

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE OUM EL BOUAGHI
FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**



POLYCOPIE

TOXICOLOGIE ET PHARMACOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Proposé par : Dr AHMED BOUKELOUA

**Destiné aux étudiants de 2^{ème} année Master
Biologie et Physiologie de la reproduction**

2020-2021

Avant-propos

Ce manuel pédagogique représente un support cours de *Toxicologie et de Pharmacologie de la Reproduction* ; unité fondamentale ; destinée aux étudiants en Master II biologie et physiologie de la reproduction. L'objectif général de ce polycopié est de présenter les principaux aspects de cette discipline, en l'occurrence : la toxicologie et la pharmacologie de la reproduction ; les risques et les traitements ; qui permettra aux étudiants de la biologie animale d'acquérir des notions approfondies.

Les objectifs spécifiques à atteindre sont doubles :

- Assimiler les grands principes de base impliqués dans la toxicologie et la pharmacologie de reproduction ; et procurer les bases nécessaires à la compréhension des mécanismes de toxicité; en l'occurrence : l'exposition et la réparation du matériel toxique, ainsi que l'expression des effets toxiques ;
- Identifier les principaux facteurs étiologiques de la toxicologie sur la reproduction ; et préciser les différents facteurs pronostiques ;
- Connaître les différents risques environnementaux sur la reproduction animale, savoir reconnaître les agents reprotoxiques simples et les classer d'après leurs propriétés ou leurs fonctions;
- Montrer le mécanisme des hormones sexuelles physiologiques et médicamenteuses ;
- Transmettre aux étudiants la potentialité d'assurer des notions sur la contraception.

Avant-propos

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale

PARTIE I : INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE DE LA REPRODUCTION 03

Chapitre I : Mécanismes De Toxicité Sur Les Appareils Reproductifs Males Et Femelles 03

Introduction 03

I. Infécondité chez la femelle 03

I.1. Définition 03

I.2. Classification 04

I.2.1. Impubérisme 04

I.2.2. Anœstrus 05

I.2.3. Refus d'accouplement 05

I.2.4. Le synchronisme 05

I.2.5. Accouplement non suivi de gestation 07

I.2.6. Infécondité d'origine génétique 07

I.2.7. Causes cervicales et vaginales de l'infécondité 08

I.2.8. Causes Utérines et tubaires de l'infertilité 08

a. Anomalies congénitales 09

b. Syndrome d'Asherman 09

c. Fibromes 09

d. Infections pelviennes chroniques 09

I.2.9. Les endométrioses 09

II. Infertilité masculine 12

II.1. Introduction 12

II.2. Classification 14

II.2.1. Troubles de comportement sexuel 15

II.2.2. Anomalie de semence 15

II.2.3. Infertilité liée à une malformation anatomique acquise	16
II.2.4. Infertilité liée aux glandes annexes	18
II.2.4.a. Maladies de la prostate	18
a.1. Prostatite	18
a.2. Cancer	19
II.2.5. Infertilité liée à une infection urinaire	20
II.2.6. Infertilité liée à une éjaculation rétrograde	20
II.2.7. Infertilité liée à des causes hormonales	20
II.2.8. Infertilité liée à des causes dites iatrogènes	21
II.2.9. Infertilité liée à l'intoxication microbienne	22
II.2.10. Infertilité liée à la torsion testiculaire	22
II.2.11. Infertilité liée à la varice testiculaire	24
II.2.12. Infertilité liée au stress	26
Chapitre II : Embryotoxicite	29
I. Introduction	299
II. Classification	29
II.1. Rupture utérine	29
II.2. La torsion utérine	31
II.3. Torsion ovarienne	32
II.4. Hystérocèle	33
II.5. Troubles métaboliques	34

II.5.1. Hypocalcémie	34
II.5.2. Hypoglycémie	34
II.6. Mort fœtal et avortement	35
II.7. hydramnios	35
II.8. Embryotoxicite et tératogenèse dite iatrogène	37
II.8.1 Cas de la thalidomide	37
II.8.2. Accutane	39
II.9. Cas liés à l'environnement ou à la profession	39
II.9.3. Cas de l'alcool	39
II.9.1. Le méthylmercure	40
II.9.2. Les biphényles polychlorés	40
Chapitre III : Les perturbateurs endocriniens	41
I. Introduction	41
II. Classifications des perturbateurs endocriniens	42
II.1. Agoniste	43
II.2. Antagoniste	44
II. Les effets globaux	45
Chapitre IV : Risques environnementaux et polluant physico-chimique et leurs effets sur la reproduction	46
I. Introduction	46
II. Classification	47
II.1. Les effets du tabac sur la fertilité la grossesse	47
II.2. La Polluants de l'eau de boisson	49
II.2.1. L'ion nitrate	49
II.2.1. Les pesticides	49
II.3. La pollution atmosphérique locale	50
II.4. Les alkylphénols	50
II.5. Le BHA et le BHT	51

II.6. Le bisphénol A (BPA)	51
II.7. Les ignifuges bromés (PBDE)	52
II.8. Le mercure	54
II.9. Les composés perfluorés	56
II.10. Les phtalates	56
PARTIE II. INTRODUCTION A LA PHARMACOLOGIE DE LA REPRODUCTION	58
Chapitre I : pharmacologie des appareils reproducteurs féminin et masculin	59
I. Introduction	59
II. Classification des hormones	61
II.1. Les hormones peptidiques	62
II.2. Les hormones stéroïdes	62
II.3. Les hormones non-stéroïdes	63
II.3.1. protéiques : la prolactine	63
II.3.2. glycoprotéiques : FSH LH TSH hCG	63
III. La régulation endocrinienne: la reproduction	66
III.1. Régulation endocrine de la reproduction chez l'homme.	67
III.2. Régulation endocrine de la reproduction chez la femme	69
III.2.1. Les Œstrogènes	70
A . L'Œstradiol, E2	70
B. L'Œstrone, E1	72
C. L'Œstriol, E3	72
III.2.2. La Progestérone, P4	72

III.2.3. L'ocytocine	75
Chapitre II : Pharmacologie des glucocorticoïdes	77
I. Introduction	77
II. Définition	77
III. Biosynthèse	79
IV. Pathologies liées aux glucocorticoides	79
Chapitre III : la contraception	81
I. Introduction	81
II. Classification des méthodes contraceptives	84
II.1. Contraception traditionnelle	84
II.1.a. Coït interrompu	84
II.1.b. Abstinence périodique	84
II.2. Contraception dite locale ; mécanique ou physique	84
II.2.a. Préservatif masculin	84
II.2.b. Préservatif féminin	85
II.2.c. Diaphragme vaginal	85
II.2.d. Stérilet	86
II.3. Contraception locale chimique	86
II.4. Contraception orale buccale	86
II.4.1. Voie d'administration de la pilule	87
II.4.2. Le schéma de prise de la pilule	87
II.4.3. Les effets indésirables de la pilule	87
II.4.4. Les contre indications	87
II.4.5. Interaction de la pilule avec d'autres médicaments	87
a. Interaction de diminution de l'action de la pilule	87
b. Interaction de potentialisation toxique des autres médicaments associés à la pilule	88
II.4.6. Classe des œstrogènes	88
a 1- œstrogènes naturels	88
a 2- œstrogènes synthétiques	88

a 3. Mode d'action des œstrogènes	88
II.4.7. Classe des progestatifs	90
b 1- les progestatifs naturels	90
b 2- les progestatifs de synthèse	90
b 3. Effets des progestatifs	90
b 4. Indications des progestatifs	90
II.4.8. Les contraceptifs oraux œstro-progestatifs (COEP)	90
1 ^{ière} génération monophasique	90
2 ^{ième} génération	91
Monophasique	91
Biphasique	91
Triphasique	91
3 ^{ième} génération	91
4 ^{ième} génération	91
Monophasique	91
Multiphasique	91
pilules d'urgence (pilule de lendemain)	91
Références bibliographiques	93

Liste des tableaux

Tableau 1: Effets du stress sur l'infertilité masculine (P. Wolf 2008)	26
Tableau 2 : Tératogenèse période-dépendante	37
Tableau 3 : les différentes hormones humaines.	65
Tableau 4 : Quelques hormones médicamenteuses	76
Tableau 5 : Quelques glucocorticoïdes pharmaceutiques	80
Tableau 6 : Efficacité comparative des principales méthodes contraceptives	81
Tableau 7 : Comparaison entre différentes méthodes contraceptives	83
Tableau 8 : Principaux composés œstroprogestatifs	92

Liste des figures

Figure 1 : Malformations utérines https://www.baby.be	11
Figure 2 : Les causes de l'infertilité chez le mâle www.layyous.com/fr/infertilité	13
Figure 3 : Torsion testiculaire	23
Figure 4 : Varicocèle	25
Figure 5 : Rupture utérine	30
Figure 6 : Torsion utérine	31
Figure 7 : Hydramnios	36
Figure 8 : Principales étapes toxicocinétiques	41
Figure 9 : Différents types de récepteurs des xénobiotiques	42
Figure 10 : Effets de l'environnement sur la fonction de reproduction chez l'homme	46
Figure 11 : Les glandes endocrines	60
Figure 12 : Classification des hormones	12
Figure 13 : Régulation générale de la reproduction	66
Figure 14 : Formules chimiques des androgènes ; œstrogène et progestérone	14
Figure 15 : Mode d'action des différentes méthodes contraceptives	82

Introduction générale

La toxicologie et la pharmacologie de la reproduction est une discipline scientifique au croisement de la biologie animale ; et de la physiopathologie, elle étudie les effets négatifs d'un médicament ou d'un toxique qui interagissent avec la activité sexuelle normale et la fertilité chez les hommes ; dont l'objet est la compréhension des mécanismes de toxicité au niveau moléculaire ; des réactions indésirables sur la fonction sexuelle et la fertilité chez les adultes hommes et femmes, ainsi qu'une toxicité pour le développement de la descendance. Elle désigne également l'ensemble des techniques de manipulation des toxiques. Ces effets négatifs incluent des périodes de vulnérabilité aux reprotoxiques ; ce sont notamment ceux de la formation des organes génitaux *in utero* et la phase de puberté. Les réglementations dans le monde tendent à regrouper les substances Cancérigènes, Mutagènes et Reprotoxiques (ou « *CMR* ») dits période-dépendant.

La toxicologie et la pharmacologie de la reproduction et de la croissance et les études associées ont connu d'importants développements pour devenir un outil incontournable de la biologie moderne ; elles concernent à mettre en évidence tout risque toxique au niveau de la fonction de la reproduction afin de mieux envelopper ces effets d'un point de vue explicatif et mécanistique.

Les différents risques, notamment les problèmes de stérilité ; de tératogénèse et de fertilité ; soit par une toxicité directe pour les gonades ou le système reproducteur, soit en induisant un comportement ne permettant plus la reproduction. Ces risques peuvent agir *in utero* à très faible dose ; en bloquant le développement normal des organes sexuels ou de glandes les contrôlant, bien avant la naissance de l'individu ; on les dits alors embryotoxiques ou fœtotoxiques.

Pour des raisons de santé publique et/ou de protection de l'environnement la mise sur le marché et l'emploi de nouveau produit pharmaceutique, phytosanitaire ou chimique dit reprotoxique peuvent être réglementés (limités ou interdits) ; d'où l'importance dans l'évaluation de sa sécurité

Ce travail sera segmenté en deux parties :

La première partie appréhende une introduction à la toxicologie de la reproduction ; ainsi que : La toxicité sur l'appareil reproductif mâle et femelle ; l'embryotoxicité ; Les perturbateurs endocriniens ; les risques environnementaux et polluant physico-chimique et leur effets sur la reproduction ;

La deuxième partie interprète une Introduction à la pharmacologie de la reproduction ; ainsi que : la pharmacologie des appareils reproducteurs masculin et féminin ; pharmacologie des oestrogènes ; pharmacologie des progestatifs ; pharmacologie des glucocorticoïdes ; et la contraception.

PARTIE I : INTRODUCTION A LA TOXICOLOGIE DE LA REPRODUCTION

CHAPITRE I : Mécanismes de toxicité sur l'appareil reproductif male et Femelle

Introduction

La réussite de la reproduction d'un couple dépend finalement d'un équilibre biochimique délicat chez le père, la mère et le fœtus, et entre eux. Les modifications métaboliques qui se produisent au cours de la grossesse peuvent augmenter l'exposition à des toxiques dangereux à la fois pour la femme et pour le produit de conception. Parmi ces modifications métaboliques, on compte l'augmentation de l'absorption pulmonaire et du débit cardiaque, le retard de vidange gastrique, l'augmentation de la motilité intestinale et de la quantité de graisses corporelles.

I. Infécondité chez la femelle

I.1. 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 a cause de :

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

I.2. Classification

I.2.1. Impubérisme

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

Absence de développement des caractères pubertaires.

Il peut être en relation avec un retard pubertaire simple qui sera spontanément régressif. Il peut être lié aussi à un hypogonadisme d'origine primitivement testiculaire ou ovarienne (par exemple en relation avec le syndrome de Turner), ou secondaire à un déficit hypothalamo-hypophysaire (par exemple au cours de la dysplasie olfactogénitale du syndrome de Kallman-De Morsier), nécessitant alors un complément d'évaluations et de prise en charge thérapeutique.

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'anœstrus
- Une intersexualité ; hermaphrodisme avec phénotype femelle

I.2.2. Anœstrus

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 hyper-cortisolémie ; une hyperthyroïdie

I.2.3. Refus d'accouplement

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

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

I.2.4. Le synchronisme

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

NB : le traitement sera de l'insémination artificielle

I.2.5. 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- Endométrite chronique : hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre
- En cas de l'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 œstrogénémie normale et une progestéronémie 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 progestéronémie basse : c'est anovulation
- avec une progestéronémie élevée : c'est le diabète
- avec œstrogénémie élevée et une progestéronémie basse : c'est le kyste folliculaire et avec œstrogénémie normale et une progestéronémie élevée : c'est la tumeur ovarienne

I.2.6. Infécondité d'origine génétique

Elle peut être liée au comportement :

Relation femelle dominante male dominé

Relation collective : chameaux en présence

humaine Relation de densité : surpopulation

I.2.7. Causes cervicales et vaginales de l'infécondité

En ce qui concerne la glaire cervicale ; on peut citer les causes suivantes :

- a. La biopsie de cône précédente ou le laser conization. Cela pourrait provoquer une quantité diminuée de muqueux. Cela affectera le mouvement de sperme.
- b. Présence d'anticorps d'antisperme.
- c. La nuque fermée (la condition très rare).

A propos des causes vaginales ; le blocage du vagin qui se mêlera de l'entrée de l'organe mâle comme l'hymen imperforable, ou le vagin extrêmement étroit, ou les infections pénibles dans le vagin.

I.2.8. Causes Utérines et tubaires de l'infertilité

a. Anomalies congénitales

Les héli-utérus sont des malformations utérines résultent d'un trouble de fusion des canaux de Müller. La forme complète est représentée par l'utérus didelphe alors que la forme la plus courante est l'utérus bicorné.

La Plupart d'entre eux précipitent des avortements, mais certains d'entre eux affectent la fertilité et peuvent être corrigés par la chirurgie ; ex : l'utérus divisé, l'utérus bicorné, l'utérus à corne rudimentaire et l'utérus en forme de T. Ces anomalies sont d'habitude associées aux anomalies de trompe utérine unilatérales ou bilatérales donc ils augmenteront aussi le risque pour la grossesse ectopique et la perte de grossesse périodique en plus de l'infertilité.(figure)

Chez environ 7% des femmes présentant des troubles de la fertilité, le diagnostic d'une malformation congénitale de l'utérus est posé. En présence de fausses couches à répétition, cette probabilité double. Les malformations peuvent être favorisées ou causées par l'exposition de l'embryon ou du fœtus à certains médicaments tels que le DES (Distilbène®) qui était prescrit aux femmes enceintes jusqu'à la fin des années 70.

Il existe différents types de malformations et leur relation avec la fertilité n'est pas toujours évidente. La malformation la plus fréquemment associée à un trouble de la fertilité est l'utérus contenant un septum (ou cloison).

b. Syndrome d'Asherman

Dans ce syndrome ; les adhésions intra-utérines se forment après le curettage répété, l'endométrite sévère, ou en raison des cicatrices de la chirurgie utérine précédente ; et se caractérise par une diminution de perte de sang pendant les règles.

c. Fibromes

Ce sont des tumeurs utérines provoquant des irrégularités dans la cavité intra-utérine. Le traitement chirurgical est de faire une myomectomie (l'excision du fibrome) et restituer la cavité intra-utérine.

d. Infections pelviennes chroniques

Les infections pelviennes chroniques provoquent l'obstruction des trompes ; et peuvent aussi s'ensuivre dans les adhésions pelviennes qui affecteront le mouvement tubaire. Les causes incluent des infections avec E.coli, ou l'infection de Gonocoque qui affecte la fonction ovarienne et le mouvement tubaire.

I.2.9. Les endométrioses

L'endométriose est une maladie chronique, qui affecterait selon les spécialistes au moins 1 femme sur 10 en âge de procréer. C'est la présence de tissus endométrial à l'extérieur de la cavité utérine ; qui affecte la grossesse en formant le kyste de chocolat (ou endometrioma) ou en provoquant des adhésions. La diagnose est d'habitude faite par la laparoscopie. La transplantation naturelle de cellules endométriales par les trompes, les voies lymphatiques ou les vaisseaux sanguins ; ou encore suite à un acte

chirurgical gynécologique (laparotomie, césarienne, épisiotomie). L'Endométriose et infertilité féminine sont très souvent étroitement liées, 30 à 40 % des patientes étant confrontées à des problèmes de fertilité.

L'endométriose est une maladie caractérisée par la présence de tissu similaire à l'endomètre (muqueuse qui tapisse l'intérieur de l'utérus) en dehors de la cavité utérine.

L'endométriose peut se présenter sous différentes formes:

péritonéale, apparaissant comme de petits implants sur le péritoine (feuillet recouvrant l'intérieur de la cavité abdominale),

ovarienne, formant des kystes ou endométriomes contenant un liquide ayant l'aspect de «chocolat fondu»,

profonde ou adénomyotique, infiltrant le muscle utérin (myomètre), la cloison entre le rectum et le vagin, les ligaments utérins, la paroi de la vessie ou de l'intestin.

L'endométriose: cause mal comprise

La survenue de l'endométriose reste énigmatique et fait l'objet de nombreuses recherches. Les formes actives (celles qui évoluent) requièrent la présence d'œstrogènes. L'endométriose est donc une maladie de l'âge de la reproduction.

L'endométriose est responsable d'une diminution de la fertilité, estimée entre 2 et 10%. Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer son effet néfaste sur la fertilité.

L'endométriose s'accompagne notamment d'un processus inflammatoire. Ce processus va influencer la composition du liquide péritonéal contenu dans la cavité de l'abdomen. Une toxicité sur l'embryon et une influence négative sur la réceptivité de l'endomètre, et donc sur l'implantation de l'embryon, ont également été mises en évidence. Les séquelles de cette inflammation peuvent, en outre, être à l'origine d'une stérilité d'origine mécanique suite aux adhérences qu'elle peut provoquer

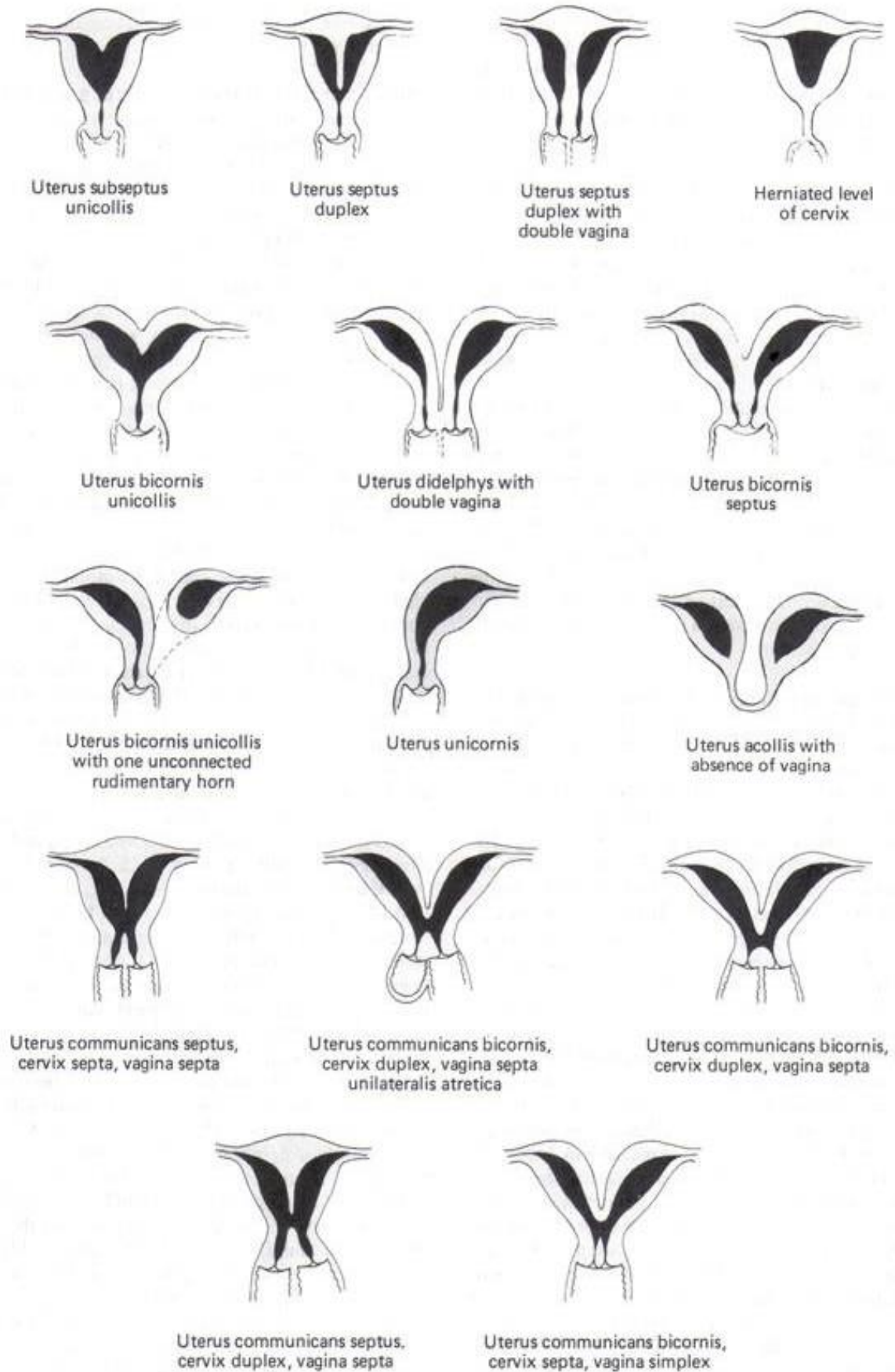


Figure 1 : Malformations utérines (www.baby.be)

II. Infertilité masculine (IM)

II.1. Introduction

Chez 15% des couples stériles ; 30 à 40% des cas la stérilité réside chez le mâle ; C'est l'impossibilité pour un mâle (ou un spz) de féconder une femelle (ou un ovule) ; donc asepsie du mâle 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 mâle à féconder une femelle

- **Soit** le mâle n'arrive pas à s'accoupler : défaut de libido ; douleur ; inaptitude comportementale ou morphologique ...

-

- **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 mâle sont :

Les troubles hormonaux ; Les troubles génito-urinaires ; Les troubles physico-chimiques
Les troubles génétiques : race hypofertile.

Il peut exister des origines mixtes de l'infertilité. Des troubles de l'éjaculation, principalement son absence ou anéjaculation, peuvent notamment avoir des causes multiples. Il existe également de nombreux cas où la cause de l'infertilité n'est pas identifiée.

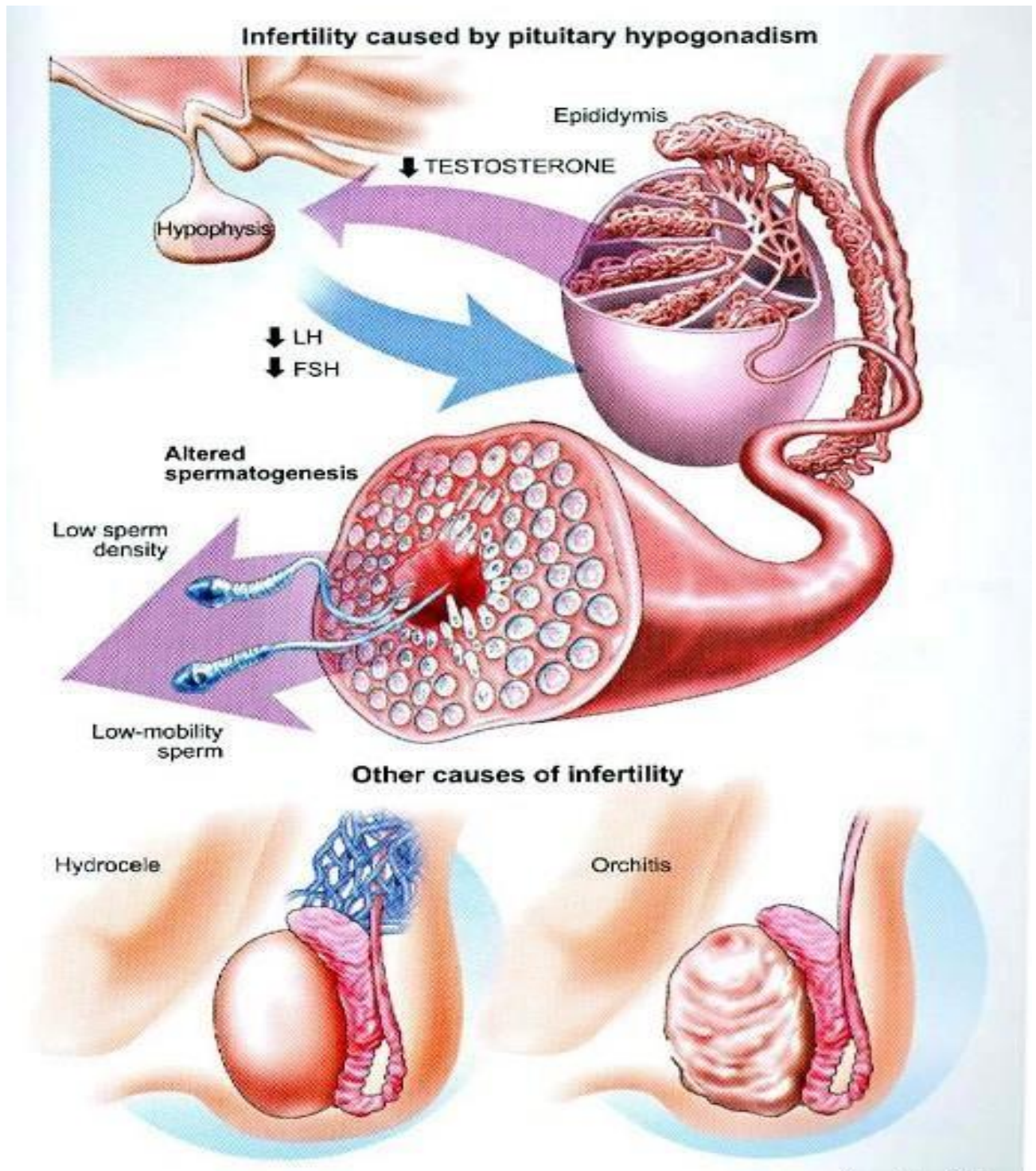


Figure 2 : Les causes de l'infertilité chez le mâle (www.layyous.com/fr/infertilité)

II.2. Classification

Un grand nombre de personnes sont touchées par l'infertilité au cours de leur vie, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

La question concerne environ 17,5 % de la population adulte – soit environ une personne sur six dans le monde –, d'où le besoin urgent d'accroître l'accès à des soins de fertilité abordables et de haute qualité pour ceux qui en ont besoin.

Les nouvelles estimations montrent que la prévalence de l'infertilité varie peu d'une région à l'autre. De même, les taux sont comparables que les pays soient à revenu élevé, intermédiaire ou faible, ce qui indique qu'il s'agit d'un problème sanitaire majeur dans tous les pays et dans toutes les régions du monde.

«Le rapport est révélateur d'un fait important: l'infertilité ne fait pas de discrimination», a déclaré le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, Directeur général de l'OMS. «La proportion même de personnes touchées montre la nécessité d'élargir l'accès aux soins relatifs à la fertilité et de veiller à ce que cette question ne soit plus mise de côté dans la recherche et les politiques de santé, afin que des moyens sûrs, efficaces et abordables d'atteindre la parentalité soient disponibles pour ceux qui le souhaitent.»

L'infertilité est une maladie du système reproducteur masculin ou féminin, définie par l'incapacité d'obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés. Elle peut entraîner une détresse majeure, de la stigmatisation et des difficultés financières, affectant le bien-être mental et psychosocial des personnes concernées.

II.2.1. 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)
- Mâle 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 ; les pratiques individuelles de masturbation
- Homosexualité

II.2.2. Anomalie de semence

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

Oligospermie : manque du volume de sperme éjaculé ; donc faible quantité de semence qui pénètre dans l'utérus à la suite d'un accouplement

Aspermie : absence du sperme éjaculé

Oligozoospermie : azoospermie : volume normal du sperme éjaculé avec faible quantité spz
Terato-zoospermie : volume normal du sperme éjaculé avec une quantité élevée des spz malformés

Asthéno-zoospermie : mobilité très faible des spz dans le sperme

OTA : oligo-terato-astheno-zoospermie : cas le plus grave car il consiste en association de plusieurs anomalies ; due à : une anomalie testiculaire acquise ou congénitale ; ou une insuffisance hormonale

II.2.3. Infertilité liée à 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.
Causes mécaniques de l'infertilité

La raison de l'infertilité est parfois d'ordre «mécanique»: l'ovocyte et les spermatozoïdes ne peuvent pas se rencontrer, ou l'embryon ne peut pas s'implanter, suite à un «obstacle» au niveau de l'utérus ou des trompes.

Les obstructions tubaires (des trompes)

Les obstructions des trompes sont liées principalement:

aux séquelles d'infections des trompes (salpingites). Elles sont le plus souvent provoquées par des germes sexuellement transmissibles tels que les gonocoques et les Chlamydiae, par la tuberculose qui atteint parfois les organes génitaux, et par d'autres germes présents suite à une infection;

aux séquelles de grossesses extra-utérines;

à l'endométriose.

Les fibromes

Un fibrome utérin est une tumeur bénigne constituée par une masse plus ou moins arrondie. Le fibrome se développe à partir du muscle utérin (myomètre) et du tissu

fibreux de l'utérus. Bien que leur effet sur la fertilité reste un sujet de controverse, on estime que les fibromes seraient associés à l'infertilité féminine dans 5 à 10% des cas et seraient la seule cause d'infertilité dans 1 à 3% des cas. En l'absence de ménorragies (règles abondantes et prolongées), la décision de traiter un fibrome ou non, s'appuie sur sa potentielle influence sur la fertilité et l'éventuelle présence d'autres facteurs pouvant expliquer la stérilité du couple.

Un polype est une excroissance initialement bénigne qui se développe à partir de l'endomètre. Un polype est localisé dans la cavité utérine ou dans le col utérin. Bien qu'il soit souvent asymptomatique (sans symptôme), il peut se manifester par des saignements en dehors des menstruations et éventuellement être responsable d'une infertilité.

Les synéchies utérines sont des zones cicatricielles au niveau de la paroi utérine qui s'est accolée à la paroi opposée. Le plus souvent suite à une infection ou la répétition de curetages. Les synéchies «obstruent» donc la cavité utérine, empêchant la nidation de l'embryon. Dans certaines formes sévères, l'entièreté de la cavité utérine peut être cicatricielle.

0 à 40% des hommes souffrent d'éjaculation précoce: l'éjaculation précoce est considérée comme le trouble sexuel le plus fréquent. Or, moins d'un homme sur dix consulte pour un problème d'éjaculation précoce. L'éjaculation précoce est pourtant un trouble bien connu des sexologues. En associant selon les besoins sexothérapie, psychothérapie, exercices corporels et/ou soutien médicamenteux, la prise en charge multidisciplinaire de l'éjaculation précoce donne en général de très bons résultats.

II.2.4. Infertilité liée 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 sécrétés par l'épididyme ; le testicule
- Le liquide séminal ; la vésicule séminale
- Sécrétion 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 mâle.

II.2.4.a. Maladies de la prostate

a.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

a.2. Cancer

Soit une tumeur bénigne résultant en une hypertrophie c'ad 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 cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes belges. Heureusement, il ne met généralement pas la vie de la personne en danger.

Comme pour tout cancer, plus le dépistage est précoce, plus les chances de guérison sont grandes. Cependant, les patients atteints d'un cancer de la prostate au stade précoce ne présentent généralement aucun symptôme. Effectuer des visites régulières de contrôle chez un généraliste ou un urologue au delà de 50 ans est donc important

Les métastases osseuses désignent des cellules cancéreuses qui migrent de leur site de départ et se propagent aux os. Elles sont aussi appelées «cancer des os secondaire» ou «cancer des os métastasé». Les métastases osseuses peuvent être traitées. Le traitement a trois principaux objectifs: réduire le risque de fracture, améliorer le confort du patient et prolonger sa durée de vie. Radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, antidouleurs, chirurgie et les «protecteurs de l'os» sont autant d'armes pouvant être utilisées contre les métastases osseuses..

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

II.2.5. Infertilité liée à une infection urinaire

Une cystite : inflammation de la vessie donne une miction difficile

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.

II.2.6. Infertilité liée à une éjaculation rétrograde

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 adrénérgique sur le sphincter de la vessie ;
- par des calculs urétraux.

II.2.7. Infertilité liée à des causes hormonales

Tout dysfonctionnement hormonal a des répercussions sur l'axe hypothalamus-hypophyse- spermatogénèse ; résultant en 1er lieu en une OTA ; et en 2cd 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 hormono-sécrétoires ; manifesté par une hypertrophie testiculaire ; engendre l'infertilité

masculine ; ex : sertolinome à cause de l'excès en œstradiol, en testostérone, voire même en progestérone.

II.2.8. Infertilité liée à des causes dites iatrogènes

L'étymologie du mot iatrogène : iatros qui signifie médecin ; C'est 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'âge adulte

II.2.9. Infertilité liée à l'intoxication microbienne

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

Au bout de 2 semaines : par une tératozoospermie 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.

II.2.10. Infertilité liée à 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).

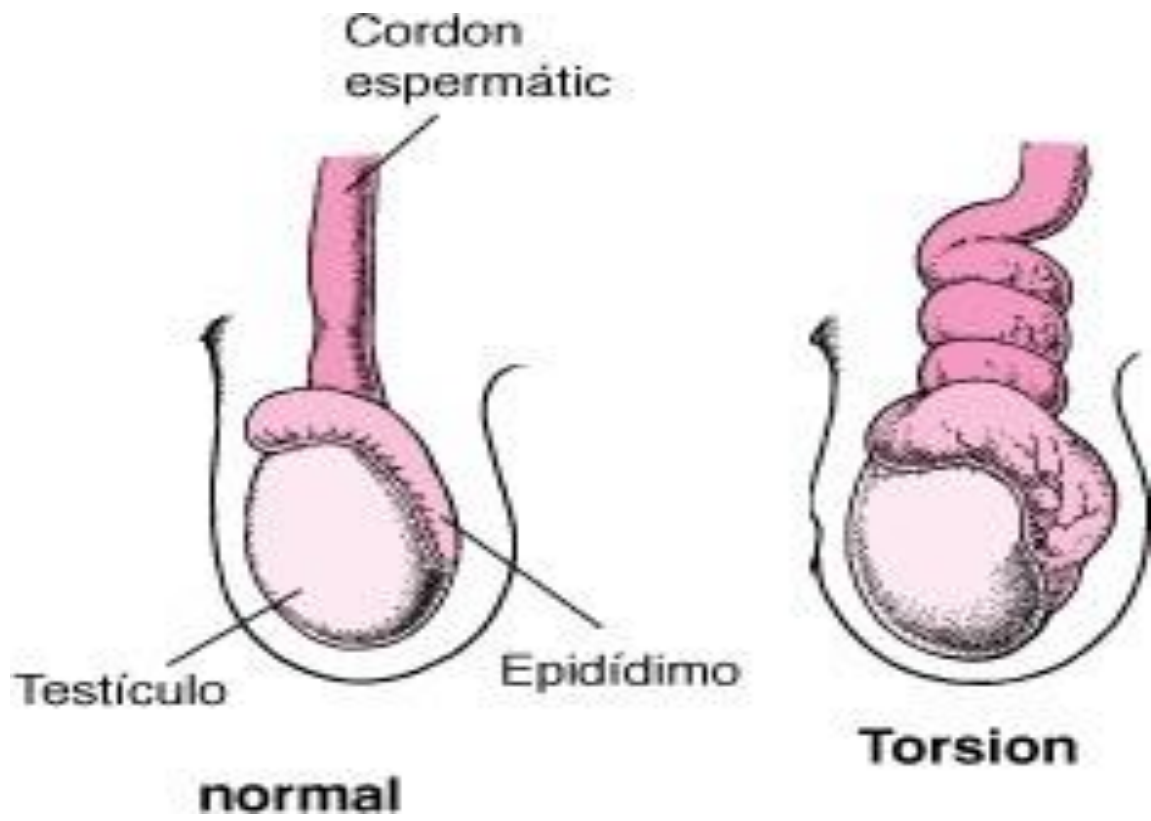


Figure 3 : Torsion testiculaire

II.2.11. Infertilité liée à la 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 et 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'est-à-dire la peau dans laquelle se trouve le testicule. Les testicules ont une forme semblable à un œuf. 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 cœur 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 cœur. 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.

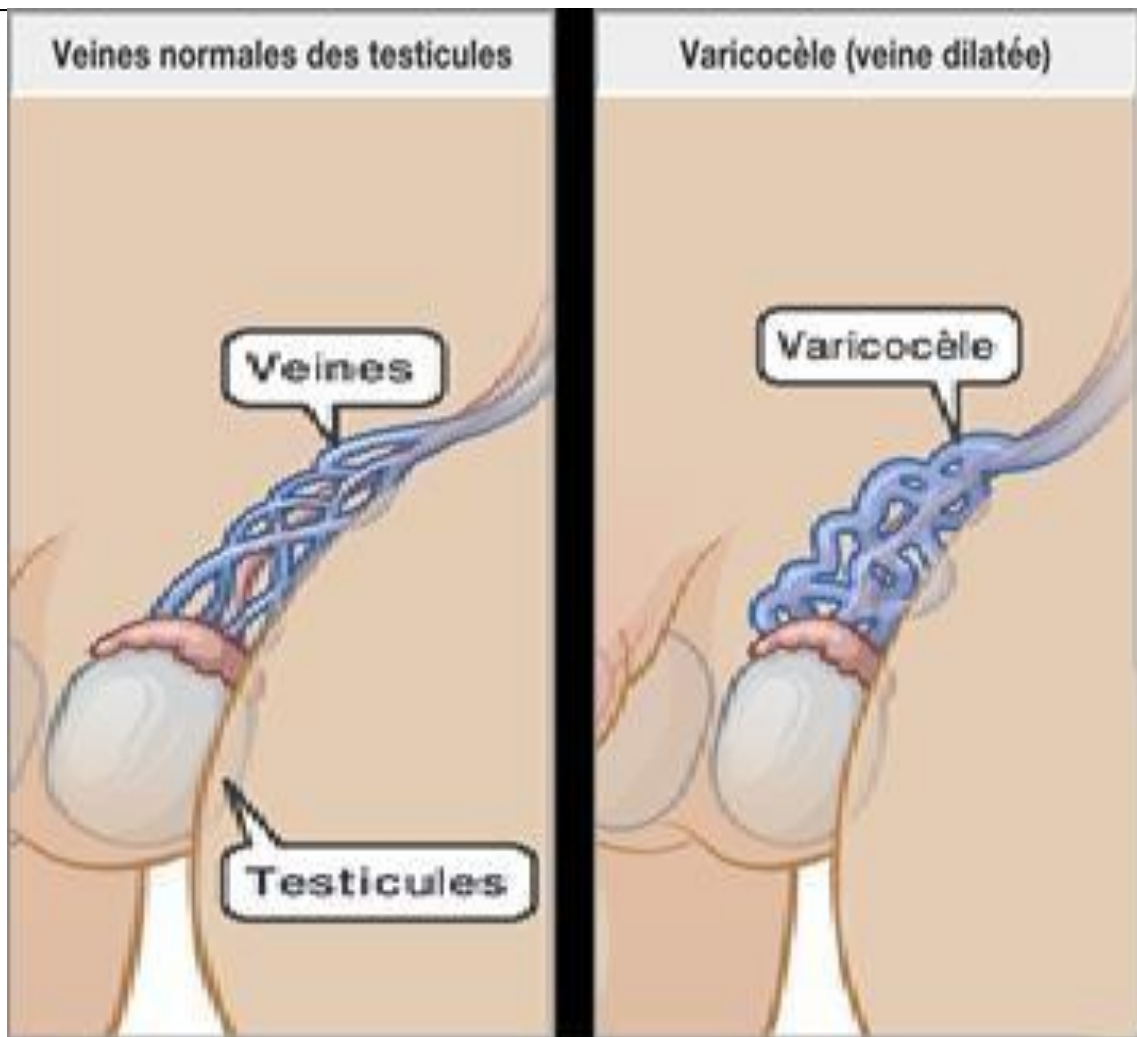


Figure 4 : Varicocèle

II.2.12. Infertilité liée au stress

Compte tenu de l'importante prévalence du stress dans la société, il est noté que durant une période de stress, le niveau des enzymes de spermatogenèse varie de façon très importante. Cette variation a pour effet non seulement de réduire le nombre de spermatozoïdes mais aussi leur vivacité et leur capacité à ce mouvoir sur une longue distance. Un stress même de courte durée se traduit par des spermatozoïdes qui s'essoufflent rapidement et ne parviennent pas à franchir la distance qui les sépare de l'ovule. L'effet du stress sur les paramètres du sperme figure dans le tableau suivant :

Tableau 1: Effets du stress sur l'infertilité masculine (WOLF P. 2008)

Influence du stress sur certains paramètres du sperme		
Paramètres	Période de stress	Période sans stress
Volume (ml)	4,11	4,13
pH	7,9	8,0
Densité de sperme ($10^6/ml$)	41,9	78,0
Mobilité		
Progression rapide (%)	9,3	20,6
Progression lente (%)	38,5	31,7
Mobilité surplace (%)	12,8	17,2
Immobilité (%)	39,4	30,5
Forme		
anormale (%)	52,6	45,6

Dans le tableau ci-dessus, le plus étonnant est l'incidence du stress sur la densité de sperme. c'ad le nombre de spermatozoïdes par unité de volume : la chute est spectaculaire puisque ce nombre passe de 78 à 41,9 %. En outre le pourcentage de spermatozoïdes se mouvant rapidement est lui aussi en nette diminution, de 20,6 % il passe à 9,3%. On peut donc affirmer que le stress possède une action « dévastatrice » sur les spermatozoïdes et produit un effet très négatif sur le pouvoir fécondant du sperme. Cette situation peut tout à fait conduire à la stérilité.

La stérilité masculine Dans 98% des cas, la mucoviscidose rend les hommes stériles, de par l'absence ou des anomalies dans les canaux qui transportent les spermatozoïdes des testicules à la verge. La fonction sexuelle (désir, érection) et les spermatozoïdes sont toutefois normaux. La FIV peut être envisagée pour répondre au désir d'enfant des patients.

L'infertilité féminine: parfois diminuée La femme atteinte de mucoviscidose peut parfois rencontrer des problèmes de fertilité, probablement dus à l'épaississement de la glaire cervicale qui a pour fonction d'amener les spermatozoïdes vers l'utérus.

Si l'état respiratoire et nutritionnel de la femme est bon, la mucoviscidose ne constitue pas une contre-indication à la grossesse. Celle-ci nécessite toutefois un suivi plus rapproché et spécialisé. Dans le cas contraire, la maladie peut présenter un risque parfois trop important pour la femme comme pour l'enfant à naître. Avant d'envisager une grossesse, il est indispensable de faire le point avec le médecin.

Le spermogramme est le Nombre et qualité des spermatozoïdes

Le spermogramme est une analyse du sperme éjaculé. C'est l'examen de base pour explorer la fertilité de l'homme. Il peut mettre en évidence une diminution du nombre, de la mobilité ou de la morphologie (forme) des spermatozoïdes.

Analyse du sperme après abstinence Le prélèvement de sperme doit être réalisé de manière conforme aux recommandations, à savoir par masturbation après une période d'abstinence optimale de 2 à 4 jours, et analysé dans l'heure.

Interprétation des résultats du spermogramme Les résultats sont comparés à des valeurs de référence (standards OMS) établies à partir d'une population d'hommes fertiles jeunes (définis par une paternité récente obtenue après un délai inférieur à 12 mois). Il n'existe toutefois pas un nombre minimum bien défini de spermatozoïdes qui constituerait la limite entre fertilité et infertilité. Par ailleurs, il existe chez tout homme, une variabilité spermatique. C'est pourquoi, il faut toujours répéter cet examen avant de conclure à une stérilité d'origine masculine.

Biopsie d'un testicule Plus rarement, devant une absence totale de spermatozoïdes, une biopsie testiculaire peut être pratiquée afin de poser un diagnostic précis. Par ailleurs, cette biopsie permettra, dans plus de la moitié des cas, la récupération de spermatozoïdes utilisables ultérieurement pour traiter la stérilité.

Les examens complémentaires Les examens complémentaires incluent des dosages sanguins hormonaux et génétiques, l'échographie testiculaire, l'échographie de la prostate et des vésicules séminales. Des analyses spécifiques à certaines maladies influençant la fertilité peuvent également être demandées.

Chapitre II : Embryotoxicité

I. Introduction

L'embryotoxicité se dit à un agent ou d'une substance nuisible pour l'embryon ; elle consiste à la capacité de nuire au développement de l'embryon ; et fortement liée à l'intoxication ou l'anomalie de la grossesse. Ces effets peuvent inclure l'embryolétalité (mort de l'ovule fécondé, de l'embryon ou du fœtus), des malformations (effets tératogènes), un retard de croissance et des déficits de la fonction postnatale.

Certaines intoxications alimentaires sont potentiellement dangereuses durant la grossesse. La toxoplasmose, d'origine parasitaire, peut ainsi occasionner de graves malformations cardiaques, oculaires et neurologiques voire même la mort du bébé si elle est contractée entre la 10^e et 24^e semaine de grossesse.

II. Classification

II.1. Rupture utérine

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.

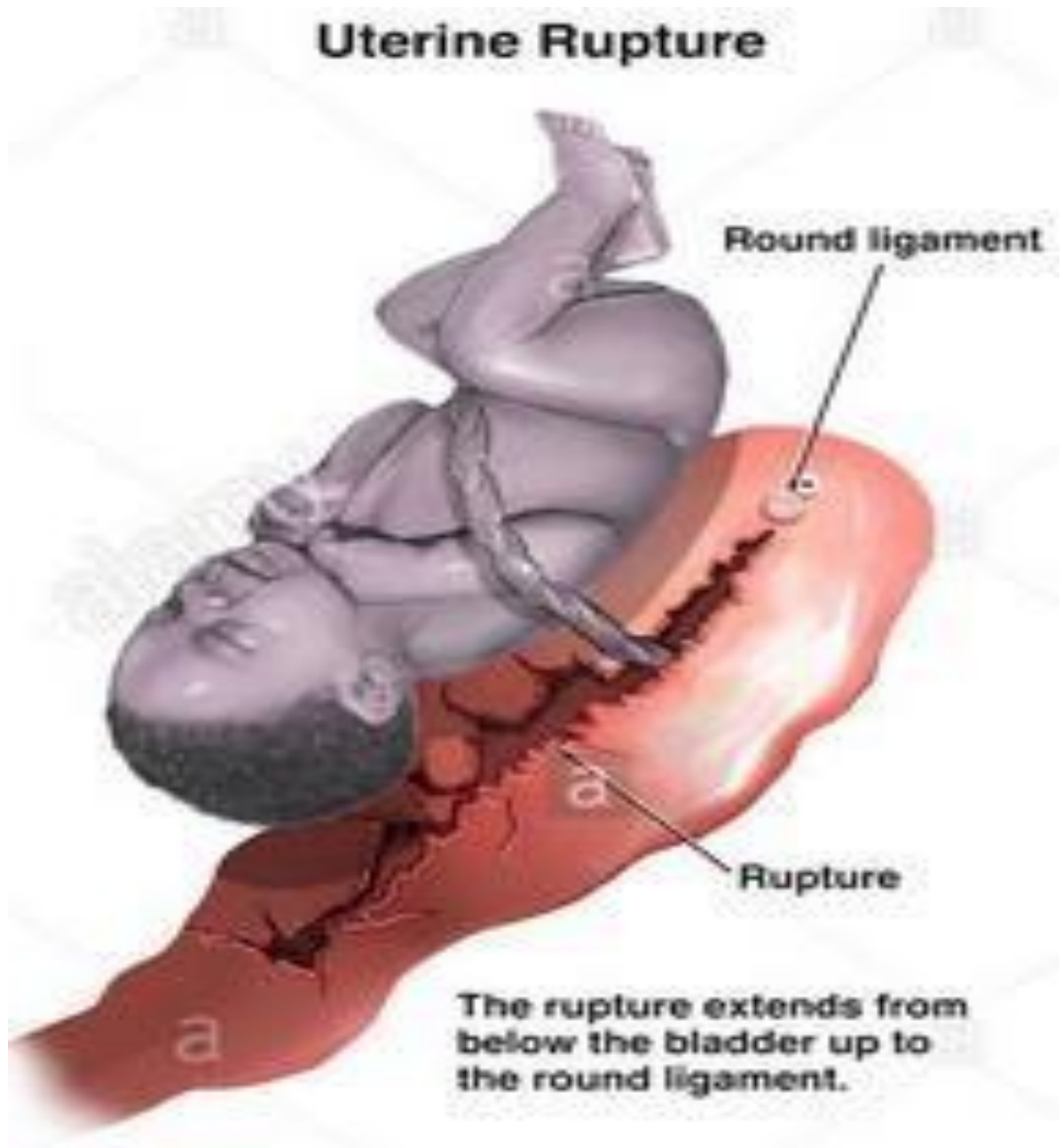


Figure 5 : Rupture utérine

II.2. Torsion utérine :

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

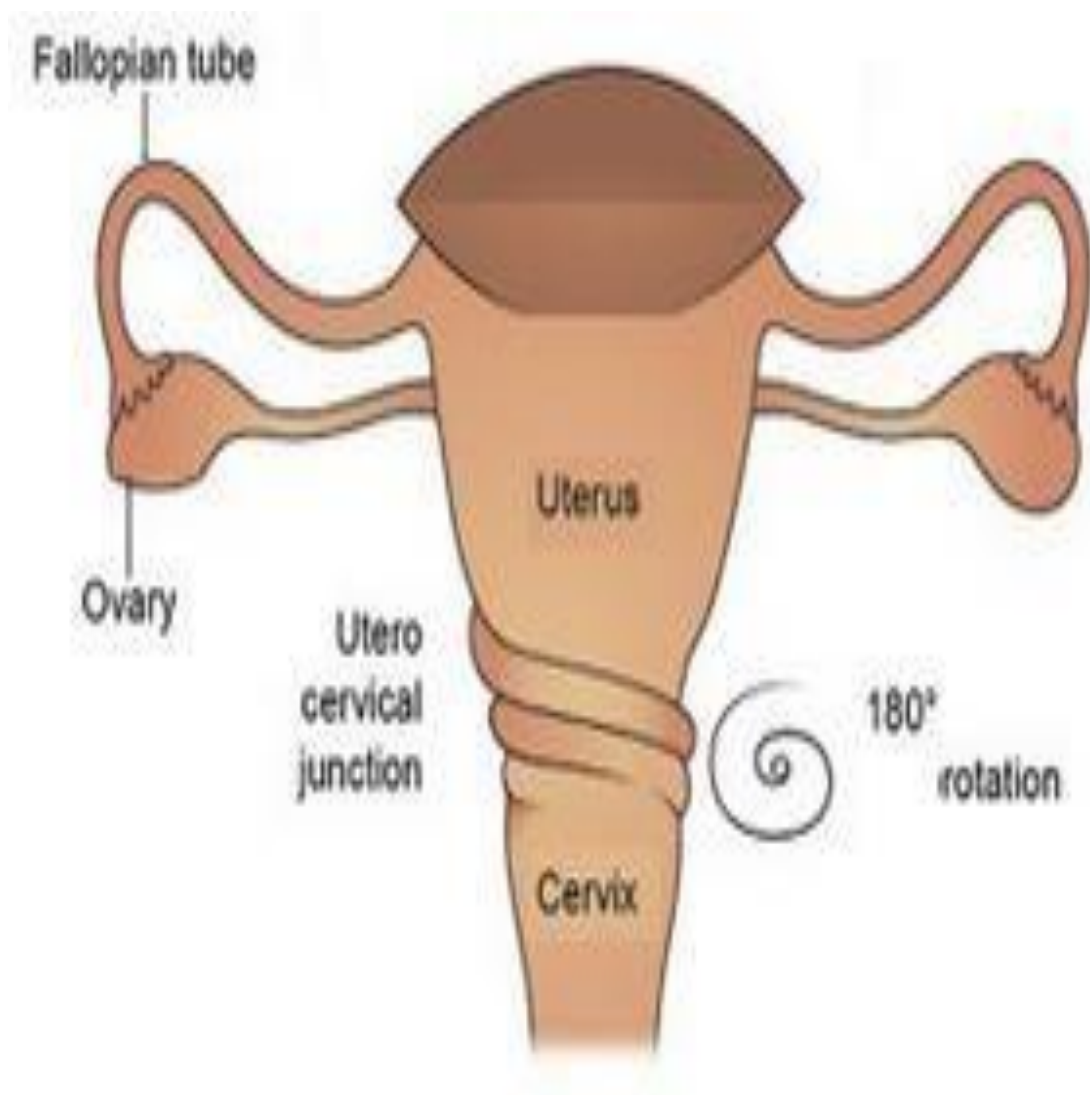


Figure 6 : Torsion utérine

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers gynécologiques les plus fréquents. Il a la particularité d'être causé par un virus très répandu, le papillomavirus, qui se transmet lors des rapports sexuels. Chez certaines personnes, ce virus va provoquer des lésions qui, non traitées, sont susceptibles de se transformer en cancer. Le frottis et le vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) constituent aujourd'hui les deux armes essentielles pour lutter contre cette maladie.

II.3. 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 trompeutérine. La torsion de l'ovaire est une urgence gynécologique à

prendre très au sérieux. Absence de règles ou règles irrégulières

Les troubles de l'ovulation se manifestent par une absence de règles (aménorrhée), ou par une irrégularité du cycle hormonal menstruel. Ils sont responsables de plus de la moitié des stérilités chez la femme.

L'anovulation ou dysovulation d'origine centrale

L'activité de l'ovaire est dépendante de sa stimulation par l'hypophyse (située à la base du cerveau) qui dépend elle-même d'une structure située dans le cerveau appelée hypothalamus. Les problèmes d'ovulation sont dits centraux quand ils sont liés non pas à un souci au sein de l'ovaire mais bien dans les centres nerveux de commande de l'ovulation (hypothalamus ou hypophyse).

L'anovulation ou dysovulation d'origine périphérique

Les troubles de l'ovulation peuvent également être liés à une anomalie au niveau des ovaires. Les principales anomalies de l'ovaire sont:

le syndrome des ovaires micropolykystiques (OMPK),

la ménopause précoce (perte précoce de la réserve ovarienne) caractérisée par un arrêt prématuré du fonctionnement des ovaires,

l'insuffisance lutéale ou insuffisance de production de progestérone par l'ovaire,

les tumeurs ovariennes.

Certains troubles de l'ovulation peuvent avoir des causes médicales plus générales.

II.4. Hystérocèle

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.

II.5. Troubles métaboliques

II.5.1. Hypocalcémie

C'est le syndrome de tétanie purpérales ou éclampsie ; la perte du 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.

II.5.2. 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 Mammon ; car il sera plu pratique de rééquilibrer la glycémie

II.6. 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 syphilis, la rubéole, les infections génitales à mycoplasmes, l'herpès et les infections utérines...
- 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 2^{cd}aires (atropine ; digitaline ; procaïne ;...).

II.7. Hydramnios

Un hydramnios répond à un excès de liquide amniotique; il est associé à des complications maternelles et fœtales. Le diagnostic est par la mesure échographique du liquide amniotique. Les affections maternelles contribuant à un hydramnios doivent être traitées. En cas de symptômes graves ou de contractions prématurées douloureuses, le traitement peut également inclure la réduction manuelle du volume du liquide amniotique. Les causes d'hydramnios comprennent les suivantes: Grossesse multiple ; Diabète maternel ; Anémie fœtale, y compris anémie hémolytique due à une incompatibilité rhésus ; et en cas d'hydramnios, le risque des complications suivantes est augmenté: Malposition fœtale ; Trouble respiratoire maternel ; Procidence du cordon ombilical ; Atonie utérine ; hématome rétroplacentaire (Décollement placentaire prématuré).



Figure 7 : Hydramnios

II.8. Embryotoxicite et tératogenèse dite iatrogène

La Tératogenèse 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 tératogenèse avec le déroulement de la grossesse (voir tableau)

Tableau 2 : Tératogenèse période-dépendante

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

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.

II.8.1. Cas de 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^{ème} et la 6^{ème} 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 auriculaire ; surdité ; L'absence des orifices auriculaire 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 milles 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.

II.8.2. Cas d'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'isotrinoïne 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.

II.9. Cas liés à l'environnement ou à la profession

Un certain nombre de toxiques liés à l'environnement ou à la profession ont été associés à des malformations congénitales dans la descendance.

II.9.1. Cas de l'ALCOOL : le syndrome fœtal-alcoolique

Il engendre des retards de croissance fœtale ; des anomalies congénitales ; des malformations mentales et morphologiques qui s'installent au cours du premier trimestre de la grossesse ; des bébés de faibles poids ; de faibles tailles et de faible périmètre crânien avec des défaillances neurologiques et psychomotrices ainsi que des anomalies cranio-faciales ; des malformations squelettiques ; déformation de la cage thoracique cotes et sternum ; la scoliose ; déviation latérale de la colonne vertébrale ; la gibbosité ; microcéphalie ; et déformations viscérales : cœur, système urinaire, reins... ; un retard mental et un handicap d'apprentissage.

II.9.2. Cas De méthylmercure

il provoque des anomalies morphologiques ; des anomalies du système nerveux central, et des trouble neurocomportementaux. Les enfants les plus sévèrement touchés présentaient une infirmité motrice cérébrale.

II.9.3. Cas des biphényles polychlorés

Les mères ayant ingéré des biphényles polychlorés provenant d'huile de riz contaminée ont donné naissance à des bébés atteints de troubles multiples, parmi lesquels un retard de croissance, une pigmentation brune de la peau, la percée précoce des dents, une hyperplasie gingivale, un élargissement de la suture sagittale, un œdème facial et une exophtalmie.

Chapitre III : Les perturbateurs endocriniens

I. Introduction

Le devenir d'un xénobiotique dans l'organisme peut se schématiser selon quatre étapes majeures : absorption après exposition ; distribution (avec stockage éventuel dans des organes ou des tissus cibles) ; biotransformation de la substance absorbée ; élimination. L'absorption dépend des propriétés physico-chimiques, à savoir la masse moléculaire, le degré d'ionisation, la solubilité... Toutefois la relation entre la dose externe et interne dépend donc en grande partie du niveau d'absorption après exposition. Les effets d'agents toxiques sur la reproduction présentent nombre de différences importantes et tout à fait particulières par rapport aux effets sur d'autres systèmes.

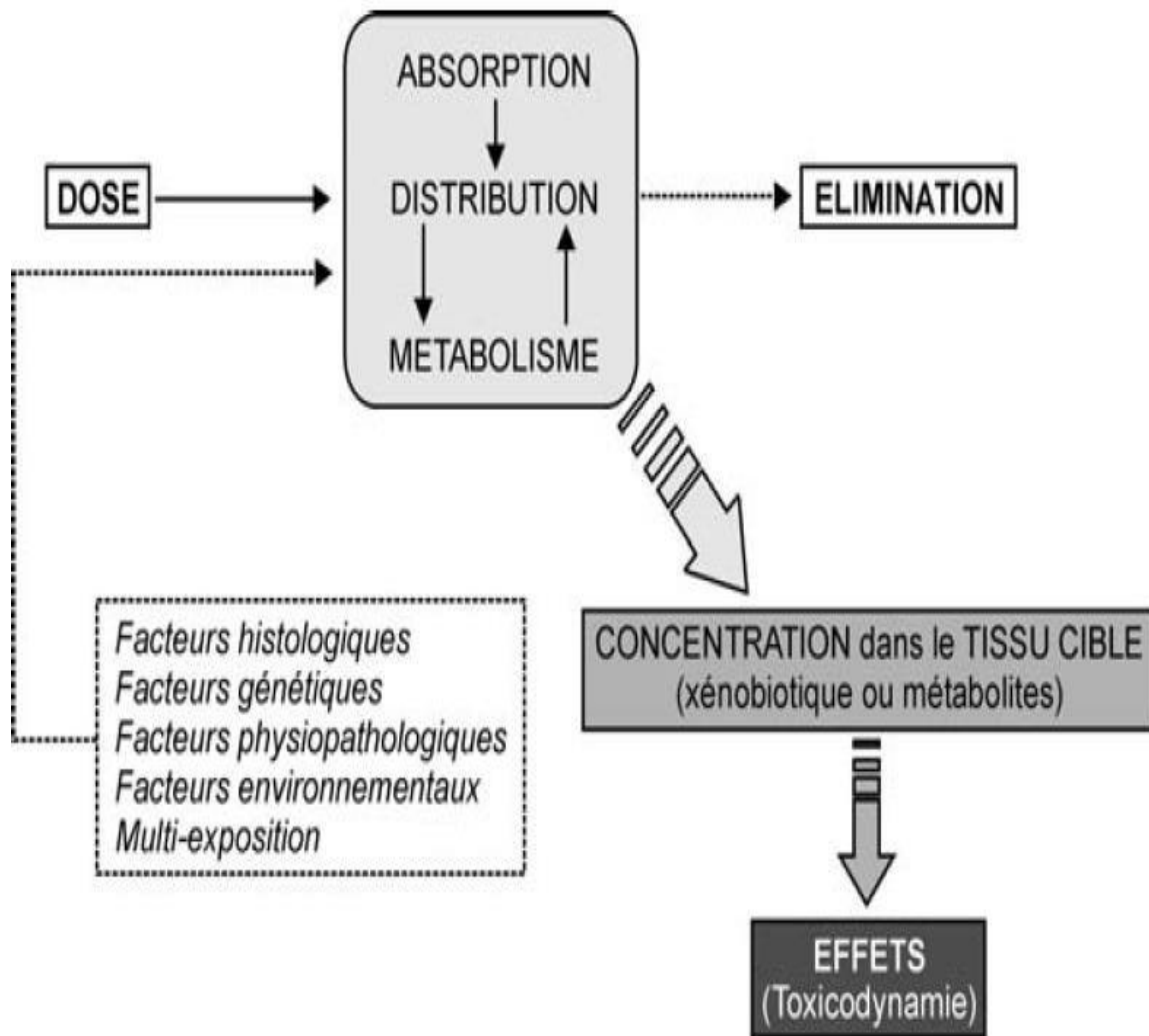


Figure 8 : Principales étapes toxicocinétiques (Reproduction et environnement. 2011)

II. Classification des 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 ;...

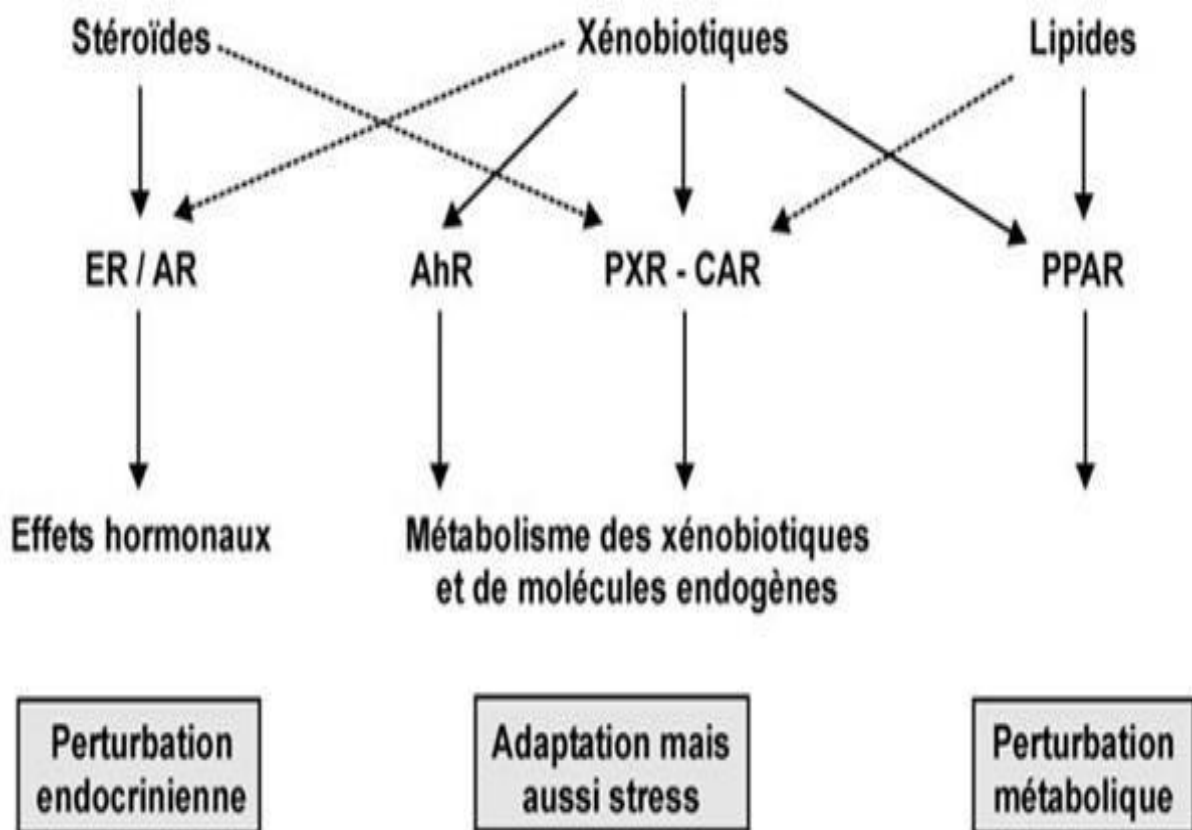


Figure 9 : Différents types de récepteurs des xénobiotiques (Reproduction et environnement. 2011)

II.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

Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs) sont des médicaments qui se fixent sur les récepteurs de la progestérone au niveau du fibrome et modulent leur action. Ils ont notamment comme principe actif l'ulipristal acétate. Ces médicaments permettent :

de contrôler les saignements (par une action sur l'endomètre) en l'espace d'une semaine environ, ce qui est beaucoup plus rapide (2x) qu'avec les agonistes de la GnRH. Une aménorrhée (absence de règles) est constatée chez 90% des patients¹.

de réduire significativement le volume du fibrome (diminution de 20 à 50%) en empêchant les cellules de se multiplier et en induisant une apoptose (autodestruction des cellules).

Un traitement pré-opératoire

Les SPRMs sont très bien tolérés et entraînent peu d'effets secondaires car ils n'induisent pas de carence en œstrogènes, responsables des symptômes liés à la ménopause. Ils sont prescrits en phase pré-opératoire, généralement pour une durée 3 mois. En effet, l'administration des SPRMs avant l'opération facilite le geste chirurgical (opération plus sûre, plus facile à effectuer et à programmer), mais vise aussi une amélioration de l'état général des patientes au moment de l'intervention.

Chez les patientes souffrant de ménorragies entraînant une anémie, par exemple, la prise de ce traitement permet de corriger cette anémie et la carence en fer qui y est liée et de diminuer le besoin de transfusion pendant et après l'opération.

L'indication chirurgicale peut être ré-évaluée après traitement par SPRM. Si les douleurs, les saignements se sont radicalement amendés et que le volume du/des fibrome(s) a nettement diminué, on peut décider de ne plus opérer. L'ulipristal acétate est indiqué dans le traitement séquentiel des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. Cette pratique permettrait d'éviter bon nombre d'hystérectomies.

II.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

III. 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 ; ...

Chapitre IV : Risques environnementaux et polluant physico-chimique et leurs effets sur la reproduction

I. Introduction

L'étude des effets de l'exposition aux contaminants environnementaux persistants dans l'organisme sur la reproduction et l'issue de la grossesse se résume en :

Le tabagisme passif (effet sur la croissance fœtale),

Le plomb (hypertension gravidique, mortalité intra-utérine, croissance fœtale), Certains polychlorobiphényles (PCB, sur le poids de naissance),

Les polluants atmosphériques (effet sur la croissance fœtale, voire le risque de naissance prématurée).

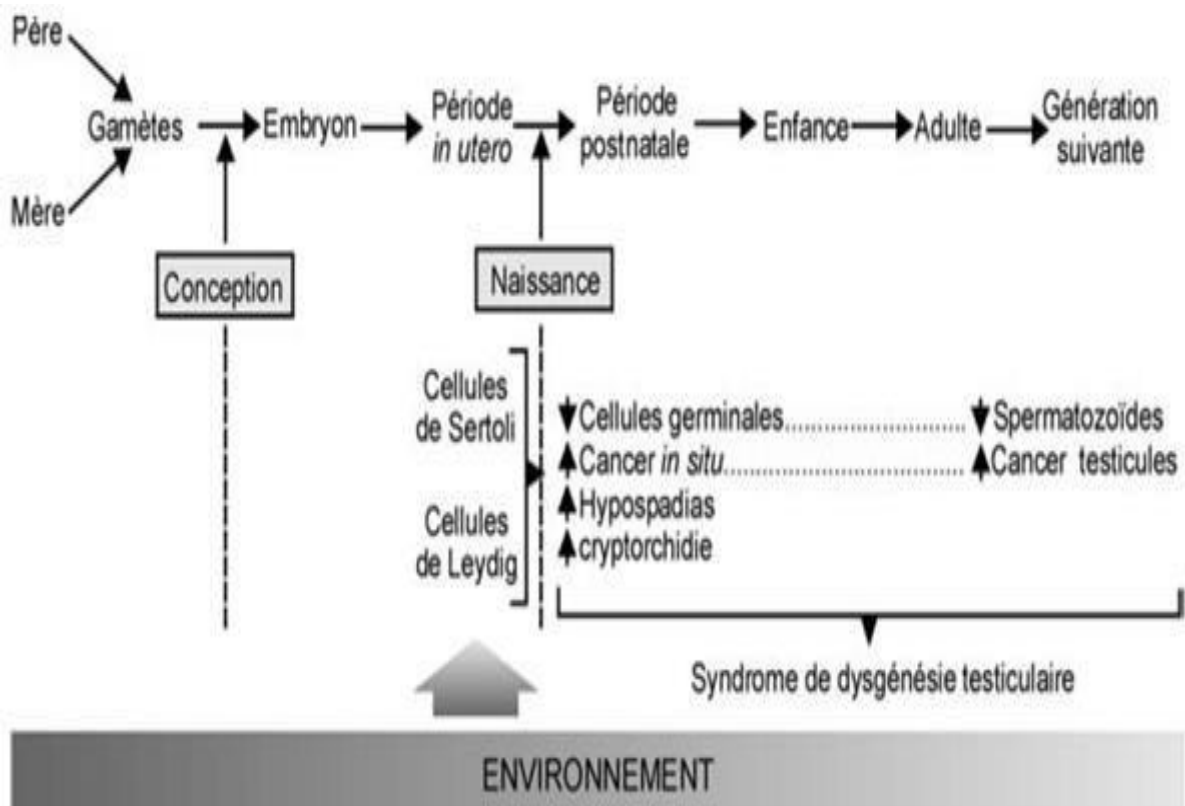


Figure 10 : Effets de l'environnement sur la fonction de reproduction chez l'homme

II. Classification

II.1. Les effets du tabac sur la fertilité et la grossesse

Le tabagisme maternel et paternel augmente la durée et le délai à la conception, Le tabac diminue la réserve ovarienne en ovocytes,

Le tabac a un effet anti-œstrogènes avec en particulier une altération de la glaire cervicale, et favorise la production d'androgènes surrénaliens.

Le tabac diminue la fécondité par augmentation des infertilités d'origine tubaire Le tabac diminue le taux de réussite des fécondations in vitro.

Le risque de grossesse extra-utérine est augmenté chez la femme fumeuse et ce de façon dose-dépendante

L'âge est considéré comme le principal facteur de risque du cancer colorectal. Au-delà de 50 ans, toute personne présente un risque accru de développer un cancer colorectal et devrait faire l'objet d'un dépistage.

Bien entendu, ce cancer peut survenir à tout âge.

Alimentation et cancer colorectal: équilibrez!

Une alimentation déséquilibrée, riche en graisses animales, joue probablement un rôle favorisant par rapport à un régime plus riche en graisses végétales, fruits et légumes. De même, l'obésité augmente le risque de développer un cancer du côlon alors que l'activité physique le diminue.

Tabac et cancer colorectal: deux fois plus de risque!

Le tabac peut jouer un rôle dans l'apparition du cancer colorectal.

Globalement, le fait de fumer double le risque de survenue d'un tel

cancer.

Le rôle de l'alcool est possible mais n'est, à ce jour, pas clairement démontré. Enfin, la pollution environnementale pourrait également avoir une part de responsabilité.

Formes héréditaires du cancer colorectal

Certains cancers du côlon ou du rectum ont une origine héréditaire liée à des anomalies génétiques. Ils ne représentent qu'environ 5% des cas mais nécessitent une attention particulière et un dépistage systématique dans les familles atteintes. Ces formes touchent souvent plusieurs membres d'une même famille et ce, à un jeune âge (20-40 ans). Il existe deux grands types de cancer colorectal héréditaire:

les polyposes familiales,

la forme héréditaire de cancer colorectal non polyposique, également appelée syndrome de Lynch.

Maladies inflammatoires de l'intestin

Les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique), évoluant souvent de longue date (plus de 10 ans), ont un risque élevé de développer un cancer du côlon.

La nicotine diminue la mobilité tubaire (capacité de déplacement à l'intérieur des trompes) augmentant ainsi le risque de grossesse extra-utérine.

Le risque de prématurité est trois fois plus augmenté chez la femme fumeuse, en particulier du fait d'une rupture prématurée des membranes. Ce risque est dose dépendant

NB : le Tabagisme passif peut engendrer : la Mortalité intra-utérine ; un retard de Croissance foétale en augmentant la Durée de gestation ; et les Malformations congénitales.

II.2. La Polluants de l'eau de boisson

Les principaux polluants qui contaminent l'eau de boisson de l'homme et des animaux ; susceptibles de se retrouver dans l'eau du robinet sont en particulier :

II.2.1. L'ion nitrate

Les ions Ca^{++} contactent des liaisons avec les ions phosphates qui restent accrochés au sol et ne descendent pas dans les nappes phréatiques. Mais l'ion nitrate NO_3^- reste libre, et c'est pourquoi il est entraîné par l'eau qui percole et c'est un des principaux contaminants des eaux souterraines.

II.2. Les pesticides

L'eau destinée à la consommation humaine ne doit pas dépasser 0,1 $\mu\text{g/l}$ pour un pesticide donné, ou 0,5 $\mu\text{g/l}$ pour la somme des pesticides. On retrouve principalement des herbicides, dans une moindre mesure des fongicides, parfois des insecticides, et plus rarement des molluscicides. Les principales molécules en cause sont :

- L'atrazine
- le glyphosate et son métabolite AMPA
- les dérivés de l'urée : diuron, chlortoluron et isoproturon, dés herbants des céréales
- l'aminotriazole
- le diflufénicanil

II.3. La pollution atmosphérique locale

La première forme de pollution atmosphérique provient de sources de proximité comme les installations industrielles ou les véhicules. Les polluants les plus caractéristiques de cette échelle d'impact sont :

- les particules (PM particulate matter) ;
- les oxydes d'azote (NO_x) ;
- le dioxyde de soufre (SO₂) ;
- le monoxyde de carbone (CO) ;
- les composés organiques volatils (COV) ;
- les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ;
- les métaux.

II.4. Les alkylphénols

Les alkylphénols sont présents dans les détergents, les cosmétiques, les produits de nettoyage et une large gamme de produits industriels. Leurs effets sur la reproduction sont très graves parce qu'ils imitent les œstrogènes (agoniste). Les alkylphénols éthoxylés (APEO) constituent une famille de produits chimiques organiques de synthèse utilisés dans de nombreux secteurs industriels pour leurs propriétés tensioactives.

Parmi tous les alkylphénols éthoxylés, les nonylphénols éthoxylés (NPEO) sont les plus utilisés dans l'industrie (fabrication de produits plastiques, peintures, encres, adhésifs, ...). Dans l'environnement, ils se dégradent en nonylphénols, ces derniers étant des perturbateurs endocriniens.

Tout comme les nonylphénols, les octylphénols résultant de la dégradation d'octylphénols éthoxylés (OPEO) dans l'environnement sont des perturbateurs endocriniens. En revanche, l'usage des octylphénols éthoxylés est nettement moins répandu que celui des nonylphénols éthoxylés, il concerne essentiellement la

production de polymères utilisés dans les pneumatiques, de peintures et la formulation de pesticides.

II.5. Le BHA et le BHT

L'hydroxyanisole butylé (BHA) et le butyl-hydroxy-toluène (BHT) sont deux additifs alimentaires qui protègent les aliments gras contre l'oxydation. On les retrouve aussi dans les cosmétiques, pour la même raison. Ils sont classés parmi les cancérigènes en Californie et interdits dans certains pays. On s'inquiète de leur toxicité et de leur activité œstrogénique (agoniste). Le BHA (hydroxyanisole butylé) et le BHT (hydroxytoluène butylé) sont deux additifs qui empêchent que les matières grasses ne s'oxydent, prévenant ainsi l'altération de la couleur et des qualités nutritionnelles des aliments dans lesquels ils sont inclus.

II.6. Le bisphénol A (BPA)

Le bisphénol A (BPA) est présent dans de nombreux produits d'usage courant. Il s'agit d'un des constituants des plastiques rigides tels que le polycarbonate. La capacité du BPA à imiter l'œstrogène en tant qu'agoniste. Le bisphénol A (BPA) est une substance chimique principalement utilisée en association avec d'autres substances pour la fabrication de certains plastiques et résines.

Le bisphénol A (abrégé en BPA) est un composé chimique utilisé pour la synthèse de plastiques et de résines servant à la fabrication de nombreux produits de la vie quotidienne (alimentaires et non alimentaires). Il a la capacité de migrer de ses contenants vers l'aliment ou la boisson qui est à son contact, pouvant ainsi être ingéré par l'organisme humain.

Le BPA est un oestrogéno-mimétique, c'est-à-dire qu'il a la capacité de se fixer aux récepteurs alpha et bêta des oestrogènes. Depuis quelques années, la communauté

scientifique est animée d'un débat sur les risques liés à l'exposition à de faibles doses de BPA dans les produits de consommation courante : en tant que perturbateur endocrinien, son implication est notamment suspectée dans l'apparition de troubles de la reproduction, de l'obésité, du diabète, de dysfonctionnements thyroïdiens, et de cancers du sein ou de la prostate. Cependant, les données disponibles à ce jour n'ont pas permis d'affirmer sa cancérogénicité.

Le BPA a pour dénomination chimique : 4,4'-Isopropylidènediphénol. Il appartient à la famille des diphenylalcanes hydroxylés, ou bisphénols. Avant transformation, c'est un solide blanc qui se présente sous la forme de poudre, d'écailles ou de cristaux peu odorants.

II.7. Les ignifuges bromés (PBDE)

En prévenant la naissance des flammes dans le mobilier et les appareils électroniques, les ignifuges bromés (PBDE) donnent une impression de sécurité. Cependant, on constate de nos jours que les êtres vivants de tout le globe ont accumulé des PBDE dans leur corps. Ils influent sur les hormones thyroïdiennes et causent principalement des troubles du comportement et une réduction de la fertilité.

En prévenant la naissance des flammes dans le mobilier et les appareils électroniques, les ignifuges bromés (PBDE) donnent une impression de sécurité. Cependant, on constate de nos jours que les êtres vivants de tout le globe ont accumulé des PBDE dans leur corps. Ils influent sur les hormones thyroïdiennes et causent principalement des troubles du comportement et une réduction de la fertilité. Pour éviter qu'ils ne prennent feu rapidement, certains articles sont traités avec un mélange de substances qu'on regroupe sous le nom polybromodiphényléthers ou PBDE Tissus, tapis, rideaux, meubles Mousse des fauteuils, des canapés et des sièges de voiture Plastique des appareils électriques et électroniques

L'endroit où la concentration de PBDE est la plus élevée est l'habitacle des automobiles. En fait, comme ils se trouvent un peu partout dans l'environnement

domestique, les PBDE sont présents en quantité inquiétante dans la poussière de maison.

L'exposition aux PBDE est plus grande chez les personnes qui portent les mains à la bouche, se rongent les ongles ou manipulent leurs aliments sans se laver les mains. Les enfants sont particulièrement vulnérables à ces substances et leur comportement les y expose facilement : ils jouent près du sol (dans la poussière) et portent les objets et les mains à la bouche.

Les PBDE sont des polluants organiques persistants. Ils sont toxiques et interfèrent avec les hormones thyroïdiennes. Ces hormones jouent un rôle essentiel dans le développement du système nerveux du fœtus. Elles régulent le métabolisme tout au long de la vie.

L'exposition aux PBDE, même à de faibles doses, est liée :

à des troubles de la reproduction,

au mauvais fonctionnement de la glande thyroïde,

à des troubles neurologiques,

à la diminution du quotient intellectuel et de la capacité d'apprentissage.

II.8. Le mercure

Le méthylmercure (la forme organique du mercure) est facilement absorbé par l'organisme, surtout par l'alimentation : il peut circuler dans les tissus du corps humain, atteindre le cerveau et le fœtus dans lesquels il s'accumule. Le mercure inorganique, sous forme vapeur, est transporté par l'air et peut être inhalé par les poumons. Le méthylmercure (la forme organique du mercure) est facilement absorbé par l'organisme, surtout par l'alimentation : il peut circuler dans les tissus du corps humain, atteindre le cerveau et le fœtus dans lesquels il s'accumule. Le mercure inorganique, sous forme vapeur, est transporté par l'air et peut être inhalé par les poumons.

Le mercure est rejeté dans l'environnement surtout par les centrales thermiques au charbon, mais aussi par les mines, les fonderies et diverses autres industries. Le mercure est persistant dans l'environnement ; il peut voyager sur de longues distances dans l'atmosphère et dans l'eau et s'accumuler dans les sols et les sédiments des lacs et rivières.

On retrouve du mercure dans :

– des appareils de mesure ou de contrôle, piles, amalgames dentaires, ampoules et tubes fluorescents,

– des crèmes éclaircissantes pour la peau, onguents antiseptiques, vaccins, gouttes pour les yeux.

Il est connu depuis longtemps que le mercure est neurotoxique et génotoxique tant chez l'animal que chez l'homme :

– Chez les animaux, en particulier les prédateurs comme les huards et les loutres, la contamination au mercure entraîne la diminution de la reproduction, de la croissance, du neurodéveloppement et de l'aptitude à apprendre, ainsi que des troubles du comportement, ce qui fragilise ces populations.

– Chez l'humain, il affecte le développement neuromoteur des enfants exposés pendant ou après la grossesse, causant un déficit dans la motricité fine, la coordination, l'attention, la mémoire verbale, la vision. Les adultes exposés par l'alimentation ou dans le travail peuvent présenter des troubles neurologiques et rénaux.

Le mercure est aussi considéré comme un perturbateur endocrinien : le méthylmercure semble affecter certaines fonctions thyroïdiennes durant la grossesse.

Le mercure se bioaccumule et se bioamplifie dans la chaîne alimentaire. On le retrouve donc en plus grande concentration dans les animaux prédateurs : poissons prédateurs (requin, thon, brochet, doré, maskinongé...), mammifères carnivores terrestres ou marins.

L'absorption humaine de mercure se fait majoritairement par la consommation de poissons d'eau douce ou de poissons et produits de la mer contaminés par le méthylmercure. Il faut donc choisir en priorité les espèces les moins contaminées, et diminuer sa consommation d'espèces plus contaminées

II.9. Composés perfluorés

Le téflon et les composés perfluorés

Les composés perfluorés (PFC), tels que le téflon, ont la propriété de repousser l'eau, les matières grasses et la poussière. Cela justifie leur utilisation comme antiadhésif, imperméabilisant et protecteur. Les PFC sont persistants et s'accumulent dans les êtres vivants, causant des problèmes de développement et de la reproduction ainsi que des troubles du métabolisme. Ils sont cancérigènes et agissent sur les hormones thyroïdiennes.

Très utiles en cuisine, mais aussi en médecine et dans de nombreuses industries, les PFC se retrouvent dans une grande variété de produits. Ces composés résistent à la dégradation et demeurent donc très longtemps dans l'environnement. Le corps humain, comme celui des autres êtres vivants, n'arrive pas à les éliminer. Ils s'accumulent donc dans les muscles et les protéines. Ils sont présents dans le sol, l'air et l'eau. On les détecte dans pratiquement tous les organismes vivants de la planète.

Les études ont montré que les PFC interfèrent avec le fonctionnement de la glande thyroïde et imitent les œstrogènes. Parmi les effets documentés, on note :

- la naissance de bébés de petit poids
- la réduction du poids et de la circonférence de la boîte crânienne à la naissance
- la réduction de l'activité de la glande thyroïde
- l'augmentation du taux de cholestérol
- la modification de la réponse au stress
- l'accumulation dans le foie et le cerveau
- les cancers

II.10. Les Phtalates

Les phtalates ont deux usages principaux : ils assouplissent les plastiques et ils stabilisent les parfums. Connus sous le nom des agents « plastifiants », s'associent à

plusieurs types d'anomalies de la reproduction :

- Les phtalates bloquent l'effet de la testostérone, imitent les œstrogènes et modifient la production d'hormones thyroïdiennes.

- Les phtalates ont un effet « perte de fertilité » chez les femelles lié à l'exposition à certains phtalates dont le DEHP (phtalate de di-2-éthylhexyle) et le DiNP. Ils perturbent les cycles de reproduction et réduisent leur capacité de reproduction jusqu'à 9 mois après l'exposition, juste après la période d'administration, les utérus des souris traitées sont beaucoup moins développés que ceux des souris témoins ;

- 3 mois après l'administration, un tiers des souris traitées avec les doses les plus faibles de DEHP et de DiNP sont dans l'incapacité de concevoir après l'accouplement, alors que 95% des souris du groupe témoin sont gravides ;

- plus inquiétant, cette réduction drastique de fertilité perdure longtemps après la fin de l'exposition aux phtalates ;

chez les souris exposées, la production et la signalisation des hormones stéroïdiennes s'avère perturbée

**PARTIE II. INTRODUCTION A LA
PHARMACOLOGIE DE LA
REPRODUCTION**

Chapitre I : Pharmacologie des appareils reproducteurs féminin et

Masculin

I. Introduction

Le système endocrinien avec le système nerveux forment les deux grands systèmes de communication de l'organisme. Le système endocrinien se compose d'organes sécréteurs, les glandes endocrines qui synthétisent des hormones ; qui sont des messagers chimiques véhiculés par le sang jusqu'à des cellules cibles. L'adénohypophyse est le lobe antérieur de l'hypophyse et fait partie de l'appareil endocrinien. Sous l'influence de l'hypothalamus, l'antéhypophyse produit et sécrète diverses hormones peptidiques qui régulent divers processus physiologiques ; en l'occurrence : la FSH, la LH, la TSH et l'ACTH ; qui sont des stimulines, c'est-à-dire qu'elles agissent sur leurs organes cibles, des glandes endocrines, et qu'elles les stimulent à produire à leur tour des hormones. On peut noter :

- qu'une même glande endocrine peut sécréter plusieurs hormones,
- qu'une hormone donnée peut avoir des effets différents sur différentes cellules cibles,
- qu'un processus physiologique peut être contrôlé par plusieurs hormones,
- qu'il est fréquent que différentes structures endocrines agissent les unes sur les autres afin de moduler leurs fonctionnements.

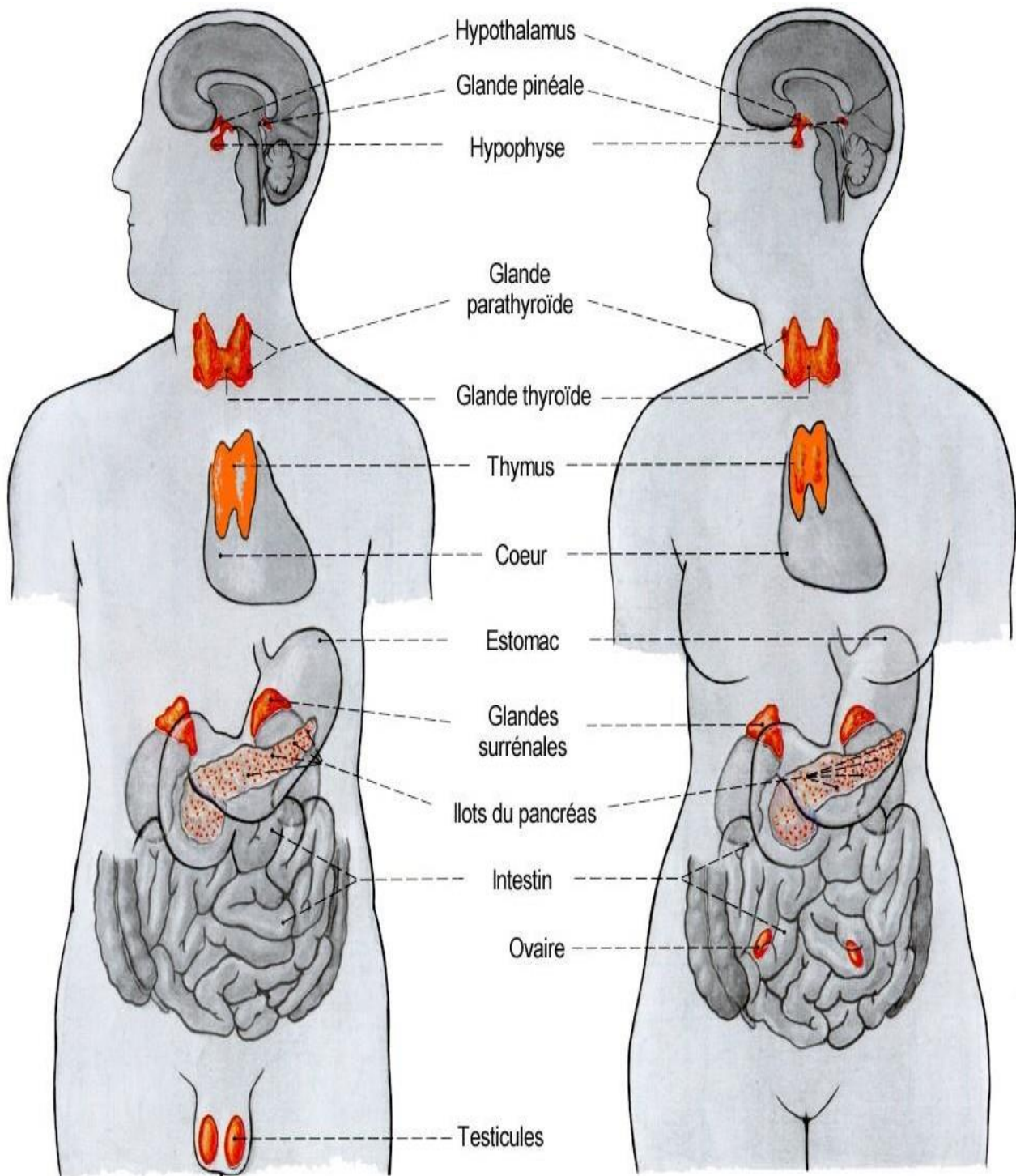


Figure 11 : Les glandes endocrines (www.jpboeret.eu/biologie)

II. Classification des hormones

Le système endocrinien fait intervenir plusieurs dizaines de messagers intercellulaires différents dont la sécrétion peut être déclenchée par des stimulations produites par des influx nerveux, des variations homéostatiques (concentration en ions, en nutriments...), des variations environnementales (stress) ou même d'autres hormones. Les messagers moléculaires endocriniens peuvent se répartir en trois groupes en fonction de leurs natures biochimiques et de leurs mécanismes d'action :

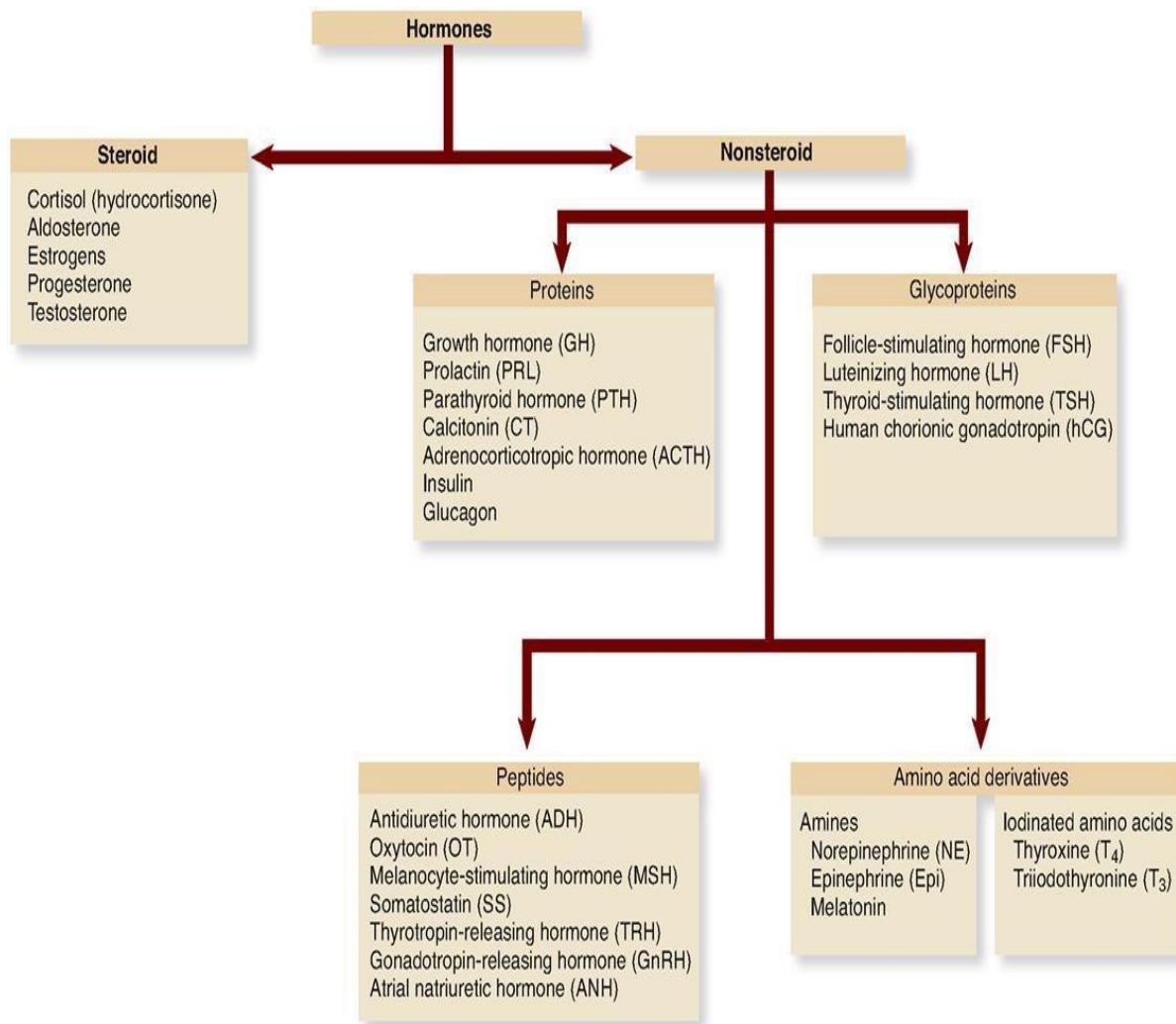


Figure 12 : Classification des hormones

II.1. Les hormones peptidiques

Ce sont des petites protéines synthétisées par les ribosomes du réticulum endoplasmique granulaire et empaquetées par l'appareil de Golgi dans des vésicules sécrétoires permettant de franchir la bicouche lipidique de la membrane plasmique. Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques protéiques traversant la membrane plasmique des cellules.

Ex : la gonadoréline ou GHRH

La GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone), ou gonadolibérine, aussi appelée LHRH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) est une neurohormone produite par des neurones de l'hypothalamus. Elle est libérée de manière pulsatile. La stimulation peut aussi être obtenue par injection d'un analogue de la GHRH comme la sermoréline® qui a été utilisée comme test diagnostique de la réponse hypophysaire.

II.2. Les hormones stéroïdes

Ce sont des lipides synthétisés à partir du cholestérol, ils traversent sans difficulté la bicouche lipidique. A cause de cette nature hydrophobe, les stéroïdes doivent inactivement se complexer avec des protéines plasmatiques afin d'être transportés par le flux sanguin, seule la forme libre a une action endocrine. Au contact de leurs cellules cibles, les stéroïdes franchissent la membrane plasmique et interagissent avec des récepteurs intracellulaires afin de provoquer une réaction. On peut citer : **le cortisol ; l'aldostérone ; l'œstrogène ; la progestérone et la testostérone.**

II.3. Les hormones non-stéroïdes

II.3.1. protéiques : la prolactine

La prolactine est une hormone peptidique sécrétée par les cellules lactotropes de la partie antérieure de l'hypophyse. Ses rôles sont multiples, elle intervient notamment dans la lactation, la reproduction, la croissance, l'immunité et le comportement.

En cas de L'hypersécrétion (tumeurs): entraîne galactorrhée, aménorrhée, anovulation, stérilité ou impuissance.

Elle est inhibée par la dopamine, antiparkinsoniens (agonistes des RC

D2). Indication des inhibiteurs D2:

chez la femme: le syndrome aménorrhée-galactorrhée, certaines stérilités, arrêt de la lactation. ceux des agonistes dopaminergiques, provoquent des effets secondaires ; à savoir :

- ▮ troubles digestifs : nausées, vomissements et sécheresse buccale.
- ▮ vertige et baisse de la vigilance
- ▮ troubles tensionnels : hypo ou hypertension artérielle paroxystiques

II.3.2. glycoprotéiques : FSH LH TSH Hcg

Les hormones hypophysaires à effet sexuel ou gonadotrophines sont : la FSH (follicle stimulating hormone) ou follitropine ;

la LH (luteinizing hormone) ou lutropine ;

La FSH, la LH et la gonadotrophine chorionique, comme la thyroestimuline, sont des glycoprotéines hétérodimériques formées de deux sous-unités reliées par des liaisons non covalentes, de poids moléculaire d'environ 30 000. La sous-unité α est la même pour la FSH, la LH, la gonadotrophine chorionique et la TSH, et dépend du même

gène. Par contre, la sous-unité β est différente et dépend de gènes différents. La FSH et la LH sont des mélanges d'isoformes différents par leur degré de glycosylation.

Les différents modes d'actions cellulaires présentés ci-dessus permettent aux hormones d'influer sur les grandes fonctions physiologiques. Voir tableau récapitulatif des différentes hormones humaines.

Tableau 3 : les différentes hormones humaines (www.jpboeret.eu/biologie)

Glande endocrine	Hormone	Fonction(s) principale(s)
Hypothalamus	Ocytocine	Stimule les contractions de l'utérus et des glandes mammaires.
	GnRH (Gonadostimuline)	Stimule la sécrétion de LH et de FSH.
	ADH (Hormone antidiurétique)	Stimule la réabsorption d'eau par les reins.
Hypophyse	LH (Hormone lutéinisante)	Stimule la production d'hormones sexuelles et déclenche l'ovulation chez les femmes.
	FSH (Hormone folliculo-stimulante)	Provoque la maturation du follicule ovarien et la spermatogenèse.
	ACTH (Corticotrophine)	Stimule la production de cortisol.
	GH (Hormone de croissance)	Stimule la croissance et les fonctions métaboliques.
	Prolactine	Déclenche la production et la sécrétion de lait.
	TSH (thyrotrophine)	Stimule la sécrétion de T3 et T4.
	Surrénales	Cortisol
Corticostérone		Métabolisme des glucides, protéines et lipides.
Aldostérone		Rétention d'ions Na ⁺ et K ⁺ par les reins.
Testicules	Testostérone	Maintient la spermatogenèse, responsable des caractères sexuels secondaires masculins.
Ovaires	Œstrogènes	Prépare l'utérus à une éventuelle grossesse et est responsable des caractères sexuels secondaires féminins.
	Progestérone	Maturation et fonctionnement des organes sexuels. Caractères sexuels secondaires.
Corps pinéal	Mélatonine	Intervient dans l'horloge biologique.

III. La régulation endocrinienne : la reproduction

La régulation hormonale de la reproduction humaine fait intervenir l'hypothalamus qui sécrète la GnRH, l'adénohypophyse qui sécrète la FSH et la LH, les gonades qui sécrètent les hormones sexuelles et les cortico-surrénales qui sécrètent les androgènes. Tous ces structures agissent les unes sur les autres pour assurer le développement et maintien de la fonction reproductrice.

Pour schématiser, l'hypothalamus stimule les sécrétions de l'adénohypophyse par la GnRH, l'adénohypophyse stimule ensuite les gonades via la FSH et LH et enfin les gonades exercent un rétrocontrôle hormonal sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse.

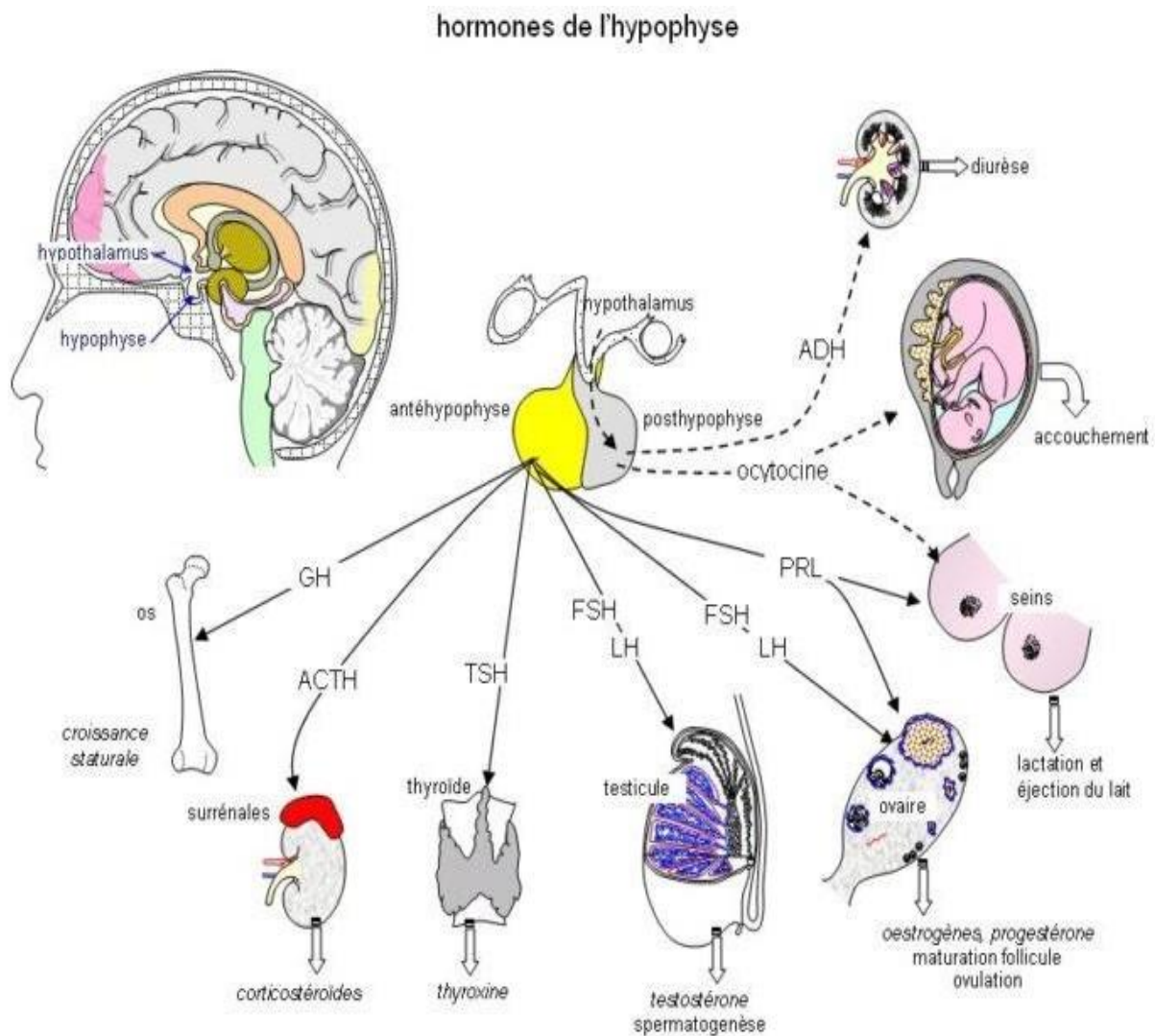


Figure 13 : Régulation générale de la reproduction (www.jpboeret.eu/biologie)

III.1. Régulation endocrine de la reproduction chez l'homme.

Dans les testicules, deux types cellulaires sont les cibles de l'axe hypothalamo-hypophysaire :

- les cellules de Sertoli ; qui soutiennent la maturation des spermatozoïdes ; et
- les cellules de Leydig qui produisent la principale hormone sexuelle mâle, la testostérone.

Le complexe hypothalamus/adénohypophyse agit en deux temps puisque l'hypothalamus d'abord stimule, grâce à la GnRH, l'adénohypophyse qui, ensuite, répond à cette stimulation en libérant la FSH et la LH. Arrivées aux testicules, la FSH a pour cibles les cellules de Sertoli qui stimulent alors la spermatogenèse, alors que la LH agit sur les cellules de Leydig pour qu'elles sécrètent la testostérone ; qui agit localement sur les cellules de Sertoli afin de participer à la stimulation de la spermatogenèse, elle permet la différenciation, la croissance et le fonctionnement des organes reproducteurs, elle est responsable des caractères sexuels secondaires masculins (pilosité, mue de la voie, sécrétions épaisses des glandes sébacées favorisant l'acné, musculature par effet anabolisant, pulsions sexuelles et comportement agressif) et elle exerce un rétrocontrôle inhibiteur sur l'hypothalamus et l'adénohypophyse.

Le rétrocontrôle effectué par la testostérone régule à la baisse la sécrétion hypothalamique de GnRH ce qui conduit à une réduction de la libération de FSH et LH. Mais en plus, la testostérone inhibe directement la libération de LH par l'adénohypophyse. Par contre, la testostérone n'affecte pas la FSH, c'est une autre hormone sexuelle, l'inhibine produite par les cellules de Sertoli, qui freine la sécrétion hypophysaire de FSH.

Deux autres hormones jouent des rôles annexes dans la régulation de la sexualité masculine. Il s'agit des androgènes surréniaux et de la prolactine. Les premiers participent à l'acquisition des caractères sexuels secondaires, mais sont bien moins puissant que la testostérone à laquelle ils sont biochimiquement apparentés (la testostérone est aussi un androgène).

La prolactine potentialise les effets de la LH sur les cellules de Leydig et les effets de la testostérone sur ses cibles. La prolactine en excès chez l'homme provoque certaines gynécomasties et certaines impuissances.

Chez l'homme : les produits à activité FSH et LH sont utilisés dans :

- Le traitement des oligospermies avec gonadotrophines basses.

- Retard pubertaire par insuffisance d'hormones gonadotropes.
 - Test d'étude de la sécrétion de la testostérone.
 - Présentation pharmacologique
-
- Les anti-androgènes stéroïdiens sont des molécules ayant pour but le blocage du récepteur des androgènes. L'indication principale de cette classe pharmacologique est le traitement de l'adénocarcinome prostatique. L'acétate de cyprotérone (ANDROCURE®) est un progestatif de synthèse ayant un effet anti-androgénique et anti-gonadotrope. En d'autres termes : c'est un inhibiteur compétitif des récepteurs des androgènes qui participe aussi au rétro-contrôle négatif de la sécrétion de LH hypophysaire. Elle a deux indications : le traitement du cancer de la prostate et la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphylies.

III.2. Régulation endocrine de la reproduction chez la femme

Comme chez l'homme, la régulation endocrine de la reproduction fait intervenir un « dialogue hormonale » entre le complexe hypothalamus ; adénohypophyse et les gonades, mais ce « dialogue » est bien plus compliqué chez la femme.

Les ovaires produisent des ovules de manière cyclique. Le cycle de 28 jours est séparé en deux parties par l'ovulation. La phase près-ovulatoire est la phase folliculaire, la phase post-ovulatoire est la phase lutéale. L'ovocyte se développe dans un follicule ovarien pendant la phase folliculaire alors que le corps jaune apparaît puis dégénère s'il n'y a pas de fécondation pendant la phase lutéale.

En effet, si la GnRH entraîne bien les sécrétions de FSH et de LH ; l'ampleur des sécrétions modifie au cours du cycle à cause de rétrocontrôles négatifs et positifs induits, par les hormones ovariennes, sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Pendant la phase folliculaire. La production de LH et FSH est stimulée par la GnRH de façon constante au cours de la première partie de la phase folliculaire. Ceci conduit à une sécrétion constante des œstrogènes ; car les ovaires ne sécrètent pas de progestérone pendant la phase folliculaire.

Les œstrogènes développent une action en deux temps puisqu'en début de phase, alors que la concentration en œstrogènes est faible, ils freinent la sécrétion de GnRH, FSH et LH et inversent la nature de leur rétrocontrôle en fin de phase. En effet, à ce moment là, la concentration plasmatique des œstrogènes est maximale et provoque un rétrocontrôle positif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce rétrocontrôle positif permet une libération augmentée de LH et FSH en fin de phase folliculaire et c'est finalement le pic de concentration de LH qui déclenche l'ovulation et la formation du corps jaune.

Pendant la phase lutéale. Avec l'ovulation, le follicule ovarien est rompu, les sécrétions d'œstrogènes, de LH et de FSH s'effondrent. Le follicule se transforme en corps jaune qui produit alors de la progestérone et des œstrogènes. S'il n'y a pas de fécondation, le corps

jaune régresse, les concentrations plasmatiques en œstrogènes et progestérone chutent et un nouveau cycle s'enchaîne.

La progestérone et les oestrogènes agissent sur la croissance et la physiologie des organes génitaux externes, du vagin, des trompes de Fallope, des seins et ils assurent l'apparition de la silhouette féminine (répartition des graisses sur les hanches et les seins, épaules étroites, hanches larges, la pilosité...). Les pulsions sexuelles impliquent les androgènes surrénaux (androsténedione).

Les œstrogènes stimulent la croissance de l'endomètre et du myomètre utérins avant l'ovulation et que la progestérone stimule les sécrétions de l'endomètre après l'ovulation. S'il n'y a pas de fécondation, les concentrations d'œstrogènes et progestérone chutent provoquant la menstruation.

La progestérone joue un rôle majeur en cas de fécondation. Elle réduit les contractions utérines permettant l'implantation de l'ovule fécondé et elle évite un accouchement prématuré en maintenant « l'immobilité utérine ».

III.2.1. Les Œstrogènes

Les œstrogènes sont au nombre de trois: estrone (E1), estradiol (E2) et estriol (E3). A concentration égale, l'E2 exerce un effet biologique plus puissant que l'E1 qui lui est plus puissant que l'E3. L'E2 peut être converti réversiblement en E1 et en E1-sulfate. Ce sulfate est le métabolite quantitativement le plus important dans la circulation; cette conversion enzymatique a lieu dans le foie. Les œstrogènes sont excrétés dans l'urine sous forme de glucuronides ou de sulfates.

A. L'Œstradiol, E2

Chez la femme en âge de reproduction, l'E2 est produit essentiellement par conversion enzymatique des androgènes (androsténedione et testostérone). Les androgènes sont produits sous l'influence de la LH par les cellules thécales entourant le follicule et leur conversion en E2 a lieu dans les cellules de la granulosa du follicule grâce à

l'aromatase. L'activité de l'aromatase dépend de la FSH. Ainsi une sécrétion harmonieuse de l'E2 dépend-elle des deux

gonadotrophines hypophysaires. Chez la femme post-ménopausée les taux bas d'E2 proviennent de la conversion (aromatation) périphérique (foie, tissus adipeux et muscles) des androgènes sécrétés par les surrénales.

Chez l'homme l'E2 circulant provient à 20% d'une production testiculaire par les cellules de Sertoli et à 80% de la conversion périphérique des androgènes.

Les fonctions principales de l'E2 chez la femme sont l'effet mitotique sur la muqueuse utérine et le sein, le rétrocontrôle (positif et négatif) sur la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et son effet sur la minéralisation de l'os.

B. L'Œstrone, E1

Chez la femme en âge de reproduction, l'E1 est produit essentiellement par conversion enzymatique de l'androstènedione produite sous l'influence de la LH par les cellules thécales. Sa conversion en E1 a lieu dans les cellules de la granulosa grâce à l'aromatase. L'activité de l'aromatase dépend de la FSH. Chez la femme ménopausée et chez l'homme, l'E1 et son sulfate sont le principal œstrogène circulant. La fonction biologique de l'E1 n'est que spéculative mais elle pourrait être en rapport avec un effet régulateur qu'exercerait la conversion de l'E1 en E2 pour ajuster le degré d'œstrogénisation.

C. L'Œstriol, E3

Chez la femme en âge de reproduction, les très faibles concentrations d'E3 sont produites par hydroxylation hépatique de l'E1 et de l'E2. Au cours de la grossesse, l'E3 est produit en quantité massive par l'unité foeto-placentaire. Vu l'absence de 17 hydroxylase dans le placenta et l'absence de 3βhydroxydeshydrogénase chez le fœtus la production d'E3 dépend d'une collaboration foeto-placentaire. Ainsi, la prégnénone placentaire est réduite en dehydroepiandrosterone sulfate (DHAS) dans la surrénale fœtale. La DHAS retourne au placenta où elle est transformée en androstènedione puis en E3. Les concentrations d'E3 augmentent fortement au cours de la grossesse et sont donc le reflet de la coopération foeto-placentaire. C'est la raison pour laquelle le dosage de l'E3 a pendant longtemps été utilisé pour suivre les grossesses à risque. Le rôle biologique de l'E3 est inconnu.

III.2.2. La Progestérone, P4

Chez la femme non enceinte mais en âge de reproduction, la P4 est essentiellement d'origine ovarienne, la participation du cortex surrénalien étant négligeable. C'est le pic de LH à mi-cycle qui, en plus d'induire l'ovulation, provoque des changements

biochimiques et phénotypiques des cellules de la granulosa, connus sous le nom de lutéinisation. La lutéinisation des cellules de la granulosa les rend capables de produire de la P4. Ainsi, la P4

n'est-elle mesurable qu'à partir du pic de LH, elle est donc produite essentiellement par le corps jaune. Chez la femme enceinte mais au début de la grossesse (> 12 semaines) la P4 est produite également par le corps jaune; après 12-14 semaines la synthèse et la sécrétion de P4 est exclusivement d'origine placentaire. Chez l'homme ou la femme ménopausée, la P4 provient exclusivement du cortex surrénalien. Le rôle biologique de la P4 est de transformer la muqueuse utérine préstimulée par l'E2 en une muqueuse sécrétoire capable d'accueillir un œuf fécondé. En outre la progestérone inhibe les contractions utérines. La synthèse de P4 par le corps jaune est stimulée par la LH et l'hCG. La régulation de la production placentaire de P4 est encore mal connue mais semble également dépendre, en partie du moins de l'hCG.

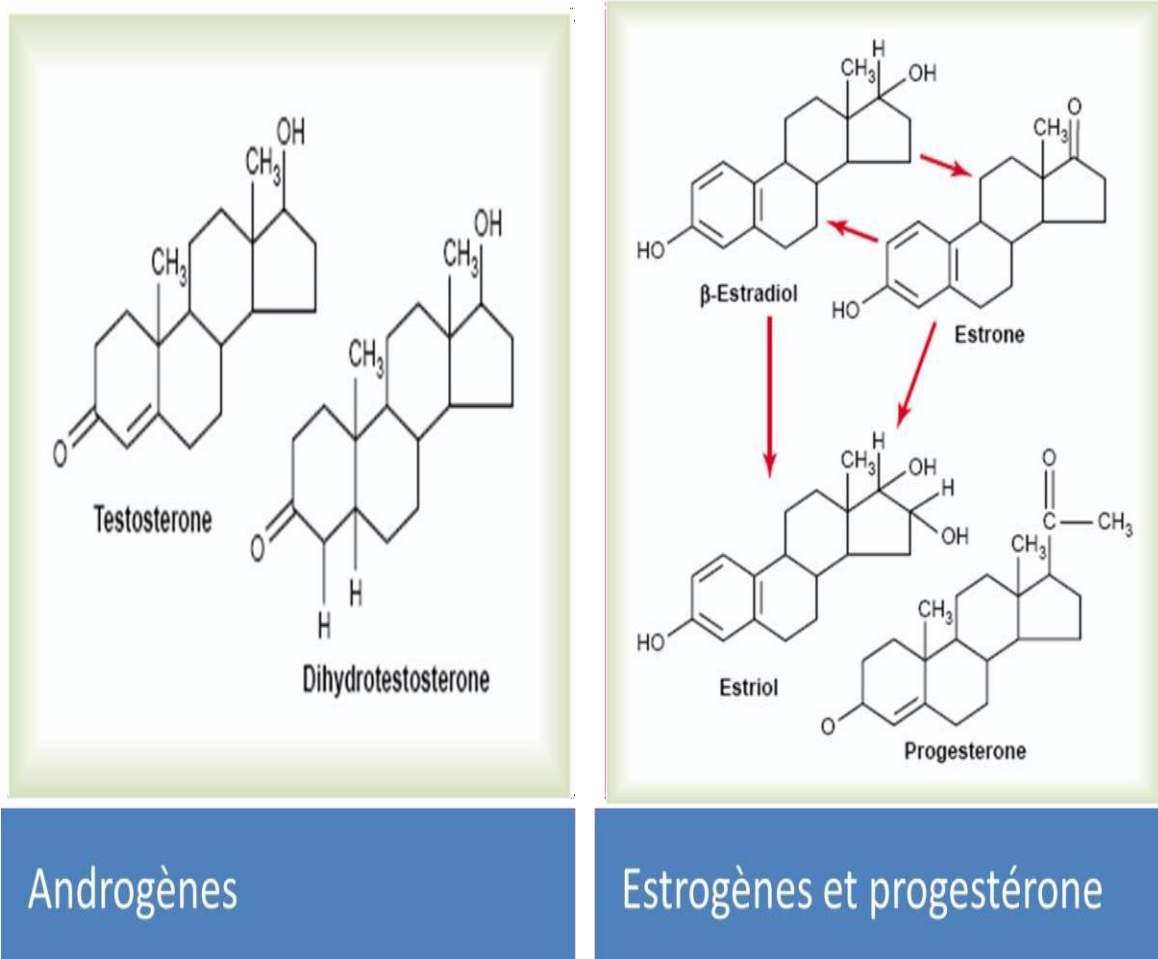


Figure 14 : Formules chimiques des androgènes ; œstrogène et progestéron

III.2.3. L'ocytocine

Hormone de contraction utérine et éjection du lait ; L'ocytocine est un neuropeptide sécrété par les noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus et excrétée par l'hypophyse postérieure qui agit principalement sur les muscles lisses de l'utérus et des glandes mammaires

Indication : en perfusion IV avec $T_{1/2} = 5\text{min}$; elle est préconisée pour les cas suivant : Induction/ Renforcement des contractions utérines ; Hémorragie utérine après délivrance L'accouchement

Tableau 4 : Quelques hormones médicamenteuses

Médicament conventionnel	Type d'hormone et effet
Menopur®	Gonadotrophine hMG
Ovtrelle®	Gonadotrophine hCG
Fostimon®	Gonadotrophine
Gonal®	FSH recombinante ; follitropine
Puregaon®	FSH recombinante ; follitropine
Luveris®	LH recombinante, lutropine
Danatrol® (Danazol)	LH rétrocontrôle négatif endométriose
Clomifène®	Inhibe le rétrocontrôle négatif l'hyperstimulation ovarienne et kystes ovariens traitement des stérilités féminines par anovulation

Chapitre II : Pharmacologie des glucocorticoïdes

I. introduction

L'axe hypothalamus-hypophyse-cortico-surrénale relie les systèmes nerveux central et endocrinien. Constitué des interactions entre l'hypothalamus, l'hypophyse et les glandes surrénales (situées au-dessus des reins), il contrôle les réponses au stress.

Le cortisol, la principale hormone du stress, est libéré pendant plusieurs heures lorsque l'axe HHS est activé par un événement stressant. Les réponses au stress régulent de nombreux processus, dont la digestion, le système immunitaire, l'humeur et les émotions, la sexualité, le stockage et la dépense d'énergie...

II. Définition

Les glucocorticoïdes sont des corticoïdes qui ont une action sur le métabolisme protidique et glucidique. Ils s'opposent aux minéralocorticoïdes. Les glucocorticoïdes naturels (la cortisone et le Cortisol) ou de synthèse, se lient avec leur récepteur (GR), et une protéine pouvant agir comme facteur de transcription ligand-dépendant et régulant ainsi l'expression de gènes de réponse aux glucocorticoïdes.

Leurs effets physiologiques consistent à inhiber la synthèse de protéines pro-inflammatoires ; à augmenter la synthèse de protéines inhibitrices de la phospholipase ; et la synthèse de diverses enzymes métaboliques ; donc ils diminuent la douleur et l'inflammation et sont euphorisants.

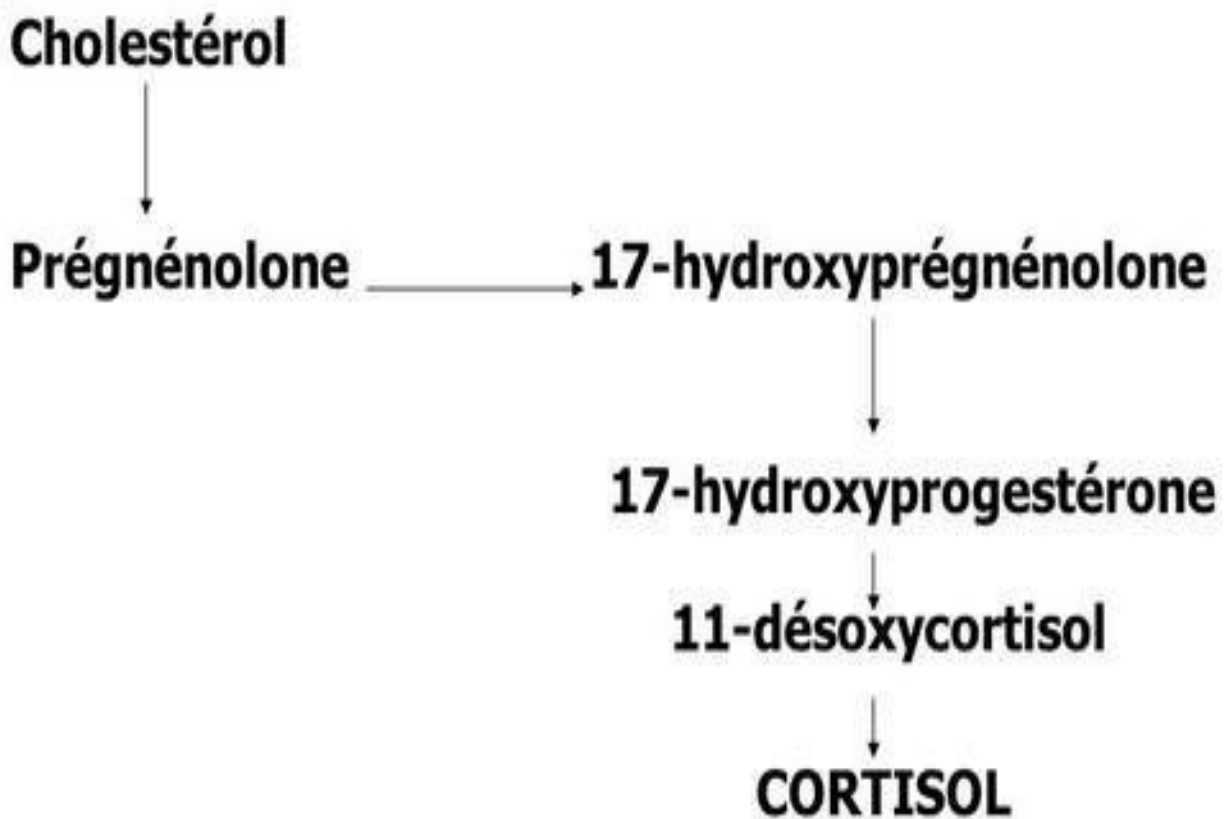
Leurs actions pharmacologiques consistent en effet anti-inflammatoire, effet antiallergique, et effet immunosuppresseur. Les glucocorticoïdes pharmaceutiques sont interdits par voie générale (orale, rectale, injection intraveineuse et intramusculaire). Ils sont autorisés localement sous forme de gouttes auriculaires, gouttes nasales, collyres, pommades, inhalations ainsi que par voie anale. En revanche, leur utilisation

sous forme d'injections locales et intra-articulaires peut nécessiter une notification préalable du médecin, si le règlement de l'organe dirigeant le prévoit.

III. Biosynthèse

IV.

le schéma suivant résume la voie de synthèse de cortisol



V. Pathologies liées aux glucocorticoïdes

Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes. Il répond à deux grands cadres physiopathologiques :

A - Le syndrome de Cushing-ACTH dépendant (Adreno-Cortico-Tropic Hormone): les surrénales sont stimulées par une sécrétion excessive et inappropriée d'ACTH. Dans environ 80 à 85 % des cas, l'ACTH est d'origine eutopique et sécrétée par une tumeur bénigne développée à partir de cellules corticotropes hypophysaires, c'est la maladie de Cushing. Dans 10 à 15 % des cas, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire (syndrome de Cushing paranéoplasique). Une sécrétion ectopique de corticolibérine (CRH) est très rarement associée.

B. Le syndrome de Cushing-ACTH indépendant dans environ 15 % des cas : la sécrétion surrénalienne est autonome, indépendante de l'ACTH. Il s'agit d'une tumeur surrénalienne unilatérale, bénigne (adénome corticosurrénalien) dans environ 60 % des cas, maligne (cancer corticosurrénalien) dans environ 40 % des cas et d'une atteinte bilatérale primitive des surrénales dans environ 1 % des cas. Cette dernière peut être en rapport avec une hyperplasie macronodulaire (AIMAH, ACTH Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia) ou bien une dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD, Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease).

La chirurgie hypophysaire par voie transsphénoïdale est le traitement de première intention en cas de microadénome hypophysaire accessible et non invasif et, pour certains, en cas d'IRM négative lorsque le CSPI confirme la maladie de Cushing. En cas de succès, un traitement substitutif par hydrocortisone est nécessaire.

Ils sont aussi indiqués pour Œdèmes ; Anti-inflammatoire ; Immunosuppresseurs ; Cancérologie.

Le traitement substitutif fera l'objet d'une insuffisance surrénale. Il repose en particulier sur l'hydrocortisone par voie orale ou parentérale, la 9 alpha-fludrocortisone, le désoxycortone, pour insuffisance surrénale aiguë avec déficit en minéralocorticoïdes. Ils sont aussi indiqués pour l'Insuffisance surrénalienne aiguë et chronique

Tableau 5 : Quelques glucocorticoïdes pharmaceutiques

DCI glucocorticoïdes	caractérisation
Cortisol (acétate, hémisuccinate)	voie orale, IV, IM, cutanée. Anti-inflammatoire
Cortisone (acétate) : voie orale	
Prednisone	voie générale et locale anti-inflammatoire non halogénés, ni compensés
Prednisolone	
Méthylprednisolone	voie générale ou locale anti-inflammatoire non halogénés compensés
Coetivazol	
Fluocinolone fluocortolone	locale seulement anti-inflammatoire multipliée par trentehalogénés non compensés
fluocinonide fludrocortisone	
Triamcinolone Fluticasone	
Dexaméthason eFlunisolide	voie, locale générale et respiratoire halogénés compensés
Bétaméthasone	
Béclométasone, dipropionate	

Chapitre III : la contraception

I. Introduction

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 la 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.

Tableau 6 : Efficacité comparative des principales méthodes contraceptives

(<http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement>)

Méthode	Indice de Pearl
Œstroprogestatifs combinés	0,15-0,45
Microprogestatifs	0,5-2
Dispositif intra-utérin	0,3-2
Préservatifs	0,6-8
Ovules	6-8
Spermicides	1-6
Tampons, éponges	3-5
Contenance périodique	15
Implanon	± 0

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

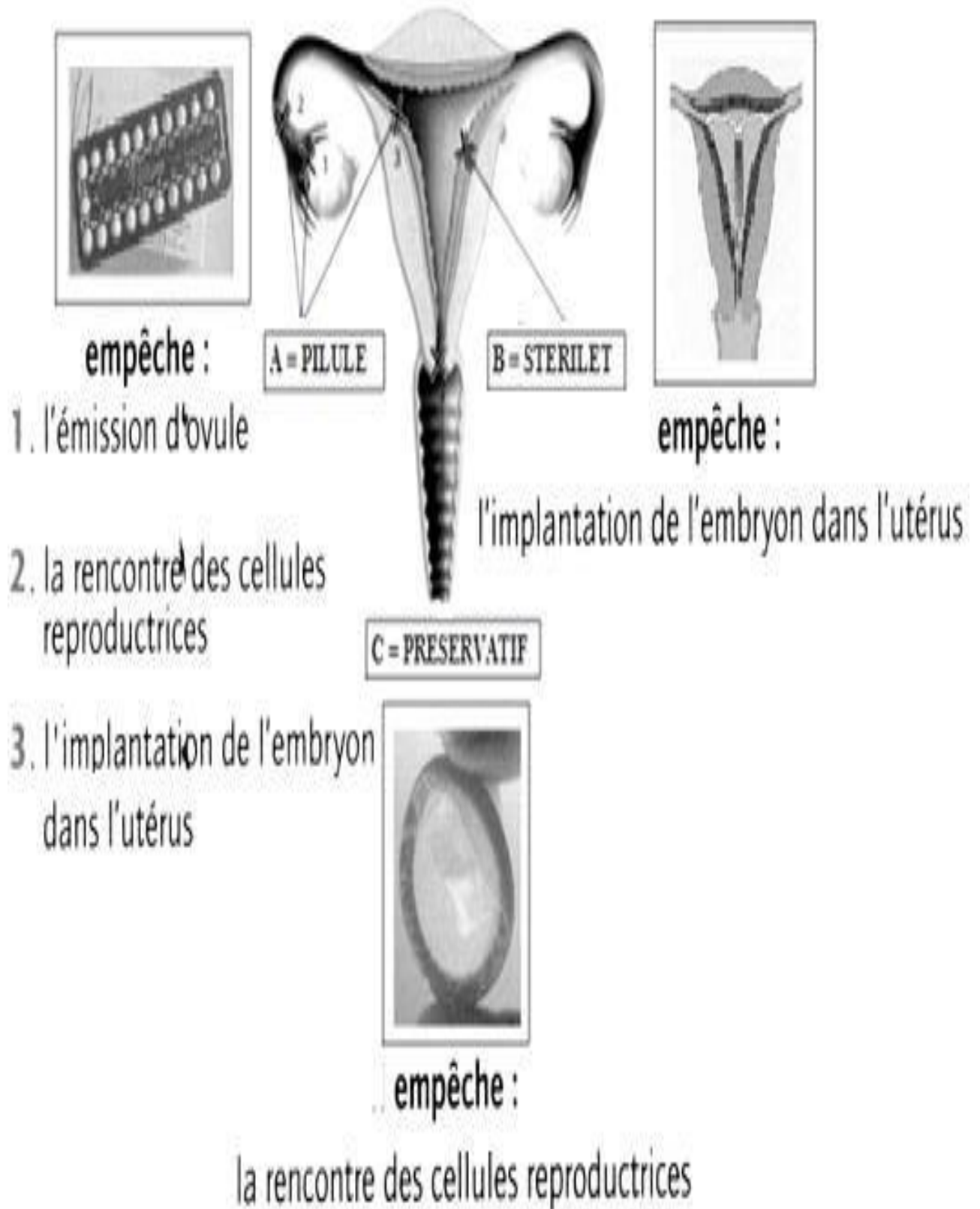


Figure 15 : Mode d'action des différentes méthodes contraceptives

(www.contraception.org)

Tableau 7 : Comparaison entre différentes méthodes contraceptives

(www.contraception.org)

	PRESERVATIF	PILULE	STERILET	PILULE du LENDEMAIN
% de REUSSITE	85 à 98 %	≈ 100% (si aucun oubli)	≈ 99 %	50 à 95 %
AVANTAGES	Seule protection efficace contre MST et SIDA	Efficacité	Efficace 5 ans au moins, aucune contrainte	Peut intervenir APRES un rapport non protégé et ainsi éviter une grossesse ou une IVG
INCONVENIENTS	Prix + risques en cas de mauvaise utilisation	Parfois saignements, risques d'oublis	Règles parfois longues et douloureuses, risques d'infections	Pas assez fiable, utilisable pendant 72H seulement, nombreux effets secondaires ...

II. CLASSIFICATION DES METHODES CONTRECEPTIVES

II.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 arrêté avant d'être achevé.

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 spz dans le tractus génital de la femelle (environ 4jrs) ; elle présente un taux d'échec élevé ; et affale 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 du soi.

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

II.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 spz ; 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 placé 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 Infections Sexuellement Transmissibles (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 de 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, serpentín 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 control médical.

Il connaît certaines contres 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.

II.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 diagramme. Elle ne connaît pas d'effets secondaires, et elle a un IP de 2 à 5.

II.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.

II.4.1. Voie d'administration de la pilule

v. orale ; autres voies comme : v. transdermique, v. vaginale ; IM ; S/C ; et percutanée...

II.4.2. Le schéma de prise de la pilule

La prise de la pilule commence au 1^{er} 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.

II.4.3. Les effets indésirables de la pilule

Vomissement ; nausée ; tension mammaire ; prise de poids ; ...

II.4.4. Les contre indications

Thrombose vasculaire ; embolie pulmonaire ; AVC ; HTA ; hyperlipidémie ;
diabète

;épilepsie ; varice ; fibrome ; dépression ;

NB : l'oublie de la prise de la pilule favorise la maturation folliculaire donc il faut prendre plus de précautions voire même recours à d'autres moyens contraceptifs.

Si délai \leq 12h : prendre 2 cp ensemble et continuer la
pilule ; Si délai \geq 12h : utiliser une autre méthode
contraceptive

II.4.5. Interaction de la pilule avec d'autres médicaments

- a- Interaction de diminution de l'action de la pilule ; engendrer avec : les antiviraux (ritonavirus) ; les AINS ; les inducteurs enzymatique (phenobarbitol ; rifampicine) ;...

- b- Interaction de potentialisation toxique des autres médicaments associés à la pilule :cyclosporines ; métformine ; insuline...

II.4.6. 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 fœtal

a 2- œstrogènes synthétiques :

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

a 3. 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 galactophoriques : le sein augmente de 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
- Une glaire cervicale de qualité et quantité suffisante est nécessaire au passage des spermatozoïdes vers l'utérus. Les anomalies de la glaire cervicale peuvent être d'origines diverses:
- - un déficit en œstrogènes,
 - une réduction de production de la glaire consécutive à un traitement au niveau du col (antécédents de chirurgie au niveau du col utérin, soit son ablation complète, soit son ablation partielle appelée conisation),
 - une infection gynécologique atteignant la glaire,
 - la présence d'anticorps dans la glaire cervicale dirigés contre les spermatozoïdes,
 - une malformation congénitale (par exemple anomalie de structure du col utérin liée à l'exposition anténatale au DES, le Diéthylstilbène®)..

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

II.4.7. 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)

b 3. Effets des progestatifs

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

b 4- Indications des progestatifs

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

II.4.8. Les contraceptifs oraux œstro-progestatifs (COEP):

1- **1^{ère} génération : monophasique** : triella® ; norethistérone 35 ; et éthynil-œstradiol

500

2- 2- **2^{ème} génération** :

Monophasique : stédiril® ; norgestrel 50 ; éthinyl-œstradiol 50
minidril® ; Lévonorgérel 150 ; éthinyl-œstradiol 30

Biphasique : adépal®

Triphasique : trinordiol®

3- **3^{ème} génération** : monophasique : géstadène ; meliane et miness ; norgéstimat

4- **4^{ème} génération** :

Monophasique : drospérinone ; jasmine® ; jasminelle® ;

Multiphasique : dienogést ;

NB : Norlevo® et Ellaone® sont considérés comme des pilules d'urgence
(pilule delendemain)

Tableau 8 : Principaux composés œstroprogestatifs

(http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement)

Normodosées		Œstrogène EE (µg)	Progestatif	
	<i>Cycléane</i>	20	<i>Désogestrel</i>	NR
	<i>Meliane</i>	20	<i>Gestodène</i>	NR
	<i>Harmonet</i>	20	<i>Gestodène</i>	NR
	<i>Evra (patch)</i>	20	<i>Norelgestromine</i>	NR
	<i>Jasmine</i>	30	<i>Drospirénone</i>	NR
	<i>Varnoline</i>	30	<i>Désogestrel</i>	NR
	<i>Cycleane</i>	30	<i>Désogestrel</i>	NR
	<i>Minidril</i>	30	<i>Lévonorgestrel</i>	SS
	<i>Ludeal Gé</i>	30	<i>Lévonorgestrel</i>	SS
	<i>Moneva</i>	30	<i>Gestodène</i>	NR
	<i>Minulet</i>	30	<i>Gestodène</i>	NR
	<i>Cilest</i>	35	<i>Norgestimate</i>	NR
	<i>Effiprev</i>	35	<i>Norgestimate</i>	NR
	<i>Diane 35</i>	35	<i>Cyprotérone acétate</i>	NR
	<i>Holgyeme</i>	35	<i>Cyprotérone acétate</i>	NR
	<i>Ortho-Novum</i>	35	<i>Noréthistérone</i>	NR
<i>Biphasiques</i>	<i>Miniphase</i>	30-40	<i>Noréthistérone acétate</i>	SS
	<i>Adepal</i>	30-40	<i>Lévonorgestrel</i>	SS
<i>Triphasiques</i>	<i>Trinordiol</i>	30-40-30	<i>Lévonorgestrel</i>	SS
	<i>Daily Gé</i>	30-40-30	<i>Lévonorgestrel</i>	SS
	<i>Phaeva</i>	30-40-30	<i>Gestodène</i>	NR
	<i>Tri-Minulet</i>	30-40-30	<i>Gestodène</i>	NR
	<i>Triafemi</i>	35	<i>Norgestimate</i>	NR
	<i>Triella</i>	35	<i>Noréthistérone</i>	SS
	<i>Tricilest</i>	35	<i>Norgestimate</i>	NR
<i>E naturels</i>	<i>Qlaira</i>	<i>Valérate d'estradiol (3-2-1)</i>	<i>Diénogest</i>	NR

Références Bibliographiques

Akbas GE, Song J, Taylor S. 2004. Estrogen Response Element (ERE) is differentially regulated by 17 β -estradiol and diethylstilbestrol (DES). *J Mol Biol* 340 : 1013-1023

Andreas Kortenkamp, Richard Evans, Olwenn Martin, Rebecca McKinlay, Frances Orton, Erika Rosivatz. 2012. State of the art assessment of endocrine disrupters. 070307/2009/550687/SER/D3

Blandine Dérolez. 2014. Tabac et grossesse : facteurs majeurs de poursuite du tabagisme gravidique et représentations du tabagisme par le couple lors de la grossesse et des suites de couches: étude au CHU Estaingde Clermont-Ferrand. Ed. Dumas-01130080

Contraception.2011. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). ©Université Médicale Virtuelle Francophone - Item 27

Etude clinique et paraclinique de la grossesse. 2011. Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF. Université Médicale Virtuelle Francophone.

Habert R. 2014. Impact of environmental factors on male reproduction. *La Gynécologue* • n° 390

Hodgson E. A textbook of modern toxicology. 2004. Third edition; A John Wiley & Sons, Inc. publication.

Introduction to toxicology. 2002. Third edition John Timbrell; Ed. Taylor & Francis; 11 New Fetter Lane, London EC4P 4EE; ISBN 0-203-36139-3 Master e-book ISBN

Les modifications physiologiques de la grossesse. 2018. <http://www.uvmf.org/UE-obstetrique/modificationsphysiologiques>

Marpeau L, et al. 2010. *Traité d'obstétrique*. Paris : Elsevier Masson

Naunyn-Schmiedeberg. 2010. Pharmacology. 51st Annual Meeting Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie Mainz. Ed. Arch Pharmacol 381(Suppl 1):1– 92. DOI 10.1007/s00210-010-0508-7

Perronnet K. 2017. Ecotoxicologie. Direction des Risques Chroniques ; Unité Impact Sanitaire et Expositions. NERIS – Verneuil en Halatte – 60.

Reproduction et environnement : Expertise collective. 2011. Les éditions Inserm ; 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris ISBN 978-2-85598-890-X

Syndrome de Cushing. 2008. Guide-affection de longue durée. Protocole national de diagnostic et desoins. Ed. HAS. Haute Autorité de Santé; 93218 St-Denis-la-Plaine Cedex.

Wolf P. 2008. Stress et stérilité masculine: des effets néfastes sur le sperme. Ed. Ecologie, Animaux, Nature

www.baby.be

www.contraception.org

www.layyous.com/fr/infertilité

<https://medipedia.be/>

<http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement>