

N° d'ordre :

N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie

THEME

**Evaluation hématobiochimique de l'effet de
Contraception hormonale orale sur la santé de la femme**

Promoteur :
Mr. DEROUICHE Samir

Présenter par :
-REZZAG MOHCEN Oum Selma
-SEROUTI Asma
-KHEFFACH Asma

Année universitaire: 2012/2013

Remerciements

Avant tous nous remercions ALLAH tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir cette étude.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Mr DEROUCHE SAMIR qui n'a pas cessé de nous donner les conseils et les bonnes orientations et nous prive pas de son temps.

Nos vifs remerciements vont également aux: Dr HADANA TAHA YASSINE, Dr SAMIA BEN ALI, M^{me} ADAIKA AICHA, et aussi on remercie tous les personnages de laboratoire d'établissement public de santé de proximité d'EL-OUED le 19 mars, et de laboratoire d'établissement hospitalier spécialisé BEN NACER BACHIR d'EL-OUED, et de laboratoire d'établissement spécialisée hôpital -de la mère et de l'enfant- d'EL-OUED, et de laboratoire d'établissement spécialisée hôpital -de la mère et de l'enfant- de GUEMAR.

Enfin, nous remercions tous les femmes qui ont participé à cette étude et tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation d'étude.

SOMMAIRE

Introduction	
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I: LA REGULATION HORMONALE DE CYCLE MENSTRUEL	
I.Principaux organes intervenant dans la régulation hormonale.....	2
1. l'axe hypothalamus hypophysaire.....	2
1.1-Hypothalamus.....	2
1.2-Hypophyse antérieure	2
2- Appareil génital femelle	3
2.1.Les ovaires.....	3
2.2.Les trompes de Fallope.....	3
2.3.L'utérus.....	3
II.La régulation hormonale de cycle menstruel de la femme.....	4
1.Les hormones de l'hypophyse.....	4
1.1. Hormone folliculostimulante (FSH)	4
1.2. Hormone lutéostimulante (LH)	4
2.les hormones ovariennes.....	4
2.1. L'oestrogènes.....	4
2.2. Les progestatifs.....	5
3.L'ovogénèse.....	5
3.1. Phase folliculaire.....	5
3.2. Ovulation.....	7
3.3. Phase lutéale.....	7
4.La régulation de cycle ovarien.....	8
4.1. Control hypothalamo-hypophysaire.....	8
4.2. Mécanisme de control de cycle menstruel.....	8
III.Action des hormones sur autres phénomènes reproductible.....	11
1.La fécondation.....	11

1.1. Définition.....	11
1.2. Mécanisme de la fécondation.....	11
2.La nidation.....	12
2.1.Définition.....	12
2.2.Description de phénomène.....	12
Chapitre II: LA CONTRACEPTION HORMONALE	
I.Historique.....	14
II. Définition.....	15
III. Classification et types.....	15
1.Contraception orale.....	15
1.1.Contraception orale œstroprogestative.....	16
1.1.1.Les propriétés fondamentales.....	16
1.1.2. Types des pilules œstroprogestative.....	17
1.1.2.1.Pilule combinée.....	17
1.1.2.2.Pilule séquentielle.....	18
1.2.Contraception orale progestative.....	21
1.2.1.Microprogestative.....	21
1.2.2.Macroprogestative.....	22
1.2.3.A paliers.....	23
2.Contraception par voie transvaginale.....	23
3.Contraception par voie intra-musculaire.....	23
4.Les implants sous cutanés libérateurs de progestatif.....	24
IV.Les effets indésirable des contraceptions hormonales sur l'organisme.....	24
1.Effets secondaires mineurs.....	24
2.Effets secondaires dangereux.....	24
Chapitre III: METABOLISME D'ESTROPROGESTERONE	
I.Métabolisme et fonction de l'estrogène.....	28
1.Métabolisme des hormones œstrogéniques.....	28
1.1.La biosynthèse.....	28
1.2.Transporté et catabolisme des estrogènes.....	30

2.Les fonctions des estrogènes.....	31
3.Pathologie associée à l'estrogène.....	32
II.Métabolisme et fonction de progestérone.....	32
1.Métabolisme de progestérone.....	32
1.1.La biosynthèse.....	32
1.2.Transport et catabolisme de progestérone.....	33
2.Les rôles biologiques de progestérone.....	34
3.Pathologie de progestérone.....	35
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	
Chapitre I : MATERIELS ET METHODES	
I. Matériels.....	36
1.Matériels biologiques.....	36
2.Matériels de laboratoire.....	36
3.Réactifs.....	37
II.Méthodes.....	37
1. Méthode de prélèvement des échantillons.....	38
2.Méthode de dosage des paramètres hématobiochimiques.....	38
2.1. Méthode de dosage de la glycémie.....	38
2.2. Méthode de dosage de cholestérol total sérique.....	39
2.2. Méthode de dosage des triglycérides sérique.....	40
2.4. Méthode de dosage d'hémoglobine.....	41
2.5. Méthode de dosage des paramètres urinaires.....	42
III. Méthode d'analyse statistique.....	42
Chapitre II: RESULTATS ET DISCUSSION	
I. Résultats.....	44
1.Effet des pilules sur les paramètres hématobiochimiques et urinaires chez les femmes.....	44
2.Effet des pilules sur les paramètres hématobiochimiques et urinaires chez les femmes âgées de 20-27 ans.....	49
3.Effet des pilules sur les paramètres hématobiochimiques et urinaires chez les femmes âgées de 28-37 ans.....	54

4.Effet des pilules sur les paramètres hématobiochimiques et urinaires chez les femmes âgées de 38-52 ans.....	59
II.Discusions.....	64
Conclusion et recommandation.....	67
Resumé.....	69
Références bibliographiques.....	70
Annexes.....	74

LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Localisation d'hypothalamus et l'hypophyse	02
Figure 2	Appareil génital femelle	03
Figure 3	Développement folliculaire	07
Figure 4	La régulation hormonale des cycles de la femme	09
Figure 5	L'axe hormonal hypothalamo-hypophyso-ovarien	10
Figure 6	La fécondation, l'embryogenèse précoce et l'implantation	13
Figure 7	L'infirmière américaine Margaret Sanger	14
Figure 8	La première pilule contraceptive européenne Enovid	14
Figure 9	Structure des œstrogènes	28
Figure 10	La biosynthèse de testostérone	29
Figure 11	Biosynthèse des estrogènes	30
Figure 12	Dérivé hydroxylés les estrogènes	30
Figure 13	La structure de progestérone	32
Figure 14	La biosynthèse de la progestérone	33
Figure 15	Catabolisme de la progestérone	34
Figure 16	Spectrophotomètre de type Kemilize	36
Figure 17	Centrifugeuse horizontal de type Hettich	36
Figure 18	Bin marin de type nüve	37
Figure 19	Test urinaire	42

Figure 20	Effet des pilules sur la concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes	44
Figure 21	Effet des pilules sur la concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes	45
Figure 22	Effet des pilules sur la concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes	46
Figure 23	Effet des pilules sur la concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes	47
Figure 24	Effet des pilules sur des paramètres urinaires chez les femmes	48
Figure 25	Effet des pilules sur la concentration de glucose (g/l) chez les femmes âgées de 20-27 ans	49
Figure 26	Effet des pilules sur la concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes âgées de 20-27 ans	50
Figure 27	Effet des pilules sur la concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes âgées de 20-27 ans	51
Figure 28	Effet des pilules sur la concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes âgées de 20-27 ans	52
Figure 29	Effet des pilules sur des paramètres urinaires chez les femmes âgées de 20-27 ans	53
Figure 30	Effet des pilules sur la concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes âgées de 28-37 ans	54
Figure 31	Effet des pilules sur la concentration de cholestérol totale (g/l) chez les femmes âgées de 28-37ans	55
Figure 32	Effet des pilules sur la concentration des triglycérides (g/l) chez les femmes âgées de 28-37 ans	56
Figure 33	Effet des pilules sur la concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes âgées de 28-37 ans	57
Figure 34	Effet des pilules sur des paramètres urinaires chez les femmes avec pilules âgées de 28-37 ans	58
Figure 35	Effet des pilules sur la concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes âgées de 38-52 ans	59
Figure 36	Effet des pilules sur la concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez	60

	les femmes âgées de 38-52ans	
Figure 37	Effet des pilules sur la concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes âgées de 38-52 ans	61
Figure 38	Effet des pilules sur la concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes âgées de 38-52 ans	62
Figure 39	Effet des pilules sur des paramètres urinaires chez les femmes avec pilules âgées de 38-52 ans	63

LISTE DE TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Les 4 formes de microprogestatif	22
Tableau 2	La concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules	44
Tableau 3	La concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules	45
Tableau 4	La concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules	46
Tableau 5	La concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules	47
Tableau 6	La concentration de glucose (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 20-27 ans	49
Tableau 7	La concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 20-27 ans	50
Tableau 8	La concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes avec pilule et les femmes sans pilules âgées de 20-27 ans	51
Tableau 9	La concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 20-27 ans	52
Tableau 10	La concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 28-37 ans	54
Tableau 11	La concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 28-37 ans	55
Tableau 12	La concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 28-37 ans	56

Tableau 13	La concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 28-37 ans	57
Tableau 14	La concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 38-52 ans	59
Tableau 15	La concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 38-52 ans	60
Tableau 16	La concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 38-52 ans	61
Tableau 17	La concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 38-52 ans	62

LES ABREVIATIONS

3 β HSD: 3 β -OH-déshydrogénase

17 β HSD: 17 β -OH-déshydrogénase

17-OHP: 17-hydroxyprogestérone

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ADP: Adénosine Diphosphate

AM: Anémie Mégaloblastique

AMPc: Adénosine Monophosphate cyclique

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ATP: Adénosine Triphosphate

BSP: Bromosulfophtaléine

CBG: Corticosteroid Binding Globulin

CCMH: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

C.HDL: Cholestérol High-Density Lipoprotein

C.LDL: Cholesterol Low-Density Lipoprotein

DHA: Déhydroépiandrostérone

E1: Estrone

E2: Estradiol

E3: Estriol

EDTA: Acide éthylène diamine tétra-acétique

EE: Ethinyl-estradiol

EP: Estroprogestative

Fig: Figure

FSH: Hormone Folliculo-Stimulante

GnRH: Gonadotropin-Releasing Hormone

HDL: High-Density Lipoprotein

HGPO: L'HyperGlycémie Provoquée par voie Orale

HTS: Hormone Therapy Specialty

LDL: Low-Density Lipoprotein

LH: Hormone Lutéinisante

NAD+: Nicotinamide Adénine Dinucléotide

R.S: Rien de Signal

SBG: Sex Binding Globulin

TA: Tension Artérielle

TBC: Température Basale du Corps

TBG: Thyroxine-Binding Globulin

VGM: Volume Globulaire Moyen

VLDL: Very-Low-Density Lipoprotein

ZP2: Zone Pellucide 2

ZP3: Zone Pellucide 3

Introduction

Depuis le XIXe siècle, la croissance de la population mondiale est devenue trop rapide, où la synchronisation de la croissance démographique dans tous les parties du monde, qui entraîne des problèmes démographiques à cause de saturation des espaces habitables avec le déséquilibre entre la population et les sources naturel suffisants (**Avdeev A., 2012**). Ensuite, l'urbanisation croissante a réduit le besoin d'avoir des familles nombreuses en dépit du fait que les mesures de santé publique amélioraient la longévité. La transition était bel et bien en marche. Dès le 20e siècle, le développement de la médecine moderne et la volonté de limiter la taille des familles ont non seulement entraîné réduction des taux de mortalité, mais également la réduction des taux de natalité (**PRB, 2011**). Dans l'Algérie l'accroissement rapide de la population est s'explique par la forte diminution de la mortalité notamment infantile associée à une fécondité non maîtrisée. La pression démographique est telle qu'elle risque de compromettre le développement économique. Pour ces raisons, les pouvoirs publics, après avoir longtemps hésité, adoptent un programme de maîtrise de la croissance démographique. Le programme de planification familiale tel qu'il a été appliqué en 1983 pour intervenir sur le niveau de la fécondité repose sur l'espacement des naissances. Les raisons évoquées sont la protection de la santé de la mère et de l'enfant, une manière de contourner l'opposition des religieux. Avant 1980, les pouvoirs publics étaient contre toute propagande en faveur des méthodes contraceptives et encourageaient plutôt les naissances (**Hemal A., Haffad T., 1999**). Plus retard, le gouvernement et pour abaisser le nombre d'enfants désirés, il pose un programme pour progresser la contraception moderne chez les femmes mariées par le contrôle des naissances qui administré par les établissements publics de santé de proximité, en donnant les différentes méthodes de contraception, notamment; de nombreux discours laissent entendre à la progression de la pratique contraceptive (**Dekkar N., 2002**), ainsi que le communiqué de l'ANSM est rendu public alors que plusieurs cas d'incidents emboliques et thrombotiques, parfois mortels, liés à la prise de pilules de 3^{ème} et 4^{ème} générations, ont soulevé une importante polémique (**Wafi M., 2013**).

L'objectif de ce travail est l'évaluation de l'éventuel risque d'utilisation de la contraception hormonale sur la santé des femmes en utilisant des marqueurs hématobiochimiques. A cette fin, nous étudierons tout d'abord les pilules est roprogestative choisis comme modèles des contraceptions hormonales et le dosage de la concentration sérique de la glycémie, cholestérol, triglycérides et de l'hémoglobine sanguin et quelques paramètres biochimiques urinaires choisis comme modèles des marqueurs biochimiques.

Partie I

Etude bibliographique

Chapitre I

**La régulation hormonale de cycle
menstruel**

I. Principaux organes intervenant dans la régulation hormonale

Le cycle menstruel englobe les activités des hormones de l'hypothalamus, du lobe antérieur de l'hypophyse et des ovaires et les changements qui en résultent au niveau des ovaires, de l'utérus, du col et de la température basale du corps (TBC) (Grace M. *et al.*, 1998), ce sont les principaux organes qui interviennent dans la régulation hormonale chez la femme.

1. L'axe hypothalamus hypophysaire

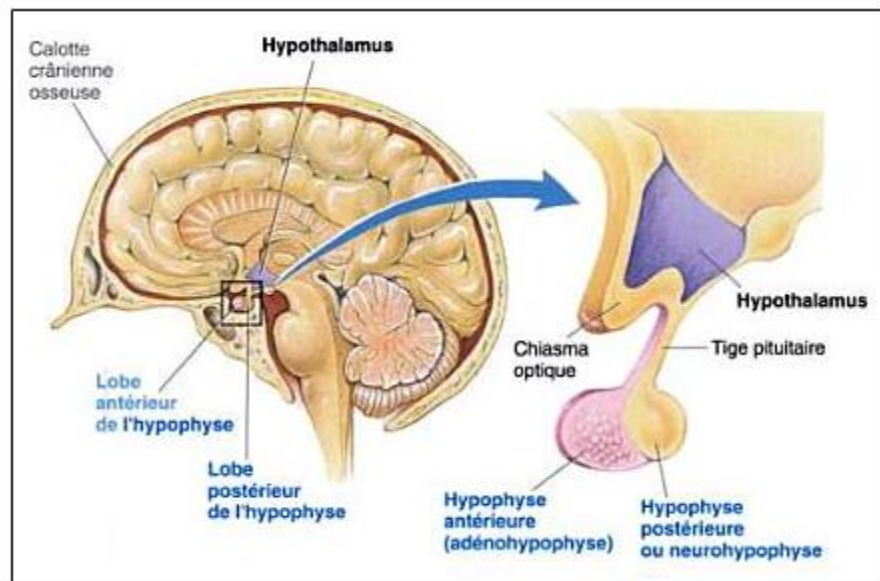


Fig1: Localisation d'hypothalamus et l'hypophyse (Sherwood L., 2006)

1.1. Hypothalamus

Partie du cerveau qui libère, entre autres, l'hormone hypothalamique, la gonadotrophine (GnRH) qui régule l'activité de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) du lobe antérieur de l'hypophyse (Grace M. *et al.*, 1998).

1.2. Hypophyse antérieure

Glande principale du système endocrinien de la grosseur d'un pois, située à la base du cerveau et reliée à l'hypothalamus. L'hypophyse produit, stocke et libère les hormones FSH et LH (Grace M. *et al.*, 1998).

2. Appareil génital femelle

2.1. Les ovaires

Les ovaires sont deux petits organes pairs, situés latéralement à gauche et à droite dans la cavité pelvienne, sous les trompes de Fallope (Naudin C., Grumbach N., 2002), qui produisent les ovules et les hormones sexuelles féminines, l'œstrogène et la progestérone (Pellestor F., 2012). L'ovaire constitue de (Grace M. *et al.*, 1998):

- Le follicule ovarien est un petit sac dans l'ovaire qui comprend un ovule. Au début de chaque cycle menstruel, plusieurs ovules commencent à mûrir. Un ovule arrive à maturité. Un ovule arrive à maturité et est ensuite libéré par le follicule ovarien dominant. A la naissance, chaque femme a environ 600000 follicules ovariens dans chaque ovaire. Durant la vie d'une femme, seuls 400 ovules environ arrivent à maturité. Les autres se dissolvent et sont réabsorbés par chaque ovaire.
- Le corps jaune composé après l'ovulation, à partir le follicule ovarien dominant celui-ci produit de petites quantités d'œstrogène et des quantités importantes de progestérone.

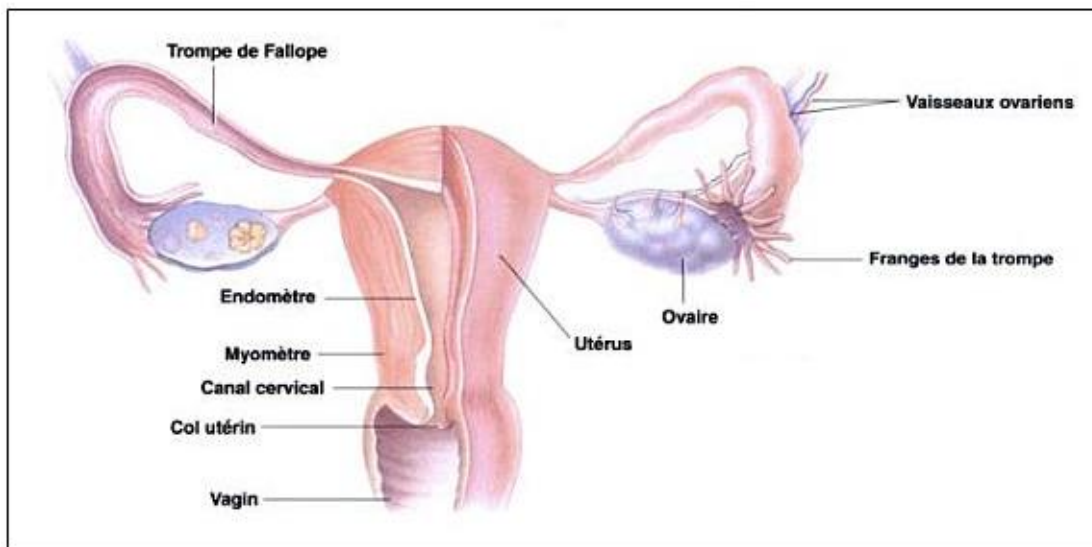


Fig2: Appareil génital femelle (Sherwood L., 2006).

2.2. Les trompes de Fallope

De nombre de 2, lié au l'utérus, délimité par le pavillon qui coiffant l'ovaire où il capte l'ovule, c'est l'endroit de la fécondation d'ovule par le spermatozoïde, il assure leur passage jusqu'à l'implantation (Naudin C., Grumbach N., 2002; Poirier J. *et al.*, 1993).

2.3. L'utérus

L'utérus est un organe médian, reçoit l'ovule après leur passage dans les trompes, où maintient le développement de l'embryon dans l'endomètre (Pellestor F., 2012), qui a leur tour modifier sous l'action des hormones ovariennes. En l'absence de fécondation, la couche

superficielle de l'endomètre se décolle et est éliminée, sous forme de menstruation (**Naudin C., Grumbach N., 2002**).

L'utérus constitué de (**Grace M. et al., 1998**):

- L'endomètre est une membrane muqueuse tapissant la cavité utérine.
- Le col utérin est une portion étroite inférieure de l'utérus (orifice de l'utérus).

II. La régulation hormonale de cycle menstruel de la femme

1. Les hormones de l'hypophyse

1.1. Hormone folliculostimulante (FSH)

La FSH est une hormone folliculostimulante; induit la croissance du follicule et des cellules de la granulosa. Conjointement à la LH elle stimule la production d'œstrogène à la phase folliculaire. Et aussi la stimulation de la croissance des plus gros follicules secondaire et tertiaires, et la stimulation de la synthèse des œstrogènes conjointement avec la LH (**Rabe T., 1998**).

1.2. Hormone lutéostimulante (LH)

La LH est une hormone lutéostimulante; stimule en conjonction avec la FSH à la maturation folliculaire et œstrogénosynthèse, déclenche l'ovulation et active la formation d'œstrogène et de progestérone durant la phase lutéale (**Rabe T., 1998**).

2. Les hormones ovariennes

2.1. L'œstrogènes

Les œstrogènes sont des substances provoquant l'œstrus, elles se forment surtout dans les follicules ovariens. Mais accessoirement aussi dans le cortex surrénal et le testicule (**Rabe T., 1998**). Les œstrogènes sont produits par les ovaires, le placenta et en petite partie, par les surrénales. Ces hormones, indispensables à la fonction de reproduction, interviennent dans l'ovogénèse et la maturation du follicule, le développement des caractères sexuels secondaires de la femme, les poussées de croissance pubertaires ainsi que la croissance et l'activité des organes reproducteurs (**Brooker C., 2001**).

Ce sont le 17β estradiol et l'estrone, tous deux en permanence inter convertible. L'estradiol, dix fois plus actif que l'estrone, peut être considéré comme l'estrogène principale de l'ovaire, bien que l'estrone soit aussi produit par l'ovaire, la principale source d'estrone est extra ovarienne par conversion de l'androsténone dans les tissu périphérique.

Dans la plasma, les estrogènes sont liés à une protéine porteuse: la SBG (sex binding globulin) avec une affinité toutefois moindre que celle de la testostérone, ou à l'albumine. Seule une petite fraction d'œstradiol circule sous forme libre (donc active) (2à3%) dans la plasma. L'estrogène sont éliminés dans les urines sous forme de dérivés sulfatés et glucuronidés (**Ader J. et al., 2010**).

2.2. Les progestatifs

Il s'agit de la prégnénolone, la progestérone est de la 17-hydroxyprogestérone (17-OHP). C'est la progestérone qui est le principale progestatif (la 17-OHP a une faible activité biologique). Elle est élaborée par les cellules lutéales pendant la deuxième partie de cycle. La progestérone circulante peut se lier à la CBG mais du fait de la concentration élevée de cortisol, elle circule plutôt en association étroite avec l'albumine (**Ader J. et al., 2010**).

Est une hormone stéroïdiennes à 21 atomes de carbone, formées dans le corps jaune et dans le placenta et suscitant une transformation de l'endomètre qui permet le maintien d'une grossesse à son début (**Rabe T., 1998**).

La progestérone est une autre hormone stéroïdienne sécrétée par l'ovaire et la placenta. C'est l'hormone de la gestation, importante dans la préparation et le maintien de la grossesse. La progestérone favorise la croissance de l'endomètre et des seins, entraîne des modifications du mucus cervical et inhibe l'activité musculaire de l'utérus (**Brooker C., 2001**).

3. L'ovogénèse

L'ovogénèse est l'ensemble des processus de multiplication et différenciation cellulaires des cellules de la lignée germinale femelle. A partir des cellules initiales ou gonocytes, elle aboutit à la production des ovocytes II, cellules porteuses de la moitié du capital génétique de la mère et capable de fusionner avec un seul spermatozoïde, pour donner naissance à la première cellule œuf d'un nouvel individu (**Educagri, 2007**).

3.1. Phase folliculaire

Durant chaque phase folliculaire, la croissance de plusieurs follicules est stimulée par la FSH, mais un seul atteint la pleine maturité, c'est-à-dire l'état de follicule tertiaire ou follicule de Graaf, et l'ovulation. Ce follicule consiste en une vésicule à paroi mince à la surface de l'ovaire. L'utérus est tapissé d'un épithélium prismatique simple appelé endomètre, et durant la phase folliculaire l'œstradiol induit la croissance de l'endomètre. Cette phase est dès lors appelé phase proliférative de l'endomètre (**Johnson G.B. et al., 2011**).

a. Recrutement (ou initiation)

C'est le procédé de sélection qui détermine que quelques follicules primordiaux (400 à 500) parmi les quelques milliers existant au moment de la puberté (400000), vont croître au commencement de chaque cycle. En d'autres termes, plusieurs follicules primordiaux qui font partie du pool des follicules quiescents débutent leur développement. La transformation du follicule primordial en follicule secondaire (possédant plusieurs couches de cellules de la granulosa) s'effectue dans un délai de plusieurs mois (**Ader J. *et al.*, 2010**).

b. Sélection

Par la suite, un des follicules en voie d'accroissement finit par avoir un développement prédominant; il augmente de volume en absorbant du liquide alors que tous ceux qui ont été recrutés au cours du même cycle dégénèrent (subissent l'atréxie). L'ovocyte, entouré par une petite masse de cellules folliculaires connue sous le nom de cumulus prolifère, fait progressivement saillie dans l'antra en expansion tout en restant en connexion avec la couche de cellules folliculeuses qui entourent la cavité antrale et qui reposent sur la membrane basale du follicule. Cette couche constitue la granulosa et le follicule volumineux, gonflé, a reçu différents noms; il est question de follicule mur ou vésiculeux ou de De Graaf (**figure 3**). A ce stade la méiose de l'ovocyte n'a toujours pas repris (**Larsen W., 2003**).

c. Dominance

Le follicule pré ovulatoire est appelé dominant. Le concept de dominance repose sur le fait qu'en présence d'un follicule pré ovulatoire, les autres follicules sélectionnables n'arrivent pas à se développer. Une trentaine d'heures seulement avant son expulsion, l'ovocyte termine sa maturation qui se trouvait bloquée depuis la fin de la vie fœtale. Cette ultime division conduit à l'émission d'un premier globule polaire qui est expulsé et à un ovocyte de second ordre (cellule diploïde), le gamète femelle, qui sera ensuite éventuellement fécondé (**Ader J. *et al.*, 2010**).

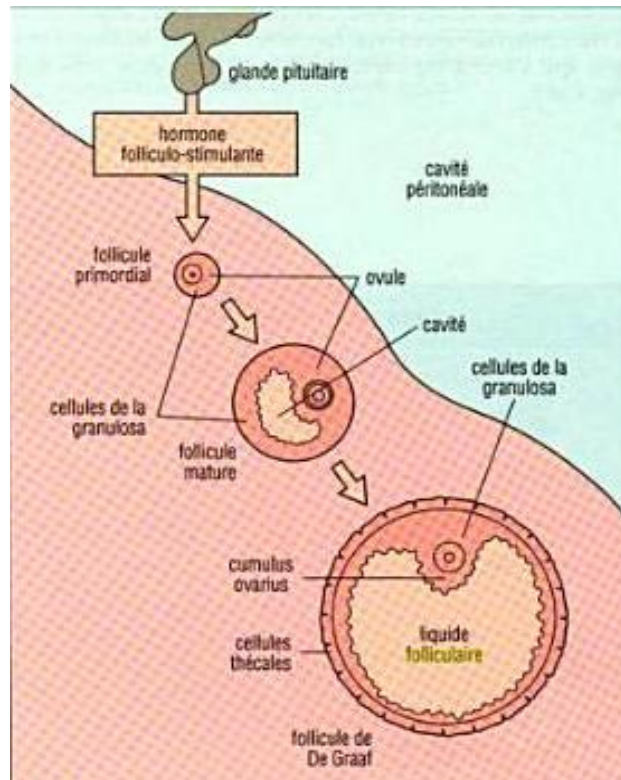


Fig3: Développement folliculaire (Epstein O. *et al.*, 2000)

3.2. Ovulation

A mi-parcours du cycle (généralement à 14j du cycle), se produit l'ovulation qui se manifeste par la turgescence du follicule, la rupture de la paroi folliculaire et l'expulsion de l'ovocyte hors de la masse folliculaire. La rupture de follicule est due à l'apparition d'une activité protéolytique au niveau de la membrane basale. L'ovocyte est capté par le pavillon puis orienté vers la trompe dans laquelle se produira une éventuelle fécondation. Ensuite, les éléments restant du follicule sont profondément remaniés (Ader J. *et al.*, 2010).

3.3. Phase lutéale

La phase lutéale, qui débute après l'ovulation, correspond à la phase sécrétoire du cycle ovarien et dure environ 14 jours. L'endomètre préparé par les œstrogènes est maintenant influencé par la progestérone, qui induit un accroissement des glandes, une sécrétion de glycogène qui nourrira l'embryon pendant l'implantation. Les artères spiralées de l'endomètre augmentent de taille et deviennent plus sinueuses. L'épaisseur de l'endomètre augmente jusqu'à 5mm. Le mucus cervical devient épais et bloque à nouveau le col pour permettre le développement de l'embryon si l'implantation a lieu. En l'absence de fécondation, la diminution de la production des hormones par le corps jaune entraîne un spasme des artères spiralées lié à la sécrétion endométriale de prostaglandine (normalement inhibée par la

progestérone et les œstrogènes), conduisant à la dégénérescence de l'endomètre privé de nutriments puis à une autodigestion par les lysosomes. Cela conduit en 24 heures à l'apparition de la menstruation. les artères spiralées se dilatent et saignent dans la couche fonctionnelle nécrotique, qui se détache. La sécrétion de prostaglandines par l'endomètre joue aussi un rôle dans cette partie du cycle (**Brooker C., 2001**).

4. La régulation de cycle ovarien

La durée moyenne du cycle ovarien est de 28 jours (25 à 30 jours). La longueur du cycle est définie par la période allant du premier jour des menstruations (premier jour du cycle) jusqu'à la survenue des prochaines menstruations (**Ader J. et al., 2010**).

4.1. Control hypothalamo-hypophysaire

L'hypothalamus produit la GnRH. Celle-ci stimule l'adénohypophyse à produire de la FSH et de la LH. Durant la phase folliculaire, la FSH et la LH stimulent l'activité du follicule, qui produit essentiellement des œstrogènes, durant la phase lutéale. La LH stimule la production d'hormones par le corps jaune. De la progestérone essentiellement. Les œstrogènes et la progestérone assurent le maintien des organes sexuels et des caractères sexuels secondaires, ils exercent également un contrôle par rétro-inhibition sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse (**Sherwood L., 2006**).

4.2. Mécanisme de control de cycle menstruel

Le cycle ovarien et les étapes de l'ovogénèse sont sous la dépendance de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH). Ces deux hormones sont libérées de façon cyclique par l'antéhypophyse sous l'influence de la gonadolibérine hypothalamique. Bien que la FSH et la LH soient identiques dans les deux sexes, leur rôle dans la fonction de reproduction est plus complexe chez la femme que chez l'homme. Les taux de FSH et LH varient au cours du cycle ovarien et ils contrôlent la libération de deux hormones stéroïdiennes ovariennes, les œstrogènes et la progestérone (**figure 4**). Au cours de la puberté, la sécrétion de gonadolibérine induit une libération cyclique de FSH et LH, dont l'action sur les ovaires permet l'acquisition progressive d'une sécrétion hormonale de type adulte (**Brooker C., 2001**).

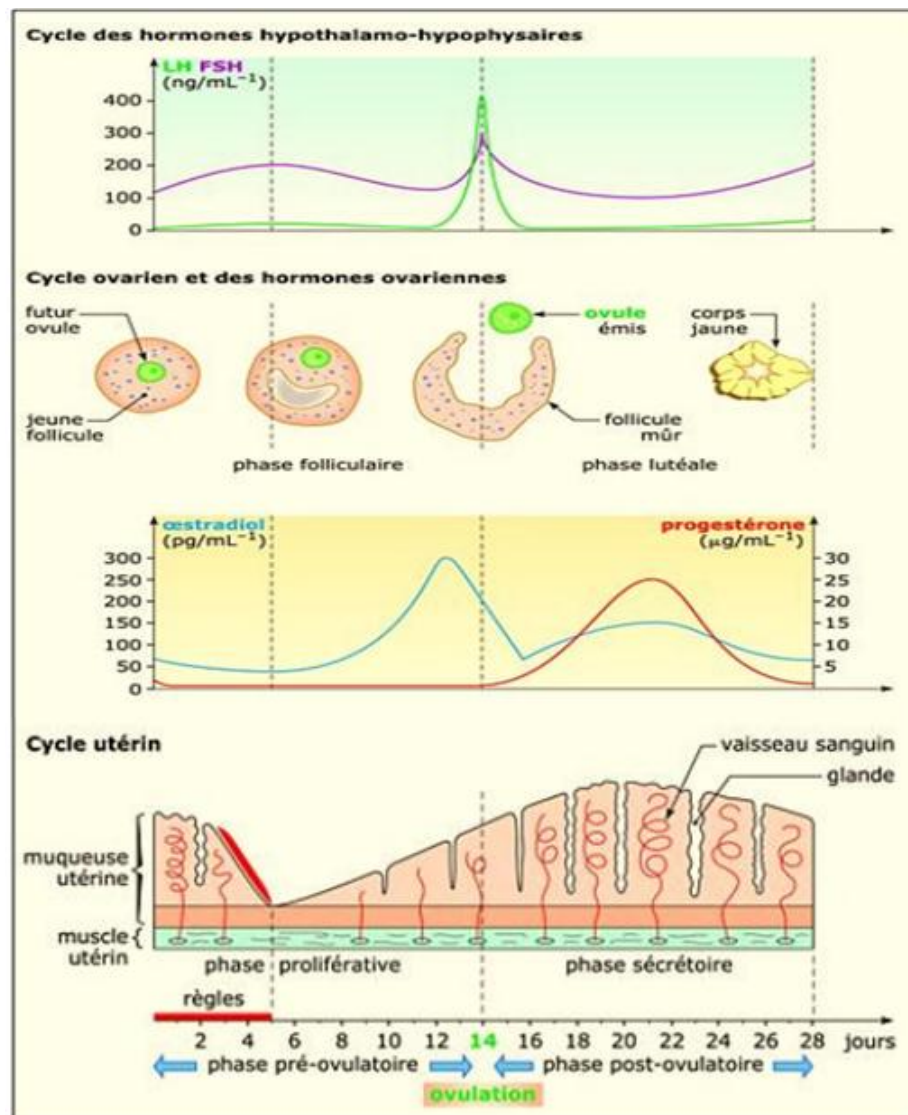


Fig4: La régulation hormonale des cycles de la femme (De Champlain M., 2011).

Habituellement, les menstruations surviennent, mais les cycles restent le plus souvent anovulatoires (sans ovulation) pendant environ deux ans, jusqu'à ce que les cycles hormonaux se stabilisent.

Chez la femme adulte, la libération de FSH et LH stimule le développement du follicule et la maturation de l'ovocyte. A ce stade la petite quantité d'œstrogène produite par le follicule inhibe la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH par un rétrocontrôle négatif. De plus, les cellules granuleuses sécrètent de l'inhibine qui limite la libération de FSH (Brooker C., 2001).

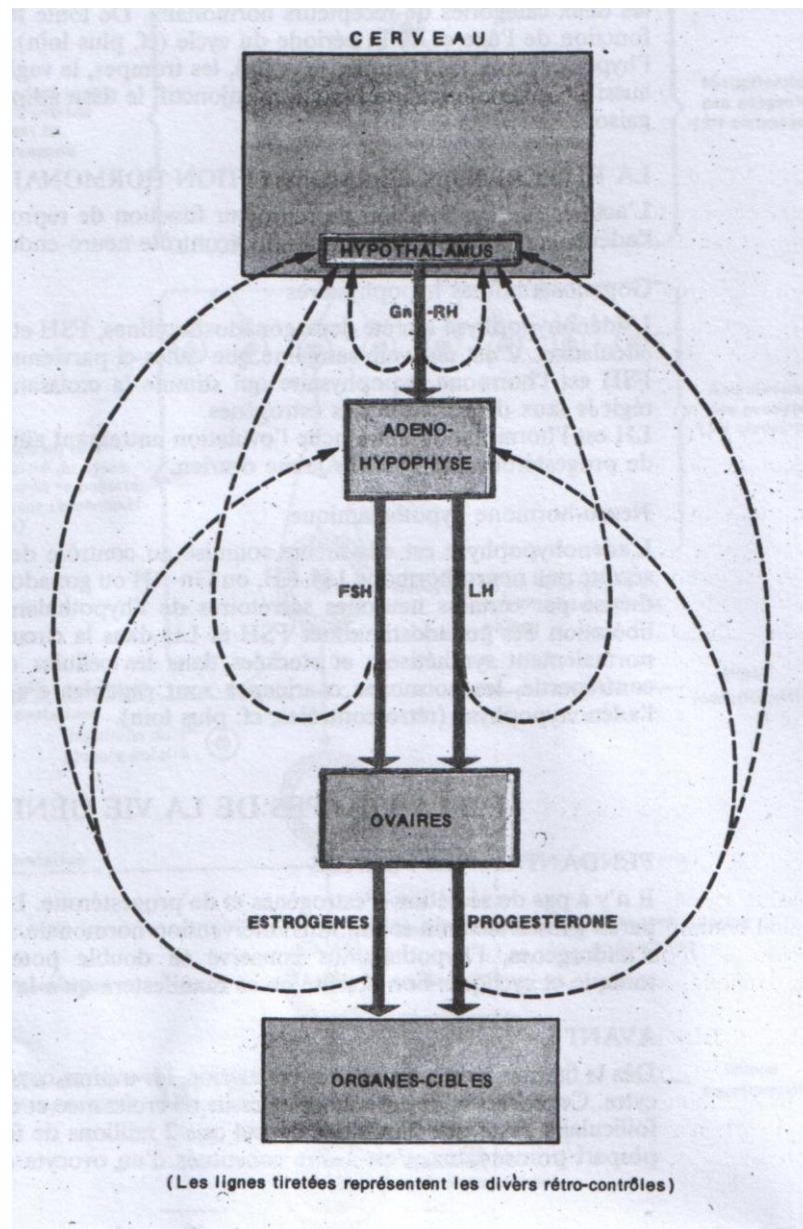


Fig5: L'axe hormonal hypothalamo-hypophysaire-ovarien (Poirier J. *et al.*, 1993).

Les œstrogènes renforcent les effets locaux de FSH et de LH sur le follicule qui continue son développement et les taux d'œstrogènes s'élèvent. Quand le taux d'œstrogène plasmatique atteignent un point critique, ils n'exercent plus d'inhibition sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et par un rétrocontrôle positif augmentent la sécrétion de FSH et de LH. Au milieu du cycle, il se produit donc une brusque élévation de la quantité de LH qui stimule l'ovulation et la formation du corps jaune. La libération de FSH, à ce stade, est entraînée par la croissance du follicule, l'ovulation et le développement du corps jaune que la LH contribue à maintenir (Brooker C., 2001).

III. Action des hormones sur autres phénomènes reproductible

1. La fécondation

1.1. Définition

La fécondation résulte de la pénétration du spermatozoïde dans l'ovule mur et de la fusion des éléments cytoplasmiques et nucléaires des deux gamètes. Ainsi est constituée la première cellule de l'œuf à nombre diploïde de chromosomes. La fécondation peut se produire en dehors de trompe. Les spermatozoïdes franchissant alors l'ostium abdominale et pénètrent l'ovule en <divagation> péritonéale (grossesse abdominale) ou parfois intra folliculaire (grossesse ovarienne) (**Hervet E., Barrat J., 1968**).

1.2. Mécanisme de la fécondation

a. Pénétration des spermatozoïdes

Les spermatozoïde parvenue dans la col peuvent survivre dans les cryptes épithéliale de celui-ci pendant des heures, mais ne seront capables pénétrer dans l'utérus que si l'état du mucus cervical l'autorise. tel est le cas au milieu du cycle, lorsque les taux d'œstrogènes sont élevé et que la sécrétion de progestérone est encore faible. Les œstrogènes perméabilisent le col et rendent sa sécrétion fluide et filante. La progestérone, au contraire, le contracte et y induit la production d'un mucus épais et collant, par ailleurs hostile aux spermatozoïdes (**Blanc B. et al., 2000**).

Lorsque l'ovulation est proche et que la concentration d'œstrogène dans le sang augmente et atteint son maximum, la glaire cervicale augmente de quantité et change pour devenir une substance claire, glissante et élastique. Cette glaire nourrit les spermatozoïdes et les aide à progresser dans l'utérus. Cela dure entre deux et quatre jours pour la plupart des femmes. Après l'ovulation, la progestérone inhibe la production de glaire cervicale. La glaire diminue généralement en quantité et devient à nouveau trouble, épaisse et collante permettant moins la pénétration des spermatozoïdes (**Grace M. et al., 1998**).

Le déplacement des spermatozoïdes au travers de l'utérus et jusqu'au site tubaire de la fécondation se déroule en 2 à 7 heures. Ce mouvement résulte d'une combinaison de battements ciliaires au niveau des cellules de la surface endométriale et de la nage propulsive des spermatozoïdes eux-mêmes. Parmi les quelque trois millions de spermatozoïde contenus dans un éjaculat, quelque certaines seulement parviendront dans l'oviducte. Ils y attendront éventuellement que l'ovulation ait eu lieu pour développer alors de vigoureux mouvement qui témoignent de leur capacité fécondante. Le signal qui attire les spermatozoïdes vers l'ovule est inconnu. Les gamètes male peuvent survivre pendant 24 à 48 heures dans le tractus génital

féminin. Les spermatozoïdes fraîchement éjaculés sont incapables de féconder un ovocyte (Heffner L.J., 2003).

b. La réaction acrosomiale

Cette étape débute par un contact du gamète capacité avec la zona et sa liaison, à ce niveau, à une glycoprotéine spécifique dite ZP3. Celle-ci induit alors un influx supplémentaire de calcium ainsi qu'une production accrue de AMPc dans le spermatozoïde. L'acrosome gonfle et sa membrane plasmique du spermatozoïde en des points ou l'intérieure de l'acrosome se trouvera bientôt exposé. Le contenu de ce dernier diffusera à proximité de la tête spermatique. L'exposition de la membrane interne de l'acrosome mettra en jeu une seconde protéine liée à la zone pellucide ou ZP2 qui maintiendra le spermatozoïde en contact avec l'ovocyte (Hervet E., Barrat J., 1968).

2. La nidation

2.1. Définition

La nidation est un phénomène actif par lequel l'œuf, pauvre de réserve, va tenter, s'implantant dans la muqueuse utérine, d'assurer les besoins nécessaires à son développement. L'implantation comporte des processus complexes qui aboutissent progressivement à la perte de l'indépendance anatomique et de l'autonomie métabolique de l'œuf à son association intime avec l'organisme maternel; cette association constitue la placentation (Hervet E., Barrat J., 1968; Poirier J. *et al.*, 1993).

2.2. Description de phénomène

La nidation se produit, estime-t-on, aux environs du 6-7 jour après l'ovulation, c'est-à-dire le 20-21 jour d'un cycle de vingt-huit jours. Elle est de type interstitiel, le blastocyste pénétrant à l'intérieur de l'endomètre par effraction.

On peut distinguer trois phases (Hervet E., Barrat J., 1968):

- a) L'orientation et la fixation de l'œuf.
- b) L'implantation proprement dite
 - Développement de l'œuf.
 - L'endomètre lors de l'implantation
 - Post-implantation et placentation

c) La placentation avec la description des tous les premiers stades.

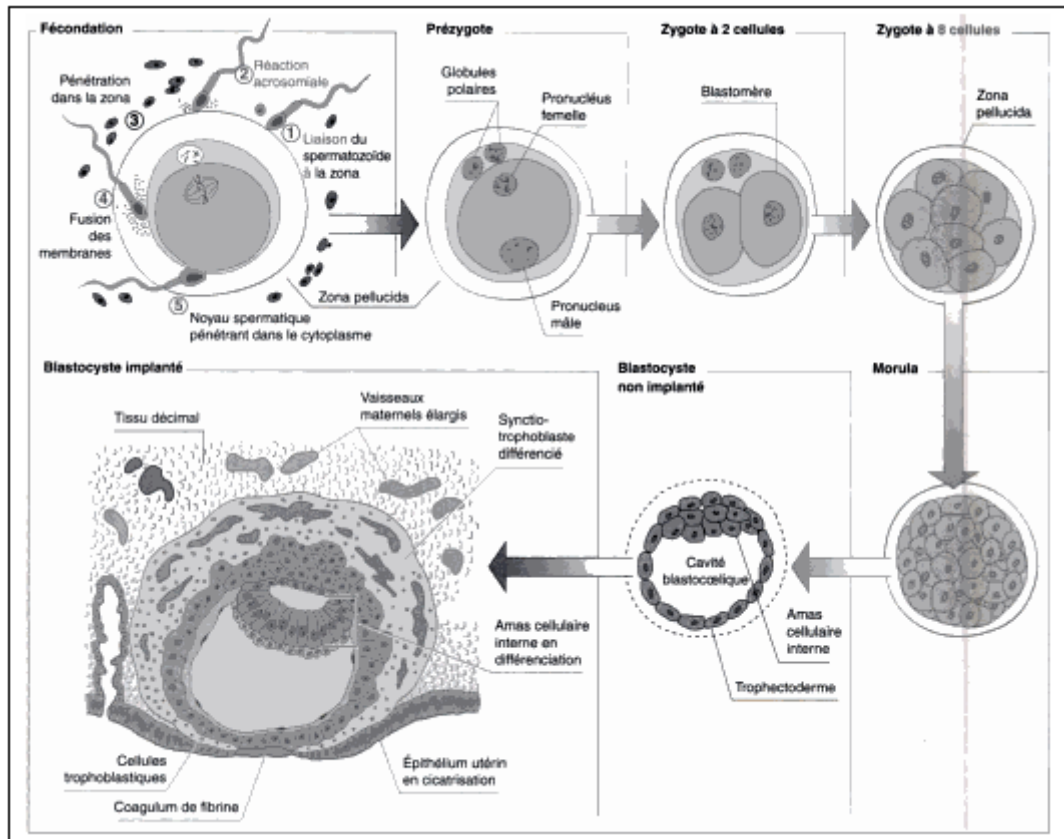


Fig6: La fécondation, l'embryogenèse précoce et l'implantation (Blanc B. *et al.*, 2000).

Chapitre II

La contraception hormonale

I. Historique

En 1912, l'infirmière américaine Margaret Sanger assista, déconcertée, au décès d'une mère de trois enfants suite à une tentative d'avortement. Elle décida d'agir et fonda le premier centre de planning familial à New York. Cependant, les méthodes de contraception de l'époque étaient loin d'être satisfaisantes (**Anonyme, 2010**).



Fig7: L'infirmière américaine Margaret Sanger (**Anonyme, 2010**).

La «naissance» de la pilule a lieu au début de 1951 lors d'un dîner au cours duquel l'hôtesse, Margaret Sanger, rencontra le chercheur Gregory Pincus pour la première fois. Parmi les invités les plus importants se trouvait également Katharine Mc-Cormick, veuve immensément riche qui s'engageait, comme Margaret Sanger, en faveur du contrôle des naissances et de l'autodétermination des femmes. Madame Sanger demanda à l'endocrinologue le Docteur Pincus de développer un moyen de contraception pour les femmes, qui serait «à avaler comme de l'aspirine». Généreusement, Katharine McCormick mit les moyens financiers nécessaires à disposition et investit au cours de l'année la somme de 2 millions de dollars dans son projet favori, la «pilule». En 1960, la première pilule au monde, Enovid, fut commercialisée aux États-Unis, suivie en 1961 d'Anovlar, la première pilule contraceptive européenne (**Anonyme, 2010**).

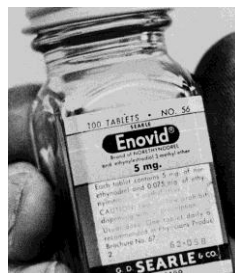


Fig8: La première pilule contraceptive européenne Enovid (**Anonyme, 2011**)

À ses débuts, la «pilule» était très controversée en Europe. Elle fut surtout utilisée pour résoudre des problèmes menstruels et ne fut accordée qu'aux femmes mariées avec l'accord de leurs époux. Il fallut plusieurs années dans les pays occidentaux pour que les femmes puissent acheter librement «la» pilule en disposant d'une ordonnance médicale (Anonyme, 2010).

II. Définition

La contraception est l'action qui s'oppose à la conception, c'est-à-dire à la formation de l'œuf. Cette action peut être réalisée par différentes méthodes. Les unes agissent en empêchant la fécondation, les autres interviennent en s'opposant à la production ou à la maturation des gamètes. Cette définition élimine les méthodes abusivement appelées contraceptives, qui agiraient après la formation de l'œuf et qui sont plus exactement des méthodes abortives. La contraception a un effet tantôt temporaire et réversible, tantôt définitif et irréversible. La ligature des trompes et la ligature des canaux déférents prennent ainsi place parmi les procédés anticonceptionnels. D'autant plus que le schéma qui oppose stérilisation temporaire et stérilisation définitive appelle quelques nuances. De plus les progrès réalisés dans la conservation du sperme permettront-ils d'atténuer le caractère définitif de la stérilisation masculine après ligature des canaux déférents (Hervet E., Barrat J., 1968).

Cette contraception utilise les hormones stéroïdes de synthèse. Les voies d'administration sont diverses: orale, injectable, implants sous-cutanés, intra-vaginale... (INSP, 1999).

III. Classification et types

1. Contraception orale

Depuis 1956, et dans le souci d'une innocuité absolue, les nombreuses recherches ont abouti d'une part à la fabrication des pilules très faiblement dosés en œstrogène auquel sont associés des progestatifs dits de "troisième génération", d'autre part à des pilules progestatives pures qui trouvent leurs indications chez les femmes présentant une contre-indication aux œstrogènes (INSP, 1999). C'est un moyen de contraception qui utilise des hormones très proches de celles produites par les ovaires (œstrogènes et progestérone) (Abbara A., 2000). Selon les statistiques, environ 50 millions des femmes dans le monde prennent une contraception orale (Lansac J., Lecomte P., 1981).

Il existe deux classes de contraception hormonale selon la composition:

1.1. Contraception orale œstroprogestative

La contraception orale dite œstroprogestative, associe œstrogène et progestatif. L'œstrogène est dans tous les cas l'Ethinyl-œstradiol (EE) (Serfaty D., 1998). Le progestatif est dans la majorité des cas un dérivé de la 19 nortestostérone ou plus rarement un dérivé de la 17 hydroxyprogestérone.

Actuellement, des progestatifs dits de « 3ème génération » (Desogestrel, Gestodène et norgestimate) sont utilisés en raison de leur meilleure tolérance métabolique et vasculaire (INSP, 1999).

1.1.1. Les propriétés fondamentales

L'efficacité: L'efficacité pratique qui est l'efficacité réelle ou clinique. C'est une méthode telle qu'elle est employée par une population donnée. Cette efficacité pratique inclut les résultats d'une application parfaite d'une méthode contraceptive, mais aussi une utilisation plus ou moins adéquate (omission, erreur de technique ...).

L'efficacité pratique ou réelle dépend de 2 facteurs:

- D'une part de la performance de la méthode et de la « compliance » de l'utilisatrice, c'est-à-dire sa capacité à bien utiliser la méthode, régulièrement et avec continuité;
- D'autre part du prescripteur en particulier lorsque la participation de la contraceptante est presque nulle (stérilet) (INSP, 1999).

L'innocuité: Est évaluée d'après la fréquence des effets secondaires indésirables, dangereux pour la santé de l'utilisatrice.

L'acceptabilité: Une méthode sera acceptée par un grand nombre de couples si elle est efficace, si elle présente peu d'effets secondaires indésirables, si elle est facile à appliquer; elle dépend donc des autres critères de la méthode (INSP, 1999).

La réversibilité: La réversibilité d'une méthode anticonceptionnelle est le retour à une fertilité normale après l'arrêt de la contraception. La réversibilité n'implique pas que le couple ait une grossesse le premier cycle qui suit l'arrêt de la contraception. En effet environ 20% des couples ont une grossesse le premier cycle de rapports sans protection contraceptive et 80% des couples ont un retour à la fécondité entre 3 et 6 mois après l'arrêt de la méthode contraceptive. Les risques de la pilule œstroprogestative sont essentiellement représentés par les effets secondaires cardio-vasculaires et métaboliques, le plus souvent évitables à condition de respecter les contre-indications. Les œstroprogestatifs corrigent certains troubles menstruels

(dysménorrhée, syndrome prémenstruel, règles trop abondantes). Par ailleurs, ce type de pilule protégerait contre les cancers de l'endomètre et de l'ovaire (**Hervet E., Barrat J., 1968**).

1.1.2. Types des pilules œstroprogestatives

1.1.2.1. Pilule combinée

La pilule œstroprogestative combinée est actuellement la méthode contraceptive la plus utilisée dans le monde. C'est également la plus efficace, son taux d'échec ne dépassant pas 0, 2% AF. Son mécanisme d'action est triple: blocage de l'ovulation, modification de la glaire cervicale et modification de l'endomètre, en fonction de leur dosage en éthinyloestradiol (**INSP, 1999**).

1) Les classes des pilules combinée

Ces pilules sont classées en 3 groupes:

- a.** Les pilules œstroprogestatives normo-dosées, qui contiennent 50 microgrammes d'éthinyloestradiol par comprimé;
- b.** Les pilules œstroprogestatives mini-dosées qui contiennent 30 ou 35 microgrammes d'éthinyloestradiol par comprimé.
- c.** Les pilules œstroprogestatives minimini: depuis quelques années, en utilisant de nouveaux progestatifs (de troisième génération), il est devenu possible d'utiliser des pilules œstroprogestatives minidosées qui contenant (**Abbara A., 2000; Serfaty D., 1998**):
 - Soit 20 microgrammes d'éthinyloestradiol par comprimé (plaquette de 21 comprimés, donc avec un arrêt d'une semaine entre deux plaquettes) ; les progestatifs utilisés dans ces pilules sont :
 - Soit désogestrel 0.15 mg
 - Soit gestodène 0.075 mg
 - Soit drospirénone 3 mg

Indice de pearl (nombre de grossesses sur 100 années-femmes): 0,07 pour cent années-femmes

- Soit 15 microgrammes d'éthinyloestradiol et un progestatif de troisième génération: gestodène 0.06 mg par comprimé (plaquette de 28 comprimés donc une prise

continue sans arrêt entre deux plaquettes; en sachant que les 4 dernières pilules de la plaquette ne contiennent pas de principes actifs). Indice de Pearl: 0.24 (**Abbara A., 2000**).

- Contraceptif œstroprogestatif composé de comprimés contenant chacune 0,15 mg du lévonorgestrel et 30 microgramme d'éthinylœstradiol. Le cycle contraceptif est long de 91 jours durant lequel la femme utilise cette pilule œstroprogestative quotidiennement: 84 comprimés actifs suivis de sept placebos. C'est au cours de la phase placebo que les femmes ont leurs règles.

Le contraceptif œstroprogestatif comportant un estrogène semi-naturel:

En 2010, la première pilule œstroprogestative composée d'une estrogène semi-naturel, il s'agit de valérate d'œstradiol associé à un progestatif de troisième génération (diénogest), avec un schéma de prise des 28 jours (**Abbara A., 2000**).

Les pilules minidosées sont (**INSP, 1999**):

- Monophasiques (EE et progestatifs à la même dose dans chaque comprimé);
- Biphases (la dose d'EE et de progestatifs varie selon 2 paliers);
- Ou triphasiques (la dose d'EE et de progestatifs varie selon 3 paliers essayant de reproduire le cycle physiologique.

1.1.2.2. Pilule séquentielle

Cette pilule, à dominante œstrogénique, agit par inhibition de l'ovulation par l'œstrogène. L'œstrogène est administré seul pendant 7 à 15 jours, puis associé à un progestatif pendant le reste de la plaquette. reproduisant la séquence physiologique du cycle menstruel. Ici l'effet contraceptif ne repose que sur l'action antigonadotrope des stéroïdes de synthèse tandis que la glaire prend, en milieu de plaquette, l'aspect d'une glaire pré ovulatoire normale et que l'endomètre est parfaitement trophique et apte à la nidation. Ce schéma, parce qu'il est proche de la physiologie, est généralement bien toléré par l'utérus et n'entraîne que très rarement des métrorragies. En revanche, l'absence d'effet antiglaire et antinidatoire ne permet pas de réduire le dosage d'éthinyl-œstradiol en dessous de 50 µg et surtout, des cas d'hyperplasie de l'endomètre ont été rapportés après utilisation prolongée d'œstroprogestatifs séquentiels forment dosés. Le *Norquentiel* ayant été retiré du marché en 1996, il ne persiste actuellement que deux œstroprogestatifs séquentiels: *Geranon* et *Physiostat* (dosés à 50 µg d'EE) (**Serfaty D., 1998**).

Son efficacité est légèrement inférieure à celle de la pilule combinée. Son indication doit rester limitée et de courte durée, en post-abortum essentiellement. Cette pilule en usage prolongé est accusée de provoquer une hyperplasie voire une cancérisation de l'endomètre vu sa forte teneur en œstrogène (INSP, 1999).

A. Actions pharmaco-biologiques

L'étude des effets des œstrogènes et des progestagènes sera faite successivement. Elle doit permettre de mieux comprendre les raisons pour lesquelles sont seuls pratiquement utilisés les préparations œstroprogestatives (Hervet E., Barrat J., 1968).

A.1. Action des œstrogènes

Des doses de 50 à 100 µg données à partir du 5^{ème} jour du cycle suffisent pour empêcher l'ovulation de façon constante. L'effet est identique qu'il s'agisse du l'estranol ou de l'éthinyl œstradiol. Les œstrogènes exercent différentes actions au niveau (Hervet E., Barrat J., 1968):

- L'ovaire, si la dose est suffisante, pour empêcher le développement du follicule et ultérieurement la sécrétion œstrogénique de l'ovaire.
- L'endomètre est celle d'une stimulation exagérée avec possibilité d'hyperplasie de la muqueuse. Celle-ci rend difficile la régulation des hémorragies de privation et peut être à l'origine de métrorragies traînantes.
- Le col est caractérisée par une hypersécrétion des glandes cervicales qui persiste pendant toute la durée d'administration des œstrogènes.
- Le vagin se traduit par un épaissement de la paroi vaginale et une desquamation importante. L'étude des frottis vaginaux témoigne d'une augmentation des index éosinophilique et pycnotique. Ces modifications peuvent favoriser les infestation à candida et à trichomonas.

Le produit est souvent mal toléré. Et toutes ces raisons expliquent la nécessité de l'utiliser en association simultanée ou successive avec les progestagènes.

A.2. Action des progestagènes

Données également à partir du 5^{ème} jour du cycle, les progestagènes ont un effet antiovulatoire. Mais cet effet, pour être constant, nécessite l'emploi des doses élevées d'un produit onéreux, doses qui peuvent faire apparaître dans des proportions variables. Aussi, ont un action virilisante. Cette action est surtout marquée avec certains dérivés de la nortesto-

stérone. Dans l'ensemble les dérivés de la 17 hydroxyprogestérone n'ont pratiquement pas d'effet virilisant. En tous cas, les doses habituellement utilisées pour obtenir l'effet contraceptif ne peuvent avoir, en règle, d'effet virilisant sur le fœtus femelle des femmes qui, par erreur auraient été traitées au début d'une grossesse (**Hervet E., Barrat J., 1968**).

Les progestagènes exercent différents effets sur le tractus génital (**Hervet E., Barrat J., 1968**):

- Les ovaires sont réduits au tiers de leur volume normal. L'absence de follicule mûr et de corps jaune est la règle quel que soit le produit utilisé.
- L'endomètre, après une courte réponse du type sécrétoire s'atrophie progressivement et peut même disparaître totalement si le traitement se poursuit assez longtemps. En revanche, le stroma présente un aspect pseudo-décidual semblable à la décidualisation d'une grossesse débutante. Cliniquement l'utérus augmente de volume et se ramollit. Le col devient gros, congestif, violacé. Tous ces produits utilisés à dose efficace chez les femmes normales, entraînent une aménorrhée pendant toute la durée de leur administration.
- Les sécrétions du col subissent d'importantes modifications. Le mucus est généralement peu abondant et visqueux.
- Aussi sur le vagin l'administration continue d'un progestatif aboutit à une atrophie vaginale source de dyspareunie.

A.3.Action des œstro-progestatifs

L'intérêt de l'association œstroprogestative est d'obtenir les mêmes effets contraceptifs avec des doses réduites de chacun des deux stéroïdes. Le blocage de l'ovulation peut être assuré par un traitement œstroprogestatif simultané ou successif. Dans tous les cas, la dose de progestatifs nécessaire est beaucoup moindre quand on l'associe à un œstrogène. Et d'autre part l'œstrogène qui entre dans la composition de la pilule maintient l'appareil génital dans un état trophique voisin de l'état normal et s'oppose ainsi au saignement intercurrent et aux hypo ou aux aménorrhées. Il est en effet habituel, par ce procédé d'obtenir en fin de cycle une muqueuse utérine très proche de la normale, alors que les progestatifs seuls ou les associations œstroprogestatives en traitement continu, entraînent habituellement une atrophie progressive de la muqueuse utérine et se compliquent parfois d'aménorrhée. Les œstroprogestatifs de synthèse, dans certaines conditions d'application qui seront précisées plus loin, interrompent le cycle ovarien. Ils s'opposent à la croissance du follicule, empêchent l'ovulation et la formation de corps jaune. Ils déterminent certaines modifications de

l'endomètre et du vagin et entraînent un abaissement du taux d'élimination urinaire des œstrogènes et une chute du prégnandiol. Le contrôle histo-cytologiques et les dosages hormonaux permettent ainsi d'affirmer la réalité du blocage fonctionnel de l'ovaire. «L'inhibition de l'ovulation semble bien être le phénomène principal de l'action stérilisante de ces préparations, sans exclure pour autant bien entendu l'intervention secondaire possible d'autres mécanismes.» (**Hervet E., Barrat J., 1968**).

- Le mécanisme d'inhibition ovarienne (**Hervet E., Barrat J., 1968**):

a) On fait en premier lieu, intervenir, une action centrale du médicament consistant en un blocage au niveau de l'hypophyse ou de la zone hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion des gonadotrophines.

C'est en effet une notion fondamentale bien établie que les œstrogènes bloquent la sécrétion de L.H. et de F.S.H. Et l'on sait aussi que les gestagènes inhibent la sécrétion de L.H.

Or, la composition chimique des stéroïdes utilisés comme contraceptifs oraux est variable quant à les proportions œstrogènes progestatives en particulier. Leur action sur l'hypophyse peut donc varier en fonction même de ces variations de structure. L'action inhibitrice hypophysaire peut être associée, portant sur F.S.H. et sur L.H. modifiant le rapport hormonal F.S.H./L.H.

b) Et cependant, dans certains cas on a pu trouver des résultats contradictoires sur le dosage des gonadotrophines de femmes traitées par les progestatifs. En effet le dosage de F.S.H. dont le caractère spécifique est d'ailleurs discutable a pu montrer des éliminations normales.

L'hypothèse des actions périphériques agissant en modifiant la réceptivité de l'ovaire aux gonadotrophines a donc été émise. Il se produirait ainsi, au niveau de l'ovaire, une perturbation dans la synthèse des stéroïdes.

1.2. Contraception orale progestative

Il existe 2 formes de pilule progestative pure communément utilisées:

1.2.1. Microprogestative (micro-dosées)

Ou « faiblement dosée » qui contiennent une quantité très faible d'un progestatif; (**INSP, 1999**), La prise de ces pilules est continue sans arrêt entre deux plaquettes même pendant les règles (28 comprimés par plaquette) et faite à heure fixe (à 1 heure près). Toute erreur ou tout oubli d'un comprimé rend cette contraception illusoire. Le progestatif utilisé

est: lévonorgestrel micronisé (0,3 mg/comprimé). L'efficacité est donc moins bonne qu'avec les œstroprogestatifs (Pearl 1 à 1.6) et comparable au stérilet (**Lansac J., Lecomte P., 1981; Abbara A., 2000**).

Les microprogestatifs sont au nombre de quatre, **le tableau 1 (Lansac J., Lecomte P., 1981)**:

Tableau 1: Les 4 formes de microprogestatif

Dénomination commune	Nom commercial
Lynestrenol 0.5 mg	Exluton
Norgestrienone 0.35 mg	Ogyline
NE acétate 0.6 mg	Milligynon
Norgestrel 0.030 mg	Microval

- Le mode d'action

Essentiellement périphérique, la glaire devient opaque et imperméable aux spermatozoïdes (**Abbara A., 2000**). L'ovulation est le plus souvent conservée et L'endomètre est atrophique (**Lansac J., Lecomte P., 1981**), les modifications au niveau de l'endomètre pour empêcher la nidation en rendant cet endomètre incapable à recevoir l'œuf fécondé. Des modifications dans la mobilité des trompes utérines empêchant la migration de l'œuf fécondé vers la cavité utérine (**Abbara A., 2000**).

1.2.2. Macroprogestative

Ou « fortement dosée » réservée à des situations particulières et en prise discontinue (5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle) (**INSP, 1999**). Contenant du désogestrel (0.075 mg par comprimé; 28 comprimés par plaquette), elle convient le mieux aux femmes qui allaitent et à celles qui ne peuvent pas ou ne veulent pas utiliser les œstrogènes (**Abbara A., 2000**). Les norstéroïdes (Norlutén, Lutomédrodiol, Orgamétril) peuvent être utilisés après 40 ans pour bloquer l'ovulation. (**Lansac J., Lecomte P., 1981**).

- Le mode d'action

Elle bloque l'ovulation dans 58/59 des cas (**Abbara A., 2000**); inhibent complètement la sécrétion de FSH et de LH. Le taux de progestérone est nul. L'efficacité est excellente (Pearl= 0.5) (**Lansac J., Lecomte P., 1981**). Elle altère le glaire cervicale par son action progestative et la diminution des taux d'estradiol à un niveau correspondant à celui observé au début de la phase folliculaire de cycle menstruel (**Abbara A.,2000**). La muqueuse endométriale qui devient impropre à la nidation, la motilité tubaire qui est ralentie (**INSP, 1999**).

1.2.3. A paliers

Par ailleurs certains proposent une autre forme d'administration dite «à paliers»: micropilule progestative en non-stop avec adjonction de progestatifs fortement dosés en 2^{ème} partie du cycle (du 16^{ème} au 25^{ème} jour) pour pallier les risques éventuels liés à l'hyperoestrogénie relative fréquente lors de la prise de la micropilule (**INSP, 1999**).

2. Contraception par voie transvaginale

Une contraception hormonale par anneau vaginal œstroprogestatif (**Abbara A., 2000**), leur indice de Pearl de 0.7 (**Blumental Y. et al., 2009**), cette anneau est inséré dans le vagin comme un tampon vaginal, et laissé en place 3 semaines par mois (**Talbert M. et al., 2011**), et enlevé une semaine avant d'en introduire un nouveau. Il délivre une quantité faible et stable de stéroïdes (éthinyloestradiol et 3hétodésogestrel de Nauvaring[®]), ce qui donne un contrôle du cycle et une tolérance générale améliorée. Il ne semble pas être gênant lors des rapports sexuels (**Blanc B. et al., 2004**).

3. Contraception par voie intra-musculaire

Cette méthode consiste à l'administration d'une injection d'un progestatif (150 milligramme d'acétate de médroxyprogestérone) tous les trois mois, ce qui empêche l'ovulation, mais entraîne aussi une absence de règles (aménorrhée) avec, chez certaines femmes, des métrorragies par atrophie de l'endomètre. Les stérilets hormonaux libérateurs de progestatif (lévonorgestrel) (**Abbara A., 2000**), cette méthode contraceptive trouve son intérêt dans son action prolongée. Et peut trouver d'un progestatif d'énanthate de noréthindrone (Norétistérat*): son effet contraceptif dure 2 mois, l'indice de Pearl est de 0, 5 % AF (**INSP, 1999**).

4. Les implants sous cutanés libérateurs de progestatif

Cette méthode consiste à implanter, au niveau de la face interne du bras d'un implant en forme d'une allumette de 4 cm de long et de 2 mm de diamètre, et qui libère dans le sang un progestatif en quantité suffisante pour bloquer l'ovulation et entraîner une aménorrhée avec des épisodes de métrorragies chez certaines femmes. La sécurité et l'efficacité de cette méthode contraceptive ont été établies chez les femmes de 18 à 40 ans. L'implant peut être laissé en place pendant trois ans et ensuite remplacé par un autre implant; mais il devra être remplacé plus tôt chez la femme présentant un surpoids (Abbara A., 2000). Leur indice de Pearl de 0.1 (Blumental Y. *et al.*, 2009).

IV. Les effets indésirable des contraceptions hormonales sur l'organisme

Toute pilule peut engendrer quelques troubles mineurs, les effets secondaires graves et donc dangereux étant en rapport avec une prescription inadéquate.

1. Effets secondaires mineurs

Ils sont nombreux, on note en particulier (INSP, 1999):

- des troubles du caractère (nervosité; irritabilité)
- des troubles digestifs (nausées, vomissements)
- des jambes Lourdes
- un chloasma
- des modifications de règles
- des spotting
- des candidoses vaginales récidivantes.

2. Effets secondaires dangereux

Les effets sont liés au climat hormonal du contraceptif et aux modifications, tant métaboliques qu'extramétaboliques, induites par les stéroïdes sexuels. Ces effets secondaires peuvent se manifester à différents niveaux (INSP, 1999).

a-Appareil cardiovasculaire

Les contraceptifs hormonaux agissent sur la tension artérielle et le métabolisme de l'eau.

- **la tension artérielle:** Les œstrogènes entraînent une rétention sodée mais élèvent aussi certaines protéines (TBG, CBG, SBG) parmi lesquelles l'angiotensinogène. Ce substrat de la rénine explique l'élévation constante des chiffres tensionnels sous contraceptifs et la nécessité de surveiller ce paramètre clinique. Les progestatifs par un mécanisme mal connu entraînent une lourdeur des jambes (**Lansac J., Lecomte P., 1981**).
- **Le métabolisme de l'eau:** Les estroprogestatifs agissent sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. Ils ont une action hypertensive minime, portant essentiellement sur la systolique (4 mm /Hg). L'augmentation de la T.A pendant la prise de contraceptif estroprogestatif est liée essentiellement à la composante œstrogénique qui agit sur l'activité rénine (**INSP, 1999**).

b. Le métabolisme des lipides

Les œstrogènes de synthèse élèvent les triglycérides, et les pré- β -lipoprotéines (augmentent les VLDL, HDL) et diminuent les LDL. Cet effet qui dépend de la dose entraîne une diminution l'angiotensinogène. Une élévation des phospholipides et des α -lipoprotéines qui véhiculent aussi le cholestérol font que celui-ci au total varie peu ou s'élève légèrement. Les progestatifs entraînent une diminution des triglycérides mais modifient peu le cholestérol (diminuent les VLDL et les HDL). 17 B-œstradiol percutané ne modifie pas le métabolisme lipidique (**Blanc B. et al., 2000; Lansac J., Lecomte P., 1981**).

c. Le métabolisme glucidique

Les œstrogènes ont un effet diabétogène par hypersécrétion de STH, baisse du taux de la vitamine B6, perturbation du métabolisme du tryptophane, insulino-résistance et altération des récepteurs à l'insuline. le 17 B-œstradiol percutané n'entraîne aucune modification de la tolérance au glucose (**Blanc B. et al., 2000**).

17 % des HGPO sont perturbées en cours de contraception E.P. L'influence des estroprogestatifs sur la glycorégulation est complexe: Ils réalisent un état d'insulino-résistance périphérique et d'hyperinsulinisme. Ce phénomène est dû aux progestatifs car ce sont eux qui diminuent le nombre de récepteurs à l'insuline. En fait, les estroprogestatifs n'induisent pas un diabète (**INSP, 1999**).

d. Le métabolisme hépatique

Le foie métabolise tous les œstrogènes circulants. En cas d'absorption orale, il existe

un premier passage hépatique massif qui peut déséquilibrer les fonctions hépatique chez les sujets fragiles (**INSP, 1999**).

Les œstrogènes ont une certaine hépato-toxicité du fait de leur action cholostatique. Les progestatifs entraînent une atonie des voies biliaires (**Blanc B. et al., 2000**). le catabolisme des stéroïdes de synthèse est hépatique. Lors de la prise, il existe une rétention de la BSP, parfois une élévation des phosphatases alcalines. Il y a une augmentation du cholestérol dans la bile et diminution des acides biliaires, d'où une augmentation du risque de lithiase biliaire multiplié par deux (**Lansac J., Lecomte P., 1981**).

e. L'hémostase

les œstrogènes augmentent l'adhésivité et l'agrégabilité des plaquettes, la synthèse des facteurs de coagulation hépatique (II, VII, IX, X) et diminuent l'antithrombine (III). Ces modifications associées à celles des lipides en feraient un facteur favorisant des thromboses. Les progestatifs n'ont pas d'action sur ces facteurs (**Lansac J., Lecomte P., 1981**).

- **La coagulation:** les modifications portent sur:
 - la viscosité sanguine augmente.
 - les facteurs de la coagulation (fibrinogène, facteurs VIII, IX, X) qui s'élèvent.
 - les plaquettes dont l'adhésivité croît.

Ces modifications engendrées par la composante œstrogénique, discrètes en l'absence de pathologie préexistante, sont majorées en cas d'antécédents tels que l'hyperlipidémie, le diabète, un accident thromboembolique, et exposent aux accidents vasculaires (thromboemboliques, cérébraux, infarctus). Elles sont également potentialisées par l'hypercoagulabilité sanguine pergravidique qui persiste le premier mois du post-partum et qui de ce fait constitue une contre-indication des œstroprogestatifs à cette période (**INSP, 1999**).

f. Œstroprogestatifs et cancer

Les œstroprogestatifs exerce des effets cancérogènes au niveau (**Lansac J., Lecomte P., 1981**):

- Le taux de cancer du col est identique chez celles prenant des œstroprogestatifs; la vitesse de l'évolution des dysplasies vers l'in situ où l'invasion serait pour certains plus rapide, faisant préférer un autre mode de contraception si possible chez ces sujets.

- Les œstroprogestatifs séquentiels ont été accusés de favoriser les hyperplasies atypiques et les cancers de l'endomètre. Leur utilisation prolongée est donc discutable, surtout après 40 ans.
- Le cancer du sein est hormonodépendant et les œstrogènes provoquent des poussées. Cependant, le cancer du sein ne semble pas plus fréquent chez les femmes qui prennent des œstroprogestatifs. La prise de progestatifs aurait au contraire un effet bénéfique sur les dystrophie mammaires. Les œstroprogestatifs ne paraissent pas pouvoir induire de cancers de l'ovaire ou du vagin.

Chapitre III

Métabolisme d'estroprogestérone

I. Métabolisme et fonction de l'estrogène

1. Métabolisme des hormones œstrogéniques

1.1. La biosynthèse

Les activités hormonales femelles dépendent deux types des hormones stéroïdiens différents: l'estrogènes et la progestérone. Les premiers dérivent du noyau estran. Ils sont tous caractérisés par la présence d'un noyau A aromatique (comme celui du benzène) porteur d'une fonction hydroxyle, ce qui réalise un phénol. De ce fait, on appelle aussi les estrogènes phénols stéroïdes (**Randoux A., 1997**).

Les œstrogène sont des hormones stéroïdiennes à 18 atomes de carbone avec un cycle insaturé (aromatique) et dérivées du cholestérol, ils comprennent: l'œstradiol, l'œstrone et l'œstriol (**Rabe T., 1998**).

Chez la femme, les œstrogènes sont: œstrone ou "estrone" (E1) et œstradiol ou "estradiol" (E2) 3 β -hydroxy Δ 1,3,5-estratriène- 17-one et 3,17 dihydroxy Δ 1,3,5 estratriène - 3, 17 β -diol"; plus correctement nommé "17- β -estradiol (**Abbara A.,2000**).

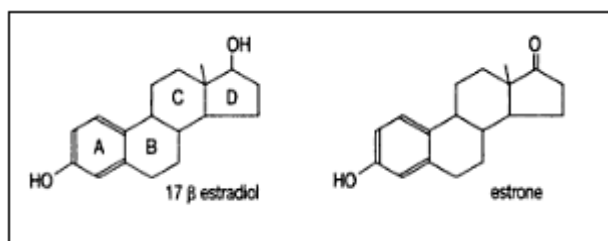


Fig9: Structure des œstrogènes (**Randoux A., 1997**).

La biosynthèse des hormones estrogènes s'opère à partir d'hormones androgènes qui servent d'intermédiaires métaboliques dans la thèque interne du follicule ovarien. Normalement, ces intermédiaires transformés en estrogènes. Les androgènes formés dans le stroma ovarien sont la 4- Δ androstène-dione et la testostérone (**Despres J.P., 2007**). Ils proviennent du cholestérol par des réactions identiques à celles qui se produisent dans le testicule. Les prégnénolone est transformée par la 3 β HSD et la Δ 4,5/en progestérone. Qui est transformée en 17 α -hydroxyprogestérone par la 17 α H. l'enlèvement du groupement dicarboné C-20, C-21 sous l'action de la C17.20 lyase produit la Δ 4-androsténedione. La déshydrogénation de la Δ 4A par la 17 β HSD conduit à la testostérone sous l'action de la C10.19 lyase qui enlève le groupement méthyle en C-10 et de l'aromatase qui le cycle A, la

testostérone transformée en 17 β -œstradiol (E2). Par ailleurs, l'aromatase de la Δ 4A conduit à l'œstrone (E1) qui est ensuite déshydrogénée par la 17 β HSD en 17 β -œstradiol (Moussard C., 2005).

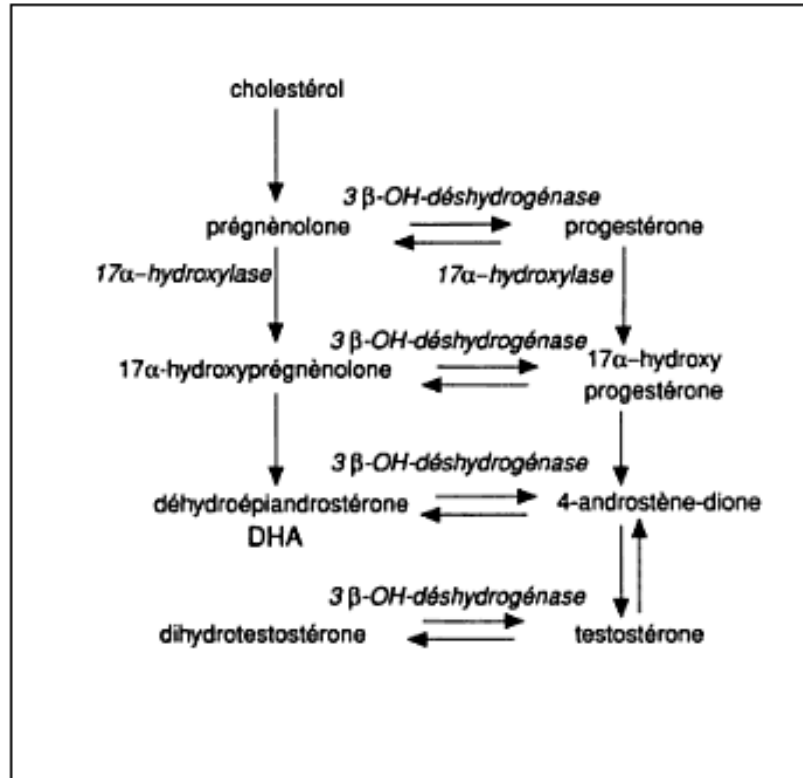


Fig10: La biosynthèse de testostérone (Moussard C., 2005).

La transformation du noyau A saturé de la testostérone en noyau phénol est appelée "aromatation du noyau A". Toutes les réactions sont catalysées par un système de cytochrome P450 (l'aromatase P450, le produit du gène CYP19, est exprimée dans les cellules stromales du TA; elle est impliquée dans la production locale d'œstrogènes) ayant plusieurs activités. Une série d'oxydations provoque le départ du méthyle angulaire C19. Le système exerce d'abord une activité de 19-hydroxylase qui fait apparaître une fonction alcool primaire, puis de déshydrogénées à NAD⁺ qui oxyde ce dernier en aldéhyde puis en carboxyle, qui est finalement décarboxylé: il s'est formé de l'œstradiol. Les réactions sont les mêmes lorsque l'aromatation porte sur l'androstène-dione. Le produit de réaction est, dans ce dernier cas, l'œstrone (Randoux A., 1997).

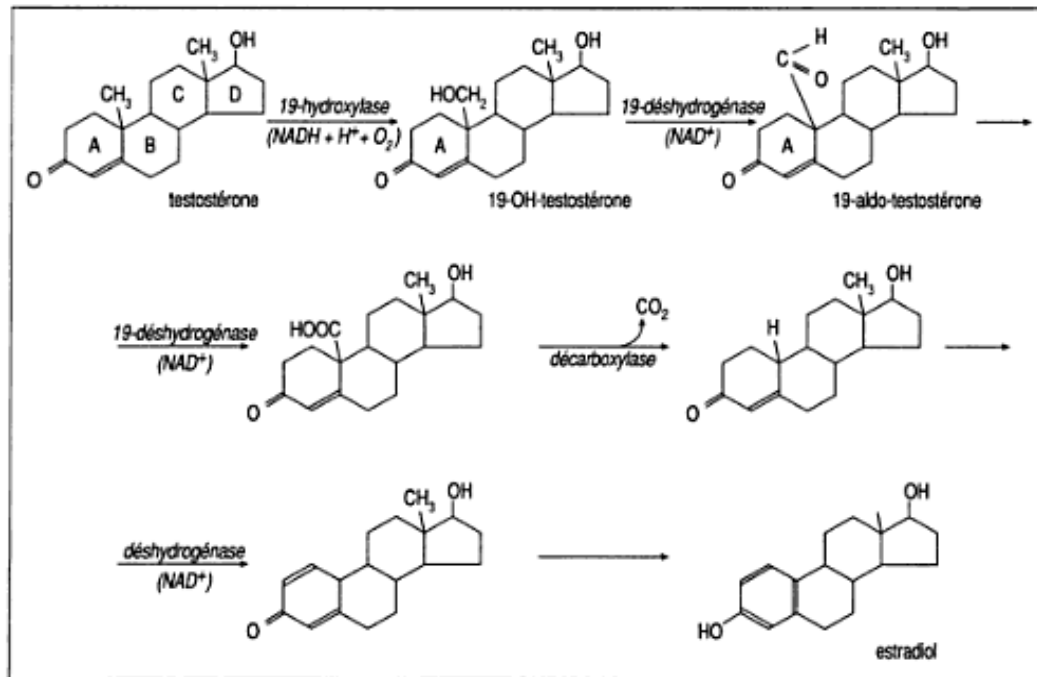


Fig11: Biosynthèse des estrogènes (Randoux A., 1997)

1.2. Transporte et catabolisme des estrogènes

Les deux estrogènes estradiol et estrone circulent dans le plasma en partie libres et en partie liés, sur tout à la protéine de transport des hormones sexuelles, un peu à l'albumine. La demi-vie plasmatique de l'estradiol est 70 minutes. La quantité sécrétée par jour est de 0.7 à 0.9 μ mol au moment de l'ovulation. Lorsque ces estrogènes traversent le foie, ils sont soumis à l'action d'une enzyme hépatique, la 16 α -hydroxylase, qui fixe un hydroxyle en 16 α . Ainsi se forment l'œstradiol et accessoirement la 16 α -hydroxyestrone. qui sortent du foie, circulent dans le plasma et se comportent comme des estrogènes faibles au niveaux des cellules – cible. En réalité, ce sont déjà des produits de catabolisme (Randoux A., 1997).

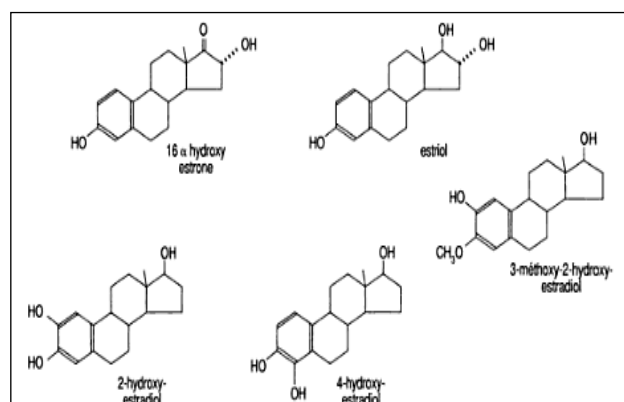


Fig12: Dérivé hydroxylés des estrogènes (Randoux A., 1997)

Le catabolisme des œstrogènes se fait principalement dans le foie où ils sont convertis en glucuroconjugué ou en sulfoconjugué. Une partie est excrétée dans les urines sous forme de glucuronide ou de sulfate (**De Champlain M., 2011**), la forme principale d'excrétion des œstrogènes est oestriol (**Silbernagl S., Despopoulos A., 1985**), mais les œstrogènes naturels peuvent également être éliminés dans les fèces. Ces dernières contiennent de 5 à 10 % d'œstrogènes et la majorité de ceux-ci (85 à 90 %) y sont sous forme non métabolisée (**De Champlain M., 2011**).

L'estrone, l'estradiol et les autres estrogènes, lorsqu'ils parviennent dans certaines cellules contenant des récepteurs(foie, cerveau, placenta, fœtus). Subissent une hydroxylation sur leur noyau aromatique A ce qui fait apparaitre une seconde fonction phénol en artho(ortho-diphénol). On appelle ces dérivés des catéchol-estrogènes parce que l'ortho-diphénol est aussi appelé catéchol. Il existe deux enzymes d'hydroxylation spécifiques, situés dans les microsomes, capables d'hydroxyler les estrogène, l'un en position 2, l'autre en position 4 (**Randoux A., 1997**).

2. Les fonctions des estrogènes

- Les œstrogènes, sont impliqués dans l'homéostasie phosphocalcique et le maintien de la masse osseuse. De même, L'estrogène stimule la sécrétion de calcitonine, augmente la synthèse de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et diminue celle de $24.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (**Claude M. et al., 2006**).
- Les œstrogènes, ont un rôle sur la trophicité des tissus pelviens (**Blanc B., Siproudhis L., 2005**).
- L'œstrogène joue un rôle en assurant le renouvellement du collagène de la matrice cellulaire (**Blanc B., Siproudhis L., 2005**).
- Les estrogènes, en particulier l'estriol (E3) dont la synthèse met en jeu l'ensemble de l'unité fœto-placentaire. Les fonctions métabolique et endocrine sont étroitement liées à celle du fœtus (dépendance) d'où la notion d'unité fœto-placentaire (**Vaubourdolle M., 2007**).
- Les œstrogènes stimulent la croissance des canaux de la glande mammaire et ils sont en grande partie responsables de l'augmentation du volume des seins chez les filles à la puberté (**Ganong W., 2004**).

3. Pathologie associé à l'estrogène

Chez les femmes, de nombreux troubles sont influencés par les œstrogènes, mais peu sont directement provoqués par une modification de la production en œstrogènes, les états tels que les anomalies de la menstruation, les cancers utérins, le cancer du sein et la prédisposition aux maladies auto-immunes sont influencés par le niveau des œstrogènes, mais ne sont pas causés par l'excès ou le déficit en œstrogènes. La production excessive en œstrogènes chez la femme, comme celle en androgènes chez l'homme, ne se traduit pas par des signes facilement décelables. Les œstrogènes diminuent la résorption de l'os en inhibant l'expression du gène de l'interleukine-6 qui active les ostéoclastes. Tous les états impliquant une déficience œstrogénique sont donc des causes de l'ostéoporose (une maladie squelettique caractérisée par une faible masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture de l'os) (**Clive P.P. et al.,1999**).

Les œstrogènes exercent des effets métaboliques important comme la diminution du taux de cholestérol plasmatique, qui expliquent pourquoi avant les ménopause, les femmes ont une incidence de maladie coronariennes plus faible que les hormone de mêmes âge (**Brooker C.,2001**).

Les œstrogènes ont un rôle dans les maladies cardiovasculaires en diminuant les LDL-cholestérol et augmenté HDL-cholestérol est diminué tension artérielle et du taux circulant d'insuline, effet anti-thrombotique (**Harlicot J.P., Morcel K., 2002**)

II. Métabolisme et fonction de progestérogène

1. Métabolisme de progestérogène

1.1. La biosynthèse

La progestérogène est un stéroïde (3 céto et $\Delta_{4,5}$) à 21 atomes de carbones avec une autre fonction céto en C 20, il dérive du squelette du pregnane.

Le niveau plasmatique de la progestérogène est d'environ 3nmol(0.9ng/ml) durant la phase folliculaire du cycle menstruel (**Raisonnier A., Wright F., 2003; Ganong W., 2004**).

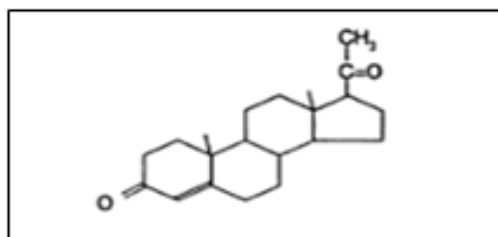


Fig13: La structure de progestérogène (**Randoux A., 1997**)

Le cholestérol est le précurseur de la synthèse des hormones stéroïdes, cette synthèse passe par la formation de la prégnénolone et de la progestérone. La testostérone, la principale hormone sexuelle stéroïde du mâle est le précurseur du β -œstradiol. Le cortisol, un glycocorticoïde. Et l'aldostérone, un minéralocorticoïde, sont aussi des dérivés de la progestérone. La prégnénolone est transformée en progestérone par la 3β HSD et la $\Delta 5.4I$ (Moussard C., 2005).

La prégnénolone, formée dans les mitochondries, est transportée jusqu'au réticulum endoplasmique où une hydroxystéroïde déshydrogénase catalyse l'oxydation du groupe hydroxyle et la migration d'une double liaison pour donner la progestérone (Lubochinsky B., 2000).

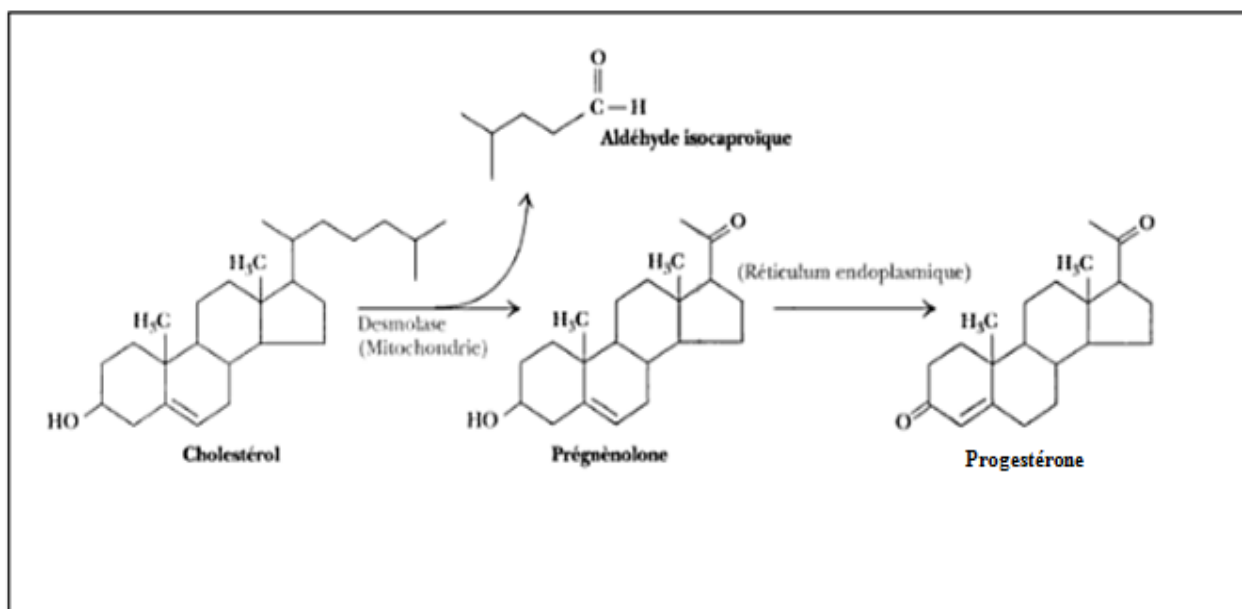


Fig14: La biosynthèse de la progestérone (Lubochinsky B., 2000)

1.2. Transporte et catabolisme de progestérone

La progestérone circule dans le sang liée à l'albumine, à une α -glycoprotéine, l'orosomucoïde et à la transcortine, ainsi que sous forme libre, avec une demi-vie pour l'ensemble de ces formes, de 20 à 30 minutes. Elle est inactivée sur ses récepteurs par des hydrogénations successives de la double liaison 4-5 et des fonctions cétone en 3 et 19. Ce qui provoque la formation du prégnandiol, conjugué par le foie avec l'acide glucuronique et éliminé par la bile. Il existe un certain degré de réabsorption intestinale de prégnandiol (cycle entéro-hépatique). Une partie du prégnandiol est finalement éliminée par l'urine (Randoux A., 1997). La progestérone et la 17α -hydroxyprogestérone sont catabolisées en leurs dérivés

tétrahydrogénés (sont concernés l'aldostérone) et hexahydrogénés. Le prégnandiol et le prégnanetriol, ultérieurement conjugués (Moussard C., 2005).

Le catabolisme de la progestérone s'effectue essentiellement dans le foie où elle est transformée en prégnanediol (De Champlain M., 2011), par la conjugaison de leur groupement OH, à des sulfates ou à des acides glucuroniques. Elles sont ensuite excrétées par la bile ou l'urine. La forme principale d'excrétion des progestatif (progestérone, 17 α -OH progestérone) est le prégnandiol (De Champlain M., 2011; Silbernagl S., Despopoulos A., 1985), la dégradation complexe, pouvant se poursuivre jusqu'à la production d'eau et de CO₂ (Ader J. *et al.*, 2010).

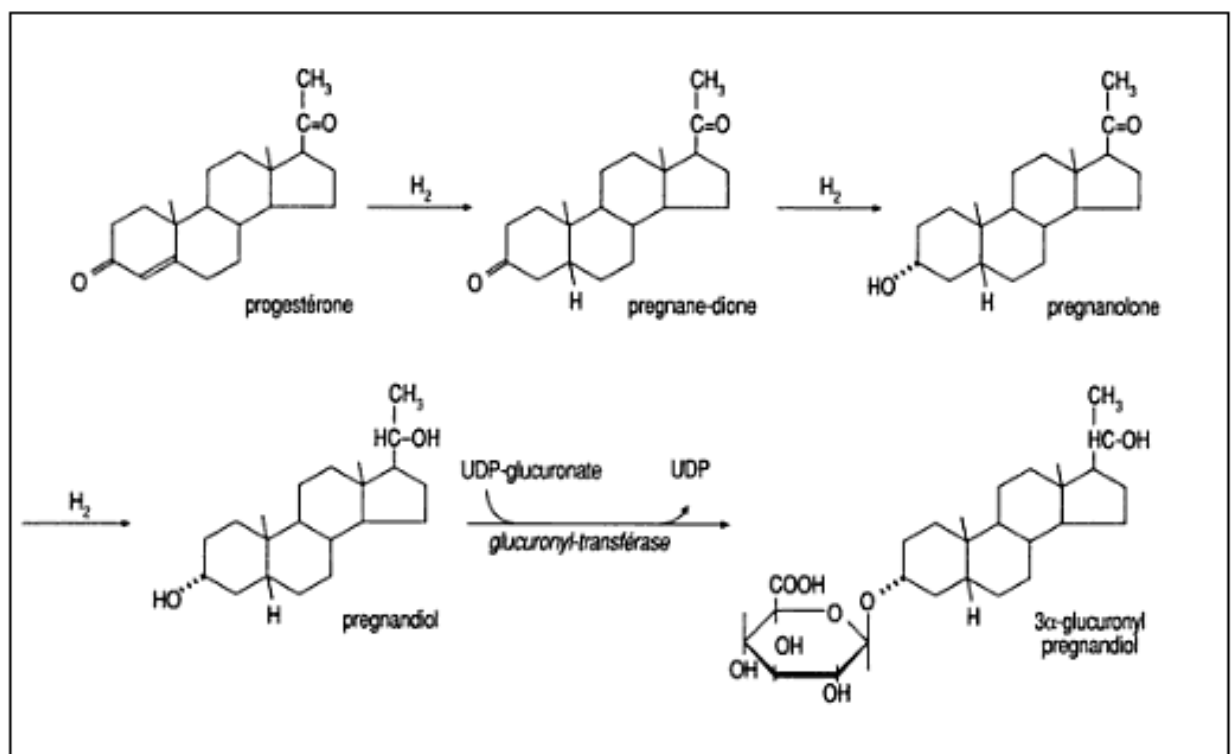


Fig15: Catabolisme de la progestérone (Randoux A., 1997)

2. Les rôles biologiques de progestérone

La progestérone est une hormone responsable des changements progestatifs de l'endomètre et des modifications cycliques du col et du vagin décrits plus haut. Causant une diminution de leur excitabilité. De leur sensibilité à l'ocytocine et de leur activité électrique spontanée et une augmentation de leur potentiel membranaire. Elle diminue aussi le nombre de récepteurs œstrogènes de l'endomètre et augmente la conversion du 17 β -œstradiol en dérivés œstrogéniques moins actifs dans la glande mammaire, la progestérone stimule le développement des lobules et des alvéoles. Elle induit la différenciation du tissu canaliculaire préparé par les

œstrogènes et elle contribue à l'activité sécrétion du gland durant la lactation (**Ganong W., 2004**).

La progestérogène active les divisions des cellules utérines. Elle modifie les cellules et le tissu conjonctif de l'endomètre hypertrophiés par l'œstradiol, fait apparaître l'aspect histologique dit de dentelle utérine (tissu très léger, spongieux, avec des espaces libres, permettant l'implantation de l'œuf si celui-ci est fécondé). Elle agit aussi sur la glande mammaire. Elle provoque la différenciation des alvéoles glandulaires, elle inhibe la sécrétion du lait qui est induite par la sécrétion de prolactine. Ses taux élevés à la fin de la grossesse empêchent donc une montée laiteuse prématurée (**Randoux A., 1997**).

La progestérogène stimule la croissance du muscle utérin, mais réduit son activité. Elle transforme la muqueuse utérine et la rend apte à la nidation. Au niveau des seins, elle stimule le développement des canaux galactophores. Au niveau des reins, elle augmente l'élimination de sel (**Serrand M., 2009**).

3. Pathologie de progestérogène

- La progestérogène exerce sur la fibre musculaire lisse de la veine, une action relaxante, à l'origine d'une distension pariétale la maladie veineuse (**Toledano A., 1999**).
- Une sécrétion insuffisante de progestérogène entraîne (**Blanc B. et al., 2000**):
 - Une irrégularité du cycle menstruel avec prédominance de cycles courts
 - Une hypertrophie des épithéliums sexuels: hyperplasie de l'endomètre, mastopathie adénomateuse kystique puis fibreuse des seins.
- Une déficience en progestérogène favorise le développement des glandes mammaires (par les œstrogènes) qui deviennent douloureuses et volumineuses. La progestérogène diminue le développement excessif de la glande mammaire(mastopathies bénignes) (**Denis S., 2010**).
- Les taux de progestérogène diminuent. Tout se passe comme s'il y avait un excès d'œstrogènes. Les seins sont gonflés, douloureux. Peuvent se développer des kystes au niveau des seins. Les réglés deviennent un peu anarchiques: ou plus espacées, ou plus rapprochées. L'écoulement de sang peut être plus important, voire hémorragique. Ce que l'on appelle le syndrome prémenstruel augmente (**Serrand M., 2009**).

Partie II

Etude expérimentale

Chapitre I

Matériels et méthodes

I. Matériels

1. Matériels biologiques

Notre étude a été réalisée dans la région d'El oued sur un échantillon de 113 Femmes âgées (de 20 à 52) répartis comme suit:

- 59 femmes avec pilules habitent dans la région d'El oued (El oued, Bayadha, Guemar, Robbah, Hassani Abdelkrim, Kouinine, Reguiba, Magrane, Taghzout) âgées de (de 22 à 49).
- 54 femmes sans pilules habitent dans la région d'El oued (El oued, Bayadha, Reguiba, Guemar, Taghzout, Kouinine) âgées de (de 20 à 52).

2. Matériels de laboratoire

- Spectrophotomètre d'absorption moléculaire



Fig16: Spectrophotomètre de type Kemilize (photo originale)

- Centrifugeuse



Fig17: Centrifugeuse horizontale de type Hettich (photo originale)

- Bin marin



Fig18: Bin marin de type nive (photo originale)

Autres matériel:

- Seringue de 5 ml
- Tubes à essai
- Portoir des tubes
- Garrot latex plat
- Tampons désinfectants
- Des microperfuseurs à ailettes (papillon sous cutané)
- Micropipette (de 1000 μ l et de 10 μ l)
- Des embouts de micropipette de différent taille

3. Réactifs

Le Kit de dosage de Glucose, le Kit de dosage de Cholestérol totale, le Kit de dosage des Triglycérides, le kit de réactif de l'hémoglobine, sont achetés du *BIOMAGHREB*.

II. Méthodes

Le dosage a été réalisé au niveau de laboratoire d'établissement public de santé de proximité d'EL-OUED le 19 mars, et de laboratoire d'établissement hospitalier spécialisé BEN NACER BACHIR d'EL-OUED, et de laboratoire d'établissement spécialisée hôpital -de la mère et de l'enfant- d'EL-OUED et de laboratoire d'établissement hospitalier public DJILANI BEN OMAR d'EL-OUED, et de laboratoire d'établissement spécialisée hôpital -de la mère et de l'enfant- de GUEMAR, et de laboratoire de pharmacie MAWEM de GUEMAR.

1. Méthode de prélèvement des échantillons

Le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse en général au pli du coude après désinfection soignée à l'aide de coton imbibé d'alcool chirurgical. Les prélèvements sont réalisés aseptiquement à l'aide de seringue stérile à usage unique, on met 2 ml de sang dans un Tube d'EDTA (tube d'anticoagulant), et 1 à 2 ml dans un tube sec, n'oublier pas de mélanger bien le contenu de tube d'EDTA, les urines utilisables sont les urines de matin. Les prélèvements ont été réalisés entre 07h à 10h de matin. Au même temps on pose des questions puis on prend les échantillons au laboratoire pour faire les analyses. Les échantillons de sang prélevés sont récupérés dans des tubes sec qui subit une centrifugation 3500 tours/minute pendant 5 minutes, puis on récupère le sérum pour le dosage des différents paramètres.

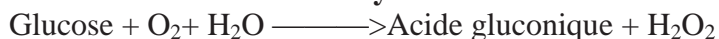
2. Méthode de dosage des paramètres hématobiochimiques

2.1. Méthode de dosage de la glycémie (Dingeon B., 1975)

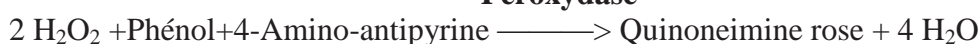
1-Principe

Détermination enzymatique du glucose selon les réactions suivantes :

Glucose oxydase



Péroxydase



2-Reactifs

Réactif 1	Tampon Tris pH= 7	100 mmol/l
Solution tampon	Phénol	0,3 mmol/l
Réactif 2	Glucose oxydase	10 000 U/l
Enzymes	Péroxydase	1000 U/l
	Amino 4 -Antipyrine	2,6 mmol/l
Réactif 3	Glucose	100 mg/dl
Standard		1g/l
		5,56 mmol/l

3-Echantillons

Sérum (non hémolysé)

Plasma recueilli sur fluorure-héparine ou héparine-iodacétate (non hémolysé)

Liquide Céphalo-rachidien.

4-Mode opératoire

Longueur d'onde:505 nm (492-550)

Température:37° C (20-25°C)

Cuve:1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml

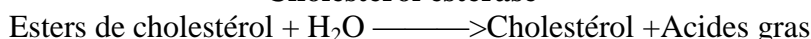
Mélanger, lire les concentrations après une incubation de 10 minutes à 37 °C ou 30 mn à 20-25 °C.
La coloration est stable 30 minutes.

2.2. Méthode de dosage de cholestérol total sérique (Trinder P., 1969)

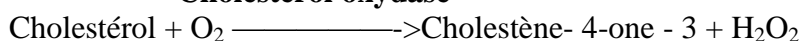
1-Principe

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino 4 antipyrine en présence de phénol et de peroxydase. Détermination enzymatique selon les réactions suivantes:

Cholestérol estérase



Cholestérol oxydase



Péroxydase



La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol.

2-Reactifs

Réactif 1	Pipes pH 6.9	90 mmol/l
Solution tampon	Phénol	26 mmol/l
Réactif 2	Cholestérol oxydase	300 U/l
	Peroxydase	1250 U/l
	Cholestérol esterase	300 U/l
	Amino-4-antipyrine	0.4 mmol/l
Réactif 3		200 mg/dl
Standard		2 g/l
		5.17 mmol/l

3-Echantillons

Sérum

Plasma recueilli sur héparine

4-Mode opératoire

Longueur d'onde:.....505 nm (500 - 550)

Température:.....37°C

Cuve:.....1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml
Mélanger, lire les concentrations après une incubation de 5 min à 37°C. La coloration est stable 30 minutes.			

2.3. Méthode de dosage des triglycérides sérique (Fossati, Prencipe I., 1982)

1-Principe

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :

Lipoprotéine lipase

Triglycérides ———> Glycérol + Acides gras

Glycérokinase Mg⁺⁺

Glycérol + ATP ———> Glycérol -3-P + ADP

Glycérol-3- Phosphate oxydase

Glycérol-3-Phosphate + O₂ ———> H₂O₂ + Dihydroxyacétone-P

Péroxydase

H₂O₂ + Amino-4-Antipyrine + chloro-4-phénol ———> Quinone rose +H₂O

2-Réactifs

Réactif 1	Tampon pipes pH 7,2	50 mmol/l
Solution tampon	Chloro-4-phénol	2 mmol/l
Réactif 2	Lipoproteine lipase	150000 U/l
Enzymes	Glycérokinase	800 U/l
	Glycérol 3-P-Oxydase	4000 U/l
	Péroxydase	440 U/l
	Amino-4-antipyrine	0,7 mmo/l
	ATP	0,3 mmol/l
Réactif 3	Standard glycérol	200 mg/dl
Standard	(en trioléine)	2 g/l
		2,28 mmol/l

3-Echantillons

Sérum, plasma recueilli sur héparine.

4-Mode opératoire

Longueur d'onde:.....505 nm (490-550)

Température:.....37°C

Cuve:.....1 cm d'épaisseur

Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

	Blanc	Standard	Echantillon
Standard	--	10µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Réactif de travail	1 ml	1 ml	1 ml

Mélanger et lire les concentrations après incubation de 5 min à 37°C ou de 10 min à 20-25°C.

La coloration est stable 30 minutes.

2.4. Méthode de dosage d'hémoglobine (Zijlstra N.C., 1960)

1-Principe

Dosage de l'hémoglobine par transformation en cyanméthémoglobine sous l'action du ferricyanure de potassium et de cyanure de potassium.

2-Réactifs

Réactif 1	Ferricyanure de potassium	30 mmol/l
de Drabkin	Cyanure de potassium	38 mmol/l
50 fois	phosphore	
concentré	monopotassique	50 mmol/l
	Stérox	25 ml/l
REACTIF TOXIQUE: Utiliser une pipette automatique.		

3-Echantillon

Sang total recueilli sur EDTA

4-Mode opératoire

Solution de travail:

Réactif concentré de Drabkin R1.....1 volume

Eau distillée..... 49 volumes

Stabilité

1 mois à 20-25° (ne pas placer au réfrigérateur).

Longueur d'onde: 540nm

Zéro de l'appareil: Solution de travail

	Dosage
Echantillon Solution de travail de Drabkin	20 μ l 5 ml
Homogénéiser et photométrer.	

2.5. Méthode de dosage des paramètres urinaires

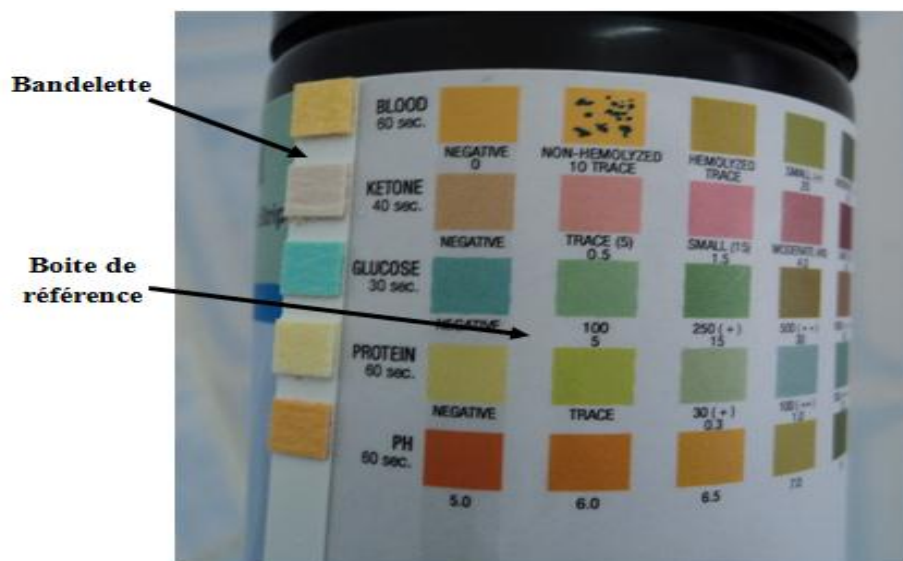


Fig19: Test urinaire (photo originale)

Le prélèvement d’urine après une toilette génitale à l’eau, afin d’éviter une contamination par les sécrétions vaginales, est la méthode traditionnellement utilisée. L’échantillon collecté doit être analysé rapidement (au maximum deux heures après le prélèvement), car les composants de l’urine sont rapidement altérés; sinon, il faut conserver l’échantillon au frais, au risque de provoquer la formation de cristaux. L’examen débute par l’appréciation à l’œil nu de la couleur et de la clarté de l’urine et l’analyse semi-quantitative de la bandelette urinaire. Il faut respecter les temps d’utilisation, on ne fait pas de bandelette urinaire sans chronomètre (la lecture de bandelette est très sensible au temps).

III.Méthode d’analyse statistique

L’évaluation statistique est effectuée par le test T de student. Les résultats sont donnés sous forme de moyennes et écart-types (ES) pour 113 femmes répartie en deux groupes avec pilule et groupe sans pilule.

Alors, on utilise un logiciel **MINITAB** et **EXCEL** qui nous aident pour faire les tests.

NS: Différence non significative $P > 0.05$

*****: Différence significative $P < 0.05$

******: Différence hautement significative $P < 0.01$

*******: Différence très hautement significative $P < 0.001$

Chapitre II

Résultats et discussion

I. Résultats

1. Effet des pilules sur les paramètres hématobiochimiques et urinaires chez les femmes

Tableau2: La concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules

Groupes	Glycémie
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 53)	0.79 \pm 0.01
Groupe de femmes avec pilules (n= 59)	0.88 \pm 0.03*

*: différence significative $P < 0.05$

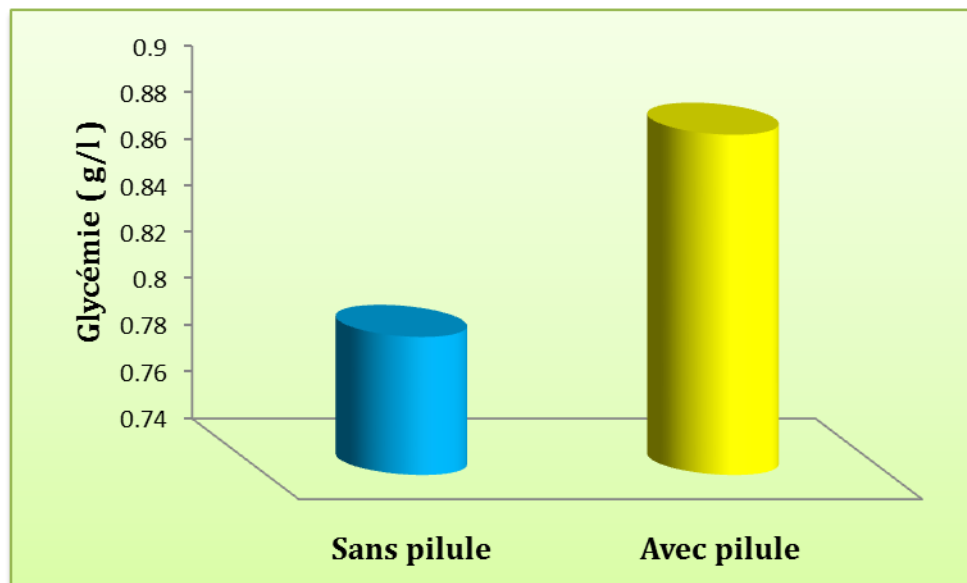


Fig20: Effet des pilules sur la concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes.

Les résultats obtenus présentés dans le tableau 2 et la figure 20 montrent que la concentration de glucose est augmentée de façon significative ($P < 0.05$) chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules.

Tableau3: La concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules

Groupes	Concentration de cholestérol totale
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 42)	1.51 \pm 0.04
Groupe de femmes avec pilules (n= 59)	1.66 \pm 0.04 ^{**}

******: différence hautement significative $P < 0.01$

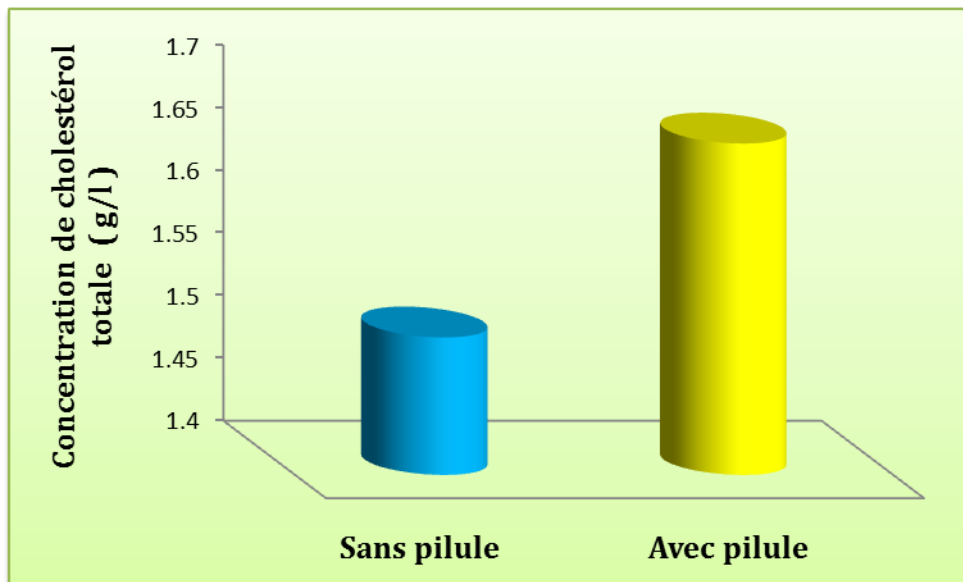


Fig21: Effet des pilules sur la concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes

Les résultats obtenus présentés dans le tableau 3 et la figure 21 montrent que la concentration de cholestérol totale est augmentée de façon hautement significative ($P < 0.01$) chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules.

Tableau4: La concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules

Groupes	Concentration des triglycérides
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 43)	0.94 \pm 0.04
Groupe de femmes avec pilules (n= 59)	1.01 \pm 0.05 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

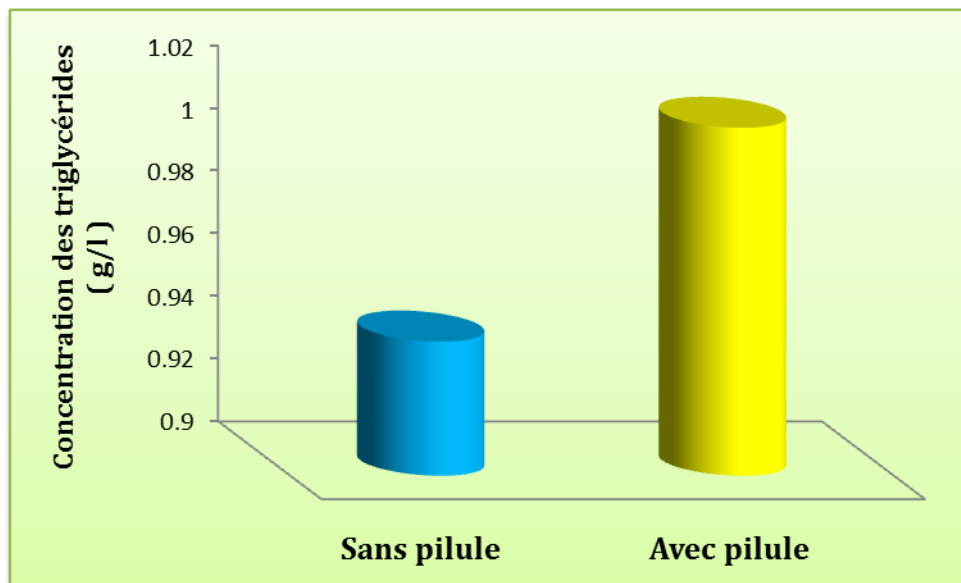


Fig22: Effet des pilules sur la concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes.

Les résultats obtenus présentés dans le tableau 4 et la figure 22 montrent qu'il n'y a pas une différence significative ($P > 0.05$) de concentration des triglycérides chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules.

Tableau5: La concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules

Groupes	Concentration d'hémoglobine
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 38)	12.50 \pm 0.16
Groupe de femmes avec pilules (n= 59)	11.89 \pm 0.19 ^{**}

******: différence hautement significative $P < 0.01$

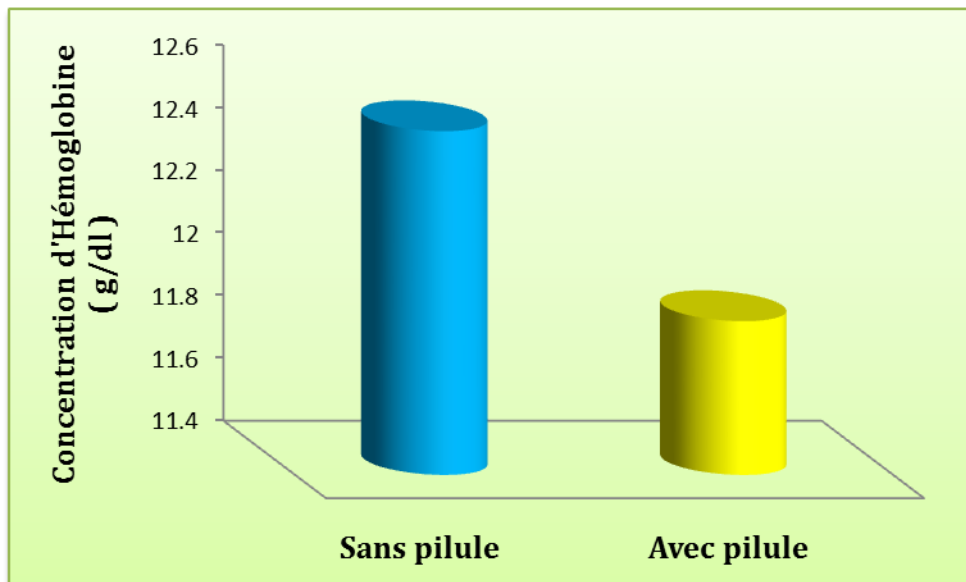


Figure23: Effet des pilules sur la concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes

Les résultats obtenus présentés dans le tableau 5 et la figure 23 montrent qu'il y a une diminution hautement significative ($P < 0.01$) de concentration d'hémoglobine chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules.

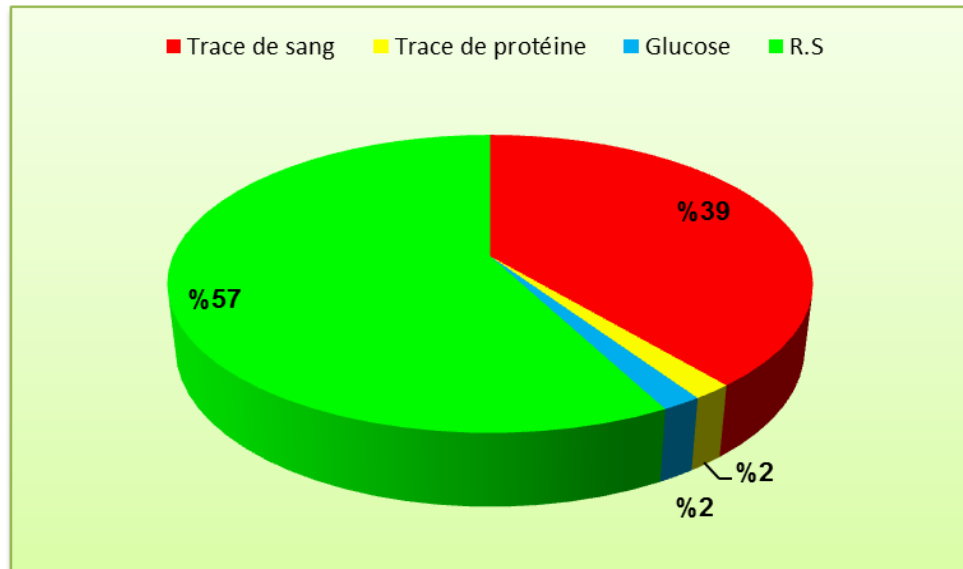


Fig24: Effet des pilules sur des paramètres urinaires chez les femmes

Les résultats obtenus (fig24) montre que chez 39 % des femmes avec pilules ont des traces de sang, 2 % trace de protéine, 2% ont de trace de glucose et 57% n'ont aucune signal.

2. Effet des pilules sur les paramètres hémato-biochimiques et urinaires chez les femmes âgées de 20-27 ans

Tableau 6: La concentration de glucose (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 20-27 ans

Groupes	Glycémie
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 07)	0.84 \pm 0.05
Groupe de femmes avec pilules (n= 19)	0.82 \pm 0.03 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

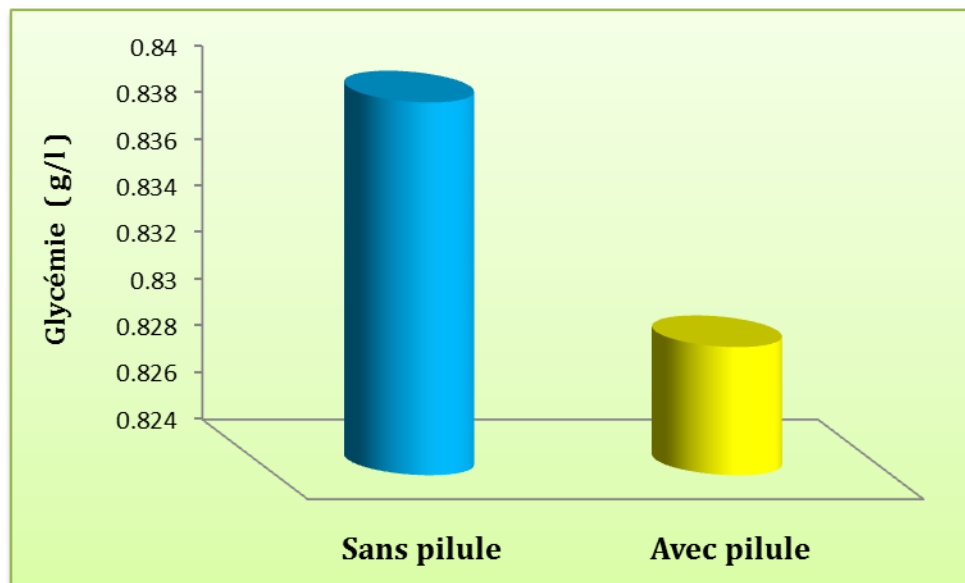


Fig25: Effet des pilules sur la concentration de glucose (g/l) chez les femmes âgées de 20-27 ans

Les résultats obtenus de tableau 6 et de figure 25 montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la concentration de glucose chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 20-27 ans.

Tableau 7: La concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 20-27 ans

Groupes	Concentration de cholestérol totale
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 07)	1.38 \pm 0.12
Groupe de femmes avec pilules (n= 19)	1.62 \pm 0.07 ^{**}

******: différence hautement significative $P < 0.01$

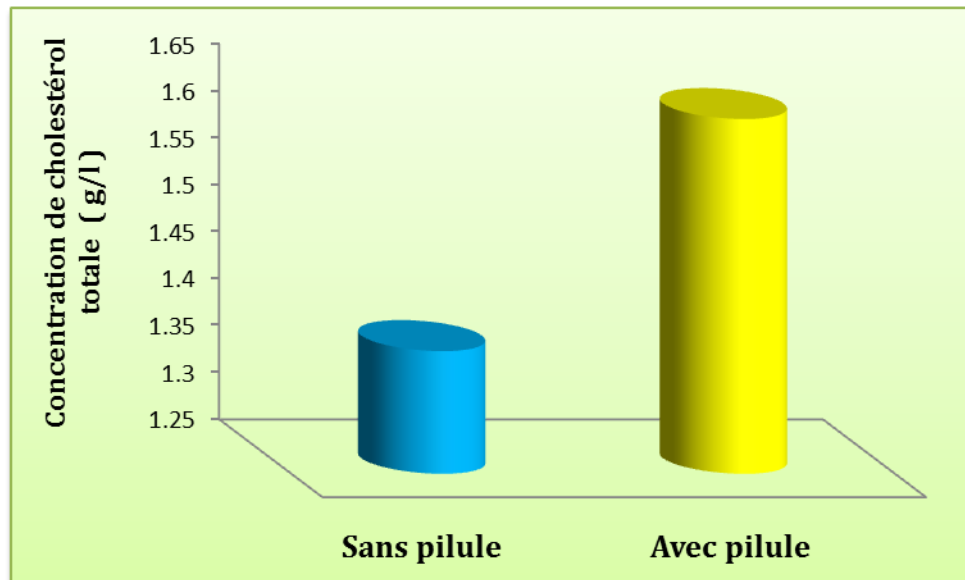


Fig26: Effet des pilules sur la concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes âgées de 20-27 ans

Les résultats obtenus de tableau 7 et de figure 26 montrent qu'il y a une variation hautement significative ($P < 0.01$) de la concentration de cholestérol totale chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 20-27 ans.

Tableau 8: La concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes avec pilule et les femmes sans pilules âgées de 20-27 ans

Groupes	La concentration des triglycérides
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 06)	0.97 \pm 0.08
Groupe de femmes avec pilules (n= 19)	0.83 \pm 0.06 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

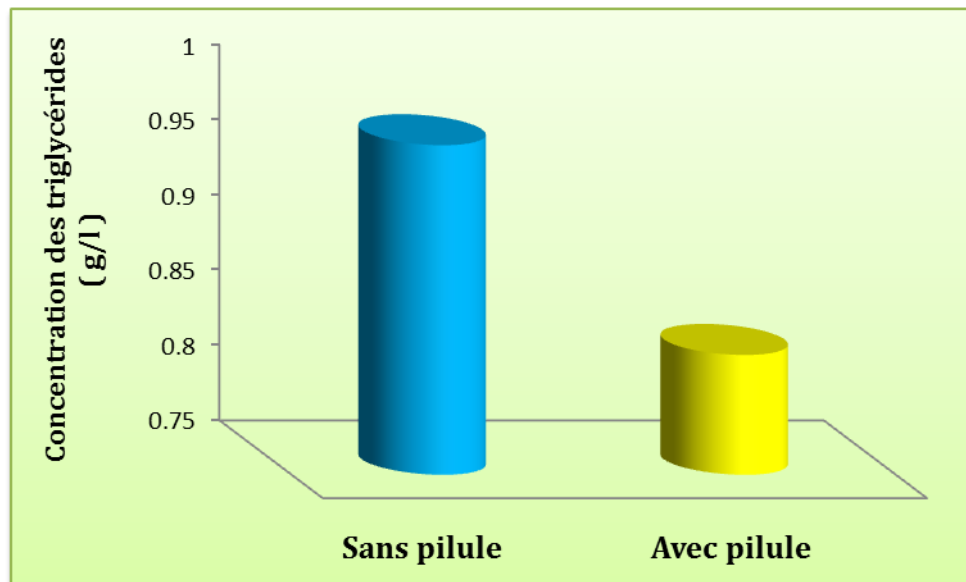


Fig27: Effet des pilules sur la concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes âgées de 20-27 ans.

Les résultats obtenus de tableau 8 et de figure 27 montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la concentration des triglycérides chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 20-27 ans.

Tableau 9: La concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 20-27 ans

Groupes	La concentration d'hémoglobine
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 05)	12.46 \pm 0.49
Groupe de femmes avec pilules (n= 19)	11.72 \pm 0.42 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

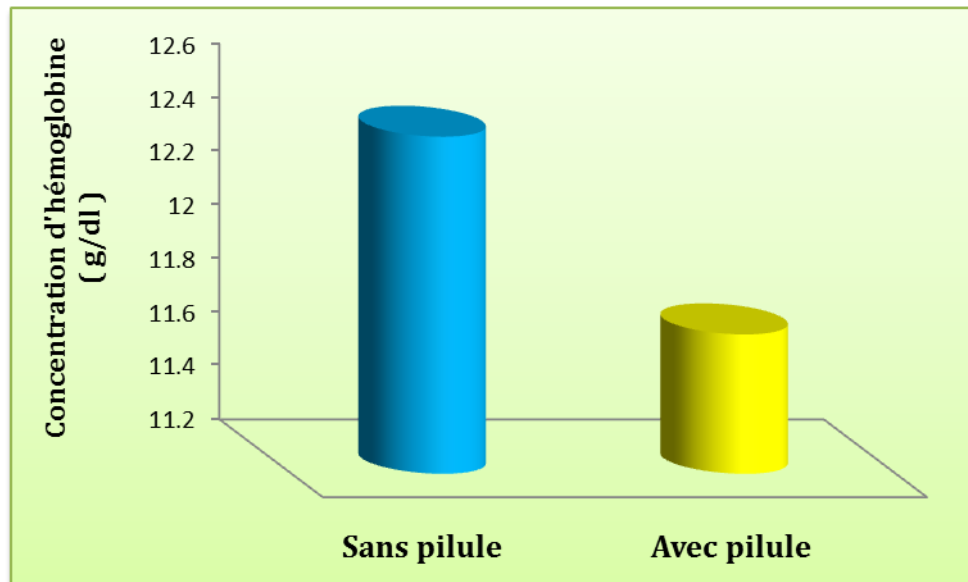


Fig28: Effet des pilules sur la concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes âgées de 20-27 ans

Les résultats obtenus de tableau 9 et de figure 28 montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la concentration d'hémoglobine chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 20-27 ans.

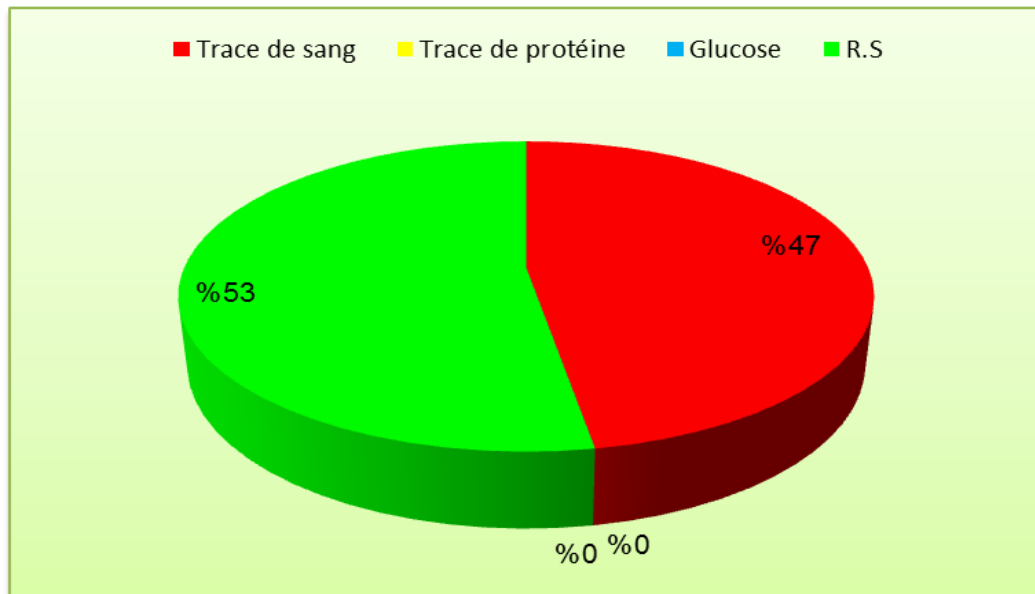


Fig29: Effet des pilules sur des paramètres urinaires chez les femmes âgées de 20-27 ans.

Les résultats obtenus (fig29) montre que chez 47 % des femmes avec pilules âgées de 20-27 ans ont des traces de sang, 0 % trace de protéine, 0% ont de trace de glucose et 53% n'ont aucune signal.

3. Effet des pilules sur les paramètres hématobiochimiques et urinaires chez les femmes âgées de 28-37 ans

Tableau 10: La concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 28-37 ans

Groupes	Glycémie
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 23)	0.75 \pm 0.02
Groupe de femmes avec pilules (n= 24)	0.95 \pm 0.07 *

*: différence significative $P < 0.05$

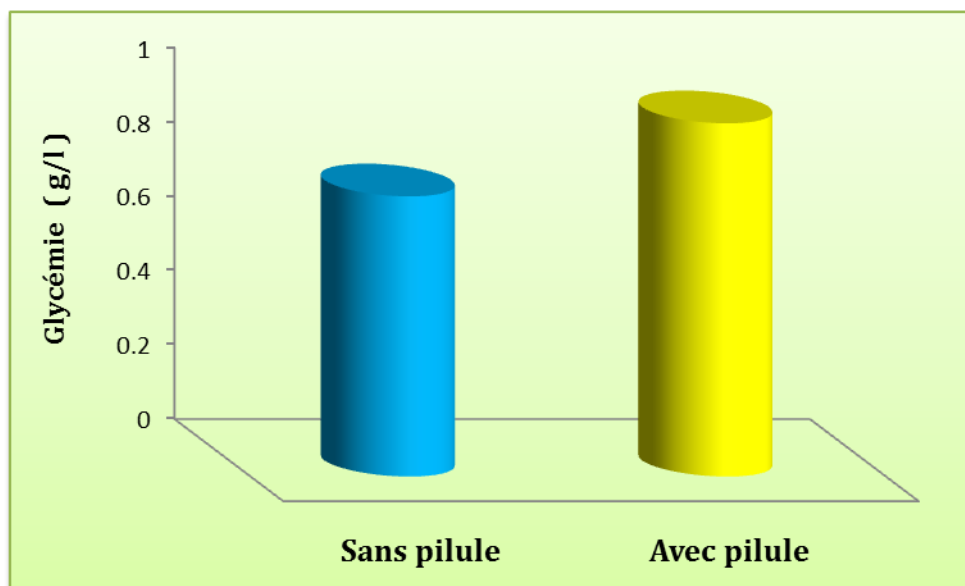


Fig30: Effet des pilules sur la concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes âgées de 28-37 ans

Les résultats obtenus de tableau 10 et de figure 30 montrent qu'il y a une variation significative ($P < 0.05$) de la concentration de glucose chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 28-37 ans.

Tableau 11: La concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 28-37 ans

Groupes	Concentration de cholestérol totale
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 20)	1.48 \pm 0.06
Groupe de femmes avec pilules (n= 24)	1.65 \pm 0.09 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

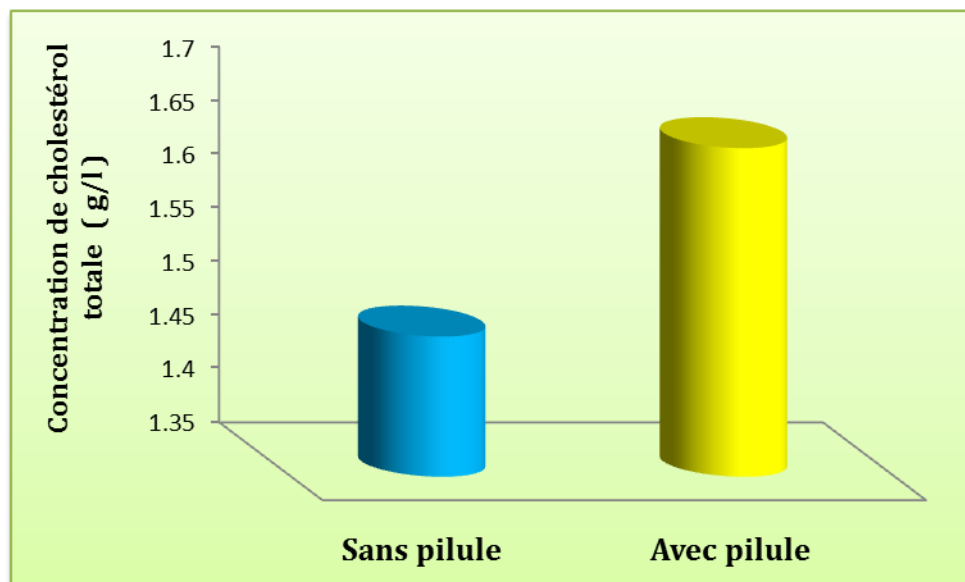


Fig31: Effet des pilules sur la concentration de cholestérol totale (g/l) chez les femmes âgées de 28-37ans

Les résultats obtenus de tableau 11 et de figure 31 montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la concentration de cholestérol totale chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 28-37 ans.

Tableau 12: La concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 28-37 ans

Groupes	La concentration des triglycérides
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 18)	0.92 \pm 0.08
Groupe de femmes avec pilules (n= 24)	1.13 \pm 0.08*

*: différence significative $P < 0.05$

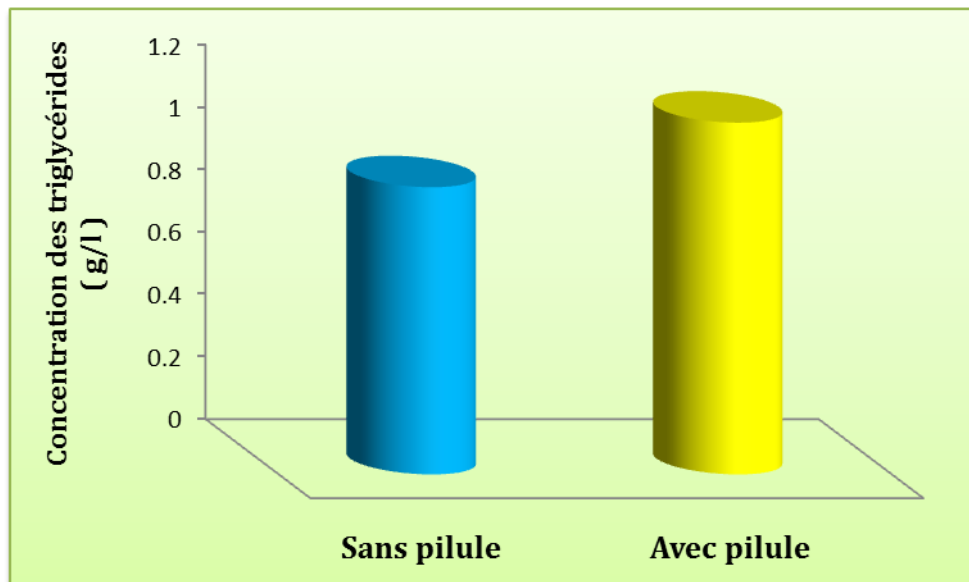


Fig32: Effet des pilules sur la concentration des triglycérides (g/l) chez les femmes âgées de 28-37 ans

Les résultats obtenus de tableau 12 et de figure 32 montrent qu'il y a une variation significative ($P < 0.05$) de la concentration des triglycérides chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 28-37 ans.

Tableau 13: La concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 28-37 ans

Groupes	La concentration d'hémoglobine
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 16)	12.69 \pm 0.30
Groupe de femmes avec pilules (n= 24)	11.68 \pm 0.26**

** : différence hautement significative $P < 0.01$

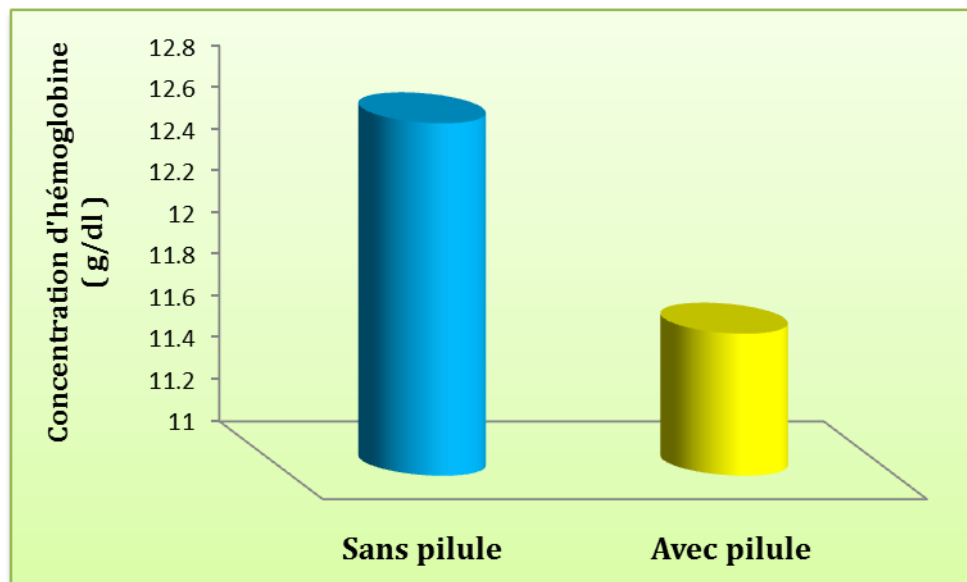


Fig33: Effet des pilules sur la concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes âgées de 28-37 ans

Les résultats obtenus de tableau 13 et de figure 33 montrent qu'il y a une variation hautement significative ($P < 0.01$) de la concentration d'hémoglobine chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 28-37 ans.



Fig34: Effet des pilules sur des paramètres urinaires chez les femmes avec pilules âgées de 28-37 ans

Les résultats obtenus (fig34) montre que chez 36 % des femmes avec pilules âgées de 28-37 ans ont des traces de sang, 4 % trace de protéine, 4% ont de trace de glucose et 56% n'ont aucune signal.

4. Effet des pilules sur les paramètres hématobiochimiques et urinaires chez les femmes âgées de 38-52 ans

Tableau 14: La concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 38-52 ans

Groupes	Glycémie
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 23)	0.83 \pm 0.02
Groupe de femmes avec pilules (n= 16)	0.85 \pm 0.05 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

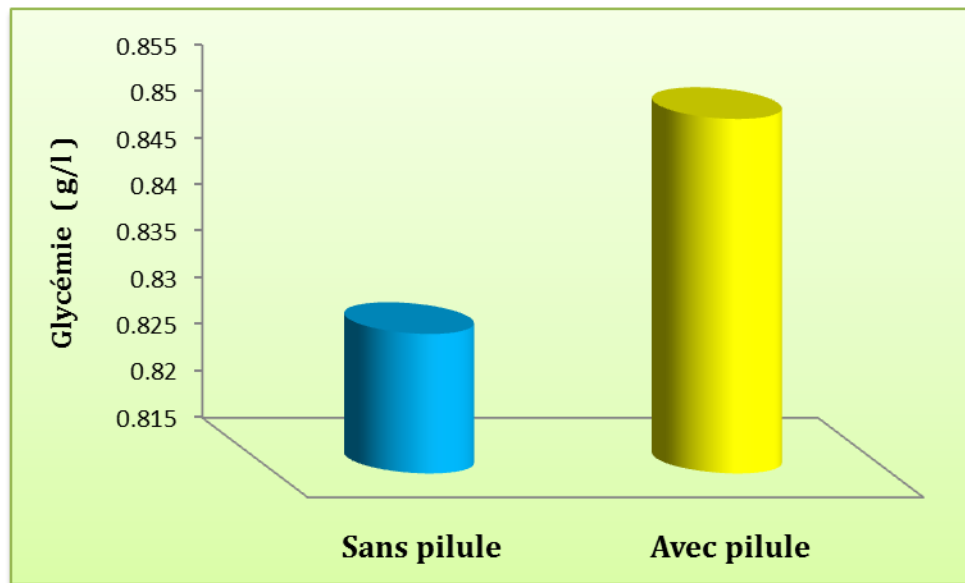


Fig35: Effet des pilules sur la concentration de la glycémie (g/l) chez les femmes âgées de 38-52 ans

Les résultats obtenus de tableau 14 et de figure 35 montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la concentration de glucose chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 38-52 ans.

Tableau 15: La concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 38-52 ans

Groupes	Concentration de cholestérol totale
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 15)	1.60 \pm 0.04
Groupe de femmes avec pilules (n= 16)	1.72 \pm 0.07 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

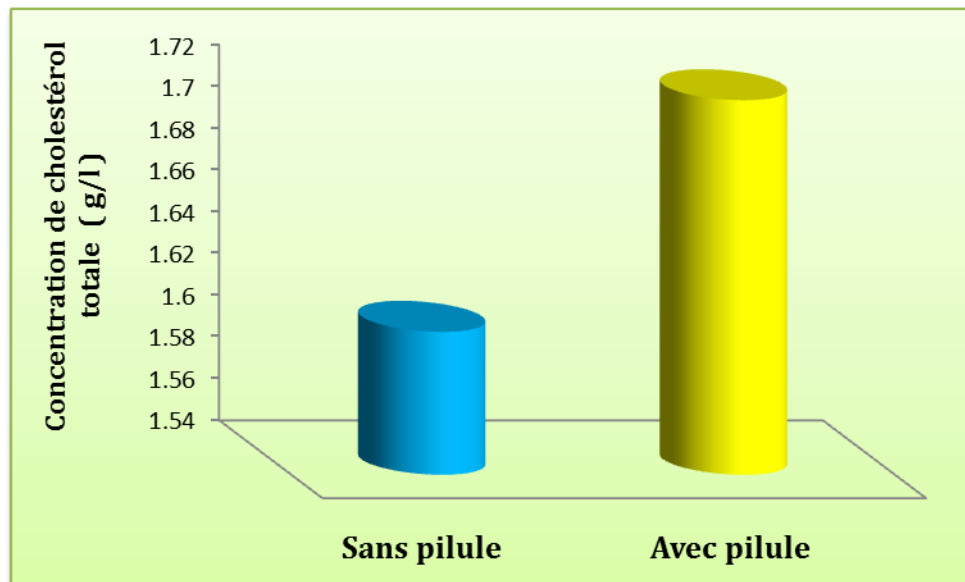


Fig36: Effet des pilules sur la concentration de cholestérol totale sérique (g/l) chez les femmes âgées de 38-52ans

Les résultats obtenus de tableau 15 et de figure 36 montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la concentration de cholestérol totale chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 38-52 ans.

Tableau 16: La concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 38-52 ans

Groupes	La concentration des triglycérides
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 19)	0.95 \pm 0.06
Groupe de femmes avec pilules (n= 16)	1.04 \pm 0.13 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

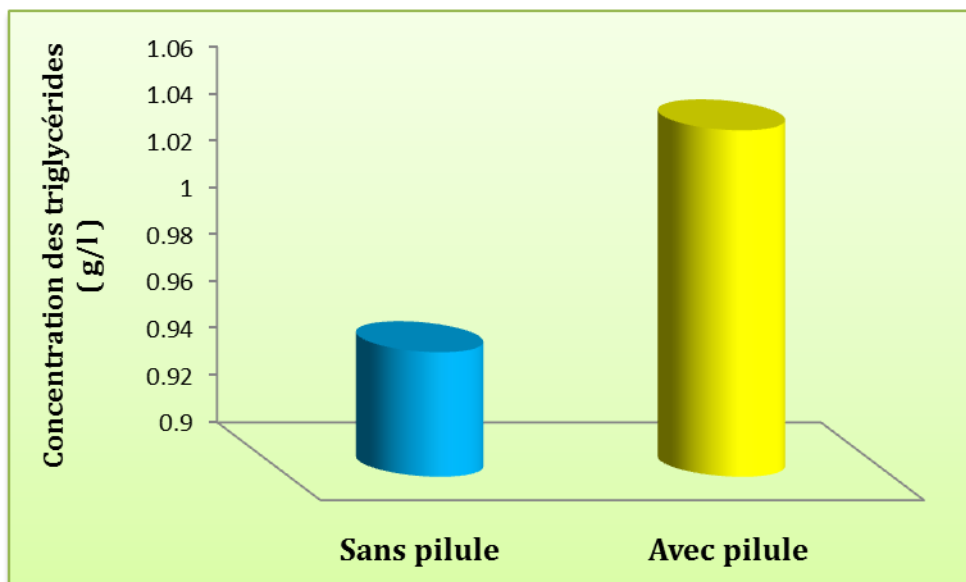


Fig37: Effet des pilules sur la concentration des triglycérides sérique (g/l) chez les femmes âgées de 38-52 ans

Les résultats obtenus de tableau 16 et de figure 37 montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la concentration des triglycérides chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 38-52 ans.

Tableau 17: La concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes avec pilules et les femmes sans pilules âgées de 38-52 ans

Groupes	La concentration d'hémoglobine
	Moyenne \pm ES
Groupe de femmes sans pilules (n= 17)	12.32 \pm 0.18
Groupe de femmes avec pilules (n= 16)	12.40 \pm 0.31 ^{NS}

NS: différence non significative $P > 0.05$

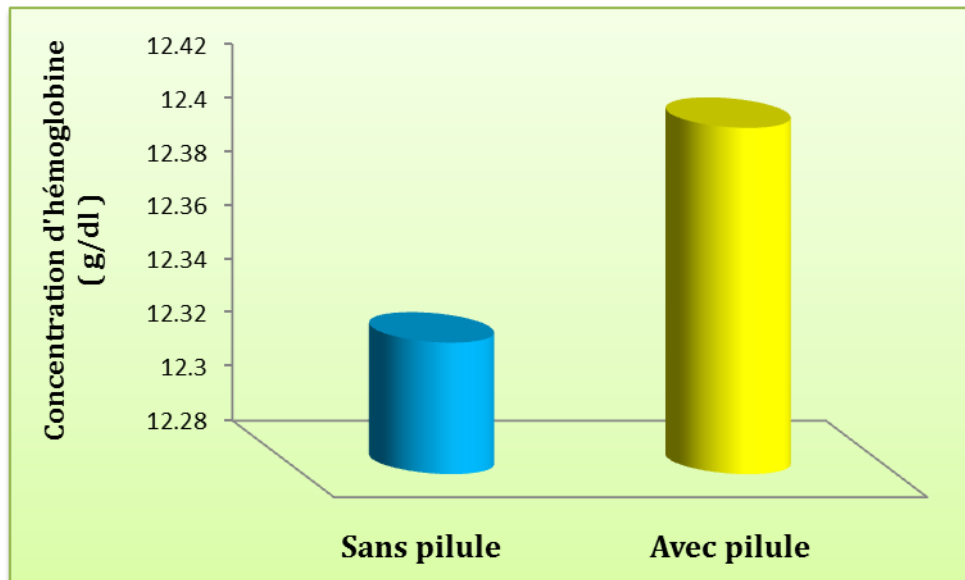


Fig38: Effet des pilules sur la concentration d'hémoglobine (g/dl) chez les femmes âgées de 38-52 ans

Les résultats obtenus de tableau 17 et de figure 38 montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la concentration d'hémoglobine chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes sans pilules âgées de 38-52 ans.

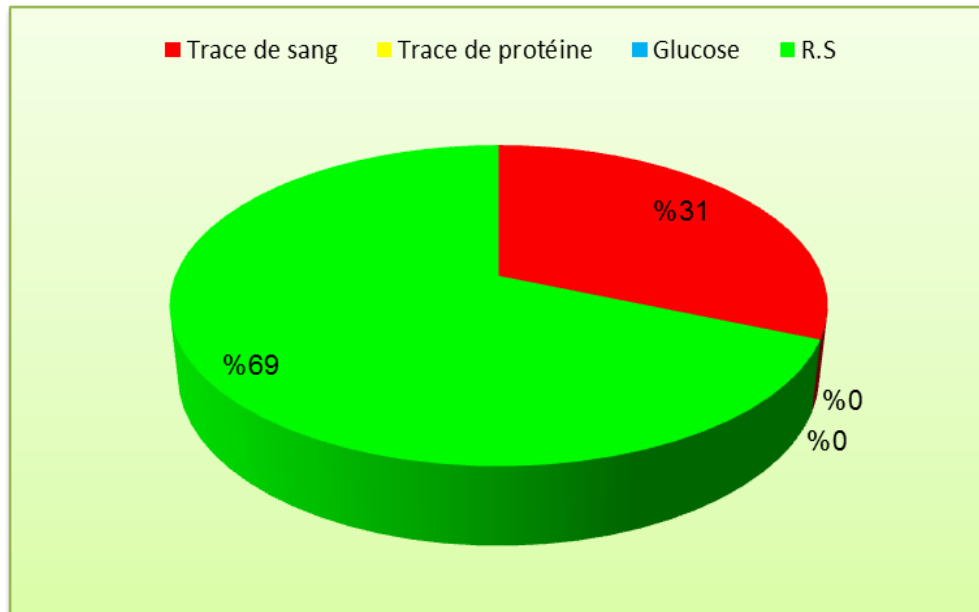


Fig39: Effet des pilules sur des paramètres urinaires chez les femmes avec pilules âgées de 38-52 ans

Les résultats obtenus (fig39) montre que chez 31 % des femmes avec pilules âgées de 38-52 ans ont des traces de sang, 0 % trace de protéine, 0% ont de trace de glucose et 69% n'ont pas aucune signal.

II. Discussions

Au cours de prise de contraception, le stress et des fortes contraction de cœur avec l'anxiété nerveuse, embonpoint et l'anémie sont fréquents, apparaissent et montrent des facteurs important en cause dans le développement des complications liées au prise des pilules.

L'objectif c'est l'évaluation des contraception hormonale orale et leurs effets sur l'organisme et sur des métabolismes en utilisant différents paramètres hémato-biochimiques chez les femmes.

Les résultats obtenus montrent qu'il y a une augmentation significative de concentration de glucose sérique chez les femmes qui prennent les pilules par rapport aux femmes sans pilules, on peut expliquer cette résultat comme suite: des facteurs extérieurs sont de toute évidence capables de moduler les activités de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique de façon à rendre le profil reproductif de base sensible à des facteurs de l'environnement tels que les pilules (**Johnson M.H., Everitt B.J., 2002**). Les doses d'œstrogènes dans les comprimés actifs exercent une rétro-inhibition sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse afin de réduire respectivement les sécrétions de GnRH et de FSH (mais pas celle de LH). Les progestatifs des comprimés inhibent les effets de la LH. Par conséquent, aucun follicule ovarique mûr n'est formé dans l'ovaire, et l'ovulation est impossible (**Mader S.S., 2010**). En conséquence, l'hypothalamus sécrète le facteur de libération de la corticotrophine; ainsi produite, celle-ci stimule à son tour la corticosurrénale, laquelle sécrète des glucocorticoïdes, principalement du cortisol et l'adrénaline. Le cortisol stimule le catabolisme des protéines, ce qui libère des acides aminés; il stimule aussi la capture des acides aminés par le foie et leur transformation en glucose (gluconéogenèse) et inhibe la capteur du glucose (effet antiinsuline) par de nombreuses cellules de l'organisme (**Brunner L.S., Suddarth D.S., 2006**) ce qui expliquer probablement notre résultats. Qui sont en accord avec l'étude de Vexiau P. et Cathelineau G. qui ont observé une amélioration paradoxale de l'intolérance au glucose sous estroprogestatif oral dans un groupe de 11 femmes. L'amélioration se produit au prix d'un hyperinsulinisme; l'insulinémie devient effectivement plus élevée, lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée, comparativement à ce qui est observé dans un groupe de 49 femmes témoins dont la tolérance glucidique était normale avant la prise de pilules (**Cohen A., 1984**).

Nos résultats montrent aussi qu'il y a une augmentation importante de concentration de cholestérol totale chez les femmes qui prennent les pilules par rapport aux femmes témoins, en première classe, l'augmentation des concentrations plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline entraîne une augmentation de la lipolyse (**Poortmans J.R., Boisseau N., 2003**), c'est aussi en conséquence des sécrétions anti-gonadiques qui peut appeler aussi "feedback" exercé en synergie par les hormones sur l'hypothalamus (**Chopin M.J., 2005**). C'est au-même pour la concentration des triglycérides qui semble augmentée significativement chez les femmes âgées de 28-37 ans qui prennent les pilules par rapport aux femmes témoins, ces résultats sont en accord avec l'étude de Wallace et al., entre 1971 et 1976 de nord-américaine, a comporté des dosages des lipides et lipoprotéines chez plus de deux mille femmes consommatrices de sept préparations de contraceptifs oraux. Il apparaît nettement, par rapport aux non-consommatrices, une élévation des taux de cholestérol total (+5 à 10%), des triglycérides (+20 à +40%). Toutes les études épidémiologiques conduites dans les dernières décennies ont démontré que les contraceptifs oraux modifient les taux des lipides plasmatiques ainsi que la concentration et la composition des lipoprotéines. Il a été envisagé que ces modifications, dont certaines s'inscrivent dans le sens d'une athérogénicité potentielle accrue, pouvait être impliquées à l'origine de l'augmentation du risque d'accidents athérotrombotiques observée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Ces accidents sont en fait de nature plutôt thrombotique qu'athéromateuse, l'augmentation de leur incidence concerne essentiellement les femmes de plus de 35 ans (**Serfaty D., 1998**).

Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Wynn, 1992 ayant concerné également plus de deux mille consommatrices d'estroprogestatifs et l'étude de Walnut Creek, 1981 ayant intéressé plus de cinq mille femmes consommatrices de treize mélanges estroprogestatifs. Les variations observées des valeurs des apoprotéines A (ou A1) et B sont dans le même sens et dans le même ordre de grandeur que celles respectivement du C.HDL et du C.LDL + VLDL (**Serfaty D., 1998**).

Les résultats obtenus aussi montrent que le taux de l'hémoglobine a diminué de façon hautement significative ($p < 0.01$) chez les femmes qui prennent les pilules par rapport aux femmes témoins, on peut expliquer cette diminution comme suite: certains contraceptifs peuvent avoir des effets sur l'état nutritionnel. Certaines pilules contraceptives provoquent une anémie parce qu'elles affectent l'utilisation du folate (**Latham M.C., 2001**). Cette anémie est appelée aussi l'anémie mégaloblastique (AM) s'associe à une anomalie des érythroblastes de la moelle osseuse dont le développement nucléaire est retardé et dont la chromatine nucléaire

apparaît déliée et dentelée et un retard de maturation nucléaire. Il existe une anomalie de la synthèse de l'ADN, habituellement provoquée par une carence en vitamine B12 (B12, cobalamine) ou en acide folique (**Mehta A.B., Hoffbrand A.V., 2003**). Cette anomalie entraîne une perturbation ou une diminution de production de l'hémoglobine. Cette diminution de la synthèse de l'hémoglobine se traduit par une diminution du VGM, puis une diminution de la CCMH (**Antoine J.M. et al., 2006**).

Notre résultat aussi montre l'apparition de trace de sang dans l'urine de (39%) des femmes qui prennent les pilules par rapport aux femmes témoins cette phénomène est appelée aussi la métrorragie qu'est une hémorragie utérine qui survient en dehors de la période de menstruation. Il peut s'agir d'un symptôme de maladie, notamment de cancer, d'une tumeur bénigne de l'utérus ou d'un autre problème gynécologique. C'est pourquoi un diagnostic et un traitement rapides sont indiqués. Toutefois, chez la femme qui prend des contraceptifs oraux, les hémorragies qui surviennent entre les périodes menstruelles ne sont généralement pas sérieuses, mais on doit évaluer les hémorragies irrégulières chez la femme sous HTS. La ménométrorragie est une hémorragie utérine abondante survenant en dehors et pendant la période de menstruation; elle requiert une évaluation (**Brunner L.S., Suddarth D.S., 2006**).

Conclusion

La contraception orale, moyen contraceptif hormonal féminin, se présente sous la forme de comprimés à prise quotidienne communément appelés « pilule ». Le but de notre travail c'est l'évaluation de risque de ces contraceptions hormonales orales sur la santé de la femme utilisatrice.

Notre résultats de l'effet de prendre des pilules contraceptives sur l'équilibre de la glycémie montrent que la concentration de la glycémie est augmentée de façon statistiquement significative chez les femmes avec pilules par rapport aux femmes témoins ce qui augmente le risque d'atteinte d'états d'hyperglycémie et le diabète à long terme. Nos résultats de l'effet des pilules sur des paramètres lipidiques montrent aussi qu'il y a une augmentation remarquable de la concentration de cholestérol totale chez les femmes et une augmentation de la concentration des triglycérides de façon significative chez les femmes âgées de 28-37 ans ce qui nous permet de conclure le risque d'utilisation des contraceptifs hormonale par voie orale d'apparition des maladies cardiovasculaires chez les femmes. Nos résultats indiquent que le taux d'hémoglobine est légèrement diminué chez les femmes utilisatrices des pilules par rapport aux femmes témoins ce qui permet de la mise en évidence des maladies associées de la déficience d'hémoglobine notamment l'anémie chez ces groupes de femmes. En effet l'apparition des résultats positifs de quelques paramètres urinaires chez les femmes avec pilules est un indicateur de l'effet non souhaitables des pilules sur la santé de ces femmes comme le risque de provoquer la maladie de l'insuffisance rénale.

Ces résultats laissent une grande idée pour l'avenir avec l'effet indésirable des pilules qui menacent la santé des femmes utilisatrices de ces pilules et donc la santé publique. Nos résultats sont pour nous remarquables car ils ouvrent dans le futur des perspectives expérimentales qui devraient nous permettre d'étudier d'autres types de pilules, d'identifier clairement les molécules impliquées dans l'effet néfaste des pilules et d'avancer vers une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires intervenant dans les effets négatifs observés.

Recommandations

D'après nos résultats nous conseillons les femmes utilisatrices des pilules par:

- La connaissance que les pilules malgré leur grande efficacité contraceptive mais reste la source de plusieurs problèmes sanitaires de la femme.
- Faire un bilan sanguin complètes au moins deux fois par an pour les femmes qui prendre les pilules pour faire un meilleur control de la santé de la femme.
- Eviter le plus possible d'utiliser de ce type de contraceptive ou éviter l'utilisation a long périodes (années).
- Respecter la posologie et le type de pilules et éviter l'utilisation ou le changement des pilules sans consultation du médecin.
- Arrêter l'utilisation en cas d'apparition des symptômes non souhaitables.

Résumé

La contraception hormonale c'est un moyen de contraception qui utilise des hormones très proches de celles produites par les ovaires (œstrogènes et progestérone) et qui bloque l'ovulation au niveau des ovaires et/ou provoque des modifications à différents niveaux inhibant la fécondation. L'objectif de cette étude est l'évaluation de risque des contraceptions hormonales orale sur la santé des utilisatrices. Notre expérimentation a été réalisée chez 113 femmes âgées de (20-52 ans) ont été divisés en deux groupes. Le premier groupe (59 femmes) pour les femmes utilisatrices des pilules estroprogestative et la deuxième groupe (54 femmes) pour les femmes témoins (ne prendre aucune contraception hormonale) sur les quelles, on a fait le dosage des paramètres hématobiochimiques sérique et urinaire. Les résultats obtenus dans la présente étude montrent que l'utilisation des pilules contraceptives augmente la concentration sérique du glucose (11%) chez les femmes. En effet l'augmentation de la concentration du cholestérol totale (10%) et des triglycérides (23%) chez les femmes âgées de 28-37 ans par rapport aux femmes témoins montre que les pilules possèdent un haut risque d'atteinte des maladies cardiovasculaire des utilisatrices. D'autre part les pilules induite une légère diminution de la concentration de l'hémoglobine (5%) et une apparition de trace du sang dans les tests urinaires chez les femmes. En conclusion, la présente étude suggère que les pilules ont des effets indésirable sur le métabolisme et le fonctionnement de certaines systèmes biologiques ce qui menacent la santé des femmes utilisatrices de ces pilules et donc la santé publique. Toutefois des nouvelles études sont nécessaires pour consister et confirmer l'effet des pilules sur des autres voies métaboliques et systèmes biologiques et de préciser le type de risque provoquer chez les femmes qui prennent ces pilules.

Mots clé: pilules, œstroprogestatives, glycémie, paramètres lipidique, hémoglobine.

Références Bibliographiques

- Abbara A.** (2000). Gynécologie Obstétrique. Ed. HAS, Paris. 25p.
- Ader J., Carré F., Dinh-xuan A., Duclos M., Kubis N., Mercier J., Mion F., Préfaut C. et Roman S.** (2010). Physiologie. Ed:2. Conforme au Programme de L'ENC, Paris. 433p.
- Anonyme.** (2010). les 50 ans de la pilule. Ed. Bayer Health Care Bayer Schering Pharma. New York, 9p.
- Anonyme.** (2011). Enovid Birth Control Pills Became. Fine Art America, Germany. 1p.
- Antoine J.M., Gay B., Housset B. et Varet B.** (2006). Maladies et grands syndrômes: partie 2 du programme de DCEM2-DCEM4. Ed. Elsevier Masson, Paris. 287p.
- Avdeev A.** (2012). Histoire de la population mondiale et la transition démographique. Ed. Institut de démographie de l'Université de Paris 1, Paris. 12p.
- Blanc B., Cravello L. et Roger V.** (2000). Gynécologie chirurgicale. Ed. Arnette, France. 359p.
- Blanc B., Jamin C. et Sultan C.** (2004). Traité de gynécologie médicale. Ed. Springer, Paris. 611p.
- **Blanc B., Siproudhis L.** (2005). Pelvi-périnéologie. Ed. Springer-Verlag, France. 619p.
- Blumental Y., Belghiti J. et Driessen M.** (2009). Gynécologie Obstétrique. Ed. ESTEM, Paris. 265p.
- Brooker C.** (2001). Le corps humain. Ed:2.De Boeck, Bruxelles. 534p.
- Brunner L.S., Suddarth D.S.** (2006). Soins infirmiers en médecine et en chirurgie: 4 fonction rénale et reproductrice. Ed:4. De Boeck, Québec. 390p.
- Chopin M.J.** (2005). Amour et sexualité: la quête d'un équilibre. Ed. Publibook, Paris.216p.
- Claude M., Bruno R. et Benoit V.** (2006). Physiologie humaine appliquée. Ed. Arnette, France. 1098p.

- Clive P.P., Curtis M.J., Sutter M.C., Walker M.J. et Hoffman B.B.** (1999). Pharmacologie intégrée. Ed:1. De Boeck Université, Paris. 606p.
- Cohen A.** (1984). Gynécologie 1983-1984. Ed. Maloine s.a. éditeur, Paris. 368p.
- **De Champlain M.** (2011). Effets des hormones stéroïdes sexuelles non traitées dans les effluents municipaux. Ed. CENTRE UNIVERSITAIRE DE FORMATION EN ENVIRONNEMENT UNIVERSITE DE SHERBROOKE, Québec. 92p.
- Dekkar N.** (2002). Chapitre 5. Evolution et perspectives de la pratique contraceptive en Algérie. ESKA | Journal International de Bioéthique. Vol. (13):59-71.
- **Denis S.** (2010). Pharmacologie BP. Ed:4. Wolters Kluwer, France. 382p.
- Despres J.P.** (2007). L'obésité abdominale, une maladie métabolique. Ed. John Libbey Eurotext, Paris. 165p.
- Dingeon B.** (1975). Ann. Biol. Clin. 33,3. Cité par fiche technique de glucose de *BIOMAGHREB*, FT Fr 25.
- Educagri.** (2005). Reproduction des animaux d'élevage. Ed. Educagri Editions, Dijon. 407p.
- Epstein O., Perkin G.D., de Bono D.P. et Cookson J.** (2000). Examen clinique: éléments de sémiologie médicale. Ed:2. De Boeck, Paris. 425p.
- Fossati, Prencipe I.** (1982). Clin. Chem. 28, 2077. Cité par fiche technique de triglycéride de *BIOMAGHREB*, FT Fr 27.
- Ganong W.** (2004). Physiologie médicale. Ed:2. Les Presses de l'Université Laval, Canada. 864p.
- Ganong W.** (2005). Physiologie médicale. Ed:2. De Boeck, Bruxelles. 864p.
- Grace M., Manuel P., Marcia A. et Murphy C.** (1998). Le cycle menstruel et sa relation avec les méthodes contraceptives. Ed. INTRAH, Etats-Unis. 88p.
- Harlicot J.P., Morcel K.** (2002). Gynécologie. Ed. ESTEM, Paris. 77p.
- Heffner L.J.** (2003). Reproduction humaine. Ed:1. De Boeck Université, Belgique. 128p.
- Hemal A., Haffad T.** (1999). La transition de la fécondité et politique de population en Algérie. Humaine Sciences. Vol. (12): 63-68.

- **Hervet E., Barrat J.** (1968). Stérilité contraception. Ed. J-B. Baillière et Fils, France. 368p.
- **INSP.** (1999). Santé de le reproduction cours africain sur la maternité sans risque. Alger, 136p.
- Johnson G.B., Losos J.B., Raven P.H., Singer S.S. et Masson P.L.** (2011). Biologie - Version luxe. Ed:2. De Boeck, France. 1406p.
- Johnson M.H., Everitt B.J.** (2002). Reproduction. Ed:1. De Boeck, Paris. 312p.
- **Lansac J., Lecomte P.** (1981). Gynécologie pour le praticien. Ed. SIMEP, Paris. 423p.
- **Larsen W.** (2003). Embryologie humaine. Ed:2. De Boeck, Lètonie. 568p.
- Latham M.C.** (2001). La nutrition dans les pays en développement. Ed. Food et Agriculture Org, Rome. 515p.
- Lubochinsky B.** (2000). Biochimie. Ed:2.De Boeck Université, Paris.1261p.
- Mader S.S.** (2010). Biologie humaine. Ed:1. De Boeck, Canada. 480p.
- Mehta A.B., Hoffbrand A.V.** (2003). Hématologie. Ed:1.De Boeck, Espagne. 208p.
- **Moussard C.** (2005). Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires. Ed. De boeck, Bruxelles-Paris. 328p.
- Naudin C., Grumbach N.** (2002). Larousse médical. Ed. LAROUSSE, Montréal. 1204p.
- **Pellestor F.** (2012). Histologie des appareils génétataux. Ed. Université de MONTPELLIER, Nimes. 55p.
- **Poirier J., Poirier I. et BAUDET J.** (1993). Embryologie humaine. Ed: 3. Maloine, Paris. 302p.
- Poortmans J.R., Boisseau N.** (2003). Biochimie des activités physiques. Ed:2. De Boeck, Bruxelles. 480p.
- PRB.** (2011). Fiche de données sur la population mondiale 2011. Washington, 15p.
- Rabe T.** (1998). Memento Gynécologie. Ed. Maloine, Paris.329p.

- Raisonnier A., Wright F.** (2003). Métabolismes des molécules signaux. Ed. Université Pierre et Marie Curie, Paris. 79p.
- Randoux A.** (1997). Biochimie dynamique. Ed. De Boeck, Belgique. 931p.
- Serfaty D.** (1998). ABREGES Contraception. Ed. MASSON, Paris. 364p.
- Serrand M.** (2009). La nouvelle ménopause. Ed. Alpen, France. 96p.
- **Sherwood L.** (2006). Physiologie humaine. Ed: 2. De Boeck, Bruxelles. 738p.
- Silbernagl S., Despopoulos A.** (1985). Atlas de poche de physiologie. Ed. Flammarion Médecine-Sciences, Paris. 359p.
- Talbert M., Willoquet G. et Gervais R.** (2011). Guide pharmaco Clinique. Ed. Wolters Kluwer, France. 1555p.
- Toledano A.** (1999). La Maladie veineuse. Ed. ESTEM, Paris. 97p.
- Trinder P.** (1969). Ann. Clin. Biochem. 6, 24. Cité par fiche technique de cholestérol de *BIOMAGHREB*, FT Fr 22.
- Vaubourdolle M.** (2007). Biochimie ,Hématologie. Ed: 3. Wolters Kluwer, France. 1116p.
- Wafi M.** (2013). Cette pilule qui inquiète les Algériennes. Le Quotidien d'Oran. Vol. (5524):1-24.
- Zijlstra N.C.** (1960). Clin. Chim. Acta, 5, 719. Cité par fiche technique de hémoglobine de *BIOMAGHREB*, FT Fr 34.

Les annexes

République algérienne Démocratique Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université d'El Oued

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie cellulaire et moléculaire

Questionnaire

Concernant les femmes avec pilules

La femme:			
Age:	date de naissance:		
Date de mariage:			
Nombre d'enfants:			
Existe des maladies précédentes ou autres héréditaires:			
Oui	Non		
Si oui les quelles ?			
Date de première utilisation des pilules:			
Nom de pilule:			
Posologie :			
L'effet des pilules sur la femme:			
Le cycle menstruel			
* Avant mariage :			
-régulier:	oui	non	
-durée:			
Abondance de régies:	+++	++	+
-douleurs:	oui	non	
* Après mariage:			
-régulier:	oui	non	
-durée:			
Abondance de régies:	+++	++	+
-douleurs:	oui	non	
-lactation:	oui	non	
* Après pilule:			
-régulier:	oui	non	
-durée:			
Abondance de régies:	+++	++	+
-douleurs:	oui	non	

République algérienne Démocratique Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université d'El Oued
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie cellulaire et moléculaire

Questionnaire

Concernant les femmes sans pilules

La femme:				
Age:	date de naissance:			
Date de mariage:				
Nombre d'enfants:				
Existe des maladies précédentes ou autres héréditaires:				
	Oui			Non
Si oui les quelles ?				
Le cycle menstruel				
* Avant mariage :				
-régulier:	oui			non
-durée:				
Abondance de régies:		+++	++	+
-douleurs:	oui			non
* Après mariage:				
-régulier:	oui			non
-durée:				
Abondance de régies:		+++	++	+
-douleurs:	oui			non
-lactation:	oui			non

Résumé

La contraception hormonale c'est un moyen de contraception qui utilise des hormones très proches de celles produites par les ovaires (œstrogènes et progestérone) et qui bloque l'ovulation au niveau des ovaires et/ou provoque des modifications à différents niveaux inhibant la fécondation. L'objectif de cette étude est l'évaluation de risque des contraceptions hormonales orale sur la santé des utilisatrices. Notre expérimentation a été réalisée chez 113 femmes âgées de (20-52 ans) ont été divisés en deux groupes. Le premier groupe (59 femmes) pour les femmes utilisatrices des pilules estroprogestative et la deuxième groupe (54 femmes) pour les femmes témoins (ne prendre aucune contraception hormonale) sur lesquelles, on a fait le dosage des paramètres hématobiochimiques sérique et urinaire. Les résultats obtenus dans la présente étude montrent que l'utilisation des pilules contraceptives augmente la concentration sérique du glucose (11%) chez les femmes. En effet l'augmentation de la concentration du cholestérol totale (10%) et des triglycérides (23%) chez les femmes âgées de 28-37 ans par rapport aux femmes témoins montre que les pilules possèdent un haut risque d'atteinte des maladies cardiovasculaire des utilisatrices. D'autre part les pilules induite une légère diminution de la concentration de l'hémoglobine (5%) et une apparition de trace du sang dans les tests urinaires chez les femmes. En conclusion, la présente étude suggère que les pilules ont des effets indésirable sur le métabolisme et le fonctionnement de certains systèmes biologiques ce qui menacent la santé des femmes utilisatrices de ces pilules et donc la santé publique. Toutefois des nouvelles études sont nécessaires pour consister et confirmer l'effet des pilules sur des autres voies métaboliques et systèmes biologiques et de préciser le type de risque provoquer chez les femmes qui prennent ces pilules.

Mots clé: pilules, œstroprogestatives, glycémie, paramètres lipidique, hémoglobine.

ملخص

موانع الحمل هي طريقة تستعمل فيها هرمونات شبيهة بهرمونات المبيض (الأستروجين و البروجسترون) حيث تثبط الإباضة و تحفز لتغييرات في عدة مستويات مما يؤثر على عملية الإلقاح. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مدى خطورة استعمال حبوب منع الحمل على صحة المرأة. هذه الدراسة أجريت على 113 امرأة أعمارهن تتراوح بين 20 و 52 سنة و قد تم تقسيمهن الى فوجين، الفوج الأول (59 امرأة) يمثل النساء اللواتي يستعملن الحبوب الأستروبروجستينية و الفوج الثاني (54 امرأة) لا يستعملن الحبوب (فوج شاهد)، ثم قمنا بتقدير نسب بعض المعايير البيولوجية على مصل و بول هذه المجموعات. النتائج المتحصل عليها من هذه الدراسة تبين أن استعمال حبوب منع الحمل يؤدي الى ارتفاع في تركيز السكر في الدم (11 %) عند النساء، كما أظهرت هذه الدراسة أيضا زيادة في تركيز الكولستيرول الكلي (10 %) و الغليسيريدات الثلاثية (23 %) عند النساء اللاتي أعمارهن ما بين 28 و 37 سنة تحت تأثير حبوب منع الحمل مقارنة بالنساء الشواهد مما يؤكد دورها في ظهور أمراض الشرايين و القلب. من جهة أخرى، حبوب منع الحمل تؤدي الى نقصان طفيف في تركيز الهيموغلوبين في الدم (5 %) و ظهور آثار للدم في البول لدى النساء. كخلاصة لنتائج الدراسة، فإن لحبوب منع الحمل آثار غير مرغوب فيها بالنسبة للعمليات الأيضية و وظائف الأنظمة البيولوجية مما يهدد صحة مستعملها و بالتالي تهدد الصحة العمومية. مع ذلك، هناك الحاجة الى دراسات جديدة من أجل تأكيد الدور السلبي لاستعمال حبوب منع الحمل على مختلف العمليات الأيضية و الأنظمة البيولوجية الأخرى مع تحديد نوع الخطر المحتمل.

الكلمات المفتاحية: حبوب منع الحمل، الأستروبروجسترون، نسبة السكر في الدم، المعايير الليبيدية، الهيموغلوبين.