

**Master Biologie et Physiologie de la reproduction**  
**TOXICOLOGIE ET PHARMACOLOGIE DE LA REPRODUCTION**  
**Dr. BOUKELOUA AHMED**

## **CHAPITRE I : INFÉCONDITE CHEZ LA FEMELLE**

**Définition** : l'infécondité peut être définie par l'impossibilité pour une femelle de mettre au monde des êtres vivants et viables ; donc impossible d'être fécondé à cause de :

- a- La femelle n'est jamais venue en chaleur : l'impubérisme
- b- La femelle ne présente aucune manifestation sexuelle : anoestrus ; hyperoestrie et hypooestrie
- c- Refus d'accouplement
- d- Accouplement non suivi de gestation

### **IMPUBÉRISME**

La puberté peut avoir des manifestations classiques ou atypiques ; voire ne pas apparaître ; c'est alors l'impubérisme : immaturation des organes reproducteurs ; disparition de l'aptitude à l'accouplement ; pas d'attraction vers l'autre sexe ; pas d'excitation ; pas de séduction ; pas de poils pour la femelle ; pas d'acné ...

L'âge à la puberté se varie selon la race ; l'individu ; l'environnement ; la nutrition ; vie isolée ; l'exercice physique intense...

En fonction de la relation poids corporel-puberté : le sujet sera pubère lorsqu'il atteint 80% de son futur poids adulte

Impubérisme avec anomalie physique : lié à

Un nanisme thyroïdien ou hypophysaire s'accompagne toujours d'anoestrus

Une intersexualité ; hermaphrodisme avec phénotype femelle

### **Anoestrus**

Absence totale de manifestation de chaleur après plusieurs cycles menstruels à intervalle régulier

Sur le plan étiologique : une hypercholestérolémie (obésité) ; une hyperprogestéronémie (kyste ovarien ; folliculaire ; fibrome) ; une hypercortisolémie ; une hyperthyroïdie

### **Refus d'accouplement**

Arthrose vertébrale ; hernie discale ; qui provoquent des douleurs atroces aux moments des coïts

Toute tumeur de l'appareil génital femelle ; ou vulvite ou vaginite

### **Le synchronisme**

Le rapport ovulation/accouplement peut être à l'origine de l'infécondité ; la femelle n'est fécondable que pendant quelques jours (4 jours autour de l'ovulation)

NB : le traitement sera de l'insémination artificielle

### **Accouplement non suivi de gestation**

C'est le cas de la femelle vide à cause de :

1 Dys-synchronisme ovulation / coït dans 80% des cas d'infécondité

2 Des infections vulvo-vaginale tuent les spz: staphylocoques 30% ; E coli ; streptocoques

3 La stérilité

4 Endometrite chronique : hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre

Hyper-œstrus : pourquoi l'infécondité ?

C'est le cas des inter-œstrus raccourcis ; le coït est refusé ou non suivi de gestation

Après le dosage hormonal :

avec une oestrogénemie normale et une progesteronemie normale c'est donc un problème de nidation ; la muqueuse utérine n'avait pas le temps de se préparer a la nidation pendant des inter-œstrus raccourcis : c'est la résorption embryonnaire

avec une progesteronemie basse : c'est anovulation

avec une progesteronemie élevée : c'est le diabète

avec oestrogénemie élevée et une progesteronemie basse : c'est le kyste folliculaire

et avec oestrogénemie normale et une progesteronemie élevée : c'est la tumeur ovarienne

#### **INFECONDITE D'ORIGINE GENETIQUE**

elle peut être liée au comportement

Relation femelle dominante male dominé

Relation collective : chameaux en présence humaine

Relation de densité : surpopulation

## **INFERTILITE MASCULINE (IM)**

Chez 15% des couples stériles ; 30 à 40% des cas la stérilité réside chez le male

C'est l'impossibilité pour un male (ou un spz) de féconder une femelle (ou un ovule) ; donc asepsie du male impropre à la génération

L'IM est mieux connue chez la race humaine ; équine puis chez les animaux domestiques.

02 grandes catégories de causes peuvent induire une incapacité pour le male à féconder une femelle

- 1- Soit le male n'arrive pas à s'accoupler : défaut de libido ; douleur ; inaptitude comportementale ou morphologique .....
- 2- Soit la fécondation n'aura jamais lieu : qualité insuffisante de semence ; manque de volume ; caractéristiques physico-chimiques inhabituels ; mauvais spermogramme.....

En addition ; les facteurs à l'origine d'une baisse de fertilité chez le male sont :

Les troubles hormonaux

Les troubles génito-urinaires

Les troubles physico-chimiques

Les troubles génétiques : race hypofertile

### **I- Troubles de comportement sexuel**

Ils se résument en une baisse de libido et un refus de s'accoupler ; s'il n'y a pas de troubles hormonaux derrière ; il faut penser à une cause psychologique en cas de spermogramme normale :

Le male peut avoir une mémoire d'accouplement douloureux

Désintérêt apparent de la femelle (dominante/dominé)

Male inexpérimenté ; éjaculation prématurée et précoce avant l'intromission de la verge

L'influence primordiale de la socialisation ; male isolé séparé très tôt de femelle ; ne saura pas s'accoupler une fois devenu adulte

En dehors du domicile le male refus de s'accoupler

La libido exercice chez les jeunes

La libido déficiente chez les vieux

Onanisme

Homosexualité

## **ANOMALIE DE SEMENCE**

La quantité et la qualité de semence peut être altérée de plusieurs façons :

- 1- Oligospermie : manque du volume de sperme éjaculé ; donc faible quantité de semence qui pénètre dans l'utérus à la suite d'un accouplement
- 2- Aspermie : absence du sperme éjaculé
- 3- Oligozoospermie : azoospermie : volume normal du sperme éjaculé avec faible quantité spz

- 4- Terato-zoospérme : volume normal du sperme éjaculé avec une quantité élevée des spz malformés
- 5- Astheno-zoospérme : mobilité très faible des spz dans le sperme
- 6- OTA : oligo-terato-astheno-zoospérme : cas le plus grave car il consiste en association de plusieurs anomalies ; due à : une anomalie testiculaire acquise ou congénitale ; ou une insuffisance hormonale

### **INFECONDITE LIEE A UNE MALFORMATION ANATOMIQUE ACQUISE**

Dans ce cas ; la semence ne peut pas être éjaculée dans les voies génitales femelles ; à cause des lésions traumatiques ou infectieuses ou des obstacles des voies sécrétoires

### **INFECONDITE LIEE AUX GLANDES ANNEXES**

C à d : la prostate

La prostate entoure l'urètre au dessous du col de la vessie ; en avant du rectum et en arrière de la symphyse pubienne ; de 25 à 40 cm de diamètre chez l'homme. Elle a comme fonction de diluer l'ensemble de mélange suivant :

Spz secretés par l'épididyme ; le testicule

Le liquide séminal ; la vésicule séminale

Secretion prostatique ; la prostate

Le total forme le sperme

Le mélange se fait au moment de l'éjaculation

Par conséquent ; les pathologies prostatiques modifient le volume ; la composition ; ou la caractérisation physico-chimique des sécrétions prostatiques et au final le sperme ; ce qui cause l'infécondité chez le male

### **MALADIES DE LA PROSTATE**

1- **Prostatite** : inflammation aigue ou chronique

Elle se manifeste par une modification physico-chimique des sécrétions prostatiques qui peut altérer le pouvoir fécondant des spz ; ex : le pH élevé du liquide prostatique (sup 7) va diminuer voire même bloquer complètement la mobilité des spz

Ex : insuffisance du liquide prostatique donne un volume faible de sperme final donc une oligospermie

Ex : présence du sang ou de pus ; signe d'infection

2- **Cancer** :

Soit une tumeur bénigne résultant en une hypertrophie càd adénome prostatique au niveau du tissu glandulaire le plus interne ; elle est plus fréquente à partir de l'âge de 50 chez l'homme. Elle peut s'évoluer vers l'insuffisance rénale ; donc la sécrétion prostatique diminue ; oligozoospermie

Soit un cancer qui touche les tissus glandulaires les plus externes ; oligozoospermie

Le traitement préconisé dans les deux cas : la prostatectomie (ablation chirurgicale de la prostate)

### **INFERTILITE LIEE A UNE INFECTION URINAIRE**

- 1- Une cystite : inflammation de la vessie donne une miction difficile
- 2- Une urétrite : inflammation de l'urètre

Dans les 02 cas l'acidité des voies urinaires peuvent être modifiée ; donc une diminution de la fertilité. Les spz s'altèrent au moment de l'éjaculation ; la mobilité sera diminuée ou bloquée ; donc une astheno-zoo-spermie

### **INFERTILITE LIEE A UNE EJACULATION RETROGRADE**

C'est le reflux de la semence dans la vessie lors de l'éjaculation ce qui engendre soit une aspermie ; soit une très forte oligospermie. L'intoxication réside au niveau du sphincter de la vessie :

par déficience de l'activité adrénérge sur le sphincter de la vessie ;

par des calculs urétraux

### **INFERTILITE LIEE A DES CAUSES HORMONALES**

Tout dysfonctionnement hormonal a des répercussions sur l'axe hypothalamus-hypophyse-spermatogénèse ; résultant en 1<sup>er</sup> lieu en une OTA ; et en 2<sup>cd</sup> lieu en une azoospermie.

Un trouble hypothalamique ou hypophysaire donne une insuffisance gonadotrope entraînant une altération de la spermatogénèse testiculaire ; ex : intoxication à adénome hypophysaire à prolactine engendre l'infertilité chez le male par hyperprolactinémie

Un dysfonctionnement de la spermatogénèse lors des tumeurs testiculaires hormonosecretoires ; manifesté par une hypertrophie testiculaire ; engendre l'infertilité masculine ; ex : sertolinome à cause de l'excès en oestradiol, en testostérone, voire même en progestérone.

### **INFERTILITE LIEE A DES CAUSES DITES IATROGENES**

L'étymologie du mot iatrogène : iatros qui signifie médecin ; C'ad les causes à l'origine de la médication ou de la prise des médicaments

L'administration des hormones médicamenteuses :

Comme les corticoïdes lors des dermatoses ;

Les anabolisants lors de la croissance ou le développement musculaire ; culturisme ;

Les anti-androgènes lors des pathologies prostatiques

L'administration des antifongiques médicamenteux :

La prise de la griséofulvine ; ou de la kétoconazole avant la puberté provoque l'infertilité à l'age adulte

### **INFERTILITE LIEE A L'INTOXICATION MICROBIENNE**

La brucellose : c'est une infection liée à une bactérie animale du genre Brucella canis ; qui provoque une infertilité par épидidymite résultant en une atrophie testiculaire ; l'installation de l'infertilité est :

- Au bout de 2 semaines : par une térazoospermie à 80% ;
- Au bout de 8 semaines : par phagocytose spermatozoïque via les macrophages de la réaction immunitaire ;
- Au bout de 15 semaines : par agglutination des têtes des spz.

### **LA TORSION TESTICULAIRE**

La torsion testiculaire indique la torsion du cordon spermatique, qui assemble l'un des testicules au reste du tractus génital. Ce cordon contenant notamment les artères qui vascularisent le testicule, sa torsion provoque :

Ischémie : un manque d'oxygénation du testicule ; associée à

Orchialgie : une douleur très violente ;

parfois responsable de nausées et malaises en très peu de temps ; c'est une urgence ; en cas de retard, l'ischémie peut entraîner la mort du testicule par nécrose (6 heures après le début de la torsion). L'ablation du testicule nécrosé doit alors être pratiquée (orchidectomie).

## **LES VARICE TESTICULAIRE**

La varice au testicule ou la varicocèle est une pathologie qui touche les veines des testicules. Le plus souvent elle concerne un seul testicule, le gauche. ; elle se caractérise par la dilatation d'une veine (varice) au niveau du cordon spermatique, cordon fibreux situé dans les bourses au-dessus de chaque testicule, et les reliant chacun au scrotum.

Le testicule est entouré par le scrotum, c'ad la peau dans laquelle se trouve le testicule. Les testicules ont une forme semblable à un oeuf. Ils mesurent 2 à 3 cm de largeur sur 4 à 5 cm de longueur. Malgré leur petite taille, ils jouent un rôle primordial puisque les testicules sont au coeur de l'appareil reproducteur de l'homme. Les testicules produisent l'hormone mâle, c'est-à-dire la testostérone, et fabriquent les spermatozoïdes.

Chaque testicule est drainé par des veines. Dans ces veines, on trouve des valvules unidirectionnelles. Elles permettent que le sang aille dans le bon sens : des testicules vers le coeur. Quand ces valvules dysfonctionnent, le sang ne parvient plus à remonter par les veines, et le sang reflue, s'accumule et finit par détendre et dilater les veines. Elle touche environ 10% des hommes.

## **INTOXICATION A LA GROSSESSE ou ANOMALIE A LA GROSSESSE**

### **1- RUPTURE UTERINE**

C'est la déchirure brusque d'une cavité ou de tissus ou des vaisseaux ; elle se résume en une grossesse extra-utérine. Cette rupture spontanée semble être d'origine traumatique ; physique ; ou chimique ; et elle s'accompagne d'une résorption des tissus mous ; une douleur abdominale aiguë ; une modification intra-abdominale ; et une momification fœtale.

### **LA TORSION UTERINE**

C'est une déformation obtenue après enroulement ferme et entourant les extrémités de l'utérus. Les modifications mécaniques circulatoires liées à la torsion provoquent une douleur extrême :

à cause d'une péritonite ; ou

à cause d'une métrite gangreneuse du col ou du corps de l'utérus.

### **TORSION OVARIENNE**

Une torsion ovarienne est un événement assez rare qui peut survenir au début d'une grossesse, lors d'une assistance médicale à la procréation ou en présence d'un kyste ou une tumeur sur l'ovaire. Dans ces cas, l'ovaire peut augmenter de volume et se tordre.

Les ovaires sont situés de part et d'autre de l'utérus. Ils sont reliés à cet utérus par un pédicule, un cordon composé de vaisseaux sanguins, de nerfs et de ligaments. En cas de torsion, l'ovaire va alors effectuer une rotation totale ou partielle sur ce pédicule. Cela provoque une douleur très brutale et intense, comme un coup de poignard, au niveau du bas-ventre qui s'accompagne parfois de nausée et de vomissements. Il faut alors consulter très rapidement car la torsion va bloquer la vascularisation de l'ovaire. Il ne reçoit plus de sang et peut se nécroser.

Pour confirmer le diagnostic, il faut réaliser une échographie doppler, afin de visualiser le flux sanguin des artères. Souvent le médecin va proposer d'attendre quelques heures, sous antalgiques, pour voir si l'ovaire ne se détord pas tout seul. Si au bout de 6 heures, la torsion persiste, il faut opérer.

Réalisée sous anesthésie générale, l'intervention vise à détordre l'ovaire à l'aide de pinces. Si l'intervention est réalisée à temps, il n'y a en général pas de répercussions. Mais en cas de diagnostic tardif et de nécrose, il faut pratiquer une ablation de l'ovaire et parfois de la trompe utérine. La torsion de l'ovaire est une urgence gynécologique à prendre très au sérieux.

### **HYSTEROCELLE :**

Hernie partielle ou totale de l'utérus hors de la cavité abdominale. Comme étiologie de l'intoxication : on trouve une hernie inguinale congénitale ; qui conduit une déchirure à travers laquelle s'est introduite une partie ou la totalité de l'utérus.

Elle se manifeste par une tuméfaction inflammatoire en haut de la face interne des cuisses.

### **TROUBLES METABOLIQUES**

#### **1- Hypocalcémie :**

C'est le syndrome de tétanie purpérale ou éclampsie ; la perte de Ca liée à la croissance fœtale vers la fin de la gestation. Cette perte calcique jusqu'à 100mg/l est supérieure aux rapports calciques exogènes. La situation s'aggrave : si le rapport (poids fœtal/poids maternel) augmente ; ou en cas de grossesse multiple.

Symptômes :

Agitation ; anxiété ; tachypnée puis dyspnée ; tachycardie ; hyperthermie ; ataxie ; convulsion ; tremblement musculaire.

Traitement :

Apport calcique par perfusion IV lente.

## **2- Hypoglycémie**

A la fin de la grossesse ; les besoins énergétiques augmente de près de 20% ; et en particulier les carbohydrates. On peut avoir l'hypoglycémie irréversible inférieure à 0,7g/L en cas de toxémie de la gestation.

Symptômes :

Anorexie ; prostration ; vomissement ; mauvaise halène ; ...

Traitement :

Prise répétée quotidiennement de glucose isotonique jusqu'au terme ; en cas de risque grave on doit provoquer l'accouchement pour préserver la santé de la Maman ; car il sera plus pratique de rééquilibrer la glycémie

## **MORT FŒTAL ET AVORTEMENT**

C'est l'interruption spontanée de la gestation avant que le fœtus soit susceptible de vivre en dehors de l'utérus ; puis son expulsion. Elle a comme manifestations cliniques :

La résorption embryonnaire ; la mortinatalité ; la rétention fœtale (momification jusqu'à 43 semaines) ;

Etiologie et conséquence :

La mortalité fœtale infectieuse :

Les Affections : bactérienne (brucellose) ; virale (herpes) ; parasitaire (toxoplasmose) ;

La mortalité iatrogène :

Des médicaments peuvent provoquer des mortalités avec avortement ou rétention ; cas des :

anticonvulsivants ; les ATB (chloramphénicol) ; les AINS ; les anticoagulants ; les métabolites 2daies (atropine ; digitaline ; procaïne ;...).

## TERATOGENESE ET EMBRYOTOXICITE

La Tératogénèse ou l'embryo-toxicité est une intoxication dite période –dépendante ; car elle dépend du stade de la grossesse : soit le développement fœtal et organogénèse; soit l'embryogénèse ; cette dernière est plus complexe parce qu'elle englobe : la migration cellulaire ; la prolifération ; la différenciation ; donc on peut relier la tératogénèse avec le déroulement de la grossesse (voir tableau)

Stade de la grossesse	tératogénèse
Pré-implantation	Létalité embryonnaire
organogénèse	Malformation morphologique
Fœtal-néonatal	Malformation fonctionnelle Retard de croissance Carcinogénèse

On constate une augmentation de la sensibilité aux toxiques jusqu'à l'accident tératogène pendant les deux dernières phases de la grossesse ; à savoir : de l'organogénèse au néonatal

### 1- La thalidomide :

C'est une DCI d'un médicament allemand de la famille thérapeutique des tranquillisants et des hypno-sédatifs ; prescrit chez les femmes enceintes entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaines pour : les insomnies ; les nausées ; les troubles matinaux ; et les vomissements ... ce qui engendre des naissances malformées de type : phocomélie.

Ainsi ; la phocomélie est une malformation congénitale caractérisée par un raccourcissement ou absence totale de la racine d'un ou de plusieurs membres ; alors que la partie distale est normalement formée ; elle s'agit de la maladie de phoque ; d'où vient son appellation phocomélie. Elle se manifeste par :

L'absence des orifices auriculaires ; surdité ; L'absence des orifices auriculaires et des paupières ; cécité ; donc déformation faciale ; L'absence des bras et des jambes ; malformations du cœur ; des muscles ; des intestins ; et de l'utérus.

Plus de 10 mille enfants ont été nés sans bras avant que la thalidomide ne soit retirée du marché. Une seule dose prise 34 à 50 jours après la dernière menstruation provoque des atteintes irréversibles.

### 2- ACCUTANE :

L'isotrétinoïne est un dérivé de la vitamine A qui appartient à la classe de médicaments appelés rétinoïdes. On utilise habituellement les rétinoïdes pour traiter certains problèmes cutanés. On utilise l'isotrétinoïne pour traiter les formes importantes de l'acné, comme l'acné nodulaire ou l'acné inflammatoire, Il a comme DCI : l'isotrétinoïne de la famille thérapeutique des rétinoïdes ; et la vitamine A ; rétinol. Ce médicament est efficace contre l'acné ; mais il provoque chez la femme enceinte :

Malformation faciale et cardiaque ; et un retard mental.

### 3- L'ALCOOL : le syndrome fœtal-alcoolique :

Il engendre des malformations mentales et morphologiques qui s'installent au cours du premier trimestre de la grossesse ; des bébés de faibles poids et faibles tailles avec des défaillances neurologiques et psychomotrices

ainsi que de anomalies cranio-faciales ; des malformation squelettiques ; déformation de la cage thoracique cottes et sternum ; la scoliose ; déviation latérale de la colonne vertébrale ; la gibbosité ; microcéphalie ; et déformations viscérales : cœur, système urinaire, reins.... ; un retard mental et une handicapé d'apprentissage.

## **PERTURBATEURS ENDOCRINIENS**

Sur le plan toxicologique ; plusieurs xénobiotiques partagent suffisamment des caractères avec les hormones pour former des liaisons avec ses récepteurs d'une façon : Agoniste : action compétitive; Antagoniste : action opposée ; ou modification du taux hormonal. Le complexe xénobiotique-récepteur résulte en une altération du récepteur ; associée à des expressions toxicologiques.

Les perturbateurs endocriniens sont des substances nocives qui dérèglent l'action hormonale ; et engendrent : l'infertilité ; l'infécondité ; la malformation ; le cancer ; l'allergie ; le diabète ; la puberté précoce ;...

### **1- Agoniste :**

Tout xénobiotique toxique qui se lie et active le récepteur hormonal malgré l'absence de l'hormone en question. Cette stimulation inappropriée peut résulter en une mauvaise expression hormonale comme : la gynécomastie après exposition à un xéno-œstrogène compétitif agoniste à oestradiol : DES diethyl stilbesterol ; fosfestrol ; kepone ; DDT ; insecticides comme : coumestrol ; ecdynosome et la gterbufenozine ; qui ont une activité de féminisation

### **2- Antagoniste :**

Tout xénobiotique qui se lie au récepteur mais n'active pas le site hormonal ; par conséquent ; il inhibe l'activité hormonale gonadique par la prévention de la liaison : R-HG.

Ex : tamoxifen ; médicament qui fonctionne comme anti-récepteur œstrogène dans les tissus reproductifs ; il est indiqué contre le cancer du sein ; et aussi pour l'ostéoporose

Ex : raloxifene ; médicament antagoniste récepteur œstrogène ; par conséquent il engendre une déféminisation ; une rupture d'œstrus ; une diminution de fécondité ; une augmentation de la résorption embryonnaire et de l'embryo-létalité ;

Ex : spironolactone (ATB) et cimétidine (antihistaminique) ; chez le male il va y avoir une démasculinisation ; une réduction de la taille de la prostate ; et une diminution du poids de la vésicule séminale

Ex : le plastique (le bisphénol A et les phtalates) ; les crèmes solaires (filtre UV) ; les pesticides ; DDT ; les détergents alkyl-phénol ; et des phytohormones qui imitent l'action hormonale d'origine et bloquent les récepteurs cellulaires

### **Les effets globaux**

Chez le male ; malformation génitale ; cancer testiculaire ; et diminution du volume du sperme ; hypogonadisme ; insuffisance androgénique ; diminution de la testostérone ; infertilité ;

Chez la femelle ; trouble de menstruation ; trouble de maturation sexuelle ; tumeurs (ovaire et sein) ; trouble de fécondité (grossesse, fécondation, nidation et placentation) ; trouble de la thyroïdie ; de la croissance ; et du développement ;

Fibromyalgie ; douleurs utérine et ovarienne ;

## CONTRACEPTION

La contraception se définit comme étant l'ensemble des procédés visant à éviter la fécondation de façon temporaire et réversible ; elle doit être : acceptée par le couple ; respecter l'harmonie sexuelle ; et tenir en compte des impératifs moraux ; religieux et légaux.

Selon l'équation globale de la grossesse : Grossesse = ovulation fécondation nidation placentation ; la contraception peut être réussie par interruption de l'un des termes de cette équation.

L'efficacité d'une méthode contraceptive est indiquée par l'indice de Pearl (IP) ; qui représente le risque d'échec de cette méthode en question.

IP = nombre de grossesses chez 100 femmes contraceptives pendant une année

Ex : IP = 4 c'est-à-dire (4% gsse/année) il y a statistiquement 4 grossesses par année pour 100 femmes utilisatrices de la méthode contraceptive en question.

Les différentes méthodes contraceptives peuvent être de types : Physique ; mécanique ; chimique ; hormonale ; locale ; orale ; ou traditionnelle

## CLASSIFICATION DES METHODES CONTRECEPTIVES

### 1- Contraception traditionnelle

Son efficacité est faible et mal connue mais elle assure un simple espacement des naissances. Elle convient pour les couples sans protection parfaite. Elle se divise en :

- a- Coït interrompu : c'est la méthode la plus ancienne ; difficile à appliquer ; et elle représente un taux d'échec élevé. L'union sexuelle entre male et femelle sera arrêtée avant d'être achevée.
- b- Abstinence périodique : consiste à s'abstenir de tout rapport sexuel pendant la période fertile de la femme ; elle n'est pas totalement faible ; et elle est connue sous différentes appellations :

Méthode Ogino-Knaus : fondée sur 2 calculs à partir des dates début et fin des règles ; période du cycle œstral ; et aussi sur la survie des spermatozoïdes dans le tractus génital de la femelle (environ 4jrs) ; elle présente un taux d'échec élevé ; et souffre dans le discrédit certain.

Méthode de température : basée sur la prévision de l'ovulation en surveillant la (T) corporelle chez la femelle et la survie de l'ovule (12 à 24h). La courbe thermique menstruelle présente un plateau thermique de l'ovulation. Elle est difficile ; inexacte et relative qui exige la discipline et la maîtrise de soi.

Méthode voisine : basée sur les modifications ; au cours du cycle ; des glaires cervicales ; sécrétions du col utérin ; elle est difficile et moins utilisée.

### 2- Contraception dite locale ; mécanique ou physique :

- a- **Préservatif masculin (PM)** : méthode physique efficace à condition de respecter l'acceptabilité et le correct usage ; avec un IP  $\geq 5$  ; la plus courante dans le monde ; elle a comme actions :
  - Primo : inhiber la fécondation ;
  - Secundo : la seule méthode qui assure la protection contre les MST vénériennes (sida, herpes...).C'est une vraie barrière physique mécanique contre les spermatozoïdes ; le PM en latex peut être employé simple ou combiné à d'autres méthodes contraceptives ; en l'occurrence : la méthode chimique locale : spermicide en gel ou en crème ; afin d'augmenter le taux de réussite de la contraception. C'est aussi une ancienne méthode à grand public ; à grand marché ; à usage simple placée juste avant l'accouplement ; sans effets secondaires sauf cas d'allergie ou de rupture ; et ne nécessite pas de suivi médical.

- b- **Préservatif féminin (PF)** : idem PM ; il obture le col utérin et empêche la pénétration des spz dans l'utérus. Il consiste à un étui à 2 anneaux de diamètres différents ; en polyuréthane qui est un polymère plastique à faible densité. Le PF est plus fin mais plus solide que PM ; il a un IP = 3 ; placé même des heures avant le coït ; et il assure la protection contre les IST.
- c- **Diaphragme vaginal** : méthode physique mécanique féminine locale ; avec un IP de 1,5 à 15 qui signifie une faible protection ; elle consiste en un disque de latex placé au niveau du col utérin juste avant le coït ; généralement assisté par méthode chimique locale ; voire une crème ou un gel spermicide ; et sans effets secondaires sauf cas du déplacement pendant l'accouplement.
- d- **Stérilet** : c'est un dispositif permanent intra-utérin en métal ou en plastique simple ou recouvert de cuivre et/ou progestérone ; en forme de T, de l'anse, de l'hameçon, bispiral, serpentifère ou en boucle. Il est introduit dans la cavité utérine par un médecin gynécologue pour un certain temps (de 1 à 6 ans), et resté sous contrôle médical.
- Il connaît certaines contre-indications, en l'occurrence : les infections des trompes ; le fibrome ; les kystes ; et en cas des femmes n'ayant jamais d'enfant ; ... ;
- Il cause de graves complications : des douleurs, des infections pelviennes, des grossesses, des métrorragies, des perforations de la paroi utérine, et voire même la stérilité permanente. Il agit sur la muqueuse utérine autour de lui et empêche la nidation et l'implantation de l'ovule fécondé. C'est la seule méthode locale mécanique qui agit après fécondation ; avec un IP de 0,5 à 2.
- 3- **Contraception locale chimique** : elle s'applique dans le vagin avant le coït ; ex : spermicide chimique en forme d'ovule ; de capsule ; de tablette ; de comprimé ; d'éponge ; de crème ; de tampon ; de gel .... ; contenant des détruisant des spz. Appliquée isolée ; cette méthode est inefficace ; obligatoirement associée au diaphragme. Elle ne connaît pas d'effets secondaires, et elle a un IP de 2 à 5.
- 4- **Contraception orale buccale** : elle est dite méthode de pilule hormonale :
- Son principe est basé sur le pouvoir des hormones ovariennes à inhiber l'ovulation lorsqu'elles sont prescrites à certaines périodes du cycle ; c'est la méthode la plus efficace de contraception. La pilule doit être délivrée sur ordonnance par un médecin ou une sage-femme.
- Voie d'administration de la pilule :
- v. orale ; autres voies comme : v. transdermique, v. vaginale ; IM ; S/C ; et percutanée...
- Le schéma de prise de la pilule :
- La prise de la pilule commence au 1<sup>er</sup> jour du cycle ; un comprimé par jour à heure fixe ; avant les repas pour éviter les vomissements ; et se poursuit pendant 21 jrs suivie d'une interruption de 7jrs avant d'entamer un nouveau cycle.
- Les effets indésirables de la pilule : vomissement ; nausée ; tension mammaire ; prise de poids ;
- Les contre-indications : thrombose vasculaire ; embolie pulmonaire ; AVC ; HTA ; hyperlipidémie ; diabète ; épilepsie ; varice ; fibrome ; dépression ;
- NB : l'oubli de la prise de la pilule favorise la maturation folliculaire donc il faut prendre plus de précautions voire même recourir à d'autres moyens contraceptifs.
- Si délai ≤ 12h : prendre 2 cp ensemble et continuer la plaquette ;
- Si délai ≥ 12h : utiliser une autre méthode contraceptive
- Interaction de la pilule avec d'autres médicaments :
- a- Interaction de diminution de l'action de la pilule ; engendrer avec : les antiviraux (ritonavir) ; les AINS ; les inducteurs enzymatique (phenobarbital ; rifampicine) ;...
- b- Interaction de potentialisation toxique des autres médicaments associés à la pilule : cyclosporines ; métformine ; insuline...

a- **Classe des œstrogènes** :

a 1- **œstrogènes naturels** :

Secrétés principalement par l'ovaire après stimulation hypophysaire ; et secondairement par la surrénale ; le placenta ; et aussi le testicule. On trouve :

œstradiol (di-hydro-folliculine ; di-hydro-estrone ) c'est la référence des œstrogènes;

estrone (folliculine) ;

œstriol qui marque le bien être foetal

a 2- **œstrogènes synthétiques** :

- Stéroïdiens : éthyl-œstradiol ; mestranol ;
- Non stéroïdiens : DES di-éthyl-stilbesterol ; benzosterol ; dienoestrol ;

**Mode d'action des œstrogènes :**

Les œstrogènes se trouvent liés à 99% dans le plasma avec l'hormone binding globuline ; formant ainsi le complexe : œstrogène – HBG ; seule la forme libre est active sur les récepteurs ; suivi par une activation de l'ARN polymérase et une expression des protéines ; qui provoque par la suite l'ensemble des phénomènes physiologique et histologique sur les récepteurs génitaux : utérus ; vagin ; lèvres ; sein :

Augmentation de la prolifération de la muqueuse vaginale ; trophicité ; nutrition et volume ;

Augmentation de la prolifération de la muqueuse utérine ; et ouverture de l'exo-col utérin ;

Augmentation des glaires cervicales prés-ovulation ;

Augmentation de la prolifération des canaux galactophorique : le sein augmente du volume et le développement des tissus glandulaires s'accélère ;

Diminution de la sécrétion des glandes sébacées

Augmentation de l'effet de la calcitonine ; l'hormone thyroïdienne qui réduit la résorption osseuse du Ca ;

Diminution du cholestérol et des triglycérides.

NB : l'effet de l'éthynyl-œstradiol de synthèse est 50 fois  $\geq$  aux œstrogènes naturels ; il connaît une forte affinité à l'albumine ; ce qui signifie un catabolisme lent et augmente ses effets et sa durée d'action  $\geq$  à 24 h ; donc mono-prise quotidienne.

b- **Classe des progestatifs** :

toute substance capable de maintenir une gestation ; on trouve :

b 1- les progestatifs naturels : la progestérone

b 2- les progestatifs de synthèse : la nor-testostérone (nor-stéroïdes)

Effets des progestatifs :

Effets anti-œstrogène anti-prolifération ; et stimulent les récepteurs progestérone et testostérone

**Indications des progestatifs :**

Contraception ; acné ; endométriose ; puberté précoce ; carence progesteronique ; en cas des troubles de menstruation ; de ménopause ; et de gestation.

**Les contraceptifs oraux œstro-progestatifs (COEP):**

- 1- 1<sup>ière</sup> génération : monophasique : triella ; norethistérone 35 ; et éthynil-œstradiol 50
- 2- 2<sup>ième</sup> génération :
  - Monophasique : norgestrel 50 ; stédiril ; éthynyl-œstradiol 50
  - Lévonorgéstrel 150 ; minidril ; éthynyl-œstradiol 30
  - Biphasique : adépal
  - Triphasique : trinordiol
- 3- 3<sup>ième</sup> génération : monophasique : géstadène ; meliane et miness ; norgéstimat
- 4- 4<sup>ième</sup> génération :
  - Monophasique : drospérinone ; jasmine ; jasminelle ;
  - Multiphasique : dienogést ;

NB : Norlevo et Ellaone sont considérés comme pilules d'urgence.