



**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<sup>e</sup> 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](mailto:biblio@len-medical.fr)

## 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.

DR. Dr Tristant

Lire page 2

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](http://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

UTILISER COMME UN SAVON LIQUIDE

THYM  
(*Thymus vulgaris*)  
détient des bactéries Coem négatifs et Gram positifs

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

**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

1 application le soir, au moment de se coucher, pendant 7 jours.  
En cas de récurrence, 1 application le soir durant 3 jours suivant la fin des règles.

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

SAUGELLA  
Intilac - Ré

13033 SAUG

ROTTAPHARM | MADAUS 83-85 boulevard Vincent Auriol 75013 Paris - Tél : 01 56 61 94 64 - 0 800 80 14 55 - [www.saugella.fr](http://www.saugella.fr)

# Perturbateurs endocriniens et fertilité féminine

C. COTINOT

UMR 1198, Biologie du développement et reproduction, INRA, Jouy-en-Josas

Les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques exogènes présentes dans notre environnement, capables d'altérer le fonctionnement de multiples organes, entraînant ainsi des effets nocifs à long terme sur la santé et la reproduction des individus et/ou de leur descendance. La grossesse est une période de vulnérabilité importante, car les processus développementaux sont sensibles à ces molécules chimiques. Des altérations du développement de l'appareil génital, de la glande mammaire, de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonade et des gamètes induisant des effets à long terme sur le déclenchement de la puberté, la réserve ovarienne et la fertilité ont été observées dans plusieurs espèces de mammifères. Certaines de ces altérations se transmettent aux générations suivantes.

abilité est la grossesse, car les phases précoces du développement sont les périodes critiques de différenciation des organes et les processus biologiques impliqués sont sensibles aux substances hormonale active. L'interaction des perturbateurs avec ces processus va avoir des conséquences à long terme sur la reproduction de l'individu adulte et sa descendance en perturbant l'organogénèse des tissus et en induisant des modifications épigénétiques dans les gamètes durant cette période.

Dans l'espèce humaine, le tractus génital se différencie à partir de la 5<sup>e</sup> semaine de gestation et l'ovaire entame sa diffé-

renciation à partir de la 8<sup>e</sup> semaine. Après une phase de prolifération, les ovogonies entrent en prophase de 1<sup>re</sup> division méiotique (méiose I) à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre (9-12 semaines). Dès le 5<sup>e</sup> mois, les ovocytes ont achevé la prophase I et sont entourés par une couche unistratifiée de cellules en provenance des cordons sexuels, que l'on appelle « cellules folliculaires » ou « cellules de la granulosa ». Ils forment alors les follicules primordiaux, qui constitueront la réserve ovarienne. Cette réserve, constituée pendant la vie fœtale, sera utilisée jusqu'à la ménopause. Son altération

## Une exposition chronique, multiple et à faible dose

Dans notre environnement quotidien, nous sommes exposés à une multitude de molécules chimiques présentes dans l'alimentation (contenu et contenant), l'eau, l'air (intérieur et extérieur) et les produits de consommation courante (cosmétiques, matériel informatique, peintures, vêtements, jouets, etc.). Parmi ces molécules se trouvent les perturbateurs endocriniens qui interfèrent avec l'action des hormones naturelles à de multiples niveaux. Tous les organes des systèmes endocrines sont des cibles potentielles de ces molécules : le cerveau, l'hypothalamus, l'hypophyse, la thyroïde, les surrénales, le tractus génital et les gamètes, le pancréas, le tissu adipeux, la glande mammaire. La fonction de reproduction est une des cibles majeures de ces molécules parmi lesquelles on trouve les phyto-estrogènes (soja), les hormones de synthèse (contraceptifs, THS), des antalgiques légers comme l'aspirine, les anti-inflammatoires ou le paracétamol, et d'autres substances chimiques industrielles : les alkylphénols, les phthalates, les polychlorobiphényles (PCB), le bisphénol A (BPA), certains pesticides, fongicides et herbicides, ainsi que des molécules entrant dans la fabrication des cosmétiques (parabens, filtres UV) ou encore les hydrocarbures polycycliques aromatiques (PAHs) contenus dans la fumée de cigarette.

Chacun d'eux est présent à faibles doses dans l'environnement et est retrouvé dans la plupart des fluides biologiques humains (sérum, liquide folliculaire, sang de cordon ombilical, liquide amniotique). L'exposition humaine est estimée à : BPA = 0,5 à 1 µg/kg/jour, DEHP = 52 µg/kg/jour et DBP = 5 µg/kg/jour.

## La grossesse, une période particulièrement vulnérable

À la suite de nombreuses études effectuées sur des modèles animaux, il a été montré que la période de plus grande vulnér-

**DÉNOMINATION - COMPOSITION\*** ADEPAL<sup>®</sup>, comprimé enrobé. Par comprimé blanc : lévonorgestrel (CO) : 0,15 mg, éthinyloestradiol : 0,030 mg. Par comprimé rose orangé : lévonorgestrel (CO) : 0,200 mg, éthinyloestradiol : 0,040 mg. MINDROL<sup>®</sup>, comprimé enrobé. Par comprimé blanc : lévonorgestrel (CO) : 0,150 mg, éthinyloestradiol : 0,030 mg. TRINORDOL<sup>®</sup>, comprimé enrobé. Par comprimé blanc : lévonorgestrel (CO) : 0,050 mg, éthinyloestradiol : 0,030 mg. Par comprimé jaune : lévonorgestrel (CO) : 0,125 mg, éthinyloestradiol : 0,030 mg. Par comprimé blanc : lévonorgestrel (CO) : 0,075 mg, éthinyloestradiol : 0,040 mg. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Contraception hormonale orale. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION\*** Prendre régulièrement et sans oublier 1 comprimé par jour au même moment de la journée, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. ADEPAL : l'ordre de prise des comprimés est le suivant : 7 comprimés blancs et 14 comprimés rose orangé. TRINORDOL : l'ordre de prise des comprimés est le suivant : 6 comprimés blancs, puis 5 comprimés blancs, puis 10 comprimés jaunes. La sécurité contraceptive peut être diminuée ou ne plus être assurée en cas d'oubli. Dans ce cas, il est recommandé d'utiliser simultanément une contraception mécanique complémentaire. En cas de troubles gastro-intestinaux sévères, l'absorption d'un comprimé peut ne pas être complète : des mesures contraceptives complémentaires doivent donc être prises. ADEPAL : Boîte de 1 : CTJ : 0,11 euros - Boîte de 3 : CTJ : 0,08 euros. MINDROL : Boîte de 1 : CTJ : 0,11 euros - Boîte de 3 : CTJ : 0,08 euros. TRINORDOL : Boîte de 1 : CTJ : 0,11 euros - Boîte de 3 : CTJ : 0,08 euros. **CONTRE-INDICATIONS** Les contraceptifs oraux de type combiné (COC) ne doivent pas être utilisés dans les conditions suivantes. En cas d'apparition d'une des affections suivantes pour la première fois pendant la prise d'un contraceptif oral de type combiné, l'utilisation de contraceptifs oraux doit cesser immédiatement. • thrombose veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ; • thrombose artérielle ou antécédent de thrombose artérielle (notamment infarctus du myocarde) ou signes précurseurs de thrombose (par exemple, angor et accident ischémique transitoire) ; • accident vasculaire cérébral (AVC) ou antécédent d'AVC ; • prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, comme une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine S, une hyperhomocystémiémie et des anticorps antiphospholipides (anticorps antirécepteur, anticorps anti-lipoprotéine) ; • présence d'un facteur de risque sévère ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose artérielle : valvulopathie, troubles du rythme thrombogènes, diabète compliqué par une micro ou macro-angiopathie, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotémiémie sévère ; • dyslipoprotémiémie sévère ; • pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère ; • affection hépatique sévère ou antécédent d'affection hépatique sévère, en l'absence de normalisation des tests fonctionnels hépatiques ; • tumeur hépatique bénigne ou maligne évolutive ou ancienne ; • tumeur maligne hormono-dépendante connue ou suspectée (par exemple, tumeurs des organes génitaux ou du sein) ; • saignements vaginaux non diagnostiqués ; • antécédent de migraines hémicraniales de caractère neurologiques focalisées ; • hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. • en association avec le millepertuis. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI\*** Thrombose. L'utilisation de tout contraceptif estroprogestatif oral augmente le risque d'accident thromboembolique veineux (tels que les thromboses veineuses profondes et l'embolie pulmonaire) par rapport à une non utilisation. Ce risque thromboembolique veineux est plus élevé pendant la première année d'utilisation de contraceptif estroprogestatif oral. Certaines études épidémiologiques ont également observé l'utilisation de COC à une augmentation du risque thromboembolique artériel. De très rares cas de thrombose d'autres vaisseaux sanguins ont été observés. • Les symptômes d'événements thromboemboliques veineux ou artériels ou d'accident vasculaire cérébral peuvent être les suivants : • douleur et/ou gonflement d'une jambe ; • douleur thoracique sévère d'apparition brutale, avec ou sans irradiation dans le bras gauche ; • dyspnée soudaine ; • toux d'apparition brutale ; • douleur et prolongée ; • ecchymose, paralysie ou paralysie ; • troubles de l'élocution ou aphasie ; • vertiges ; • perte de connaissance avec ou sans crise épileptique focale ; • faiblesse ou engourdissement très marqué, affectant brutalement un côté ou l'autre du corps ; • troubles moteurs ; • douleur abdominale aiguë. • Chez les utilisatrices de COC, le risque de complications thromboemboliques veineuses augmente : • avec l'âge, en cas d'antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques veineux ; • en cas de fibrillation auriculaire. La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de maladie veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication. La possibilité d'un traitement anticoagulant peut être envisagée. Si survient d'un symptôme évocateur de thrombose, contactez votre médecin. En cas de survenue ou de suspicion de thrombose, la contraception orale doit être interrompue. En raison du potentiel tératogène d'un traitement anti-coagulant par dérivés coumatiniques, une autre méthode contraceptive appropriée doit être instaurée. L'augmentation de la fréquence ou de l'intensité des migraines lors d'une contraception orale peut justifier l'arrêt immédiat de celle-ci. **Tumeurs** Certaines études épidémiologiques suggèrent que les COC pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de COC au long cours (> 5 ans). Il n'est cependant pas établi si ces « tumeurs » sont dues à d'autres facteurs que le comportement sexuel et le papillomavirus humain. Dans de rares cas, des tumeurs bénignes de foie et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu la pronostic vital. Chez les femmes sous COC, la survenue de douleurs de la partie supérieure de l'abdomen, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'hémorragie intra-abdominale doit faire évoquer une tumeur hépatique. **Autres pathologies hypertéroglycémiées** Chez les femmes atteintes d'hypertéroglycémiémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertéroglycémiémie, le risque accru de pancréatite et l'utilisation d'un COC. **Hypertension artérielle** L'augmentation modérée de la pression artérielle observée chez de nombreuses femmes sous COC mais elle est généralement cliniquement insignifiante. La persistance de chiffres tensionnels élevés ou la non contrôle des chiffres tensionnels par un traitement antihypertenseur chez une femme hypertendue peuvent : • COC doit être interrompue. Les affections hépatiques La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques peut nécessiter l'arrêt du COC jusqu'à la normalisation des paramètres hépatiques. **Angi-réne** Chez les femmes présentant un angiome hépatique, les estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver des symptômes d'angiome. **Intolérance au glucose** Diabète Les femmes diabétiques sous COC ont été étroitement surveillées, en particulier lors de l'instauration d'un COC. **Excipients à effet notable** : lactose, saccharose, agent colorant jaune (E110). **Examen médical** Examen médical avant l'instauration ou la reprise : obtenir un historique médical complet et discuter l'usage possible de contraceptifs hormonaux éventuelle, mesurer la pression artérielle et pratiquer un examen médical complet. La patiente sera interrogée que les COC ne protègent pas contre l'infection par le VIH ni contre les autres maladies sexuellement transmissibles. **Examens biologiques** L'utilisation de contraceptifs hormonaux peut influencer les résultats de certains examens biologiques. **Diminution de l'efficacité** L'efficacité d'une COC peut être réduite en cas d'oubli de comprimés actifs, de troubles gastro-intestinaux ou de prise concomitante d'autres médicaments. **Troubles du cycle** Des saignements irréguliers peuvent survenir sous contraceptifs oraux, en particulier au cours des premiers mois. Ils sont significatifs si les saignements persistent après environ 3 cycles. Si les saignements irréguliers persistent ou surviennent après des cycles réguliers, une recherche étiologique non hormonale doit alors être effectuée ; des examens diagnostiques appropriés doivent être pratiqués afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES\*** Association contre-indiquée • Millettérol Associations déconseillées • Inducteurs enzymatiques : Anticonvulsifs (phénytoïne, phénylphényl, primidone, carbamazépine, fosphénytoïne) ; rifampicine, éfavirenz, néravirine ; Lamotrigine • Association contre-indiquée • Oxcarbazépine + Rilovir + Topiramalo Association nécessitant des précautions d'emploi • Bosentan + Griséofulvine • Griséofulvine + Lamotrigine **EFFETS INDÉSIRABLES\*** Pour les effets indésirables graves, voir les accidents thromboemboliques veineux et artériels, les cancers du col de l'utérus, les cancers du sein et les tumeurs hépatiques malignes, voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi. Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10) : vaginite incluant candidose vaginale, modification du flux menstruel, modification de la libido, nervosité, écoulement, douleur abdominale, acné, douleur/irritation/gonflement/sécheresses mammaires, dysménorrhée, modification des règles, modification d'un séropin et des sécheresses vaginales, aménorrhée, rétention hydrique/œdème, modification du poids (augmentation ou diminution). Peu fréquent (< 1/100 et < 1/10) : modification de l'appétit (augmentation ou diminution), hypertension artérielle, crampes abdominales, ballonnement, nausées, cholestase (malaise) avec ou sans persistance, insomnie, apnée, modification des lipides plasmatiques, incluant une hypertriglycéridémie, augmentation de la pression artérielle. Rare (< 1/1000) et < 1/10000 : réactions anaphylactiques avec de très rares cas de urticaire, angioedème, troubles circulatoire et respiratoire sévères, intolérance au lactose, irritation par les lentilles de contact, lésion chérotale, anémie chronique. Très rare (< 1/10000) : carcinome hépatocholécystique, tumeurs hépatiques bénignes par exemple : hyperplasie nodulaire focale, adénome hépatocytaires, excroissance d'un lipus arthromalosse disséminé, excroissance d'une papillome, excroissance d'une choréa, névrite optique, thrombose vasculaire rétinienne, aggravation des varices, colite ischémique, pancréatite, fibrose biliaire, cholestase, arthralgie polymorphe, syndrome hémolytique urémique, diminution du taux de folates sériques. Fréquence indéterminée : maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn, colite ulcéreuse), atrophie hépatocellulaire par exemple : hépatite, fibrose hépatocellulaire, anomalies. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** ADEPAL ET TRINORDOL : Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGÈNES ORAUX ADMINISTRATION SÉQUENTIELLE. Code ATC : G03AD03. MINDROL : Classe pharmacothérapeutique : PROGESTATIFS ET ESTROGÈNES EN ASSOCIATION FIXE. Code ATC : G03AA07. **Système génito-urinaire et hormones sexuelles**. **NUMÉRO D'AMM, PRIX ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE\*** ADEPAL : 21 comprimés sous plaquette théromformée (PVC/Aluminium) : n° 34009 318 406 4 0 - 2,39 €. 83 comprimés sous plaquette théromformée (PVC/Aluminium) : n° 34009 318 240 9 1 - 5,06 €. TRINORDOL : 21 comprimés sous plaquette théromformée (PVC/Aluminium) : n° 34009 318 249 0 1 - 5,06 €. 21 comprimés sous plaquette théromformée (PVC/Aluminium) : n° 34009 318 249 0 1 - 5,06 €. Liste I Remb. Soc. Sec. à 65%. Collect. EXPLIANT : PEZER - 23-25 avenue du Dr Lannelongue - 75014 Paris - Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. • marque déposée. \*Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site Internet de l'ANSM <http://www.ansm.sante.fr> ou sur demande auprès du laboratoire. **DATE DE RÉVISION D'AMM** : 29 mars 2013. Version n° 001-03/13.

**DÉNOMINATION - COMPOSITION\*** MICROVAL<sup>®</sup>, comprimé enrobé, dosé à 0,030 mg de lévonorgestrel microvalisé. Excipients à effet notable : lactose, saccharose. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Contraception orale. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION\*** Un comprimé par jour tous les jours sans interruption à l'heure fixe, de sorte que l'intervalle entre la prise de 2 comprimés soit toujours de 24 heures. L'heure de la prise doit être choisie par la patiente, en évitant de préférence l'heure du coucher qui peut majorer la durée d'un éventuel retard de prise par oubli. Le 1<sup>er</sup> comprimé doit être pris le 1<sup>er</sup> jour des règles. Le 1<sup>er</sup> comprimé de la plaquette suivante doit être pris obligatoirement le lendemain du jour où la plaquette précédente a été terminée. **Rebais d'un contraceptif progestatif oral** : commencer le traitement l'importe quel jour sans période d'inter interruption entre les comprimés. **Rebais d'une autre méthode progestative (injection, implant)** : Le rebais d'un implant se fait le jour du retrait de l'implant, et le rebais d'un contraceptif injectable se fait le jour prévu pour la nouvelle injection. Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception pendant les 48 premières heures de traitement. **Rebais d'un contraceptif estroprogestatif oral** : De préférence, prendre le 1<sup>er</sup> comprimé le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du traitement précédent. **Après un accouchement**, le traitement peut être débuté avant le retour des règles. Si le traitement est débuté plus tard que le 21<sup>e</sup> jour après l'accouchement, utiliser une contraception locale complémentaire pendant la 1<sup>re</sup> semaine. **Après une interruption de grossesse du premier trimestre** : Il est recommandé de débiter le traitement immédiatement. **Quel d'un comprimé** : En cas d'oubli de plus de 3 heures, il existe un risque de grossesse ; prendre le comprimé oublié le plus tôt possible puis poursuivre le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle. Utiliser simultanément pendant 7 jours une autre méthode contraceptive (préservatif, spermicides...). En cas d'oubli de moins de 3 heures, prendre le comprimé oublié le plus tôt possible et poursuivre le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle. Après un oubli, un test diagnostique de grossesse devra être réalisé devant un retard, une absence ou une modification des règles. La survenue de vomissements après la prise d'un comprimé peut entraîner une efficacité transitoire de la méthode et imposer la conduite à tenir précisée en cas d'oubli de moins de 3 heures. Boîte de 1 : CTJ : 0,07 euros. Boîte de 3 : CTJ : 0,05 euros. **CONTRE-INDICATIONS** - Hépatite ou antécédents récents d'hépatite. - Insuffisance hépatique. - Cancer du sein ou antécédent personnel de cancer du sein. - Cancer de l'endomètre. - Hypersensibilité au lévonorgestrel ou à l'un des composants de MICROVAL. - Association avec antiépiléptiques (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). - Affection ou carcinome hépatocytaires. - Accidents thromboemboliques veineux évolutifs. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI\*** Mises en garde spéciales **Dysplasie cervicale, mastopathie, mastopathie** : mode de contraception à éviter. **Antécédents du patient ou de grossesse extra-utérine** ; grossesse conseillée pendant le traitement. **Contraception** : la possibilité d'exacerbation de cette pathologie sous contraceptifs progestatifs doit être évaluée attentivement le rapport bénéfice/risque d'une prescription de MICROVAL. **Intolérance au lactose** ; du fait de la présence de lactose, l'utilisation est déconseillée chez les patientes présentant un déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrose/isomaltase. **Dérivations des concentrations sériques de certaines protéines portées par les contraceptifs progestatifs oraux**. **Précautions d'emploi** Avant le traitement : nécessité d'effectuer un recueil des antécédents personnels et familiaux ainsi qu'un bilan clinique initial. **En cours de traitement** : nécessité d'effectuer une surveillance périodique avec, plus particulièrement, examen des seins et de l'utérus, et traités vaginaux. **Thrombose veineuse ou artérielle** : quelques cas rapportés ; à prendre en considération. **Aménorrhée** : antécédents d'ictère cholestasique de la grossesse ou de défaut ovarien ; surveillance étroite. Suspension du traitement en cas de récidive. **Altération de la fonction hépatique** ; surveillance accrue. **Saignements intermenstruels ou irréguliers** : surveillance possible. **Infections HIV ou autres MST** : les contraceptifs viraux ne constituent pas un moyen de protection contre ces maladies. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET AUTRES\*** Associations contre-indiquées • Millettérol (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). • Association contre-indiquée • Oxcarbazépine + Rilovir + Topiramalo Associations nécessitant des précautions d'emploi : • Bosentan + Griséofulvine **EFFETS INDÉSIRABLES\*** • Système génito-urinaire : aménorrhée, irrégularités menstruelles, saignements intermenstruels, spotting, modification du flux menstruel, douleur, tension et gonflement des seins, grossesse extra-utérine, retard de l'ovulation (syndrome ovarien). • Métabolisme : troubles du métabolisme glucidique, modification de l'appétit (augmentation ou diminution). • Système nerveux central et psychique : modification de l'humeur, dépression, diminution de la libido, maux de tête, paralysie sévère, vertiges, nervosité. • Système vasculaire : cas isolés d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels. • Système gastro-intestinal : douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. • Peau et tissus : acné, atrophie, hémite, cholestase/malaise (pouvant persister), rash et urticaire. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** Classe pharmacothérapeutique : CONTRACEPTIFS HORMONAUX À USAGE SYSTEMIQUE. PROGESTATIFS Code ATC : G03AC03. **NUMÉRO D'AMM, PRIX ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE\*** 28 comprimés sous plaquette théromformée (PVC/Aluminium) : n° 34009 322 096 7 2 - 1,00 €. 28 comprimés sous plaquette théromformée (PVC/Aluminium) : n° 34009 322 097 3 - 3,89 €. Liste I Remb. Soc. Sec. à 65%. EXPLIANT : PEZER - 23-25 avenue du Dr Lannelongue - 75014 Paris - Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. • marque déposée. \*Pour plus d'informations, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site Internet de l'ANSM <http://www.ansm.sante.fr> ou sur demande auprès du laboratoire. **DATE DE RÉVISION D'AMM** : 29 mars 2013. Version n° 001-03/13.

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<sup>e</sup> 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

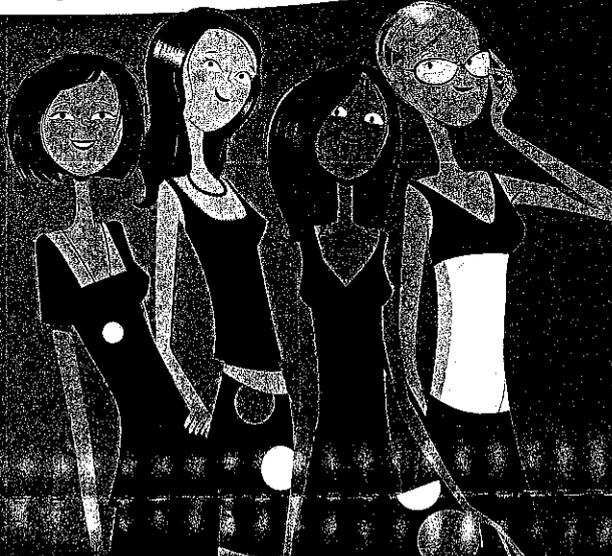
- Expertise INSERM - Reproduction et environnement 2011, <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>
- Manakkam M et al. *PLoS One* 2013 ; 8 : e55387. doi: 10.1371/journal.pone.0055387. Epub 2013 Jan 24.
- Caserta D et al. *Gynecol Endocrinol* 2013 Jan 24. [Epub ahead of 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<sup>ème</sup> génération<sup>(1)</sup>  
au lévonorgestrel

+ de  
25 ans  
d'expérience



Recommandées en 1<sup>ère</sup> intention<sup>(2)</sup>  
en tant que pilules estroprogestatives de 2<sup>ème</sup> 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 adhérentiel majeur et des suites opératoires plus lourdes que la coelioscopie. Cette dernière permet de réduire le risque adhérentiel 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/m<sup>2</sup> (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.