH, Norton PA, Stanton S, editors. *Pelvic Floor Re-education.* 2nd ed. London, UK: Springer; 2008.
11. Ab E, Schoenmaker M, van Empelen R. Paradoxical movement of the pelvic floor in dysfunctional voiding and the results of biofeedback training. *BJU Int* 2002; 89(Suppl 2):1-13.
12. Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW. The role of partial denervation of the pelvic floor in the aetiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989; 96: 24–8. [PubMed]
13. Russel B, Brubaker L. Muscle function and ageing. In: Baussler K, Shussler B, Burgio KL, Moore KH, Norton PA, Stanton S, editors. *Pelvic Floor Re-education.* 2nd ed. London, UK: Springer; 2008.
14. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, Abramov Y, Almeida FG, Berghmans B, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2017; 6(2): 221-244.
15. Wei J, DeLancey JOL. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. *Clin Obstet Gynecol.* 2004; 41: 3–17. [PubMed]
16. Liedl B, Inoue H, Sekiguchi Y, Gold D, Wagenlehner F, Haverfield M, et al. Update of the Integral Theory and System for Management of Pelvic Floor Dysfunction in Females. *Eur Urol Suppl.* 2017; 17(3): 100–108.
17. Kerkhof M, Hendriks L, Brölmann H. Changes in connective tissue in patients with pelvic organ prolapse—a review of the current literature. *Int Urogynecol J.* 2009; 20: 461–474.
18. Lim V, Khoo J, Wong V, Moore K. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapse: the role of collagen defects. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2014; 54: 198–205.
19. Chen Y, Wang X, Feng W, Hua K. Advanced glycation end products decrease collagen I levels in fibroblasts from the vaginal Wall of patients with POP via de RAGE, MAPK and NF-κB pathways. *Int. Journal of Molecular Med.* 2017; 40: 987-998.
20. Hay-Smith J, Dumolin C. Pelvic Floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *The Cochrane Library.* 2009
21. Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo (transpuesta a nuestro ordenamiento jurídico por el Real Decreto 1487/2009).
22. Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, Matsumoto H, Takeuchi Y, Sato K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int J. of Food Sciences and Nutrition* 2010; 61(1): 52–60.
23. Watanabe-Kamiyama MW, Shimizu M, Kamiyama S, Taguchi Y, Sone H, Morimatsu F, et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58: 835–841.
24. Nakatani S, Mano H, Sampei C, Shimizu J, Wada M. Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2009; 17: 1620-1627.
25. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Department of Human and Environmental Sciences, University of Pisa, Italy. *Osteoarthritis and Cartilage.* 1998; 6(Suppl A): 14-21.
26. Taşkesen A., Ataoğlu B., Özer M., Demirkale I., Turanlı S. Glucosamine-chondroitin sulphate accelerates tendon-to-bone healing in rabbits. *Joint diseases and related surgery* 2015; 26(2):77-83.
27. Murrell GAC. Using nitric oxide to treat tendinopathy. *Br. J. Sports Med.* 2007; 41(4): 227-231.
28. Strimpakos A, Sharma R. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxid Redox Signal.* 2008; 10(3): 511-45.
29. Li X, Chen S, Zhang B, Li M, Diao K, Zhang Z et al. In situ injectable nano-composite hydrogel composed of curcumin, N,O-carboxymethyl chitosan and oxidized alginate for wound healing application. *International journal of pharmaceutics.* 2012; 437 (1-2):110-9.

30. Jiang D, Gao P, Lin H, Geng H. Curcumin improves tendon healing in rats: a histological, biochemical, and functional evaluation, *Connective Tissue Research*. 2016; 57(1): 20-27.
31. Yu L, Yi J, Ye G, Zheng Y, Song Z, Yang Y et al. Effects of curcumin on levels of nitric oxide synthase and AQP-4 in a rat model of hypoxia-ischemic brain damage. *Brain Res*. 2012; 1475: 88-95.
32. Ömeroflu S, Peker T, Türközkan N, Ömeroflu H. High-dose vitamin C supplementation accelerates the Achilles tendon healing in healthy rats. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009; 129: 281-286.
33. EU Register on nutrition and health claims [http://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/claims/register/public/?event=search](http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search). Acceso en septiembre 2018.
34. Jugdaohsingh R, Watson A, Pedro L, Powell J. The decrease in silicon concentration of the connective tissues with age in rats is a marker of connective tissue turnover. *Bone*. 2015; 75: 40-48.
35. Chou W, Savage J, O'Dell B. Role of copper in biosynthesis of intramolecular cross-links in chick tendon collagen. *J. Biol. Chem*. 1969; 244: 5785-5789.
36. Herchenhan A, Uhlenbrock F, Eliasson P, Weis M, Eyre D, Kadler K et al. Lysyl oxidase activity is required for ordered collagen fibrillogenesis by tendon cells. *J. Biol. Chem*. 2015; 290: 16440-16450.
37. American Heritage® Dictionary of the English Language [en línea]: Houghton Mifflin Harcourt Publishing Company. Fifth Edition. [consultado 19 septiembre 2018] Disponible en: <https://ahdictionary.com/word/search.html?q=radio+frequency>
38. Schultz W, van de Wiel H, Klatter J, Sturm B, Nauta J. Vaginal sensitivity to electric stimuli: theoretical and practical implications. *Arch Sex Behav*. 1989;18(2):87-95
39. Diccionario de la Real Academia Española [en línea]. Madrid, España: Real Academia Española. 2001 [citada 19 septiembre 2018]. Consultado en <http://dle.rae.es/?id=MxT0wrP>
40. Drnovsek-Olup B, Beltram M, Pizem J. Repetitive Er:YAG laser irradiation of human skin: a histological investigation. *Lasers Surg Med*. 2004;35:146-51
41. Bezmenko AA, Schmidt AA, Koval AA, Sibirev SA, Karpishchenko ZhM, Gayvoronskikh DI. Morphological substantiation of applying the Er:YAG laser for the treatment of stress urinary incontinence in women. *J Obstet Women Dis*. 2014; 63 (3): 21-25.
42. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015; 18: 757-63.
43. Sencar S, Bizjak-Ogrinc U, Vizintin Z. Evaluation of Er:YAG laser treatment for higher grade pelvic organ prolapses – 1 year follow up. Presented at the 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility, Paris, France, 4-7 December 2014.
44. Validation of the Spanish version of the International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form. A questionnaire for assessing the urinary incontinence. Montserrat España Pons, Pablo Rebollo Álvarez, Montserrat Puig Clota. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. Vol. 122. Núm. 8. Marzo 2004. Páginas 0-320.
45. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167 – 78. 4.
46. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology*. 2010; 112: 810-33.
47. Romero J, Galvez R, Ruiz S. ¿Se sostiene la escalera analgésica de la OMS? *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2008; 1: 1-4.
48. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2006; 10: 287-333.