



HAL
open science

Perturbateurs endocriniens et fertilité féminine

Corinne Cotinot

► **To cite this version:**

Corinne Cotinot. Perturbateurs endocriniens et fertilité féminine. *Gynécologie Obstétrique Pratique*, 2013, 4ème trimestre (260), pp.8-9. hal-01019148

HAL Id: hal-01019148

<https://hal.science/hal-01019148>

Submitted on 29 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

24^e Salon
de Gynécologie
Obstétrique Pratique
du 19 au 21 mars 2014

GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE PRATIQUE

N°260
DÉCEMBRE 2013
Mensuel - 5 €

www.gynecologie-pratique.com

ÉDITORIAL

Il faut mettre un terme à la désinformation sur les vaccins HPV

Que font nos autorités de santé face à la crise ?

J. MONSONÉGO*
Paris

Depuis le lancement, il y a 10 ans, du vaccin HPV quadrivalent, objet de la déférente médiatique actuelle, on estime à 125 millions le nombre de doses distribuées dans le monde. Cinq millions de doses ont été distribués en France depuis la mise sur le marché du produit il y a 7 ans et 2,5 millions de jeunes filles vaccinées. Les dispositifs de pharmacovigilance ne révèlent pas de signal spécifique concernant les maladies auto-immunes ou neurologiques dans la population vaccinée. Le faible nombre de maladies auto-immunes rapporté chez les jeunes filles vaccinées n'est pas différent de celui attendu dans cette classe d'âge. Ceci est parfaitement bien répertorié dans les pays qui ont mis en place un vaste programme de vaccination HPV avec une couverture dépassant les 80 % de la population jeune. C'est le cas du Royaume-Uni, de l'Australie, du Portugal et du Canada. Il faut rappeler qu'après l'administration de vaccin contenant un symbole de risque des manifestations de même nature sont observées. Conformément aux déclarations des agences de surveillance mondiale (EMA - CDC - OMS) et à la dernière publication de l'Assaps en juillet 2011 du plan de gestion de risque n° 3, des événements de nature neurologique ou manifestations auto-immunes ont été répertoriés. Le taux respectif de ces pathologies très rares, estimé à 0,2/100 000 doses distribuées, n'est pas plus élevé que dans la

population générale de cet âge. Partout les études indiquent, comme en France, qu'il n'y a pas de sur-risque de développer une sclérose en plaques dans la population vaccinée comparée à la population générale. Il est important de comprendre qu'au fur et à mesure que la couverture vaccinale augmente, en particulier pour la population cible âgée de 10 à 20 ans, certains événements parfois graves, dits « incidents », vont être constatés. Cela ne signifie pas que les symptômes ou la maladie sont causés par le vaccin. La démonstration scientifique n'a donc jamais été établie en population, que ce soit pour le déclenchement d'une pathologie auto-immune chez un sujet sain, ou même la poussée d'une maladie préexistante chez un sujet atteint. Peut-on imaginer un instant que la vaccination HPV puisse réduire la fréquence de ces maladies susceptibles d'apparaître dans la population cible vaccinée ? Les agences de santé qui poursuivent une surveillance des événements post-vaccinaux continuent d'affirmer l'absence de lien causal entre ces événements et la vaccination et de soutenir que le rapport bénéfice/risque en population est favorable à la vaccination. L'émergence de rares cas sérieux ou graves concomitants est étroitement liée à l'augmentation de la couverture vaccinale souhaitée pour observer un effet sur la santé publique. Ce type de polémique n'est pas un sujet dans beaucoup de pays où les programmes vaccinaux sont introduits

sous forme de programmes scolaires avec une couverture vaccinale dépassant les 80 %. On ne peut ainsi que déplorer les alarmes médiatiques sur les risques du vaccin HPV. Pour être efficace, un vaccin doit induire une réponse immunitaire protectrice contre l'agent infectieux. Cette induction nécessite l'introduction conjointe d'adjuvants qui stimulent l'immunité. Le risque de l'induction d'une maladie auto-immune par les adjuvants, comme la sclérose en plaques ou les maladies démyélinisantes, n'a jamais été prouvé. Comme pour l'hépatite B, la France fait les frais d'une campagne de dénigrement infondée, de nature à créer une inquiétude et une suspicion autour des vaccins, qui ne manquera pas de porter une atteinte grave à la protection sanitaire. Nous appelons les médias à plus de responsabilité dans le traitement d'informations sensibles et à engager des investigations sérieuses et complètes, en gardant à l'esprit que la perte de confiance et la démobilisation du public à marqueront pas d'impact la santé publique dans notre pays, et cela sans ignorer le bénéfice des stratégies préventives. À un moment où les femmes attendent d'être rassurées et bien informées, où sont passées nos autorités de santé ?

*J. Monsonégo a coordonné, pour la France, les essais cliniques des vaccins HPV quadrivalent et bivalent. Bibliographie disponible sur biblio@len-medical.fr

CHIRURGIE

L'imagerie du sein après chirurgie plastique

R. KHAYAT,
P. ADRAI
Imagerie Paris
La Défense,
Institut Curie, Villejuif,
Hôpital René-Huguenin,
Saint-Cloud



Figure 4. Mammographie de profil externe au cours d'une rupture de prothèse saline. Notez l'aspect rétracté de la prothèse.

Lire page 2

DR. Dr Tristant

ÉGALEMENT AU SOMMAIRE	
■ Fraîche des bois ou grain de café P. BRENOT	5
■ SOPK et hyperprolactinémie : coïncidence ou lien physiopathologique H. BRY-GAUILARD	4
■ Les modèles prédictifs de grossesse spontanée J. BANCQUART	7
■ Perturbateurs endocriniens et fertilité féminine C. COTINOT	8
■ Isthmocèle : une pathologie nouvelle génération J.-M. LEVAILLANT, P. CAPMAS	10
■ Myomectomie : apport de la robotique M. CARBONNEL, J.-M. AYOUBI	12

Retrouvez le nouveau programme AXIS TV sur www.gynecologie-pratique.com Voir page 12

Ce numéro comporte un encart jeté (bulletin d'inscription aux RPPD)

À VOS CÔTÉS, EN TOUTE INTIMITÉ

En cas de vaginose bactérienne

SAUGELLA ANTISEPTIQUE NATURAL

ACTION SYNERGIQUE

Utiliser comme un savon liquide le matin et le soir, pendant 7 à 14 jours. Rincer soigneusement à l'eau claire.

ACIDE LACTIQUE
acidifie directement et immédiatement la cavité vaginale et favorise la multiplication des lactobacilles

MALTODEXTRINE
se dégrade en monosaccharides pour assurer la croissance des lactobacilles

SAUGELLA Antiseptique Naturel

antiseptique naturel à base de Thym et de Sauges qui agit à l'acte d'hygiène et agit en douceur pour combattre la vaginose

Il rend la grossesse plus saine et prévient les risques de complications lors des situations à risque (notamment des infections) et des suites de couches.

Sans parabènes

THYM
(*Thymus vulgaris*)
détruit des bactéries Gram négatives et Gram positives

SAUGE
(*Salvia officinalis*)
assure une activité anti-inflammatoire, désinfectante et antiprurigineuse

ACIDE LACTIQUE
maintient le pH à sa valeur physiologique et protège la flore de Döderlein

ROTTAPHARM | MADAUS

83-85 boulevard Vincent Auriol 75013 Paris - Tél : 01 56 61 94 64

0 800 80 14 55

www.saugella.fr

entraînera l'apparition d'insuffisance ovarienne précoce. Il est à noter que la formation des follicules primordiaux a lieu après la naissance chez les rongeurs. Les périodes de vulnérabilité seront donc différentes entre espèces de mammifères.

Mécanismes susceptibles d'être perturbés au cours du développement femelle

Les modèles animaux ont montré que des expositions *in utero* entraînent des modifications de la cyclicité et des

précocités sexuelles en agissant sur l'axe neuro-endocrinogonade (altérations au cours du développement de l'hypothalamus et de l'hypophyse (système KISS-1/GPR54, récepteurs GnRH et galanine). Au niveau ovarien, l'impact négatif des perturbateurs endocriniens a été décrit sur la méiose des ovocytes, la formation des follicules, leur activation, le contrôle de la réserve ovarienne et la programmation épigénétique des ovocytes. Toutes ces altérations ont pour effet de modifier le nombre et la qualité des follicules et d'entraîner des baisses de fertilité des individus femelles (apparition

d'ovaires polykystiques, diminution de la réserve ovarienne aboutissant à des insuffisances ovariennes prématurées). Enfin, au niveau de l'organogenèse des organes génitaux internes (utérus : endométriose, polypes), externes (distance anogénitale) et de la glande mammaire, ayant des effets à long terme sur l'apparition des malformations ou sur l'incidence de cancers hormono-dépendants.

En conclusion

Les effets des perturbateurs endocriniens sont espèce-, âge-, sexe- et tissu-spécifiques.

- La période de développement des organes et de la mise en place des marques épigénétiques dans les gamètes est une période de grande vulnérabilité.
- Limiter au maximum l'exposition aux perturbateurs endocriniens dès la période périconceptionnelle, pendant toute la gestation et au cours de l'allaitement.
- Les expositions *in utero* peuvent avoir des effets à long terme, non seulement au cours de la vie de l'individu, mais sur sa descendance, démonstration en a été faite jusqu'à la 3^e génération pour un mélange de plastifiants chez les rongeurs et pour le diéthylstilbestrol (DES) dans l'espèce humaine.

Points forts

- ➔ Exposition aux perturbateurs endocriniens : ce n'est pas seulement la dose qui fait le poison, mais c'est la période d'exposition (sensibilité +++ de la période foetale).
- ➔ Périodes de sensibilité différentes au cours de la gestation plus vulnérable pour les ovaires et le tractus femelle).
- ➔ Les fenêtres de sensibilité sont différentes entre mâles et femelles (plus précoce chez le mâle).
- ➔ Des mécanismes épigénétiques modifiés par les perturbateurs endocriniens sont responsables des effets différés à très long terme et des effets multi- et transgénérationnels.

Conseils pour limiter l'exposition aux perturbateurs endocriniens

- ➔ Éviter tout contact direct de la nourriture avec du plastique (sac plastique, film étirable, barquette) et surtout ne pas cuire ou chauffer de la nourriture dans du plastique, utiliser des récipients en céramique ou en verre.
- ➔ Éviter d'utiliser des bouteilles, des gobelets et couverts en plastique. Dans tous les cas, ne jamais les chauffer.
- ➔ Éviter les aliments en conserve métallique dont l'intérieur est enduit de BPA (légumes, poissons, fruits au sirop, canettes de soda, etc.). Préférer les conserves et les boissons en bocaux de verre.
- ➔ Consommer avec modération : la pâte à tartiner à la noisette industrielle souvent très chargée en phtalates, les produits contenant du soja.
- ➔ Toujours laver et/ou éplucher les fruits et légumes pour éliminer les résidus de pesticides, fongicides, herbicides.
- ➔ Regarder attentivement la composition des cosmétiques, dentifrices, déodorants, mousses à raser, vêtements, jouets, détergents.

Pour en savoir plus

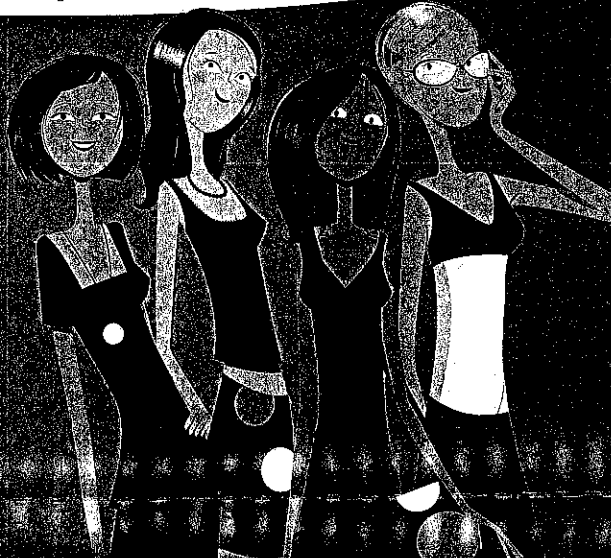
- Expertise INSERM - Reproduction et environnement 2011, <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>
- Manakkam M et al. *PLoS One* 2013 ; 8 : e55387. doi: 10.1371/journal.pone.0055387. Epub 2013 Jan 24.
- Caserta D et al. *Gynecol Endocrinol* 2013 Jan 24. [Epub ahead of print]
- Brieffo-Enriquez MA et al. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 2807-18. doi: 10.1093/humrep/der249. Epub 2011 Jul 26.
- Bellingham M et al. *Reprod Domest Anim* 2012 ; 47 Suppl 4 :15-22. doi: 10.1111/j.1439-0531.2012.02050.x.

Contraception orale

Pour elles,
la gamme
Pfizer

de 2^{ème} génération⁽¹⁾
au lévonorgestrel

+ de
25 ans
d'expérience



Recommandées en 1^{ère} intention⁽²⁾
en tant que pilules estroprogestatives de 2^{ème} génération
lorsqu'une contraception orale estroprogestative a été choisie

minidril
Lévonorgestrel 0,150mg
Ethinylestradiol 0,030mg
Contraception hormonale orale
Monophasique
*Résumé des caractéristiques du produit Minidril

Minidosée

1 boîte de 1 plaquette : 2,39 € TTC
1 boîte de 3 plaquettes : 5,06 € TTC

Adepal
Lévonorgestrel/Ethinylestradiol
0,050mg/0,030mg-0,200mg/0,040mg
Contraception hormonale orale
Biphasique
*Résumé des caractéristiques du produit Adepal

Minidosée

1 boîte de 1 plaquette : 2,39 € TTC
1 boîte de 3 plaquettes : 5,06 € TTC

Trinordiol
Lévonorgestrel/Ethinylestradiol
0,050mg/0,030mg-0,075mg/
0,040mg-0,125mg/0,030mg
Contraception hormonale orale
Triphasique
*Résumé des caractéristiques du produit Trinordiol

Minidosée

1 boîte de 1 plaquette : 2,39 € TTC
1 boîte de 3 plaquettes : 5,06 € TTC

microval
Lévonorgestrel 0,030mg
Contraception orale
Progestatif seul
*Résumé des caractéristiques du produit Microval

1 boîte de 1 plaquette : 1,90 € TTC
1 boîte de 3 plaquettes : 3,89 € TTC

Prix alignés au TFR** - Remboursement Sécurité Sociale 65%

L'UTILISATION DE TOUT CONTRACEPTIF ORAL COMBINÉ (COC) AUGMENTE LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX PAR RAPPORT À UNE NON-UTILISATION (cf. 4.4 mises en gardes et précautions d'emploi)

(1) <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Pilules-estroprogestatives-et-risque-thrombotique/Quelle-est-la-situation-actuelle-des-pilules-estroprogestatives-en-France>
(2) <http://ansm.sante.fr/S-inform/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-combines-et-risque-de-thrombose-veineuse-prescription-des-pilules-de-2e-generation-contenant-du-levonorgestrel-en-premiere-intention-Point-d-information>
** Tarif Forfaitaire de Responsabilité



Myomectomie : apport de la robotique

M. CARBONNEL, J.-M. AYOUBI
Hôpital Foch, Suresnes

La coelioscopie a révolutionné la chirurgie, permettant d'accéder à une technique mini-invasive avec de meilleures suites postopératoires. Elle présente cependant des limites techniques. La chirurgie robotique permet de pallier les principales difficultés de la coelioscopie. Son apport dans les myomectomies, en particulier dans le cadre de la préservation de la fertilité, semble intéressant.

Les fibromes utérins touchent 20 à 30 % des femmes en âge de procréer et 70 % des femmes de plus de 49 ans. Ils sont responsables d'une hypofertilité, en particulier lorsqu'ils déforment la cavité. Le seul traitement efficace en vue d'une grossesse est actuellement la résection chirurgicale. Avec l'avancée de l'âge de la procréation et le développement du don d'ovocytes, la prise en charge chirurgicale est plus que jamais un sujet d'actualité. La voie d'abord idéale de la myomectomie par voie haute reste à définir. La laparotomie, si elle offre une aisance technique et notamment une qualité de suture incontestable, présente néanmoins un risque adhésif majeur et des suites opératoires plus lourdes que la coelioscopie. Cette dernière permet de réduire le risque adhésif et présente des avantages en termes cosmétiques et de rétablissement postopératoire. Il demeure cependant des incertitudes concernant la qualité de la suture. Les difficultés techniques de la coelioscopie rendent sa diffusion limitée et restreignent la faisabilité du geste pour des localisations atypiques. Le taux de rupture utérine, bien que difficile à évaluer, semble être de l'ordre de 1 % pour les deux voies d'abord.

La myomectomie cœlio-robot-assistée : bénéfices attendus

La coelioscopie robot-assistée permet de répondre à certaines limites de la coelioscopie classique. En effet, la vision 3D, le filtrage des tremblements, les instruments microarticulés avec 7 degrés de liberté, le contrôle de la vision par le chirurgien sont autant d'améliorations qui permettent d'augmenter la qualité de la dissection,

de faciliter les sutures et de permettre de repousser les limites de la coelioscopie. La courbe d'apprentissage est ainsi beaucoup plus courte en chirurgie coelioscopique robot-assistée, en particulier pour les interventions complexes. En ce qui concerne la myomectomie, on peut donc imaginer un certain nombre de bénéfices avec la robotique. L'accessibilité de certains fibromes pourrait être améliorée (ligament large, isthme), la dissection plus méticuleuse avec, en conséquence, moins de pertes sanguines. L'intérêt principal demeure la qualité de la suture, qui pourrait se rapprocher de la laparotomie avec la réalisation aisée de 2 ou 3 plans solides. La diffusion de la myomectomie par voie mini-invasive pourrait donc être facilitée.

Myomectomie robot : expérience de l'Hôpital Foch

Description de la population

Dix-sept patientes ont été opérées de janvier 2011 à mars 2013. L'IMC médian était de 24 kg/m² (19-34) et l'âge médian de 39 ans (20-53). Quatre patientes ont été opérées dans le cadre d'une infertilité (fibromes avec déformation de la cavité utérine), 4 pour douleurs, 6 pour métrorragies, 2 pour troubles urinaires. La gestité médiane était de 1,35 et la parité de 1,06. Trois patientes présentaient un antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne, dont 2 laparotomies.

Déroulement opératoire (figures 1 et 2)

La durée opératoire médiane a été de 165 min (93-308). Trois ou quatre bras de robot da Vinci Si étaient utilisés en fonction de la

difficulté technique. Dans 15 cas, 1 fibrome a été retiré, dans 2 cas, 3 fibromes, et dans 1 cas, 4 fibromes. La taille et le poids médian des fibromes réséqués étaient respectivement de 76,5 cm (50-100) et de 167 g (50-340). Dans 4 cas, 1 plan de suture a été réalisé, dans 10 cas, 2 plans de sutures, et dans 3 cas, 3 plans de suture. Le plan musculaire était effectué au Vicryl® 0 par des points en X et le plan séreux par un surjet de Monocryl® 4-0. Les pertes sanguines médianes étaient de 370 ml (50-600). Dans le cadre de la prévention des adhérences, 3 patientes ont bénéficié de gel d'Hyalobarrier® et 2 d'Adept. Il n'y a pas eu de cas de laparoconversion.

Résultats postopératoires

Nous avons rapporté une complication immédiate (1 ulcère duodénal hémorragique de stress nécessitant une transfusion). Six patientes sur 17 ont bénéficié d'antalgiques de niveau 3 durant 1 journée. La durée d'hospitalisation médiane était de 2,3 j (1-11). Sur 4 patientes ayant un désir de grossesse postopératoire, 3 ont obtenu une grossesse : 1 en cours obtenue au bout de 10 mois par ICSI (échec d'ICSI préopératoire), 1 en cours obtenue au bout de 6 mois par FIV (échec de 6 IUI préopératoire) et 1 grossesse obtenue spontanément au bout de 5 mois chez une patiente infertile, malheureusement soldée par une fausse couche.

Revue de la littérature

Bénéfices à court terme

La faisabilité et la sécurité de la myomectomie robotique ont été démontrées dès 2004. Les pertes sanguines, le taux de conversion, le temps d'hospitalisation et les



Figure 1. Suture de la séreuse au Monocryl® 4-0.



Figure 2. Installation du robot.

complications sont comparables entre la coelioscopie robot-assistée et la coelioscopie ; la durée opératoire n'est pas prolongée par le robot. En ce qui concerne les bénéfices à court terme, et sans identifier des localisations ou un volume ou un nombre particulier de fibromes, la robotique n'a pas montré de supériorité comparativement à la coelioscopie. En revanche, si elle permet d'éviter la laparotomie en élargissant les indications de la coelioscopie, elle présente un bénéfice à court terme.

Bénéfices à long terme

Peu d'études ont pu évaluer les effets à long terme de la myomectomie cœlio-robot-assistée. Lönnnerfors et coll. ont montré des taux de grossesses de 68 % avec un délai médian de 10 mois sur 31 patientes opérées d'un fibrome interstitiel déformant la cavité. Cinquante-cinq pour cent des grossesses étaient spontanées. Pitter et coll. ont étudié 872 patientes en rétrospectif avec 107 grossesses postopératoires et ont mis en évidence un taux de grossesses comparable et 1 % de rupture utérine dans le bras robot (identique à la coelioscopie). Pour

les patientes ayant bénéficié d'une césarienne, seulement 11 % d'adhérences étaient notées, ce qui est inférieur aux adhérences en coelioscopie. Ces chiffres sont à prendre avec précaution en raison du faible effectif de ces études. Enfin, le coût de la myomectomie robotique reste supérieur à celui de la coelioscopie.

Conclusion

La myomectomie robotique présente des bénéfices à court terme par rapport à la laparotomie. Comparable à la coelioscopie, elle semble donc intéressante dans les cas où l'accessibilité, le volume ou le nombre des fibromes semble limite pour la coelioscopie. À long terme, son potentiel bénéfique sur la qualité de la suture, les adhérences et le risque de rupture utérine ne pourra être mis en évidence que sur un très grand nombre de patientes. Si le coût reste actuellement un frein majeur et si les études à notre disposition sont encore limitées, l'apport technique à la myomectomie nous semble cependant indéniable. ■

Pour en savoir plus

- Advincula AP *et al.* Robot-assisted laparoscopic myomectomy versus abdominal myomectomy: a comparison of short-term surgical outcomes and immediate costs. *J Minim Invasive Gynecol* 2007 ; 14 : 698-705.
- Lönnnerfors C, Persson J. Pregnancy following robot-assisted laparoscopic myomectomy in women with deep intramural myomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011 ; 90 : 972-7.
- Nezhad C *et al.* Robotic-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy—a retrospective matched control study. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 556-9.
- Pitter MC *et al.* Pregnancy outcomes following robot-assisted myomectomy. *Hum Reprod* 2013 ; 28 : 99-108.

AXIS TV



Les progrès de l'imagerie diagnostique préopératoire en gynécologie

Thierry HAAS,
Vichy



Les bénéfices de l'activité physique : avant, pendant et après un cancer

Emmanuelle LECORNET-SOKOL,
Paris

www.gynecologie-pratique.com

Points forts

- ➔ La coelioscopie robot-assistée facilite les sutures et l'accessibilité des fibromes par rapport à la coelioscopie.
- ➔ Elle permet d'élargir les indications de chirurgie mini-invasive.
- ➔ Ses résultats sont comparables à court terme à ceux de la coelioscopie.
- ➔ Il n'y a actuellement pas assez de recul sur ses bénéfices à long terme.
- ➔ Le coût de la robotique reste le principal frein de cette technique.