



République Algérienne Démocratique et populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**Université Echahid Cheikh Larbi Tébessi -Tébessa**

**Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie**

**Département: Biologie Appliquée**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Spécialité: Pharmaco –Toxicologie**

**Thème:**

**Contraceptifs oraux et variations des paramètres  
hématologiques et biochimiques**

**Présenté par**

**DECHA Maroua**

**SOUALMIA Hayette**

**MAAMMAR Linda**

**Dr. BOUCHIHA Hanane**

**MCA**

**Présidente**

**Université Tébessa**

**Pr. ROUABHI Rachid**

**Pr**

**Promoteur**

**Université Tébessa**

**Dr. ROUACHDIA Roukaya**

**MAA**

**Examinatrice**

**Université Tébessa**

**Année universitaire : 2023-2024**

## ملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة تأثير حبوب منع الحمل على المعايير الدموية والبيوكيميائية بالمقارنة بين النساء اللاتي يستخدمن هذه الحبوب مع النساء اللاتي لا يستخدمنها .

أجريت الدراسة على مجموعة تجريبية مكونة من 40 امرأة تتناول هذه الحبوب و40 امرأة لا تتناولها، وتم فحصهن في ثلاث مستشفيات مختلفة بالإضافة إلى مختبر طبي من أجل نتائج تحاليل النساء اللاتي لا يستهلكن هذه الحبوب ويتمتعن بصحة جيدة لا تؤثر على نتائج دراستنا، وقد حددنا تأثير هذه الحبوب على ثلاث فئات . عمرية: من 18 إلى 27 سنة، ومن 28 إلى 36 سنة، ومن 37 إلى 45 سنة،

المعطيات الإحصائية بينت أن أغلبية المجموعة تتراوح أعمارهم بين 28 إلى 36 عامًا، بنسبة 57%، و53% للنساء اللاتي تتراوح أعمارهم بين 18 إلى 27 عامًا، ومن 37 إلى 45 سنة.

وأظهرت مستويات السكر في الدم اعتدالا نسبيا بين المجموعتين، إلا أن هناك معدل اضطراب يقدر بـ (P = 0.027) لدى النساء الذين تتراوح أعمارهم بين 28 إلى 36 سنة . كما أظهرت الوظائف الليبيدية اعتدالا نسبيا في مستويات الكوليسترول وزيادة ملحوظة في نسب الدهون الثلاثية على جميع الفئات العمرية.

ولكن الدلائل الوظيفية الكلوية سجلت ارتفاعا ملحوظ في مستويات الكرياتينين لدى النساء الذين تتراوح أعمارهم بين 18 إلى 27 سنة (p = 0.027) ومن 28 إلى 36 سنة (p = 0.007) وانخفاض بين 37 و45 سنة. (p = 0.059) ولا يوجد اضطراب في مستوى اليوريا، باستثناء ارتفاع ملحوظ لدى النساء بين 18 و27 سنة، أما بالنسبة لمؤشرات الكبد فقد سجلت مستويات عالية لدى النساء اللاتي يتناولن الحبوب .

وكانت نسبة فحوصات الدم (نسبة الهيموجلوبين وعدد الكريات الحمراء والبيضاء، ونسبة الخلايا الليمفاوية) معتدلة نسبياً في المجموعة التي لم تتناول الحبوب، باستثناء نسب وحيدات الخلية التي أظهرت النتائج ارتفاعاً ملحوظاً فيها، وذلك راجع إلى تأثير مستوى الإجهاد التأكسدي مما يؤدي بالتالي إلى تنشيط جهاز المناعة.

**الكلمات المفتاحية:** حبوب منع الحمل . المعايير البيوكيميائية. المعايير الدموية

## **Abstract**

The objective of this work is to study the effect of birth control pills on hematological and biochemical parameters by comparing women who use these pills with women who do not use them.

The study was conducted on an experimental group of 40 women taking these pills and 40 women who did not take them. They were examined in three different hospitals in addition to a medical laboratory, so that the results of the analyzes of women who do not consume these pills and are in good health do not affect the results of our study. We have determined the effect of these pills on three categories. Age range: from 18 to 27 years, from 28 to 36 years, and from 37 to 45 years. Statistical data showed that the majority of the group was between the ages of 28 to 36 years, at a rate of 57%, and 53% were for women between the ages of 18 to 27 years, and from 37 to 45 years.

Blood sugar levels showed relatively moderate between the two groups, but there was an estimated disturbance rate ( $P = 0.027$ ) in women aged 28 to 36 years. Lipid functions also showed relative moderation in cholesterol levels and a noticeable increase in triglyceride levels in all age groups.

However, renal functional indicators recorded a significant increase in creatinine levels in women aged between 18 to 27 years ( $p = 0.027$ ) and from 28 to 36 years ( $p = 0.007$ ) and a decrease between 37 and 45 years ( $p = 0.059$ ). There is no disturbance in the level of urea, except for a noticeable increase in women between 18 and 27 years of age. As for liver indicators, high levels were recorded in women who took the pills.

The percentage of blood tests (the percentage of hemoglobin, the number of red and white cells, and the percentage of lymphocytes) was relatively moderate in the group that did not take the pills, with the exception of the percentage of monocytes in which the results showed a noticeable increase, due to the influence of the level of oxidative stress, which subsequently leads to Activate the immune system.

**Keywords :** Contraceptive pills , biochemical parameters , hematological parameters

## Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet des pilules contraceptives sur les paramètres hématologiques et biochimiques en comparant les femmes qui utilisent ces pilules avec les femmes qui ne les utilisent pas.

L'étude a été menée sur un groupe expérimental de 40 femmes prenant ces pilules et de 40 femmes n'en prenant pas. Elles ont été examinées dans trois hôpitaux différents, en plus d'un laboratoire médical, afin que les résultats des analyses des femmes qui ne consomment pas ces pilules et qui sont en bonne santé n'affectent pas les résultats de notre étude. Nous avons déterminé l'effet de ces pilules sur trois catégories. Tranche d'âge : de 18 à 27 ans, et 28 à 36 ans et de 37 à 45 ans. Les données statistiques ont montré que la majorité du groupe était âgée de 28 à 36 ans, à raison de 57%, et 53% étaient des femmes âgées de 18 à 27 ans et de 37 à 45 ans.

Les taux de sucre dans le sang étaient relativement modérés entre les deux groupes, mais il y avait un taux de perturbation estimé ( $P = 0,027$ ) chez les femmes âgées de 28 à 36 ans. Les fonctions lipidiques ont également montré une relative modération des taux de cholestérol et une augmentation notable des taux de triglycérides dans tous les groupes d'âge.

Cependant, les indicateurs fonctionnels rénaux ont enregistré une augmentation significative des taux de créatinine chez les femmes âgées de 18 à 27 ans ( $p = 0,027$ ) et de 28 à 36 ans ( $p = 0,007$ ) et une diminution entre 37 et 45 ans ( $p = 0,059$ ). Il n'y a pas de perturbation du taux d'urée, à l'exception d'une augmentation notable chez les femmes entre 18 et 27 ans. En ce qui concerne les indicateurs hépatiques, des niveaux élevés ont été enregistrés chez les femmes qui prenaient les pilules.

Les valeurs d'analyses sanguines (taux d'hémoglobine, nombre de globules rouges et blancs et taux de lymphocytes) était relativement modéré dans le groupe qui n'a pas pris de pilules, à l'exception du valeurs de monocytes a montré une augmentation notable, due à l'influence du niveau de stress oxydatif, ce qui conduit ensuite à activer le système immunitaire.

**Mots clés : Pilule contraceptive, Paramètre biochimique, Paramètre hématologique**

## *Remerciement*

*Nous remercions Dieu, le Très Miséricordieux, le Très Miséricordieux, qui nous a donné la patience, l'énergie et la volonté de mener à bien ce travail*

*Tout d'abord, nous tenons à exprimer notre profonde appréciation et gratitude à notre encadrant, le Professeur Rouabhi Rachid, pour avoir supervisé et géré ce travail avec une grande précision scientifique, ainsi que pour sa grande patience et bienveillance jusqu'à la fin de ces souvenirs.*

*Aux membres de jury : Dr Bouchiha Hanane MCA d'avoir accepté de présider le jury de ce travail Dr.rouachdia Roukaya MAA d'avoir accepté d'examiner ce travail*

*Un merci spécial pour votre aide et votre gentillesse. Nous vous souhaitons à tous bonheur et générosité*

*Nous tenons à remercier tous les travailleurs du Laboratoire Elite d'Analyse Médicale, de la Fondation de l'Hôpital Mentouri, d'Al-Dukkan, d'Al-Sharia, de Bakaria et d'Al-Owainat*

*Un grand merci également à tous les enseignants du Département de Pharmacologie et Toxicologie*

*Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui n'ont pas été mentionnées dans ces quelques lignes et qui ont contribué directement ou indirectement par leur aide au bon déroulement de ces travaux, notamment*

*Aoun Khaled.*

## *Dédicace*

*Je remercie surtout Dieu de m'avoir donné la volonté de poursuivre mes études et de faire cet humble travail que je lui dédie.*

*A celle qui m'a ouvert les portes et m'a donné de la tendresse, ma chère mère « Saliha » A celle qui a fait de grands efforts pour mon bonheur A celle qui m'a guidé et m'a pris les secrets de la vie Mon cher père « Soltane» Je leur suis reconnaissante du soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études, j'espère que Dieu les prolongera dans leur vie et les retrouvera dans leur humble travail. Un témoignage de ma gratitude et de tout mon amour*

*À mes chers frères, Amira, Rania, Ines, et à mon cher frère et soutien, Amar*

*À ma tante bien-aimée Hayette, à mes chères amies, Hayette, Linda, à tous ceux qui ont participé et soutenu la réalisation de ce travail*

**Maroua**

## *Dédicace*

*Je remercie Allah de m'avoir donné la force et le courage Pouvons réaliser ce modeste travail.*

*Je dédie ce travail à mes parents Pour leur soutien et leurs encouragements tout au long de mon parcours scolaire mais aussi personnel. Aucun mot ne serait exprimer tout mon amour et toute ma gratitude, merci pour vos sacrifices le long de ces années merci pour vos présence rassurante, et si j'en suis arrivée là s'est grace à vous.*

*J'espère que le bon Dieu les garde, les comble de santé et leur une longue vie*

*A mon père Soualmia Abdelmadjid pour son patient avec moi et son encouragement.*

*A ma source de bonheur, la prunelle de mes yeux, ma mère Benmhannia Saida Que le bon ALLAH vous garde en bonne santé*

*Mes frères que j'adore: Oussama sa que je remercie pour leur aide et dévouement, que Dieu nous garde toujours unis. Mes chères sœurs qui ont toujours été présentes pour moi et qui me complent d'amour: Sarra, Houda , Amina.*

*Je remercie ma nièce, Sujood Walaa Al-Islam, et mon beau-frère, Faisal Soualmia.*

*Je remercie également la fiancée de mon frère, Abir LabiLi*

*A toute ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines, petit et grand, sans exception.*

*A mon cher Encadreur Dr. Rouabhi rachid merci pour votre patience, Vos Efforts intenses, et votre disponibilité permanente. Á mes précieuses amies d'enfance qu'ont toujours avec moi et derrière mon*

*De la mes amis parcours A mes très chères amies : Maroua , Linda A toute personne que je connais de prés ou de loin, a toute la promotion Master 02 pharmacologie 2024 Pour tous les bons moments possés et a venir.*

**Hayette**

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail à ma mère, mon père et mes frères,*

*Sans oublié ma cousine nardjess,*

*à tous ceux qui m'ont encouragé et bien sûr à mon superviseur.*

*à mes amis, Soualmia Hayette et Decha Maroua, qui m'ont  
accompagné a la réalisation de cet humble travail et pour leur  
gentillesse et leurs encouragements.*

*À la Sage femme Djeddai el kemla,*

*à l'infirmière, Brik Hanane*

*À tous ceux qui ont une place dans mon cœur, à toute ma famille  
élargie*

***Linda***





---

## **Liste des figures**

---



## Liste des figures

---

<b>Figure (1):</b> Structure chimique de l'Ethinyle Estradiol (EE), Estrone (E1), Estriol (E3), Estradiol (E2).....	8
<b>Figure (2):</b> Syndrome des ovaires polykystique.....	9
<b>Figure (3):</b> Minidril comprimé .....	12
<b>Figure (4):</b> Mercilon comprimé.....	12
<b>Figure (5):</b> Jasmine comprimés .....	13
<b>Figure (6):</b> mode d'action de la contraception hormonale .....	19
<b>Figure (7):</b> cancer du sein.....	22
<b>Figure (8):</b> Cancer du col de l'utérus .....	23
<b>Figure (9):</b> variation de taux de glycémie chez le groupe avec contraceptif et sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	39
<b>Figure 10</b> variation de taux de cholestérol chez le groupe avec contraceptif et sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	40
<b>Figure 11:</b> variation de taux de triglycéride chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	40
<b>Figure 12 :</b> variation de taux d'urée chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	41
<b>Figure 13 :</b> variation de taux de créatinine chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	42
<b>Figure 14</b> variation de taux de TGO chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	42
<b>Figure 15</b> variation de taux de TGP chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	43
<b>Figure 16</b> Variation De Taux d'Hémoglobine Chez Le Groupe Avec Contraceptif Et Le Groupe Sans Contraceptif Selon Les Tranches D'âge .....	45
<b>Figure 17:</b> variation de taux des monocytes chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	46
<b>Figure 18</b> variation de taux de lymphocyte chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	46

## Liste des figures

---

<b>Figure (1):</b> Structure chimique de l'Ethinyle Estradiol (EE), Estrone (E1), Estriol (E3), Estradiol (E2).....	8
<b>Figure (2):</b> Syndrome des ovaires polykystique.....	9
<b>Figure (3):</b> Minidril comprimé .....	12
<b>Figure (4):</b> Mercilon comprimé.....	12
<b>Figure (5):</b> Jasmine comprimés .....	13
<b>Figure (6):</b> mode d'action de la contraception hormonale .....	19
<b>Figure (7):</b> cancer du sein.....	22
<b>Figure (8):</b> Cancer du col de l'utérus .....	23
<b>Figure (9):</b> variation de taux de glycémie chez le groupe avec contraceptif et sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	39
<b>Figure 10</b> variation de taux de cholestérol chez le groupe avec contraceptif et sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	40
<b>Figure 11:</b> variation de taux de triglycéride chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	40
<b>Figure 12 :</b> variation de taux d'urée chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	41
<b>Figure 13 :</b> variation de taux de créatinine chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	42
<b>Figure 14</b> variation de taux de TGO chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	42
<b>Figure 15</b> variation de taux de TGP chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	43
<b>Figure 16</b> Variation De Taux d'Hémoglobine Chez Le Groupe Avec Contraceptif Et Le Groupe Sans Contraceptif Selon Les Tranches D'âge .....	45
<b>Figure 17:</b> variation de taux des monocytes chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	46
<b>Figure 18</b> variation de taux de lymphocyte chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge.....	46



## **Liste des abreviations**



## Liste des abreviations

---

<b>%</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>(EE)</b>	<b>Ethinyle Estrordiol</b>
<b>(EE)</b>	<b>17 alpha Ethinyle Estradiol</b>
<b>(E2)</b>	<b>Estradiol</b>
<b>(E1)</b>	<b>Estrone</b>
<b>(SOPK)</b>	<b>Syndrome des ovaires polykystiques</b>
<b>(OC)</b>	<b>Orale Combinée</b>
<b>(CO)</b>	<b>Contraceptives Oraux</b>
<b>(COEP)</b>	<b>Contraceptives Oraux Œstrogènes</b>
<b>(E2v)</b>	<b>Estrordiol valerate</b>
<b>(FNS)</b>	<b>Formule Numération Sanguine</b>
<b>ASAT</b>	<b>Aspartate Amino Transférase</b>
<b>ALAT</b>	<b>Alanine Amino Transférase.</b>
<b>(COC)</b>	<b>Contraceptives Oraux Combinée</b>
<b>(HTA)</b>	<b>Hypertension artériel</b>
<b>(Gly)</b>	<b>Glycémie</b>
<b>(HB)</b>	<b>Hémoglobine</b>
<b>(GR)</b>	<b>Globule rouge</b>
<b>(GB)</b>	<b>Globule Blanc</b>
<b>(EDTA)</b>	<b>Éthylène diamine Tetracétique AC</b>
<b>(CRÉA)</b>	<b>Créatinine</b>
<b>(LDL)</b>	<b>lipoprotéine de faible densité</b>
<b>(i)</b>	<b>Absorber la matière organique</b>
<b>(ii)</b>	<b>S'accumuler dans les sédiments</b>
<b>(iii)</b>	<b>Se concentrer dans le biote</b>
<b>TGO</b>	<b>Glutamate Oxaloacétique</b>
<b>TGp</b>	<b>Glutamate pyruvate Transaminase</b>



---

# **Table de matière**

---



## Table de matière

Introduction générale .....	1
<b>Chapitre I: Étude bibliographique sur les contraceptifs oraux</b>	
<b>1. Définition .....</b>	<b>6</b>
1-1. les contraceptifs: .....	6
1-2. Les contraceptifs oraux: .....	6
<b>2. Propriétés physicochimiques et utilisation .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Les Avantages des pilules contraceptive .....</b>	<b>8</b>
3.1. Le Syndrome des ovaires polykystique (SOPK) .....	8
3.2 Effets sur les dysménorrhées douleurs pendant les règles .....	9
3.3 Effets sur le syndrome prémenstruel.....	9
3.4 Acné .....	10
<b>4. Les différents types des contraceptifs oraux .....</b>	<b>10</b>
4.1 La Contraception orale Oestroprogestative (COEP): .....	10
4.1.1 Un œstrogène .....	10
4-1-1-1 Les pilules monophasiques .....	11
4-1-1-2. Les pilules Biphasiques.....	11
4-1-1-3. Les pilules triphasiques.....	11
4-1-2 Un progestatif de synthèse .....	11
4-1-2-1 Les pilules de la première génération .....	11
4-1-2-2 Les pilules de la deuxième génération .....	12
4-1-2-3 Les pilules de la troisième génération.....	12
4-1-2-4 Les pilules de la quatrième génération .....	13
4.2 La Contraception Orale progestative .....	13
4-2-1 Les pilules micro progestatives contraceptives .....	13
4-2-2 Les pilules macro progestatives .....	13
<b>5. Pharmacocinétique de l'E 2et de l'EE.....</b>	<b>14</b>
5-1 Pharmacocinétique de l'estradiol (E2) .....	14
5-1-1 Absorption et Distribution.....	14
5-1-2 Métabolisme .....	14
5-1-3 Elimination .....	16
5-2- Pharmacocinétique de l'éthinylestradiol .....	16
5-2-1 L'absorption et la distribution .....	16

5-2-2 Métabolisme .....	17
5-2-3 Elimination .....	17
<b>6. Pharmaco dynamique.....</b>	<b>18</b>
6.1 Les contraceptifs oraux combinés.....	18
6-2 Contraceptifs oraux Mono hormonal.....	19
<b>Chapitre II: Les effets des contraceptifs oraux</b>	
<b>1- Les effets secondaires .....</b>	<b>21</b>
1-1. hypertension et autres facteurs de risques cardio-vasculaire.....	21
1-2. Migraine. ....	21
1-3. Cancer du sein .....	21
1-4. Cancer du col de l'utérus.....	22
<b>2- Les effets indésirables .....</b>	<b>23</b>
<b>3- Les contres indications.....</b>	<b>24</b>
3-1 Un oestroprogestative .....	24
3-2. Un progestative.....	26
<b>4. Prévention et prise en charge des effets secondaires .....</b>	<b>26</b>
<b>5. Les Cibles Biologique .....</b>	<b>28</b>
<b>6. Les sources environnementale.....</b>	<b>30</b>
<b>7. Effet des œstrogènes sur un milieu aquatique .....</b>	<b>31</b>
<b>Chapitre III : Partie Expérimentale</b>	
<b>1- Matériel et méthodes.....</b>	<b>33</b>
1-2. Objectif d'étude .....	33
1-3. Lieux et période d'étude .....	33
1-4. Population cible .....	33
1-5. Critères d'inclusion .....	33
1-6. Critères d'exclusion.....	33
1-7. Modalité de traitement des données .....	33
1-8. Méthodes .....	33
1.8.1 Le prélèvement .....	33
1.8.2 La centrifugation:.....	34
1.8.3 Incubation : .....	34
1.8.4 le dosage .....	34
1.8.4.1 dosages des paramètres biochimiques .....	34



1.8.4.2 Dosage des paramètres hématologiques .....	37
--	----

## **Résultats**

<b>1. Variations des paramètres biochimiques .....</b>	<b>39</b>
1-1. taux de glycémie.....	39
1-2. Cholestérol.....	39
1-3. Triglycérides.....	40
1-4. Urée .....	41
1-5. Créatinine .....	41
1-6. TGO.....	42
1-7. TGP.....	43
<b>2. Variation des paramètres hématologique.....</b>	<b>43</b>
2-1. Nombre de globule blanc.....	43
2-2. Nombre globules rouges.....	44
2-3 Taux de HB.....	45
2-4. Monocyte.....	45
2-5. Lymphocytes : .....	46
<b>3. Discussion .....</b>	<b>47</b>
3-1 Glycémie.....	47
3-2 Triglycéride .....	47
3-3 Cholestérol.....	47
3-4 Fonction hépatique TGO et TGP.....	48
3-5. fonction rénal.....	48
3-6. globules rouge .....	49
3-7. hémoglobine .....	49
3-8 globules blanc .....	49
3-9 monocytes.....	49
3-10 Lymphocyte.....	50
<b>Conclusion .....</b>	<b>51</b>
<b>Liste bibliographique .....</b>	<b>53</b>



---

# **Introduction générale**



## Introduction générale

---

La contraception est une méthode pour éviter une grossesse. Vous pouvez débiter une grossesse même si vous utilisez une contraception, mais l'utilisation correcte d'une contraception réduit significativement le risque de grossesse.

Les hormones sont des messagers chimiques qu'une partie de votre corps envoie vers une autre partie de votre corps. Ces messagers contrôlent des fonctions importantes du corps. Les hormones sexuelles, telles que les œstrogènes et les progestatifs, aident à contrôler les menstruations et la fécondité des femmes. Les médecins peuvent utiliser ces hormones (ou leurs versions artificielles) pour prévenir une grossesse.

Les contraceptifs oraux sont une méthode de contraception courante et efficace, largement utilisée chez les femmes âgées de 18 à 45 ans. Les pilules contraceptives sont divisées en deux types principaux : les pilules combinées (qui contiennent les hormones œstrogène et progestérone) et les pilules mono (qui contiennent uniquement de la progestérone). Bien qu'efficace, il ne convient pas à toutes les femmes, notamment celles qui souffrent de maladies cardiovasculaires ou de lésions hépatiques. Les effets secondaires courants de ces pilules comprennent les nausées, les vomissements, la perte d'appétit, les migraines, la vision floue et la dépression. **(Govind Pandey, 2008)**

Les pilules contraceptives doivent être prises avec précaution pour obtenir l'efficacité requise. Des doses oubliées, des problèmes gastro-intestinaux ou des interactions médicamenteuses peuvent réduire l'efficacité de ces pilules et conduire à une grossesse non désirée **(Aloui, et al. 2016)**, En plus d'être utilisées pour prévenir la grossesse, les pilules contraceptives sont également utilisées pour traiter des affections telles que le syndrome des ovaires polykystiques, les menstruations irrégulières et les symptômes postménopausiques, ainsi que certaines affections physiologiques telles que le traitement du cancer de la prostate, du cancer du sein en postménopause, les femmes et l'ostéoporose (en utilisant les mêmes hormones que les contraceptifs)

Dans la première section, nous avons mené une étude bibliographique complète sur les contraceptifs oraux. Cette section comprenait un examen des recherches et études antérieures les plus importantes traitant de ce sujet, en plus d'une introduction aux différents types de pilules contraceptives, à leur fonctionnement, à leurs composants de base et à l'importance de leur utilisation.

Dans la deuxième section, nous avons discuté des effets des contraceptifs oraux sur l'environnement et le corps humain. Cette étude comprenait l'examen de l'impact

## **Introduction générale**

---

environnemental potentiel de ces méthodes, comme la pollution chimique, et son impact sur les organismes vivants. Nous avons également examiné les effets potentiels sur la santé des femmes qui utilisent ces méthodes, y compris les effets secondaires et les risques potentiels pour la santé.

Dans la troisième section, nous avons étudié les effets de la pilule contraceptive sur les paramètres biochimiques et hématologiques. L'étude a été divisée en deux groupes : le groupe de femmes qui prennent des pilules contraceptives et le groupe de femmes qui n'en prennent pas. Nous avons comparé les résultats entre les deux groupes pour déterminer les différences de paramètres biochimiques et hématologiques et pour déduire les effets possibles de la pilule contraceptive sur ces paramètres.



---

**Chapitre I:**  
**Étude bibliographique**  
**sur les contraceptifs oraux**

---



Depuis l'Antiquité, les contraceptifs ont été utilisés par les femmes romaines et égyptiennes afin d'éviter une grossesse. (Aribi, et al.2023), Jusqu'à la découverte par Ludwig Habert Landt et l'organologie autrichien en 1921 que des lapins et des cobayes étaient devenus stériles temporairement après avoir transplanté les ovaires d'un animal en gestation. Les résultats de ces expériences ont permis d'entreprendre des recherches pharmacologiques sur l'impact de la progestérone sur l'ovulation. La même année, Margaret Sanger commence à travailler aux États-Unis pour promouvoir l'accès à la contraception. En 1937, une dose de progestérone fut administrée à des lapines accouplées par A.W. Make peace et ses collaborateurs.(Marc Dhont, 2010).

Ces expériences se développèrent sur l'hormone progestérone, qui était jusqu'alors extraite des ovaires des animaux, jusqu'à ce que le professeur de chimie organique Russell E. Marker ait conclu que la progestérone pourrait être produite à partir de la racine de la plante (*Dioscorea mexicana*), qui pousse dans la jungle mexicaine. Gregory Pincus a réalisé des expériences en 1942. La prévention de l'ovulation a été démontrée lors de le recours à un progestatif

En 2009, seulement %8,8 des femmes utilisaient des contraceptifs oraux, tandis que la prévalence des autres méthodes de contraception était de %15,4 dans les pays plus développés (plus de 100 millions de femmes utilisent actuellement ces contraceptifs dans le monde). La recherche sur les pilules dans le domaine de la contraception a été observée... La contraception a été sélectionnée car la grossesse hormonale offre une tolérance importante et des résultats cliniques et métaboliques satisfaisants. Très étendu. Toutefois, la crise du milieu des années 1990 a été liée aux conséquences les plus préjudiciables des Les contraceptifs de troisième génération (une combinaison d'éthinylestradiol et de désogestrel ou de gestodène) étaient à l'origine restreints dans leur utilisation, De cette façon, l'usage de ces contraceptifs s'est accru jusqu'en 2013, ce qui a entraîné une détérioration des contraceptifs dits de deuxième génération (Christin-Maitre, 2013).

## 1. Définition

### 1-1 les contraceptifs:

Du contraceptif Le mot contraceptif vient du mot latin (contraception). C'est une opération pour éviter la grossesse .Toutes ces méthodes sont appelées des méthodes de contraception. Que ce soit par voie mécanique (préservatif masculin et féminin, dispositif Intra-utérin au cuivre), hormonale (pilule, implant, anneau vaginal, dispositif intra-utérin hormonal), méthodes naturelles et même abstinence. (Aribi,et al. 2023).

### 1-2 Les contraceptifs oraux:

En raison de leur inactivation après administration orale, les hormones naturelles ne peuvent pas être utilisées comme principes actifs dans les contraceptifs oraux. Des dérivés synthétiques ont été développés pour remédier à ce problème.

Les estrogènes: L'éthinylestradiol (EE) est encore le seul estrogène utilisé en France dans la contraception estroprogestative jusqu'à ces dernières années. Cependant, il existe maintenant deux autres molécules. Le valérate d'estradiol et le 17 $\beta$ -estradiol sont des composés.

#### L'éthinylestradiol:

Son obtention est due à l'ajout d'un radical éthinyl en position alpha sur le C17 du 17 $\beta$ -estradiol, principal estrogène naturel production ovaire. Ce radical garantit la bonne utilisation de la voie orale. En effet, cela évite la dégradation digestive de la molécule par la 17-hydroxystéroïde-déshydrogénase qui dégrade l'estradiol naturel en un composé moins actif. Cette transformation structurale donne à la molécule une activité oestrogénique significative. Les microsomes hépatiques sont très sensibles à l'EE, ce qui entraînera ces principaux effets indésirables (métaboliques et vasculaires). (Belloeil Vanessa, 2014).

## 2. Propriétés physicochimiques et utilisation

L'EE2 est une hormone synthétisée à partir de l'estradiol (E2). Presque toutes les pilules contraceptives orales combinées modernes contiennent de l'EE2, ce qui en fait l'un des médicaments les plus fréquemment employés. Le stéroïde oestrogénique naturel est peu soluble dans l'éthanol (1 partie pour 6 parties d'éthanol), mais sa solubilité dans l'eau (4,8 mg/L à 20 °C) est relativement faible D'après les caractéristiques physico-chimiques de ces oestrogènes synthétiques, il est possible de constater que EE2 est une forme de composé organique apolaire et hydrophobe, peu volatil et plus résistant à la dégradation biologique, bien que EE2 et E2 aient une structure chimique similaire. La sorption sur le

sol ou les sédiments devrait jouer un rôle essentiel dans la diminution des concentrations en phase aqueuse. Chez l'être humain, EE2 présente une affinité de liaison au récepteur des œstrogènes (ER) une à deux fois plus élevée que E2 et a été observé jusqu'à cinq fois plus élevée chez certaines espèces de poissons.

Cette plus grande affinité pour les récepteurs suggère que l'EE2 peut être un composé oestrogénique plus efficace pour déclencher une réponse oestrogénique par rapport à l'E2 produit naturellement, même si les concentrations observées étaient très faibles (ng/L) par rapport à d'autres composés organiques humains.

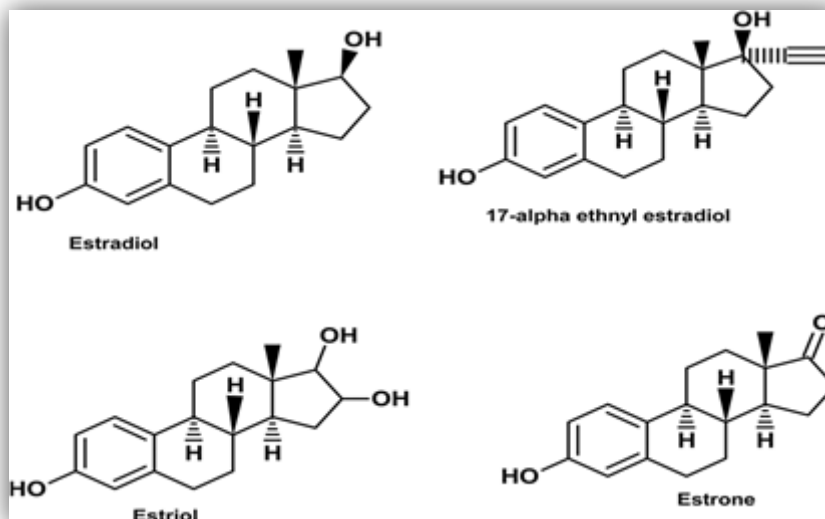
Les polluants La résistance élevée de l'EE2 à la dégradation et sa biodisponibilité orale accrue dans le corps humain sont des propriétés qui le rendent pertinent dans le domaine des contraceptifs. Cependant, cette propriété autorise également l'émission d'EE2 dans l'environnement grâce aux eaux usées domestiques: ainsi, de grandes quantités d'EE2 ont été découvertes dans les effluents d'eaux usées et les écosystèmes fluviaux D'après les études, il a été démontré que l'EE2 acquiert une grande stabilité contre l'oxydation (plus de résistance au métabolisme/dégradation) dans l'environnement en raison de l'ajout du groupe éthinyle en situation 17. En outre, EE2 a démontré sa plus grande puissance oestrogénique dans les tests in vitro, ce qui peut être exprimé par  $EE2 > E2E1$ .

On a aussi montré que dans le test in vitro sur le poisson, EE2 était 11 à 30 fois plus fort que E2, tandis que E2 était 2.3 à 3,2 fois plus fort que E1 L'EE2 est également employé en plus de la contraception pour traiter (i) le syndrome ménopausique et post ménopausique, (ii) la thérapie physiologique de substitution dans les situations de carence, (iii) le traitement du cancer de la prostate et du cancer du sein chez les femmes ménopausées, et (iv) l'ostéoporose, ainsi que d'autres affections. Selon leurs déclarations, l'EE2 est employé dans le traitement des carences oestrogéniques et des contraceptifs oraux à des doses variant de 15 à 50 µg par administration. En France, les femmes utilisent fréquemment l'EE2 (30-40 µg par facture) et environ 60% des personnes âgées de 20 à 44 ans Dans les pays en développement où la natalité est élevée (Chine et Vietnam par exemple), la pilule contraceptive orale est souvent employée comme méthode de contraception.

On utilise également EE2 pour augmenter la productivité en encourageant la croissance, en prévenant et en traitant les problèmes de reproduction chez le bétail. Dans le domaine de l'aquaculture, les composés EE2 sont employés pour favoriser la croissance optimale des populations de poissons unisexués. Chez les poissons, la détermination du



sexe est principalement géo régulée, mais peut être influencée par différentes conditions environnementales et par l'exposition aux composés oestrogènes présents Dans l'environnement. (Ahmad Zaharin Aris 2014).



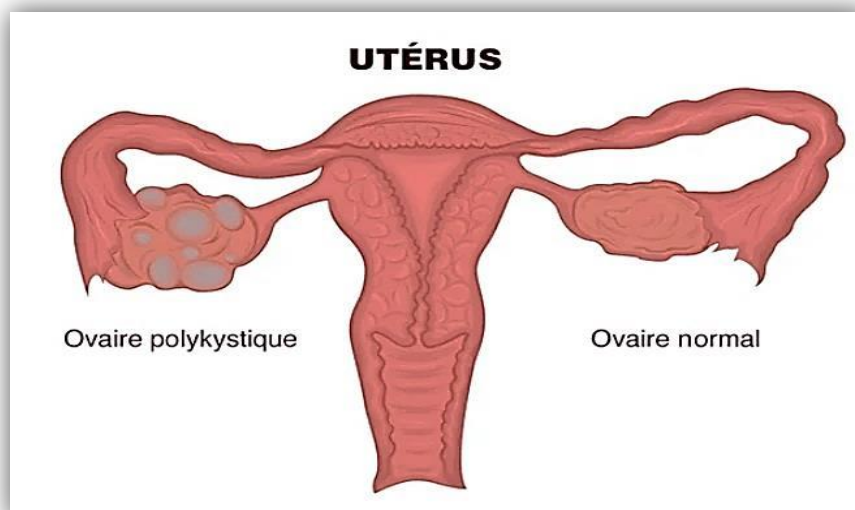
**Figure (1):** Structure chimique de l'Ethinyle Estradiol (EE), Estrone (E1), Estriol (E3), Estradiol (E2)

### 3. Les Avantages des pilules contraceptive

Les pilules contraceptives permettent de résoudre divers problèmes de santé causés par des altérations du niveau d'hormones féminines dans le corps.

#### 3.1. Le Syndrome des ovaires polykystique (SOPK)

(est un problème fréquent de reproduction et de métabolisme) Le SOPK se manifeste par des symptômes cliniques tels que des niveaux élevés d'androgènes (c.-à-d. hirsutisme et acné), des troubles menstruels et une infertilité. Les pilules contraceptives orales combinées (OC) sont la méthode médicale principale pour la contraception. La gestion à long terme du SOPK. En étant composés d'œstrogènes et de progestatifs, les CO permettent de rétablir des cycles régulières et d'améliorer l'excès d'androgènes. (Bulent.Yildiz 2015).



**Figure (2):** Syndrome des ovaires polykystique.

### 3.2 Effets sur les dysménorrhées douleurs pendant les règles

Le problème de l'endométriose Les dysménorrhées sont associées à une surproduction de prostaglandines, ce qui entraîne une augmentation de la contractilité des muscles du corps. Les pilules oestroprogestatives diminuent la sécrétion de prostaglandines et la prévalence des dysménorrhées est significativement réduite. Dans le traitement des douleurs en cas d'endométriose, les pilules oestroprogestatives sont le premier traitement, éventuellement en combinaison avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Si des dysménorrhées persistent, il est possible de suggérer un protocole d'administration continue afin de provoquer une aménorrhée thérapeutique, comme cela est d'ailleurs fortement préconisé dans la conférence de consensus internationale de Montpellier sur la prise en charge de l'endométriose. Plusieurs recherches ont également démontré une diminution du risque de développer une endométriose chez les femmes qui utilisent une pilule oestroprogestative.

On a montré que la prescription d'une pilule oestroprogestative en continu pour obtenir une aménorrhée thérapeutique est efficace pour diminuer les récurrences d'endométriose et de dysménorrhée après avoir subi une opération d'endométriose.(Geoffroy Robin, 2017).

### 3.3 Effets sur le syndrome prémenstruel

Comme son nom l'indique, le syndrome prémenstruel est une perturbation hormonale qui se produit dans la semaine précédant la venue des règles. C'est un problème assez courant chez les femmes qui ne font pas de contraception hormonale, où les oestrogènes

naturels seront hyperactifs. Ce syndrome entraîne des douleurs au niveau des seins (mastodynies (gonflement du ventre (congestion pelvienne))) et des troubles de l'humeur qui peuvent parfois être extrêmement invalidants. Ce syndrome entraîne également des troubles sexuels chez les femmes, en particulier des problèmes de libido. En régulant les variations hormonales pendant le cycle spontané, certaines pilules oestroprogestatives permettent de réduire l'intensité et la fréquence de ces troubles chez de nombreuses femmes. **(Geoffroy Robin, 2017).**

### **3.4 Acné**

Des essais randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo montrent des réductions substantielles de la gravité de l'acné chez les patientes ayant reçu des contraceptifs oraux et chez les patientes ayant reçu un placebo, mais les patientes ayant reçu des contraceptifs oraux ont présenté une amélioration plus importante. Les essais randomisés comparant des contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogènes incluant différents progestatifs ne montrent pas de différences constantes entre les formulations. Certaines formulations ont été approuvées pour une allégation marketing concernant leur effet bénéfique sur l'acné, mais tous les contraceptifs oraux combinés à faible dose provoquent une diminution similaire de la concentration de testostérone libre, le mécanisme présumé de l'amélioration de l'acné. **(Diana, Petitti, 2003)**

## **4. Les différents types des contraceptifs oraux**

### **4.1 La Contraception orale Oestroprogestative (COEP):**

Les contraceptifs estroprogestatifs sont des pilules orales combinées qui contiennent à la fois un progestatif et un œstrogène. Ce sont les médicaments contraceptifs les plus recommandés lorsqu'il n'y a pas d'antécédents contraignants. Les comprimés oestroprogestatifs contiennent des substances.

#### **4.1.1 Un œstrogène**

L'EE est le seul œstrogène de synthèse utilisé. Depuis peu, il existe des pilules à l'œstrogène naturel, dont la première pilule en schéma monophasique a été commercialisée en décembre 2011. En fonction de la concentration en EE, sont définies:

- Les pilules nomodosées: 50 microgrammes d'EE.
- Les pilules microdosées: <50 µg (35, 30, 20 jusqu'à 15 µg) d'EE.

Les doses d'EE ont été progressivement réduites afin d'améliorer la tolérance des pilules et pour diminuer le risque d'accidents thromboembolique, il n'ya pas de différences d'efficacité entre les différentes pilules minidosées. Actuellement les

Pilules dites nomodosées ne sont pratiquement plus prescrites. En fonction de la dose de délivrance des deux hormones au cours de la plaquette, sont définies

#### **4-1-1-1 Les pilules monophasiques**

Les COEP appelés monophasiques comprennent des comprimés contenant toujours le même dosage d'oestrogène et de progestatif, d'une couleur identique (par exemple, Minidril®).

#### **4-1-1-2. Les pilules Biphasiques**

Les sept premiers comprimés des COEP dits biphasiques ne renferment pas la même quantité d'hormones que les quatorze suivants. Les deux gammes de comprimés présentent des teintes distinctes (par exemple, Adépal®).

#### **4-1-1-3. Les pilules triphasiques**

Dans les COEP appelés triphasiques, il existe trois dosages différents pour les comprimés et les plaquettes contiennent des comprimés de trois couleurs différentes (par exemple : Triella, Triafémi).

On encourage l'utilisation de pilules bi et triphasiques pour mieux contrôler les cycles que les associations monophasiques et réduire les saignements inéguiliers et les aménorrhées. Cependant, lors des essais cliniques, aucune distinction concrète n'a été observée entre ces différentes associations. Il y a une pilule quadriphasique estroprogestative qui contient un estrogène naturel : le valérate d'estradiol

#### **4-1-2 Un progestatif de synthèse**

En fonction du genre de progestatif, les pilules estroprogestatives sont classées en différentes générations :

##### **4-1-2-1 Les pilules de la première génération**

Les pilules contraceptives de la première génération, aussi appelées pilules combinées, ont été introduites dans les années 1960. Elles renferment une hormone synthétique aestrogénique, qui sont des versions artificielles des hormones naturelles produites par le corps féminin (Aribi,et al. 2023).

Exp: triella.

#### 4-1-2-2 Les pilules de la deuxième génération

Les contraceptifs oraux de deuxième génération sont une catégorie de médicaments contraceptifs développés dans les années 1960 et commercialisés à partir des années 70 et 80. Elles renferment un mélange d'hormones artificielles, habituellement de l'œstrogène et de la progestérone, qui ressemblent aux hormones naturelles produites par le corps féminin. Les pilules de nouvelle génération ont été créées dans le but de Mettre à niveau l'efficacité et la sécurité des pilules de première génération (Aribi. 2023), Son faible teneur en œstrogènes contribue à prévenir les effets secondaires.

Exp: Minidril.



Figure (3): Minidril comprimé

#### 4-1-2-3 Les pilules de la troisième génération

Une autre catégorie de contraceptifs oraux, les pilules de troisième génération, ont été créées dans le but d'améliorer encore davantage l'efficacité et la sécurité des pilules de deuxième génération. Les pilules de troisième génération contiennent une quantité d'œstrogène encore plus faible et une nouvelle progestérone synthétique appelée progestatif de troisième génération (Aribi ,et al 2023). Exp: Mercilon



Figure (4): Mercilon comprimé

#### 4-1-2-4 Les pilules de la quatrième génération

Les pilules de la quatrième génération représentent une évolution des pilules de la troisième génération. Elles contiennent un nouveau progestatif synthétique appelé drospimone, qui diffère des hormones utilisées dans les générations précédentes. (Aribi, et al 2023). Il est généralement considéré que la quatrième génération est la dernière génération et les risques sont similaires à ceux des pilules de troisième génération. Exp: Jasmine



Figure (5): Jasmine comprimés

-D'un produit à l'autre, les doses de progestérone présentes dans les contraceptifs oraux combinés fluctuent entre 0,1 et 1,5 mg. (Katherine Sherif,1999).

#### 4.2 La Contraception Orale progestative

Les pilules micro progestatives et les pilules macro progestatives font partie de la contraception orale progestative.

##### 4-2-1 Les pilules micro progestatives contraceptives

Elles se composent d'un progestatif de synthèse à faible dose, ce qui permet d'obtenir un effet contraceptif en utilisant des doses constantes de progestatifs seuls. Il s'agit généralement d'une contre-indication cardiovasculaire ou métabolique à la contraception oestro progestative pour une méthode contraceptive de deuxième intention. Effectivement, il est rare de trouver des contre-indications pour les progestatifs seuls, car ils ne présentent aucun effet métabolique. Leurs principaux désavantages sont la nécessité d'une bonne observance et un mauvais contrôle du cycle menstruel.

##### 4-2-2 Les pilules macro progestatives

La contraception micro progestative, à la différence de la contraception micro progestative, utilise des doses élevées de progestatifs de synthèse (Aloui, et al.2016)

## 5. Pharmacocinétique de l'E 2 et de l'EE

### 5-1 Pharmacocinétique de l'estradiol (E2)

#### 5-1-1 Absorption et Distribution

Après l'administration orale de doses thérapeutiques, l'E 2 est rapidement absorbé. La quantité d'E 2 en circulation varie en fonction de la dose. Une fois que des jeunes femmes ont reçu une dose orale unique de 2mg d'E 2, on a observé des taux plasmatiques maximums d'E 2 allant de 30 à 50pg/ml en 6 à 10 heures. Les taux ont augmenté progressivement jusqu'à une dose de 4 mg d'E 2 après une dose de 8 mg, mais l'absorption était partielle.

Même s'il a été prouvé que la diminution de la taille des particules (micronisation) de l'e2 administré par voie orale améliore son absorption, l'E 2 reste très peu disponible dans le corps. Environ 95 % de l'E 2 administré est métabolisé dans le foie avant d'être absorbé dans le système sanguin ; moins de 5 % de l'E 2 administré est bio disponible. On a montré qu'une dose de E 2 administrée représente 15% de l'absorption de E1, 25% de sulfate E 1 (E1 S), 25% de glucuronide E 1 et 25% de glucuronide d'estradiot.

Comme indiqué précédemment chez les femmes pré ménopausées, environ 38% et 60% de l'E 2 en circulation sont Respectivement liés à la SHBG et à l'albumine, de Sorte qu'environ 2% de l'E 2 est sous forme libre Cependant, pendant le traitement oral par E2, les Taux sériques de SHBG augmentent, entraînant une Réduction de la fraction E 2 libre (Frank . Stanczyk, 2013).

#### 5-1-2 Métabolisme

Quand on prend l'E 2 par voie orale, il est soumis à un métabolisme hépatique important lors de son premier passage. Dans la muqueuse gastro-intestinale, une grande partie de la dose administrée est métabolisée, principalement sous l'action de HSD17B2, qui génère E1. L'E 2 partiellement métabolisé et non métabolisé entre dans le sang de la veine porte, puis traverse le foie où différentes enzymes, telles que les hydroxylases, les méthyl transférases et les sulfuryl et glucuronyl transférases, métabolisent E 2 et E 1 en différents métabolites.

Les hormones sexuelles sont principalement excrétées dans la bile et sont en partie réabsorbées par l'intestin. L'élimination définitive de E 2 et E 1 est retardée par la recirculation entérohépatique.



La demi-vie terminale de E2 est un paramètre composite qui dépend de ces processus et se situe entre 13 et 20 heures en raison du grand nombre de métabolites d'œstrogènes formés et de la recirculation entérohépatique

Comme mentionné précédemment, E 2 et E 1 sont convertis en plusieurs métabolites. Il est possible de combiner les métabolites contenant un groupe hydroxyle en utilisant des sulfuryl ou glucuronyl transférases afin de créer une diversité de sulfates et de glucuronides hydroxylés et non hydroxylés de E 2 et E.1 En considérant l'ensemble des formes non conjuguées et conjuguées, on observe la présence de plus de 100 métabolites de E 2 et E 1 dans la circulation. Les métabolites des œstrogènes produits par E 2 exogène sont pratiquement identiques à ceux produits par E 2 et E 1 endogènes, à l'exception de leur présence à des concentrations bien plus élevées.

Le principal métabolite circulant de l'E2 est l'E1S, peu importe la méthode d'administration. Environ 15 % de l'E 2 donné par voie orale est transformé en E 1 et environ 65 % en E1S. On peut observer qu'E1S forme un pool à partir duquel E 2 peut être régénéré. Cela peut être fait d'abord par la sulfatase qui transforme E1S en E 1, puis par le HSD17B1 qui transforme E1 en E 2. Il est possible de convertir environ 5 % de E 1 et 1,4 % de E1S en E 2. Il est possible de convertir 2 supplémentaires de E1S en E1, Avec une conversion d'environ % 54 de E1 en E1S. En raison de la forte présence de 17β-HSD. Active dans le système digestif, les niveaux Les sériques de E 1 sont bien plus élevés que ceux de E 2. Après avoir pris une dose orale de 1 mg d'E 2 En étudiant une femme ménopausée, les taux sont mesurés. Les sériques d'E 2 varient de 30 à 50 pg/ml. Alors que la plage de taux correspondante d'E 1 est allant de 150 à 300 pg/mL.

Les catégories E 1 sont environ cinq fois plus élevés en moyenne que Ceux de E 2 et peuvent être à peu près 10 fois supérieurs. Chez certaines femmes. Le rapport E1/E 2, Après administration orale d'E 2, il diffère des autres. Rapports similaires constatés chez les femmes Pré ménopausées pendant la période menstruelle et Chez les femmes ménopausées qui ne reçoivent pas de soins Les ratios d'œstre sérothérapie orale sont en La moyenne est de 0,6:1 et, respectivement, de 3:1. On ne connaît pas la signification biologique des différents ratios E1/E 2. Contrairement à l'administration orale d'E2, le rapport E1/E 2 est d'environ 1 lorsque E 2 est administré par voie parentérale (par exemple par patch transdermique). Quand on administre l'E 2 par voie orale, les taux sériques d'E1S augmentent de manière significative. Il n'est pas clair si les taux élevés d'E1S obtenus après l'administration orale d'E 2 ont une signification biologique, mais l'E1S lui-même n'a



aucune activité biologique. Quand on administre par voie orale le dérivé E<sub>2</sub> E<sub>2</sub> V, il est hydrolysé rapidement et entièrement en E<sub>2</sub> lors du premier passage hépatique.

Toutefois, il est possible que la concentration d'E<sub>2</sub> obtenue présente une grande variabilité entre les différents sujets. La pharmacocinétique et le métabolisme de l'E<sub>2</sub> dérivé de l'E<sub>2</sub>V sont identiques à ceux de l'E<sub>2</sub> (Frank . Stanczyk, 2013).

### **5-1-3 Elimination**

L'administration orale de 2 mg d'E<sub>2</sub>V à des femmes préménopausées a permis de retrouver 54 % de la dose dans l'urine et 6 % dans les selles, bien qu'une quantité importante d'E<sub>2</sub> ait été excrétée dans la bile. Il semble donc qu'il y ait une recirculation entérohépatique très efficace des oestrogènes excrétés par la voie biliaire. (Frank . Stanczyk, 2013).

## **5-2- Pharmacocinétique de l'éthinylestradiol**

### **5-2-1 L'absorption et la distribution**

D'EE. En utilisant des doses de 50mcg d'EE, les taux plasmatiques d'EE à 24 heures sont habituellement inférieurs à la limite de mesure pour le test EE. Ainsi, il est difficile de déterminer précisément une demi-vie terminale supérieure à 10 heures, car cela limite la plupart des données publiées sur la demi-vie de l'EE. Il est essentiel de mettre au point des analyses d'EE plus sensibles afin d'obtenir des demi-vies d'EE précises (par exemple, en utilisant des méthodes de spectrométrie de masse). Les taux sériques d'EE peuvent augmenter lors de prises orales répétées jusqu'à environ 5 à 10 jours après le début du traitement, avec un léger changement jusqu'à la fin du traitement. Différentes recherches ont démontré une hausse des taux. Les taux sanguins d'EE varient de 30% à 60% pendant un traitement avec différents contraceptifs oraux. L'ampleur de cette plage peut être attribuée à l'accumulation pharmacocinétique de l'EE et est calculée en considérant le rapport entre la demi-vie terminale de l'EE. L'intervalle entre les doses et l'IEE. Selon les calculs, les facteurs d'accumulation pour l'EE varient de 1,23 à 1,77, avec une demi-vie terminale comprise entre 10 et 20 heures et un intervalle posologique de 24 heures. Cela implique qu'en comparaison avec une dose unique d'EE, il est possible d'estimer une accumulation comprise entre % 23 et % 77 lors d'une administration orale répétée d'EE. (Frank . Stanczyk, 2013).

### 5-2-2 Métabolisme

Le métabolisme de l'EE est largement influencé par les réactions d'oxydation au niveau de différents carbones du noyau stéroïde, à l'instar de celui de l'E 2. Quant au métabolisme de l'E 2, les voies les plus importantes sont la 2-hydroxylation et la 16 $\alpha$ -hydroxylation, comme mentionné précédemment. D'autre part, il n'a pas été signalé de 16 $\alpha$ -hydroxylation de l'EE, sans doute en raison d'un blocage (encombrement stérique) par le groupe éthynyle au niveau du carbone 17. La voie la plus significative du métabolisme de l'EE est la 2-hydroxylation de l'EE.

On a signalé des hydroxylations de l'EE aux carbones 4, 6 et 16 $\beta$ , mais elles ne semblent pas avoir une contribution significative à son métabolisme. L'absence de 16 $\alpha$ -hydroxylation de l'EE par rapport à l'E 2a n'a pas de signification pharmacologique

Les différences dans l'étendue de la 2-hydroxylation de l'EE, principalement catalysée par le cytochrome hépatique P3 450 A 4, peuvent expliquer une grande partie de la variabilité intersujets de la pharmacocinétique de l'EE, qui sera abordée plus loin. On a observé une grande disparité des niveaux de cette enzyme chez les individus

La conjugaison de l'EE et de ses métabolites hydroxylés est très importante, principalement dans le foie. L'EE est rapidement associé en partie à un glucuronide (EE-3-glucuronide et EE-17-glucuronide), qui est inactif et subit une clairance rénale rapide, ainsi qu'à l'EE-3-sulfate et à l'EE-17-sulfate, qui circulent à des concentrations environ 10 fois supérieures à celles de l'EE lui-même. Lors de la recirculation entérohépatique, les sulfates d'EE sont partiellement déconjugués en EE (le 17-sulfate représente environ 12 % et le 3-sulfate environ 20 %), ce qui entraîne une contribution relativement faible à l'EE non conjugué circulant. (Frank Z. Stanczyk, 2013).

### 5-2-3 Elimination

À la différence de l'administration orale d'E2, la quantité totale d'EE excrétée est beaucoup plus grande dans les selles que dans l'urine.

Une étude a montré que près de 62 % de l'EE radioactif total excrété et de ses métabolites ont été éliminés dans les selles et près de 38 % dans l'urine après l'administration orale de 3H-EE à des femmes

Environ 6% de la dose administrée par voie orale d'EE se présente dans l'urine sous forme d'EE non transformée, tandis que la majorité de la dose restante est constituée de métabolites d'EE conjugués, principalement (environ 80%) sous forme de glucuronides

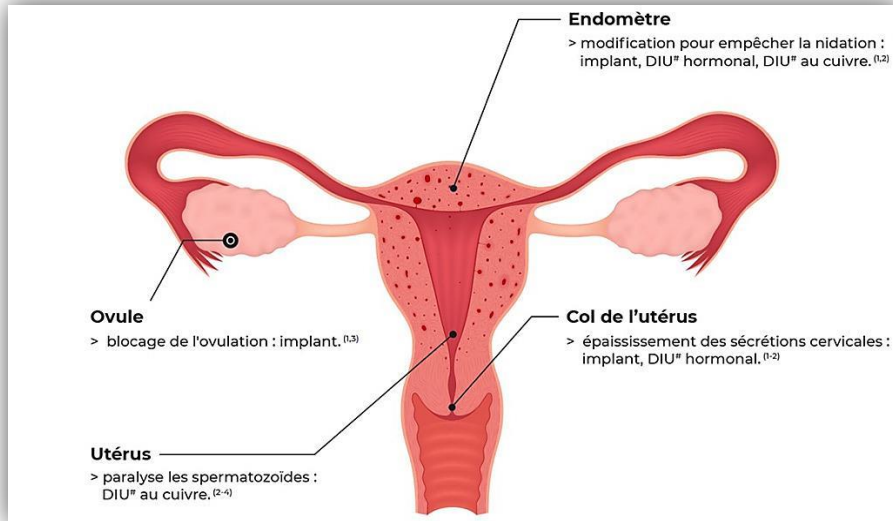
(3glucuronides-17; glucuronides; -3,17diglucuronides; (les formes sulfatées ne sont pas présentes). Environ 8 à 10% de l'EE administré par voie orale se manifeste sous forme d'EE non transformé dans les selles, tandis que les formes conjuguées sont mal caractérisées. Mais les formes dominantes sont les suivantes : La bile contient le glucuronide d'EE et le sulfate d'EE (**Frank. Stanczyk, 2013**).

## **6. Pharmacodynamique**

### **6.1 Les contraceptifs oraux combinés**

Les contraceptifs oraux les plus fréquemment utilisés sont principalement destinés à prévenir la grossesse en inhibant l'ovulation lorsqu'ils sont administrés comme recommandé. L'hormone lutéinisante est inhibée par les composants progestérone et œstrogène, ce qui empêche l'ovulation. En outre, la progestérone augmente la taille de la glaire cervicale, ce qui empêche les spermatozoïdes de pénétrer dans l'utérus et crée une muqueuse utérine qui ne peut pas être implantée par un ovule. Il a aussi la capacité de jouer un rôle dans la contraception en perturbant les fonctions sécrétoires et péristaltiques de la trompe de Fallope.

Les hormones folliculo-stimulantes sont inhibées par les œstrogènes et les progestatifs, ce qui empêche la sélection et l'apparition du follicule dominant. En stabilisant la muqueuse utérine, ils diminuent également les saignements intermenstruels et évitent une excrétion irrégulière. Puisque le composant œstrogène favorise l'effet contraceptif du progestatif (peut-être en augmentant le taux de récepteurs intracellulaires de la progestérone), seul il est essentiel d'utiliser une faible quantité d'œstrogène afin de préserver l'efficacité des contraceptifs oraux combinés. (**Katherine Sherif, 1999**).



**Figure (6):** mode d'action de la contraception hormonale

## 6-2 Contraceptifs oraux Mono hormonal

Comme les gonadotrophines ne sont pas toujours inhibées par les progestatifs à eux seuls, les femmes qui prennent des contraceptifs oraux progestatifs seuls n'ovulent pas toujours. Ainsi, l'efficacité de la contraception des contraceptifs oraux seuls est incontestable. Limitée. Les effets des progestatifs sur la glaire cervicale, la muqueuse utérine et peut-être aussi sur la trompe de Fallope sont les principaux. La pilule progestative doit être petite. Être administrée quotidiennement à la même heure en raison de la présence de progestérone dans le sang. (Katherine Sherif, 1999).



---

**Chapitre II:**  
**Les effets des contraceptifs oraux**



## **1- Les effets secondaires**

### **1-1. hypertension et autres facteurs de risques cardio-vasculaire**

On ne sait pas si les femmes utilisatrices de contraceptifs oraux souffrant d'hypertension et prenant des médicaments pour réguler la tension artérielle présentent des risques d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Les dangers d'une attaque cardiaque et d'un accident vasculaire cérébral Les femmes utilisatrices de contraceptifs oraux présentant un diabète ou une hypercholestérolémie présentent une probabilité de cérébral ischémique 7 à 15 fois supérieure à celle qui ne présente pas ces affections. Comme l'hypertension, qu'il peut être Que ce soit pour le traitement de ces maladies ou les problèmes vasculaires qui y sont liés. Il est incertain si les facteurs de risque modifient les risques liés à l'utilisation de contraceptifs oraux.

### **1-2. Migraine.**

Parmi les femmes utilisatrices de contraceptifs oraux ayant des antécédents de migraines, il y a eu un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral ischémique par rapport aux femmes n'ayant pas de tels antécédents. Toutefois, il y avait des limites méthodologiques dans les études disponibles, telles que le fait que les migraines hémiplegiques aient été erronées comme un accident vasculaire cérébral ischémique ou que les femmes ayant subi un accident vasculaire cérébral aient subi un accident vasculaire cérébral.

Il est plus probable que les individus ischémiques signalent rétrospectivement leurs maux de tête comme des migraines. Les maux de tête peuvent être considérés comme une migraine sans satisfaire aux critères de diagnostic, et la migraine autodéclarée sans anomalies neurologiques associées n'est pas considérée comme une raison de ne pas utiliser de contraceptifs oraux.( **Petitti,2003**)

### **1-3. Cancer du sein**

Bien que plus de 60 études épidémiologiques aient été menées sur le cancer du sein et l'utilisation de contraceptifs oraux, l'impact de l'utilisation de contraceptifs oraux sur le risque de cancer du sein demeure contesté. Une étude réunissant les données de 54 études, publiée en 1996, a révélé une légère augmentation du risque de cancer du sein avec l'utilisation actuelle (risque relatif : 1,24, intervalle de confiance : 95 pour cent, 1,15 à 1,33,

le risque relatif a diminué à 1,0 dans les 10 ans après l'arrêt de l'utilisation). D'autre part, une étude récente aux États-Unis menée sur 575 4 femmes atteintes d'un cancer du sein n'a révélé aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes qui utilisaient des contraceptifs oraux à un moment donné.. ( Petitti,2003)

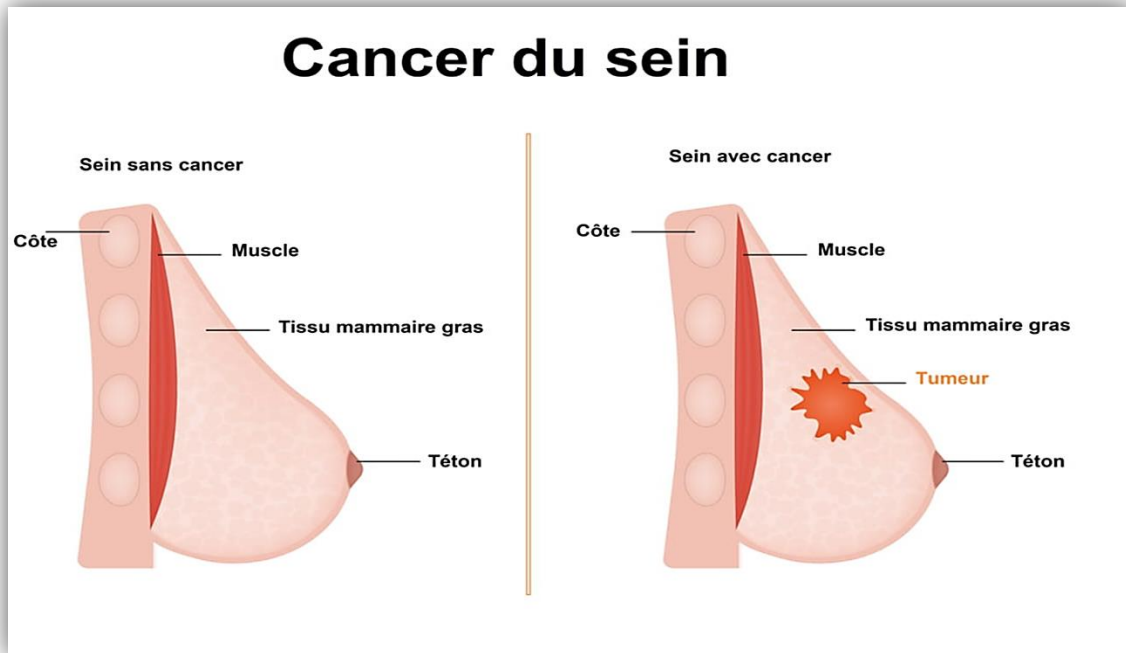


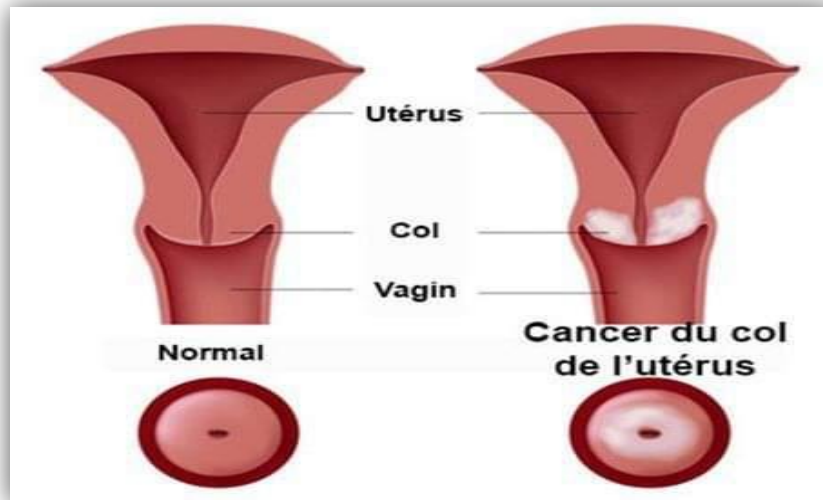
Figure (7): cancer du sein

#### 1-4. Cancer du col de l'utérus

Le virus du papillome humain (VPH) est un facteur de risque de cancer épidermoïde et de cancer adénomateux du col de l'utérus. Cependant, jusqu'à récemment, l'infection par le VPH n'était pas considérée dans les recherches sur l'utilisation de contraceptifs oraux et la formation de cancers cervicaux. En raison de cette raison et d'autres difficultés méthodologiques, il y a des informations contradictoires concernant l'association entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le risque de cancer du col de l'utérus.

Selon des recherches récentes, l'usage de contraceptifs oraux, notamment à long terme, peut accroître le risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes ayant un ADN du VPH positif, mais pas chez les femmes ayant un ADN du VPH négatif. Les informations sont en accord avec un effet bénéfique des contraceptifs oraux chez les femmes atteintes de VPH. Ces conclusions ne sont pas encore définitives, mais l'utilisation de contraceptifs oraux peut entraîner la persistance de l'infection par les types spécifiques

de VPH qui présentent un risque élevé de cancer du col de l'utérus et peut également influencer l'acquisition d'une infection par le VPH. Le risque de néoplasie cervicale sera faible si l'on utilise un contraceptif oraux)( **Petitti,2003**)



**Figure (8):** Cancer du col de l'utérus

## 2- Les effets indésirables

Des symptômes tels que des nausées, des vomissements, une anorexie (perte d'appétit), une migraine, une vision floue, une dépression mentale, des maux de tête, un asthme, une endométriose, des fibromes, un engorgement mammaire (plénitude et sensibilité), une augmentation des sécrétions vaginales (leucorrhée), des oedèmes, des maladies cardiovasculaires et hépatiques, ainsi que des cancers de divers organes. D'une manière générale, les chiens étaient épuisés, anorexiques et s'effondraient. Une muqueuse pâle, des pétéchies/ecchymoses, un souffle hémémique, une déshydratation, des pertes vaginales, une endométrite et une hypertrophie des glandes mammaires étaient les résultats cliniques associés.(**Govind Pandey, 2008**)



### **3- Les contres indications**

#### **3-1 Un oestroprogestative**

##### **- Contre-indications absolues**

##### **- Thrombose veineuse**

Si vous avez un antécédent personnel de maladie thromboembolique, la contraception oestroprogestative est définitivement contre-indiquée. En phase aiguë, il est nécessaire de mettre fin à ce type de contraception et de la remplacer par une contraception mécanique à distance. Si l'on opte pour une contraception hormonale, il est envisageable d'utiliser un micro progestatif ou un progestatif macrodosé. En cas de thrombophilie biologique confirmée sans symptômes cliniques, l'approche reste la même: refus définitif de la contraception oestroprogestative et possibilité d'utiliser une contraception progestative micro dosée ou macrodosée. Chez une personne apparentée au premier degré et avant 60 ans, il existe un antécédent familial d'événement thromboembolique qui constitue une contre-indication à la contraception oestroprogestative. Il est recommandé d'utiliser une contraception progestative microdosée ou macrodosée en première intention. D'autre part, un historique personnel de thrombose veineuse superficielle n'est pas une raison de refuser les contraceptions hormonales par elles-mêmes.

**- Thrombose artérielle:** Si vous avez un antécédent personnel d'événement artériel (coronaropathie et/ou AVC), il est strictement interdit de prendre une contraception oestroprogestative. En premier lieu, on privilégiera l'emploi de méthodes contraceptives non hormonales, notamment le DIU au cuivre. Lorsque celles-ci sont mal tolérées, il n'est possible de considérer l'utilisation d'une contraception progestative (microdosée ou macrodosée) qu'après une discussion multidisciplinaire.

**- Dyslipidémie:** Le taux plasmatique du LDL-cholestérol peut être considéré comme étant de 2,20 g/l. limite tolérée, à condition qu'il n'y ait pas de facteur de risque associé. La contraception orale oestroprogestative est déconseillée au-delà de ce seuil, mais une contraception progestative pure peut être utilisée, en choisissant de préférence un composé sans activité androgénique importante. Concernant les triglycérides, on peut établir un seuil critique de 2,00 g/L. La présence d'une valeur plus élevée suggère une contraception oestroprogestative. La prise de COC est totalement contre-indiquée en cas de dyslipidémie sévère. La prise de COC est contre-indiquée en cas de dyslipidémie modérée.

- **L'hypertension Artérielle:** En première intention, les contraceptifs oestroprogestatifs sont déconseillés chez les patientes souffrant d'une HTA non contrôlée, à l'exception de celles ayant un antécédent d'HTA pendant la grossesse. Chez les femmes de moins de 35 ans, traitées et équilibrées, sans complication ni autre facteur de risque cardiovasculaire, la contre-indication est relative. Les micro ou macro-progestatifs ne présentent aucune contre-indication et sont donc l'alternative hormonale de choix à la contraception oestroprogestative chez les femmes hypertendues.

**Tabac:** Chez les fumeuses de plus de 35 ans, il est déconseillé d'utiliser la contraception oestroprogestative, que ce soit sous forme de patchs ou d'anneaux vaginaux, surtout lorsque la consommation dépasse 15 cigarettes par jour. En l'absence de facteurs de risque cardio-vasculaire associés ou d'autres contre-indications, il est possible d'utiliser une contraception oestroprogestative avant 35 ans, et peu importe le nombre de cigarettes fumées.

**Obésité:** Souvent, ces femmes présentent des éléments de risque pour le cœur. Les associations doivent revoir l'utilisation des contraceptions oestroprogestatives. La contraception oestroprogestative est définitivement déconseillée pour une femme âgée de plus de 35 ans ou ayant un facteur de risque cardio-vasculaire associé, avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>. Un indice de masse corporelle supérieur à 25 indique un risque de thromboembolie veineuse et artérielle ; un indice de masse corporelle supérieur à 30 avec un âge supérieur à 35 ans ou la présence d'au moins un facteur de risque indique une contre-indication absolue à la prise de COC.

**Diabète:** La présence de complications du diabète est une contrainte. Le diabète sans complication est une contre-indication relative à la prise de COC. Le diabète, en plus d'être un facteur de risque, est une contre-indication absolue. Dans le cas du diabète de type 1, si aucun facteur de risque n'est présent chez une patiente n'ayant d'autre complication macroangiopathique ou microangiopathique, il est possible de recommander une contraception oestroprogestative. Dans le contexte du DT2, il est essentiel que les oestroprogestatifs soient très restreints. On ne peut utiliser les COEP chez une patiente DT2 que dans les conditions suivantes : absence d'obésité (IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>), absence de facteur de risque cardio-vasculaire associés et absence de complication microangiopathique ou macroangiopathique.

### 3-2. Un progestative

#### Microprogestative

- Les principales contraintes sont les suivantes.
- Sensibilité excessive à l'un des éléments.
- L'évolution des accidents thromboemboliques veineux.
- Présence ou ancienneté d'une maladie hépatique grave ainsi que les caractéristiques de La fonction hépatique n'est pas standardisée.
- Les tumeurs qui réagissent aux progestatifs sont les cancers du sein et de l'endomètre.
- Hémorragies vaginales sans explication
- Les maladies de la mammographie et/ou de l'utérus, les troubles ovariens
- En compagnie du millepertuis.

#### Macroprogestatives

- -Les principales indications contraires sont :
  - -Une sensibilité excessive à l'un des éléments.
  - -L'évolution des accidents thromboemboliques veineux ou antécédents.
  - Antécédents d'accidents thromboemboliques artériels ou de thromboembolie.
  - Malformations sévères de l'hépatite.
  - Le cancer du sein et de l'endomètre est une tumeur sensible aux progestatifs.
- Hémorragies vaginales sans raison (ALOU AWATIF BEKHLIL LAMIA 2016)

### 4. Prévention et prise en charge des effets secondaires

- **Taches:** On observe souvent des taches (microrragies) chez les patientes qui prennent des CO, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation. Ces taches n'indiquent pas l'inefficacité du contraceptif et ne présentent aucun danger pour la patiente du contraceptif. Il n'existe aucun CO qui entraîne moins de taches. Cependant, des études ont montré que les CO contenant du lévonorgestrel entraînent moins de taches que ceux contenant du norethindrone. Il est suggéré de tester un CO pendant une période de trois mois avant de changer de type de CO.

Il y a différentes possibilités pour traiter les taches. Certains professionnels de santé optent pour une modification du type de CO tandis que d'autres préfèrent ajouter des œstrogènes au début du cycle, comme des œstrogènes conjugués à 0,625 mg par jour pendant 7 à 21 jours. Il n'est pas recommandé de prendre 2 comprimés de contraceptifs oraux ou de contraceptifs contenant 50µg d'EE. Finalement, l'utilisation de progestatifs pour traiter les saignements à la fin du cycle est souvent moins efficace que l'utilisation d'œstrogènes.

- **Les douleurs** : La consommation de CO peut être liée à une augmentation des douleurs dorsales chez les femmes qui l'utilisent. Il est important de prendre au sérieux les céphalées de nouveau et de les signaler à un médecin. Il est possible de réduire les céphalées liées à la consommation de CO en utilisant un CO contenant moins d'œstrogènes ou en n'en contenant pas. En cas de céphalées pendant la période d'arrêt, il est possible d'essayer de prendre du CO de manière continue.

- **Les Céphalée** : La prise de CO peut être associée à une augmentation des céphalées chez les utilisatrices. Les céphalées de novo doivent être prises au sérieux et être rapportées à un médecin. Les céphalées associées à la prise de CO peuvent être diminuées avec un CO contenant moins d'œstrogènes ou n'en contenant pas. Si les céphalées se produisent durant la période d'arrêt, la prise continue de CO peut être essayée.

➤ **La grossesse**: La grossesse peut se produire lorsque l'on prend des anticoagulants. Lorsque cela se produit, il est impératif que la patiente cesse ses CO immédiatement et qu'elle soit informée qu'il n'existe aucune corrélation entre la prise de CO et les malformations congénitales.

➤ **Perte de poids** : Avec les préparations de CO à faible concentration d'œstrogène, le gain de poids est minime. Cependant, il est possible qu'une augmentation de l'appétit survienne pendant les premiers mois d'utilisation et il est important de prévenir les patientes.

- **Acné et chloasma** : Les CO diminuent généralement l'acné chez leurs utilisateurs. Certains CO sont désormais recommandés pour traiter l'acné (Norgestimate/EE). Toutefois, si la prise de CO entraîne une aggravation de l'acné, il peut être tenté d'utiliser un CO contenant un progestatif à activité androgénique plus faible. Chez les patients atteints

d'acné, le Diane-35 (EE/ cyprotérone) représente également une option thérapeutique intrigante.

L'utilisation des CO peut entraîner l'apparition du chloasma (ou de l'hyperpigmentation de la peau). L'application d'un écran solaire et le port d'un chapeau sont conseillés pour réduire le chloasma lors de l'exposition solennelle. Le changement de CO ne résolve pas le problème et il peut être judicieux de consulter un dermatologue.

➤ **Mastalgie et dyslipidémie:** Il est possible de réduire les mastalgies en diminuant l'apport en caféine (café, cola, thé) et en arrêtant de fumer. Les CO à faible concentration d'œstrogène peuvent également être testées. On peut recommander d'évaluer les niveaux de prolactine en présence de galactonhée afin d'éliminer un prolactinome.

➤ **Nausées:** Il est courant de ressentir des nausées pendant les premiers mois d'utilisation des CO. La consommation de CO pendant un repas ou le soir avant de se coucher aide souvent à diminuer les nausées. En cas de persistance malgré ces mesures, il est possible de choisir un an ovulant contenant moins d'œstrogènes. Lorsque les nausées persistent chez les patientes utilisant des CO depuis plus de trois mois, il est essentiel d'écarter la grossesse. Les CO peuvent également être administrés par voie vaginale (deux comprimés par dose) avec une efficacité contraceptive élevée et une diminution des nausées, selon une étude.

**Aménorrhée :** La présence d'aménorrhée peut survenir chez environ 5% des femmes qui utilisent du CO. Dans l'approche de l'Aménorrhée, la première étape consiste à vérifier que la patiente n'est pas enceinte. Si la patiente n'est pas enceinte, il est nécessaire de rassurer la patiente en lui expliquant que l'aménorrhée est un effet indésirable des CO plutôt qu'un problème médical. L'ajout d'œstrogènes (0,625-1,25 mg d'œstrogènes conjugués ou 20µg d'EE) pendant les 10-21 premiers jours du cycle, pendant un cycle, est souvent efficace et parfois préférable au changement de CO si la patiente estime que cet (Aloui, A, Bekhlil.L, 2016).

## **5. Les Cibles Biologique**

La superfamille des récepteurs nucléaires d'hormones comprend les récepteurs d'œstrogènes (RE) qui sont des facteurs de transcription activés par un ligand. Jensen et Jacobsen ont montré à la fin des années 1950 l'existence d'une molécule réceptrice capable de bloquer le 178-estradiol. Le RE initial a été achevé en 1986. Il s'agissait du seul

récepteur ER jusqu'à ce qu'un second ER soit signalé en 1996. De nos jours, les deux récepteurs sont appelés ERA et ERB respectivement. Le degré de similitude entre ERO et ERB est élevé lorsqu'on les compare en acides aminés. ERA et ERS ont une séquence d'acides aminés identique à 97 % dans le domaine de liaison à l'ADN et à 56 % dans le domaine de liaison au ligand (LBD), tandis que l'extrémité N-terminale est faiblement homologuée à 24 %. Deux fonctions d'activation différentes sont responsables de l'activation transcriptionnelle par ERO : l'AF-1 constitutivement actif, localisé dans le domaine N-terminal de la protéine réceptrice, et l'AF-2 dépendant du ligand, localisé dans le domaine C-terminal de la protéine réceptrice. L'enzyme réceptrice. Il semble que la fonction AF-1 correspondante d'ERS soit plus faible et qu'elle dépend davantage de l'AF-2 dépendant du ligand pour son activation transcriptionnelle. Les fonctions d'activation de l'AF-1 et de l'AF-2 varient en fonction des cellules et du contexte promoteur.

**Expression ER** On peut repérer ERA et ERI dans une grande variété de tissus. Les deux sous-types de récepteurs sont exprimés à des niveaux comparables dans certains organes, l'un ou l'autre sous-type prédomine dans d'autres. En outre, il est possible que les deux sous-types de récepteurs soient présents dans le même tissu, mais dans des cellules de types distincts. L'ERA se manifeste principalement dans l'utérus, la prostate (stroma), les ovaires (cellules thèques), les testicules (cellules de Leydig), l'épididyme, les os, le sein, différentes parties du cerveau, le foie et le tissu adipeux blanc. On peut observer l'expression de l'ERA dans le côlon, la prostate (épithélium), les testicules, les ovaires (cellules de la granulosa), la moelle osseuse, les glandes salivaires, l'endothélium vasculaire et certaines régions du cerveau.

**Mécanisme d'activation transcriptionnelle** Comme d'autres récepteurs d'hormones stéroïdes, les ER agissent comme des dimères pour réguler l'activation transcriptionnelle. Le contrôle transcriptionnelle par les ER nécessite une interaction avec coregu

Les complexes lateurs peuvent être utilisés soit comme coactivateurs pour stimuler, soit comme corépresseurs pour inhiber l'expression des gènes cibles. Même si nous avons identifié un élément de réponse consensuelle aux oestrogènes (ERE; GGTCAnnnTGACC), la majorité des gènes sensibles aux oestrogènes ne possèdent pas cette séquence consensus palindromique parfaite. Cela englobe les gènes cibles des œstrogènes étudiés, comme p82, ainsi que le récepteur de la progestérone. Outre leur liaison avec l'ERE classique sur l'ADN, les ER activés peuvent stimuler l'expression des gènes en activant des séquences

d'ADN qui sont principalement ciblées par d'autres facteurs de transcription tels que les éléments sensibles au CAMP et les sites de liaison Sp-1 riches en GC. Dans cette situation, on suppose que les ER sont associés à AP-1 et Sp-1 liés à l'ADN. Il est probable que l'action sélective des Ere et des ERB dans RIVO découle d'une interaction complexe à un moment donné entre les niveaux d'expression de chaque ER et l'affinité relative pour un ER donné. (**Karin Dahlman Wright, 2006**)

## **6. Les sources environnementale**

Les hormones sont excrétées en quantités importantes par les humains et les animaux. Lorsque les eaux usées et le fumier sont utilisés comme engrais, ces hormones trouvent leur chemin dans les eaux de ruissellement agricole, les systèmes septiques et les systèmes d'eau de surface et de sol. Les sources industrielles d'eaux usées utilisées par les installations de production d'hormones synthétiques ont le potentiel de contribuer à la concentration environnementale des hormones, en particulier des produits chimiques pour les œstrogènes. En conséquence, une quantité inconnue d'œstrogènes est libérée dans les écosystèmes aquatiques, où elles peuvent être absorbées par les sédiments et rester pendant une période considérable.

On pense que la principale source de E et E2 est l'urine humaine. Les humains décomposent EE2 en un conjugué physiologiquement inerte, soluble dans l'eau ou glucuronide avant de l'excréter dans l'urine. D'autre part, parce qu'une quantité importante d'*Escherichia coli*, qui a une activité -glucuronidase et sulfatase et peut déconjuguer les métabolites EE2, est présente dans l'intestin, les matières fécales contiennent principalement des produits chimiques parentaux. La quantité d'œstrogènes expulsés est déterminée par le sexe d'une personne, l'état hormonal, le stade menstruel, l'utilisation de contraceptifs et la grossesse. Dans les centres de traitement

L'altération bactérienne a le potentiel d'activer l'EE2 dans sa forme libre. Pendant le processus de boues activées dans les usines de traitement des eaux usées, EE2 ne se décompose pas ou ne disparaît pas car il est largement stable. La saison et l'efficacité du processus de traitement de l'eau affectent la quantité d'EE2 rejetée dans l'environnement à partir des effluents des usines de traitement des eaux usées, les zones plus urbanisées montrant la plus forte concentration d'EE2. Rapportent que même si les concentrations d'EE2 ont diminué de 25 km en aval d'une source d'effluents d'eaux usées, elles étaient encore détectables jusqu'à 100 km en aval (**Ahmad Zaharin Aris, 2014**) .

## **7. Effet des œstrogènes sur un milieu aquatique**

On sait que l'EE2 peut avoir un impact sur le système endocrinien des organismes vivants à des concentrations aussi basses qu'un nanogramme par litre (ng L<sup>-1</sup>). Les organismes peuvent être impactés par des voies d'exposition à l'EE2 de manière directe ou indirecte. Plusieurs biomarqueurs avec des niveaux de réponses biologiques variés ont été développés et utilisés comme signaux d'alerte précoce afin de fournir des informations et une vision de la toxicité de l'EE2 pour les organismes aquatiques.

Les effets de l'exposition à ces produits chimiques ont été largement démontrés par des études récentes, telles qu'une augmentation de la vitellogénine plasmatique chez les poissons mâles et femelles, une accélération du rapport intersexué chez les poissons, une diminution de la production d'ovules et de spermatozoïdes et une diminution de la qualité des gamètes.

Les poissons mâles sont totalement féminisés, leur fertilité et leur fécondité diminuent, ainsi que leur comportement change ; Diminution directe ou indirecte de la survie et de la croissance des premiers stades de la vie des organismes et de la réussite de la reproduction (fécondité et réussite de l'éclosion), très tôt dans la vie, sensible aux oestrogènes lors d'une exposition soudaine. La qualité biologique du milieu aquatique (eau et sédiments) a été évaluée à partir des stades embryonnaires et juvéniles des organismes aquatiques, car ils sont moins tolérants aux substances toxiques que leur stade adulte.

Par exemple, l'inversion de sexe a été observée chez tous les jeunes médias mâles après avoir été exposés à l'EE2 (100 ng/L) pendant 2 mois. La production d'œufs a été diminuée en raison de la diminution du poids des gonades chez les femelles à 10 et 100 ng/L d'EE2. De plus, on a observé de l'aromatase dans les testicules des mâles exposés à 10 ng/L d'EE2.

Il a également été rapporté que les œufs de momie fécondés récupérés à partir de 100 ng/L d'EE2 entraînaient une éclosion plus précoce, une durée des larves plus longue et une survie des jeunes issus des nouveau-nés de l'étude supérieure à celle de tous les autres traitements, même si l'éclosion était plus faible dans ce traitement (**Ahmad Zaharin Aris 2014**).





---

**Chapitre III :**  
**Partie Expérimentale**

---



## **1- Matériel et méthodes**

### **1-2. Objectif d'étude**

Réalisation d'une étude transversale visant à déterminer l'effet de la consommation des contraceptifs oraux sur les paramètres biochimiques et hématologiques chez les femmes mariées.

### **1-3. Lieux et période d'étude**

Nous avons collecté les données à partir quatre lieux différents ; laboratoire, EPSP chéria polyclinique, EPSP Tébessa (polyclinique Bachir mentouri La rocade et EPSP polyclinique Tayeb houssine ben abbouda).

### **1-4. Population cible**

80 femmes été questionner à propos leurs états de santé et leur consommation des contraceptifs oraux, après on a classé notre population en deux groupes

Groupe 1 (témoin) : 40 femmes ne consomment pas des contraceptifs oraux.

Groupe 2 : 40 femmes consomment les contraceptifs oraux.

### **1-5. Critères d'inclusion**

Cette étude inclut les femmes mariées âgées entre 18 et 45 ans habitées dans la wilaya de Tébessa.

### **1-6. Critères d'exclusion**

Les femmes obèses, et les femmes qui présentent des maladies chroniques, les femmes fumeuses, alcooliques.

### **1-7. Modalité de traitement des données**

Les données ont été colligées avec un caractère anonyme avec le respect de tous valeurs éthiques, puis sont été analysées par le logiciel Excel 2021 et Minitab 18.

### **1-8. Méthodes**

#### **1.8.1 Le prélèvement**

Le prélèvement sanguin est un soin réalisable par un infirmier, un technicien de laboratoire ou un médecin. Il permet de réaliser des examens de laboratoire sur un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse ou artérielle.

La personne est accueillie, à jeun ou non, Le technicien procède ensuite au prélèvement d'un volume de sang déterminé au niveau d'un vaisseau sanguin veineux, capillaire ou artériel. Le sang est réparti dans différents tubes en respectant les priorités dues aux adjuvants de ceux-ci. Cette méthode est pour but de réaliser les analyses des paramètres biochimiques, hématologique et de sérologie

### **1.8.2 La centrifugation:**

La centrifugation est un procédé de séparation des composés d'un mélange en fonction de leur différence de densité en les soumettant à une force centrifuge pendant quelques minutes qui va résulter un surnageant et un culot

### **1.8.3 Incubation :**

Se déroule dans le bain marie pour les préparations à doser sous le spectrophotomètre, peut prendre quelques minutes à 37°C.

### **1.8.4 le dosage**

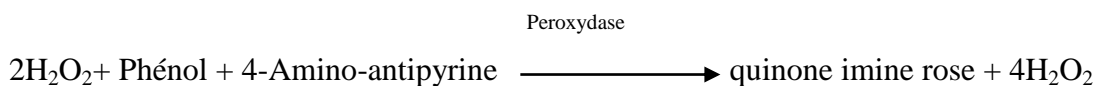
#### **1.8.4.1 dosages des paramètres biochimiques**

Sont des analyses colorimétriques dosés par utilisation de spectrophotomètre, Echantillon du sérum ou de plasma

#### **La glycémie**

La détermination enzymatique du glucose est faite selon les réactions suivantes :

Glucose oxydase



Coloration

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du glucose dans

L'échantillon. L'eau oxygénée est transformée en produit coloré sous l'effet d'une

Peroxydase et la coloration est stabilisée pendant 30 mn (**Daheur et Djeghballou, 2018**) ;

- Valeur normale  $\longrightarrow$  rose claire

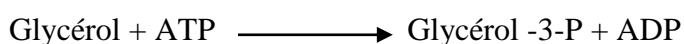
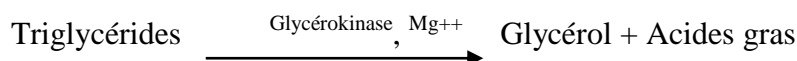
- Hypoglycémie  $\longrightarrow$  rose pale

- Hyperglycémie —————> rose foncé

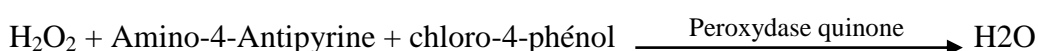
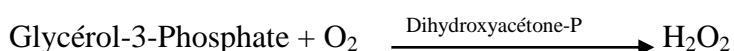
### **Triglycérides**

La quantité des triglycérides est déterminée en fonction des réactions suivantes :

Lipoprotéine lipase



Glycérol-3- Phosphate oxydase

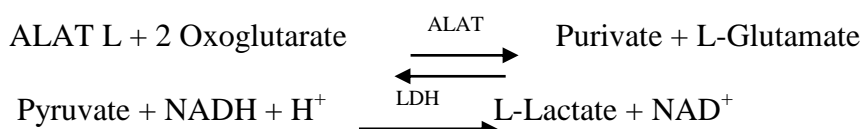


La lecture de la densité optique est effectuée à 505 nm (490 - 550) après incubation de 5 min à 37°C ou de 10 min à 20-25°C. La coloration est stable pendant 30 minutes (**Daheur et Djeghballou, 2018**).

### **L'Alanine Aminotransférase (ALAT/GPT)**

La méthode est à présent la base de nombreuses procédures nationales et internationales recommandées. Le réactif à l'ALAT est basé sur les recommandations de l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) (**Daheur et Djeghballou, 2018**).

La série des réactions impliquées dans le système de dosage est la suivante :



Le groupe amine est transféré enzymatiquement par l'ALAT présent dans l'échantillon à partir de l'alanine vers l'atome de carbone du 2-oxoglutarate en produisant le pyruvate et du L-glutamate. Le pyruvate est réduit en lactate par le LDH présent dans le réactif avec oxydation simultanée du NADH en NAD<sup>+</sup>. La réaction est suivie en mesurant à 340 nm, la diminution de nC (103 cellules/μl) = GB x %C 59 l'absorbance due à l'oxydation du NADH en NAD<sup>+</sup>. Cette diminution est proportionnelle à l'activité de l'ALAT présent dans le spécimen Dosage de la créatinine. (**Daheur et Djeghballou, 2018**)

**Le dosage de la créatinine :** est fait par la méthode colorimétrique ou réaction de Jaffé, En effet, en milieu alcalin, la créatinine donne avec l'acide picrique un complexe coloré rouge orangé. La vitesse de développement de la coloration est proportionnelle à la

concentration de la créatinine qui est mesurable au spectrophotomètre à une longueur d'onde  $\lambda$  égale à 500 nm. Ainsi, pendant 10 min le milieu réactionnel composé de 0,5 ml d'acide picrique (17,5 mmol/l) et de 0,5 ml d'hydroxyde de sodium (0,29 mol/l) est incubé à 37°C. Ensuite 0,10 ml de produit à doser (étalon ou échantillons) est ajouté. Le mélange est agité, et après 30 et 90 secondes, les absorbances respectives A1 et A2 de l'ensemble du milieu sont obtenues à partir de la densité optique au spectrophotomètre à une longueur d'onde  $\lambda$  égale à 500 nm (Diaby, 2017).

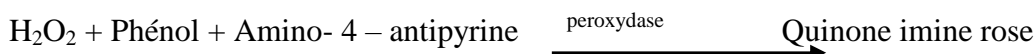
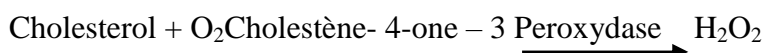
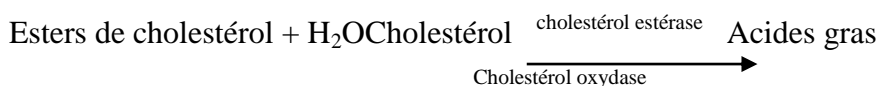
### **Dosage de l'urée**

La méthode de dosage de l'urée repose sur l'hydrolyse de l'urée en anhydride carbonique et ammoniacque par l'uréase. Les ions ammoniums forment avec le salicylate, le chlore et le nitroprussiate un complexe coloré bleu-vert appelé Indophénol. L'intensité de la coloration qui est proportionnelle à la concentration de l'urée, est mesurable au spectrophotomètre à une longueur d'onde  $\lambda$  égale à 600 nm. 0,5ml de réactif A contenant du salicylate de sodium (62 mmol/l), du nitroprussiate de sodium (3,4 mmol/l), du tampon phosphate pH6,9 (20 mmol/l) et de l'uréase (>500 UI/ml), additionné de 0,5 ml de réactif B contenant de l'hydrochlorite de sodium (7 mmol/l) et de l'hydroxyde de sodium (150 mmol/l) sont mélangés pour constituer le milieu réactionnel (1 ml). A ce milieu, est ajouté 0,01 ml de produit à doser (étalon ou échantillons). Après agitation automatique et incubation à température ambiante (16 à 25°C) pendant 10 min, la densité optique permet d'obtenir l'absorbance (Abs) du produit à doser en comparaison avec le blanc réactif au spectrophotomètre à une longueur d'onde  $\lambda$  égale à 500 nm (Diaby, 2017).

### **- Dosage du cholestérol total**

Le taux de cholestérol total est quantifié selon et mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation.

L'indicateur quinone imine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino 4 antipyrine en présence du phénol et de la peroxydase. La détermination enzymatique est faite selon les réactions suivantes :



La quantité de quinone imine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol. Les densités optiques sont lues à une longueur d'onde égale à 505 nm (500-550) après une incubation de 5 min à 37° C. La coloration reste stable pendant 30 minutes (Daheur et Djegballou, 2018).

#### **1.8.4.2 Dosage des paramètres hématologiques**

Le sang recueilli dans les tubes EDTA, a permis de déterminer l'hémogramme le même jour avec le Sysmex-XN-1000. Le sang total est recueilli dans les tubes à EDTA et transporté au laboratoire en moins de 6h de temps pour analyse. Les tubes fermés sont ensuite placés sur le portoir à tubes et le contenu de chaque tube est analysé. Dans la cuve à flux continu du Sysmex-XN-1000, chaque cellule passe individuellement à travers le faisceau du laser semi-conducteur. L'ARN et l'ADN des cellules réticulées sont spécifiquement colorés et émettent une fluorescence qui est détectée par l'appareil à une longueur d'onde de 633nm. Ainsi plus de 30 000 cellules sont comptées à partir de chaque échantillon. L'appareil Sysmex-XN-1000 est connecté à une imprimante graphique qui transcrit les résultats sur papier.  $P_n - P_0 P\% = P_0 58$ .

#### **Expression des résultats**

Le nombre de cellules (nC) tels que les neutrophiles, les lymphocytes, les monocytes et les éosinophiles est exprimé en pourcentage (Daheur , et al. 2018).



---

# Résultats

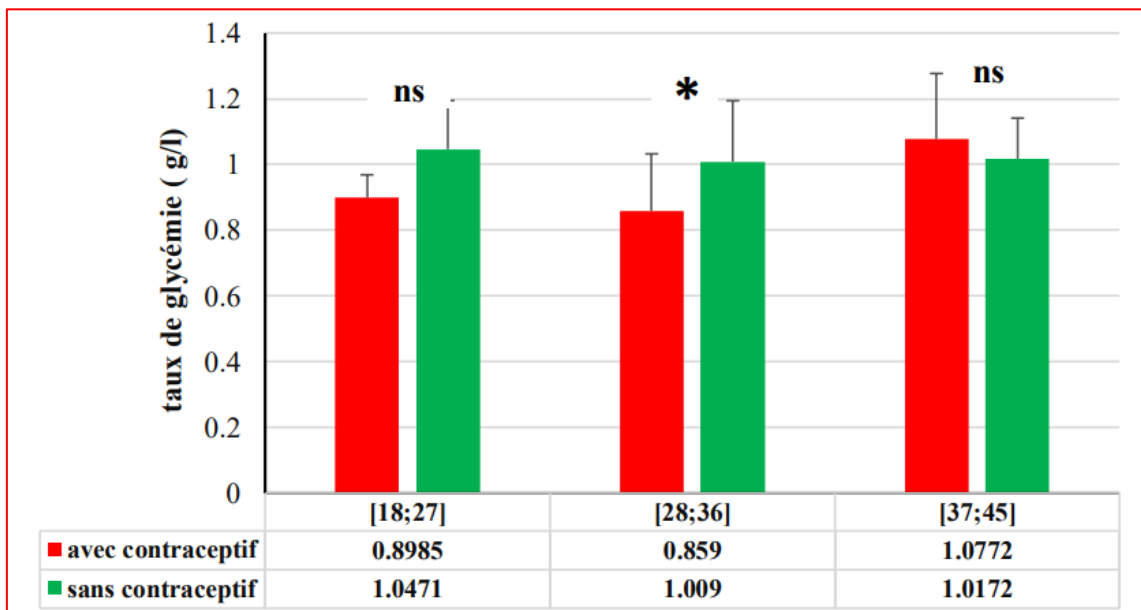


## 1. Variations des paramètres biochimiques

### 1-1. taux de glycémie

Les résultats dans la figure 1 montre le taux de glycémie chez les deux groupes selon les tranches d'âge où on constate

Qu'il n'ait pas de perturbations de ce paramètre par rapport au témoins (Femmes sans contraceptive), cette perturbation est significative ( $p=0.027$ ) chez les femmes âgées entre 28 et 36ans .



**Figure (9):** variation de taux de glycémie chez le groupe avec contraceptif et sans contraceptif selon les tranches d'âge

### 1-2. Cholestérol

Les résultats de figure 2 montre le taux de cholestérol chez les deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Qu'il n'ait pas de perturbation de ce paramètre par rapport au témoin (femmes sans contraceptif).



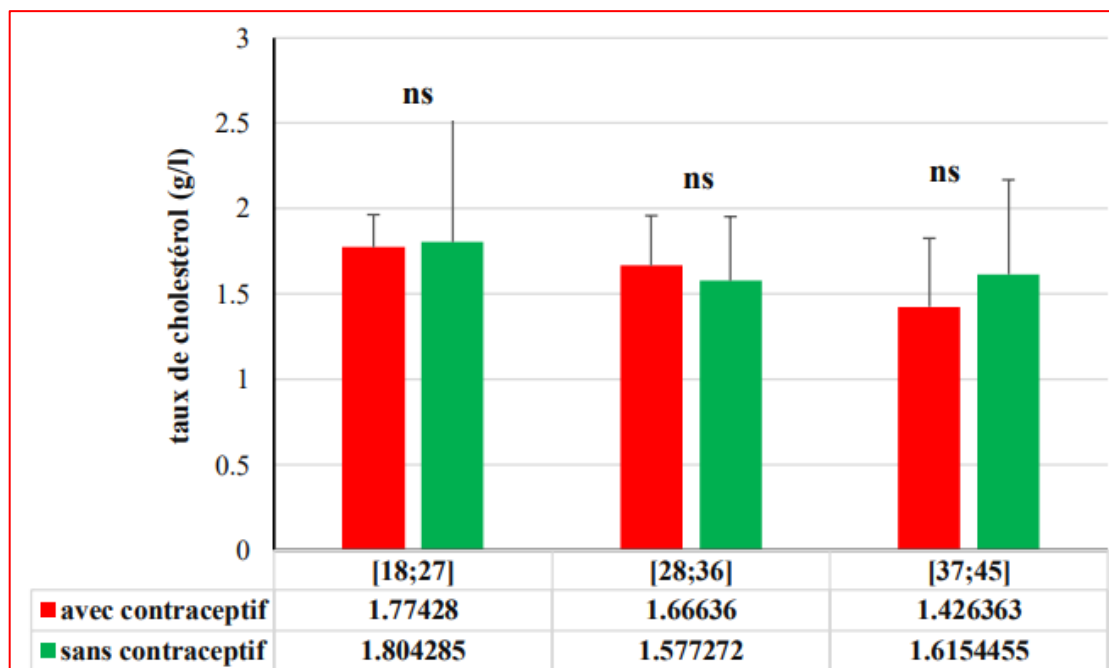


Figure 10 : variation de taux de cholestérol chez le groupe avec contraceptif et sans contraceptif selon les tranches d'âge

### 1-3. Triglycérides

La figure 3 si dessous présente le taux de triglycérides chez les deux groupes selon les tranches d'âge où on constate

Qu'il n'ait pas de perturbation significative de ce paramètre par rapport au témoin chez les femmes âgées entre 18 et 27ans, cette perturbation est significative chez les femmes âgée entre 28 et 36 ans ( $p=0.027$ ) et entre 37 et 45ans ( $p=0.012$ ).

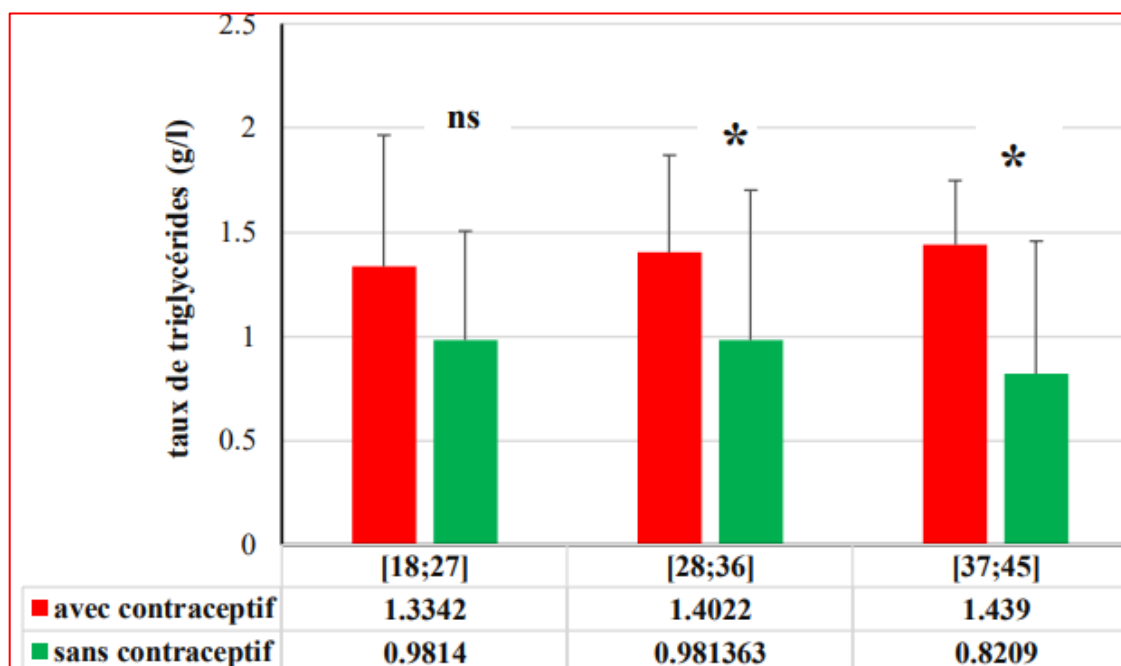
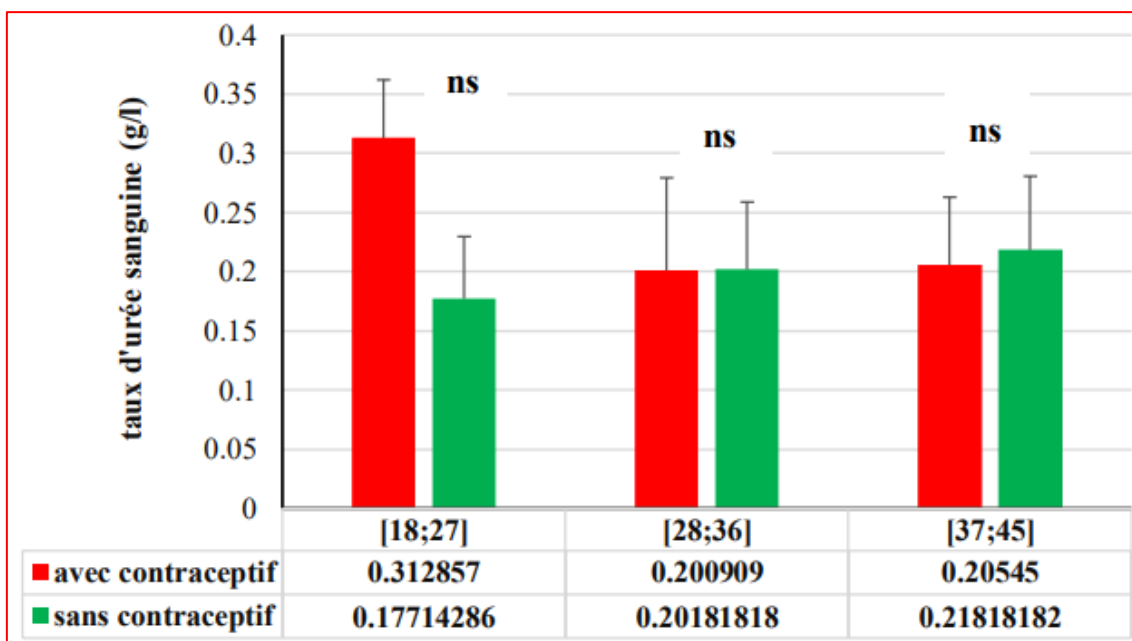


Figure 11: variation de taux de triglycéride chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

#### 1-4. Urée

La figure 4 représente le taux d'urée chez les deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Qu'il n'ait pas d'une perturbation non significative de ce paramètre par rapport au témoin (femmes sans contraceptifs), une augmentation non significative dans le taux d'urée chez les femmes âgées entre 18 et 27ans.

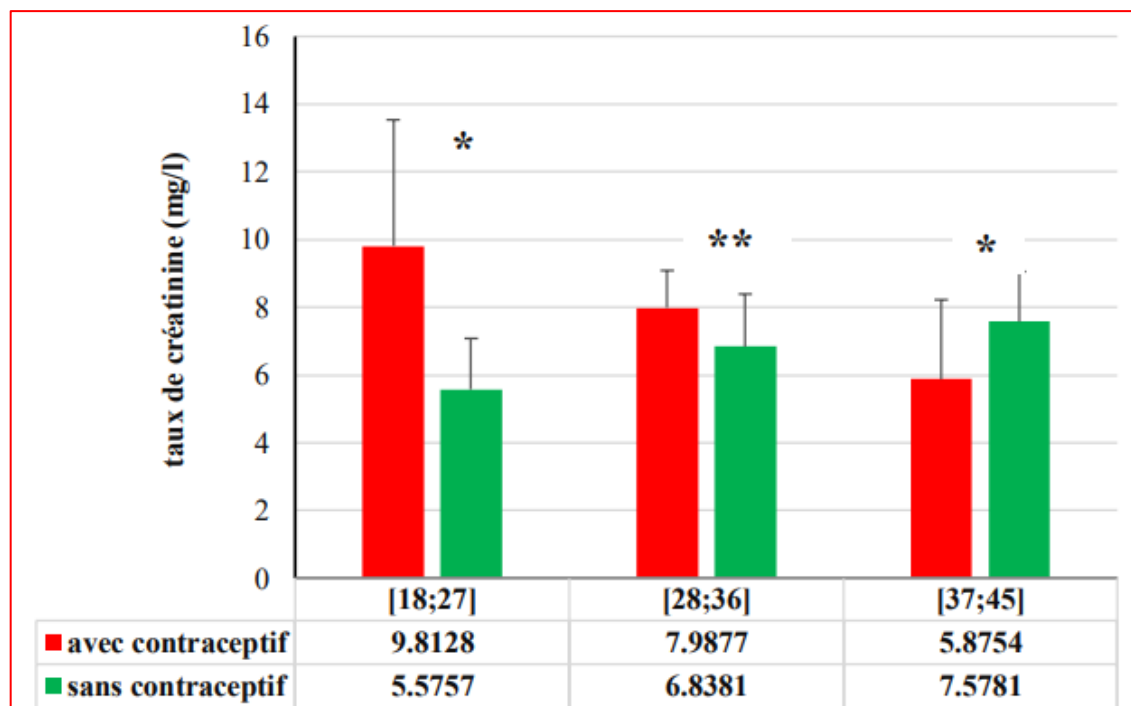


**Figure 12 :** variation de taux d'urée chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

#### 1-5. Créatinine

La figure 5 montre le taux de créatinine chez les deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Une perturbation significative ( $p=0.027$ ) dans le taux de créatinine chez le groupe avec contraceptif âgé entre 18 et 27ans, Une perturbation hautement significative ( $p=0.007$ ) dans le taux de créatinine chez le groupe avec contraceptif âgée entre 28 et 36ans , Une perturbation significative ( $p=0.059$ ) dans le taux de créatinine chez le groupe avec contraceptif âgée entre 37 et 45ans .

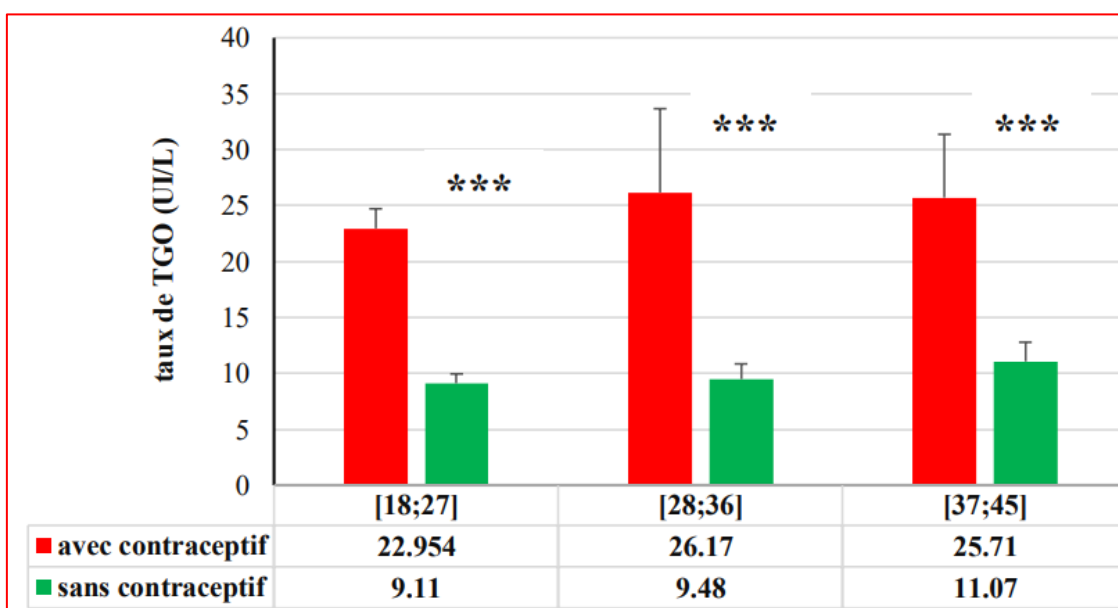


**Figure 13** : variation de taux de créatinine chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

#### 1-6. TGO

La figure 6 montre le taux de TGO (<40 UI/L) chez les deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate.

Une perturbation très hautement significative ( $p=0.000$ ) dans le taux de TGO chez le groupe avec contraceptif chez tous les tranches d'âge.



**Figure 14** : variation de taux de TGO chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

### 1-7. TGP

La figure 7 montre le taux de TGP (<40 UI/L) chez les deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Une perturbation très hautement significative dans le taux de TGP ( $p=0.000$ ) chez le groupe avec contraceptif chez femmes âgée entre 28 et 36ans et entre 37 et 45ans, une perturbation hautement significative ( $p=0.002$ ) chez les femmes âgées entre 18 et 27ans.

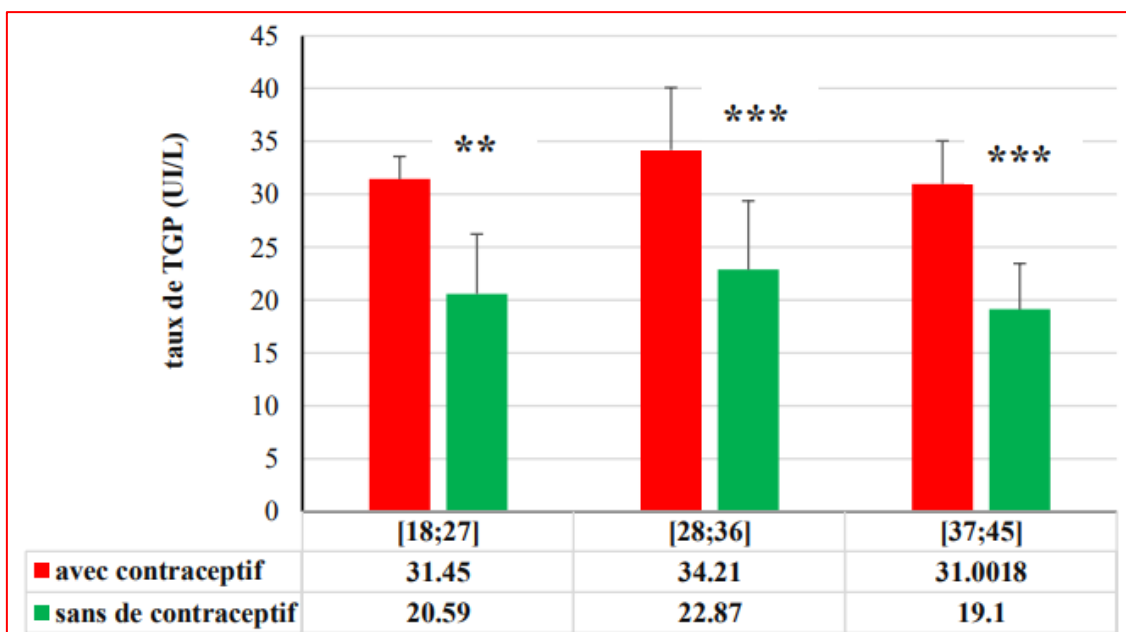


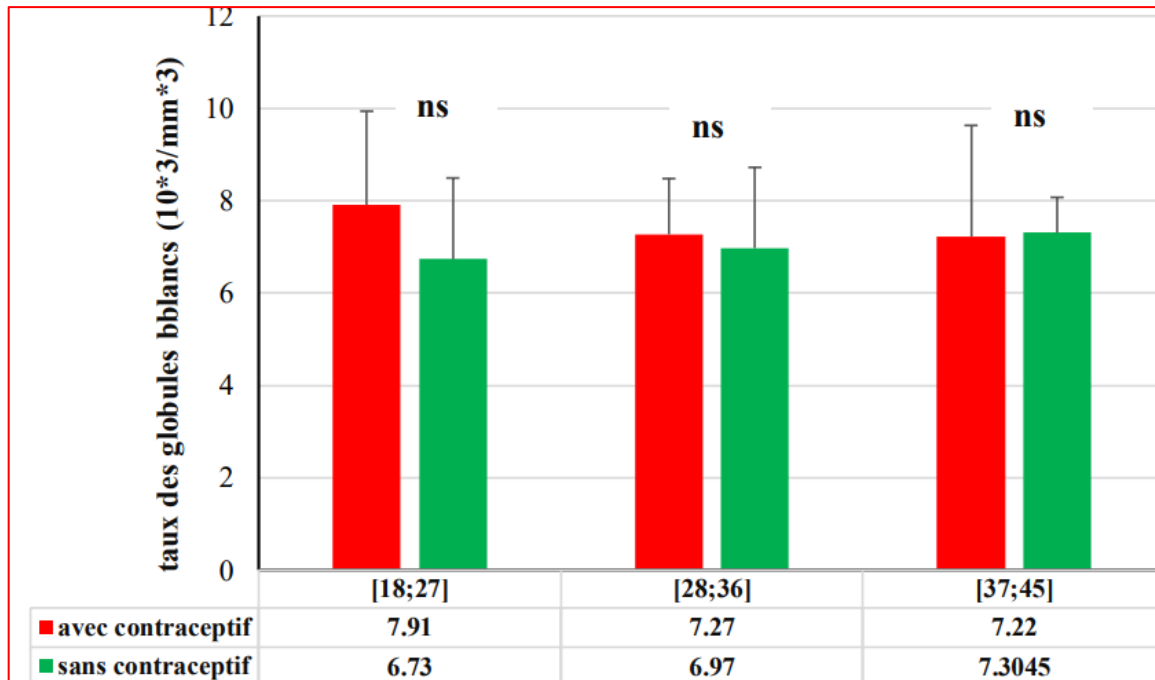
Figure 15 : variation de taux de TGP chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

## 2. Variation des paramètres hématologique

### 2-1. Nombre de globule blanc

La figure 8 montre le taux des globules blancs chez les deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Qu'il n'ait une perturbation significative dans le taux des globules blanc par rapport au témoin chez toutes les tranches d'âge.

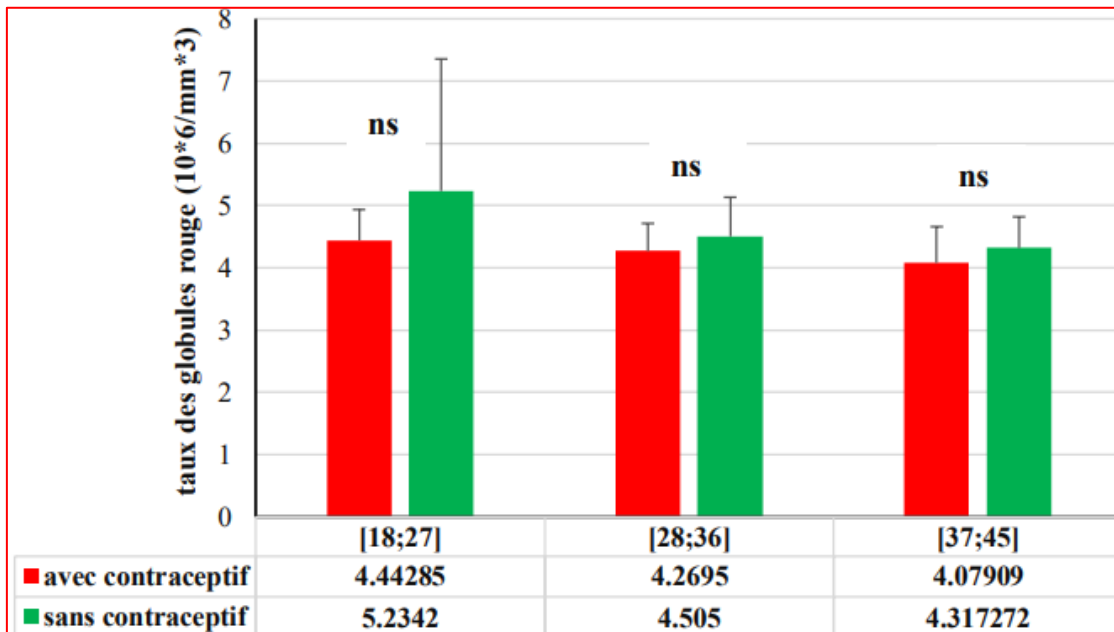


**Figure 8** variation de taux de globules blancs chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

## 2-2. Nombre globules rouges

Les résultats présentés dans la figure 9 signifie le taux des globules rouges chez les deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Qu'il n'ait pas de perturbation significative dans le taux des globules rouges chez le groupe avec contraceptif dans tous les tranches d'âge.



**Figure 9** : variation de taux des globules rouge chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

### 2-3 Taux de HB

La figure 10 montre les variations de taux d'hémoglobine chez les deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Qu'il n'ait pas de perturbation de ce paramètre par rapport au témoin (sans contraceptif) chez tous les tranches d'âge.

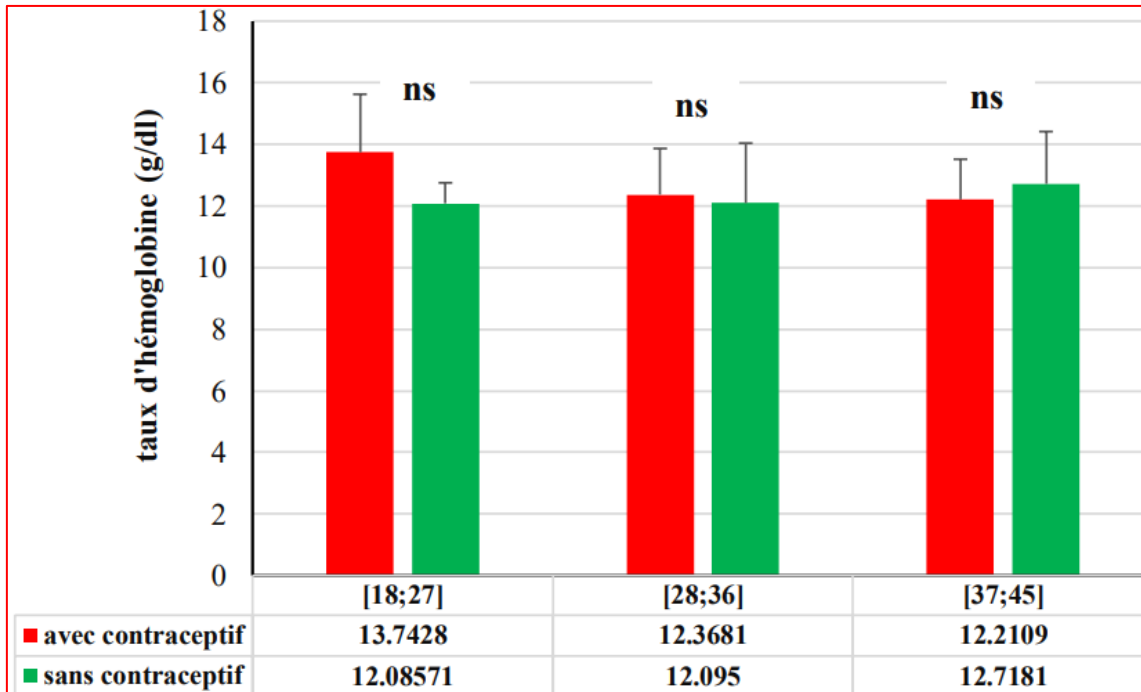
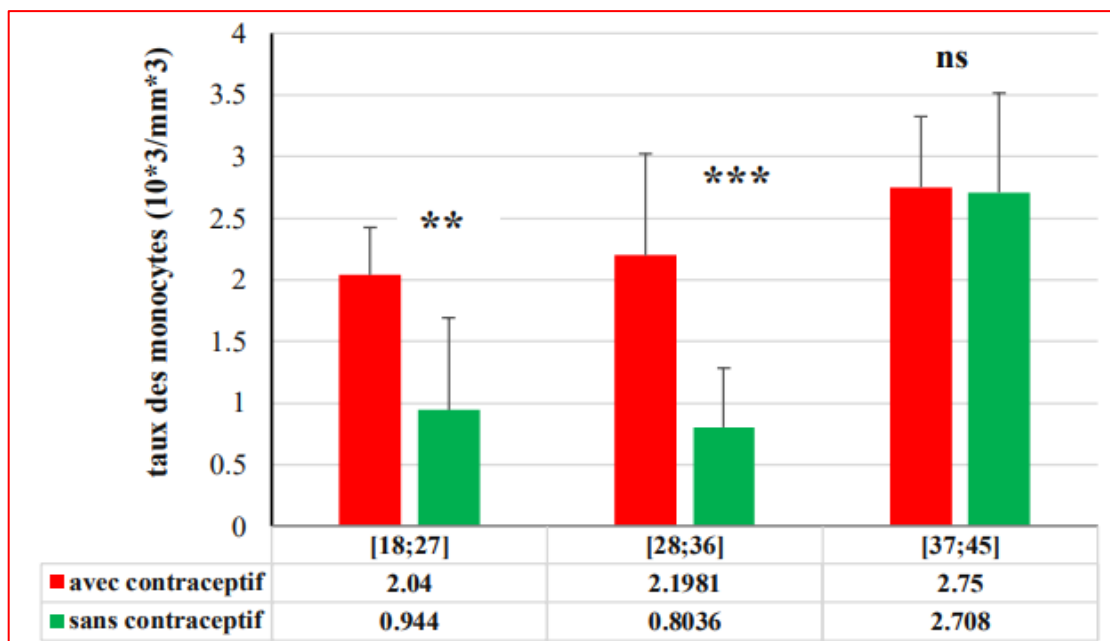


Figure 16 :Variation De Taux d'Hémoglobine Chez Le Groupe Avec Contraceptif Et Le Groupe Sans Contraceptif Selon Les Tranches D'âge

### 2-4. Monocyte

La figure 11 présente le taux des monocytes chez « deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Qu'il n'ait pas une perturbation significative des monocytes chez les femmes âgée entre 37 et 45ans , cette perturbation est hautement significative ( $p=0.009$ ) chez les femmes âgée entre 18 et 27ans , cette perturbation est très hautement significative ( $p=0.000$ ) chez les femmes âgée entre 28 et 36ans .

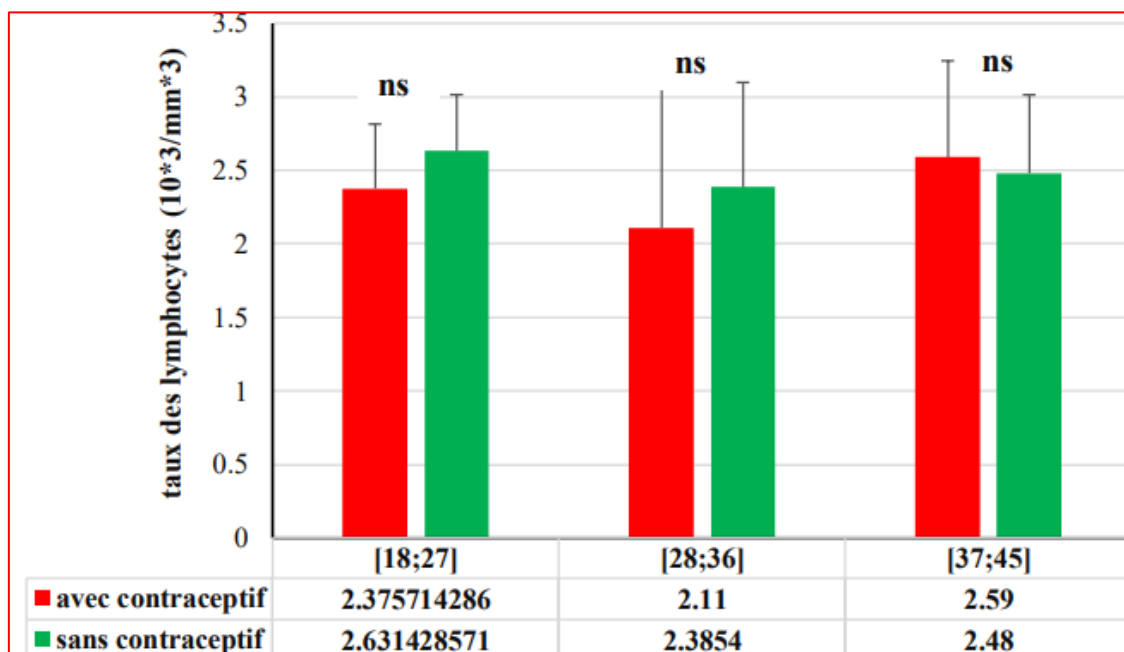


**Figure 17:** variation de taux des monocytes chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

### 2-5. Lymphocytes :

Les résultats obtenus dans la figure 12 montrent le taux des lymphocytes chez deux groupes selon les tranches d'âge ou on constate

Qu'il n'ait pas de perturbation significative dans le taux des lymphocytes par rapport au témoin chez tous les tranches d'âge.



**Figure 18 :** variation de taux de lymphocyte chez le groupe avec contraceptif et le groupe sans contraceptif selon les tranches d'âge

### **3. Discussion**

Les hormones exogènes utilisées sous forme des contraceptif oraux se sont varient aux hormones endogènes physiologique même dans la concentration, l'étude de ces effets sur l'organisme humain et leurs modifications à l'échelle moléculaire très intéressante pour la santé publique, une étude transversale a été réaliser pour mettre au point cette phénomène.

#### **3-1 Glycémie**

La glycémie est un bio marqueur biochimique mesuré dans le sang a signifié la concentration de glucose dans le sang exprimé par g/l, Hypoglycémie due à Surdosage de médicaments hypoglycémiant chez le diabétique, Malnutrition ou jeun prolongé, hyperglycémie indique la présence de diabète insuline nécessitant ou non insuline nécessitant. Maladie pancréatique (pancréatite aiguë ou chronique) (HDU,2016).

La diminution de taux de glycémie chez le groupe avec contraceptif rend à l'augmentation de niveau d'insuline plasmatique provoquant ainsi l'insulinorésistance ce qui confirme les résultats de **Krauss et al (1992)**.

#### **3-2 Triglycéride**

Ils sont les lipides responsables au stockage d'énergie vitale dans le corps, le dosage de triglycérides très utile pour dépister les risques des atteintes cardiovasculaires (HDU, 2016).

L'augmentation de taux de triglycérides chez le groupe avec contraceptif dû aux ces effets (les contraceptifs) sur l'enzyme lipoprotéine lipase responsable pour le métabolisme des triglycérides, ce qui fait rappel aux études de **Klipping et al. (2021)**.

#### **3-3 Cholestérol**

Le cholestérol est associé à des apolipoprotéines pour former 2 types différents de cholestérol : LDL cholestérol : transporté du foie vers les tissus et ayant un risque athérogène : "mauvais cholestérol". HDL cholestérol : transporte le cholestérol des tissus vers le foie et n'ayant pas de risque athérogène : "bon cholestérol". Etude du métabolisme des graisses pur définir un risque athérogène : artériosclérose, maladie coronarienne (HDU,2016).



L'augmentation de taux de cholestérol chez le groupe avec contraceptif en raison de pouvoir des constituants des contraceptifs de moduler l'activité des enzymes impliquée dans le métabolisme des lipides par exemple le lipoprotéine lipase ce qui affirmer les résultats de **Edelman et al (2008)**.

### 3-4 Fonction hépatique TGO et TGP

Les transaminases ce sont des enzymes qui ont une activité métabolique à l'intérieur des cellules (le foie, les reins le cœur), l'augmentation de taux des transaminases TGO et TGP indique la présence d'hépatites virales ou microbiennes, Hépatite toxique ou médicamenteuse, alcoolique (**H DU, 2016**).

La consommation des contraceptifs oraux contenant des hormones synthétiques entraînent le déclenchement d'un stress oxydatif ainsi l'augmentation de taux des enzymes hépatiques TGO et TGP par rapport aux hormones naturel du corps qui diminue la production de ces enzymes (**Klipping et al,2021**).

### 3-5. fonction rénal

L'urée est une forme d'élimination des déchets azotés issus du métabolisme des protides. Dépister une insuffisance rénale par l'augmentation ou la diminution de taux d'urée (**H DU,2016**).

L'augmentation de taux d'urée chez le groupe avec contraceptifs peut être expliquer par une perturbation dans le métabolisme des protéines, déshydratation qui concentre l'urée dans le sang, perturbation de cycle d'urée et la présence d'insuffisance rénale ce qui confirme les opinions de membres **Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (1998)**.

La créatinine est un produit de dégradation de la créatine, elle est ensuite filtrée puis éliminée par le rein. Dépister l'insuffisance rénale par l'augmentation ou la diminution de taux de créatinine (**H DU,2016**).

L'augmentation de taux de créatinine chez le groupe avec contraceptif expliquer par l'effet non significatif des contraceptifs oraux sur le métabolisme musculaire ce qui approuvé avec les recherches de **Tokoni et al (2018)**.

### **3-6. globules rouge**

Sont parmi les éléments figurés dans le sang, sont cellules anuclées responsable à le transport des gaz dans l'organisme, leur baisse indique la présence d'anémie, hémorragie, hémolyse, carence en vitamine B12 (**HDU,2016**).

La diminution de taux de globules rouges chez le groupe avec contraceptif expliquer par leur effet négatif sur la sécrétion de l'hormone d'érythropoïétine responsable à la stimulation des globules rouges dans la moelle osseuse par l'inhibition de l'hormone GnRH ce qui confirme les recherches de **Alaoui et al (2022)**.

### **3-7. hémoglobine**

L'hémoglobine est une protéine riche en fer qui se trouve dans les globules rouges et qui donne au sang sa couleur rouge. L'hémoglobine assure le transport de l'oxygène dans le corps et extrait le dioxyde de carbone des organes et des tissus, c'est un signe d'anémie (**HDU,2016**).

Selon les études de **Lethaby et al (2019)** la prise des contraceptifs oraux à l'estradiol augmentent la concentration d'hémoglobine en raison de leur effet indirecte en diminuant les pertes sanguines menstruelles (**Bernstein et al.2019**).

### **3-8 globules blanc**

Sont les cellules nucléés du sang responsable à l'immunité, l'hyperleucocytose indique les infections bactériennes, une hypoleucocytose indique les infections virales (**HDU,2016**).

Les contraceptifs oraux contenant des œstrogènes stimulent la production des cytokines responsable à la production des globules blancs et responsable aussi à la signalisation et la communication entre les cellules immunitaire donc la provocation l'augmentation de leur taux dans le sang, ce résultat est dans le même sens aux résultats de **Dautzenberg (2005)**.

### **3-9 monocytes**

Parmi les globules blancs, sont des mononucléaires granulocyte, Augmentation des monocytes : Syndromes myéloprolifératifs. Leucémies. Maladies infectieuses : mononucléose infectieuse, toxoplasmose, hépatite virale, brucellose, rougeole (**HDU, 2016**).

Les hormones contraceptives peuvent influencer le niveau de stress oxydatif dans le corps. Le stress oxydatif peut activer le système immunitaire et entraîner une augmentation du nombre de monocytes, qui sont impliqués dans la réponse au stress oxydatif et dans la réparation des tissus (**Le Guern,2020**).

### **3-10 Lymphocyte**

Parmi les globules blancs, sont des mononucléaires granulocyte on distingue les lymphocytes T et B, leur augmentation indique la présence des maladies infectieuses, la diminution des lymphocytes due au traitement par les corticoïdes, SIDA, traitements immunodépresseur (**HDU, 2016**).

Selon **Hammi (2021)**, la consommation des contraceptifs oraux entraîne des perturbations dans le taux des lymphocytes en raison de leurs effets sur la maturité des lymphocytes et leur distribution.



---

# **Conclusion**



### **Conclusion**

Enfin, nous avons conclu que les contraceptifs oraux ont un effet sur les paramètres biochimiques et hématologiques. Nous pouvons dire que des changements importants peuvent survenir suite à la prise de ces médicaments, car nous avons noté que ces contre-indications peuvent affecter les niveaux de sucre dans le sang et de lipides, en plus de leur effet sur les fonctions hépatiques et rénales. Quant aux paramètres sanguins, ils affectent le nombre de globules rouges et blancs et de Monocytes et lymphocytes. Nous pouvons ainsi confirmer que ces barrières ont un impact significatif sur ces normes. Malgré l'effet de ces contre-indications, nous avons constaté que certaines femmes utilisent ce médicament sans avis médical et nous le déconseillons car il a un impact négatif sur la santé.



---

## **Liste bibliographique**



- Alaoui, H. B. (s.d.). Les anémies d'origine digestive Anemia of digestive origin. Comite Editorial, 9.
- Bernstein, J. L.-P. 2019. After gestational diabetes: impact of pregnancy interval on recurrence and type 2 diabetes. *BioResearch open access*, 8(1), 59-64.
- C.Quenec Hdu. 2016. Les parametres vitaux et biologiques UE 2,2S1 Cycles de la vie et grandes fonctions.
- Chalhoub V., E. P. 2008. Contraception orale, traitement hormonal de la ménopause: risque thromboembolique et implications périopératoires. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*, 27(5) : 405-415.
- D, D. S. 2018. Analyse de quelques marqueurs biochimiques, biologiques et du statut Redox chez des patients atteints d'hypertension artérielle. Mémoire de Doctorat. Université Larbi tebessi tebessa.
- Dautzenberg, M. D. 2005. Perturbations des examens biologiques liées au tabagisme chez la femme enceinte : une porte d'entrée pour parler du tabac : Le point de vue d'un biologiste clinicien. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 34, 279-291.
- Diaby, V. 2017. Etudes biochimique, hématologique et histologique du sulfate de cadmium chez les rats WISTAR. Doctoral dissertation. Université Felix Houphouet Boigny.
- Klipping, C. D. 2021. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*, 103(4), 213-221.
- Krauss, R. M. 1992. R. T. The metabolic impact of oral contraceptives. *American journal of obstetrics and gynecology*, 167(4), 1177-1184.
- Le Guern, V. L. 2020. Hormones sexuelles et auto-immunité. *La Presse Médicale Formation*, 1(1), 36-41.
- Lethaby A., W. M. 2019. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Özcan, Ö. d. 2024. The effect of hormonal contraceptive therapy on clinical laboratory parameters: a literature review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 62(1), 18-40.
- Pelicand, J. M. 2012. Adolescence et diabète de type 1 : prendre soin de soi, et équilibre glycémique. *Archives Françaises de Pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie*, 19(6), 585.

- Plasma Biochemical Parameters In Short- And Long-Term Users Of Oral Contraceptives Containing Lower Doses Of Estrogen And Progestin Composition In Lagos. (S.D.). Health, 1, 2. Nigeria.
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. 1998. Conférence canadienne de consensus sur la contraception. Ottawa, ON.
- Ahmad Zaharin Aris, 2014, Occurrence of 17 $\alpha$ -ethynylestradiol (EE2) in the environment and effect on exposed biota: a review, Environment International, V69, pages 104-119.
- Aloui Awatif, Bekhlil Lamia, 2016, Usage des contraceptifs oraux dans la wilaya de Tlemcen: Etat des connaissances des femmes et prévention des échecs de contraception par interactions médicamenteuses, Mémoire de fin d'étude Pharmacie, Université de Tlemcen.
- Aribi K, Fertas D, Madi A, 2023. Évaluation de l'activité génotoxique de deux contraceptifs féminins: «Mercilon et Microgynon», Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master, Université 8 Mai 1945 Guelma. 50pages.
- Belloeil Vanessa, 2014, Les Risques Et Les Bénéfices De La Contraception Hormonale Orale, Thèse Pour le Diplôme d'État de Docteur en Pharmaci, université UFR sciences pharmaceutiques.
- Bulent O.Yildiz 2015, Approach to the Patient: Contraception in Women With Polycystic Ovary Syndrome, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 100(3), Pages 794-802.
- Diana B. Petitti, 2003, Combination Estrogen-Progestin Oral Contraceptives, The New England Journal Of Medicine, 349(15), Pages:1443-1450.
- Frank Z. et autres, 2013, Ethinyl estradiol and 17 $\beta$ -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment, Journal science direct, 87(6), pages 706-727.
- Geoffroy Robin, et autres, 2017, Faut-il vraiment avoir peur de la pilule contraceptive. Journal Scientifique, page 1-14.
- Govind Pandey, 2008, Median lethal dose and acute and chronic toxicities of ethinyl oestradiol estrogen, National Journal of Life Sciences, 5(2), pages 291-294.
- Karin Dahlman-Wright, et autres, 2006, Estrogen Receptors, Journal International Union of Pharmacology. LXIV, 58(4), pages : 775-781.



Katherine Sherif,1999, Benefits and risks of oral contraceptives, Journal science direct, 180(6), pages 343-348.

Marc Dhont,2010, History of oral contraception, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 15(2), Pages 12-18.

Sophie Christin, 2013, History of oral contraceptive drugs and their use worldwide, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 27(1), Pages 3-12.

Figure N°1: [https://www.researchgate.net/publication/5669363\\_17a-ethinylestradiol\\_cometabolism\\_by\\_bacteria\\_degrading\\_estrone\\_17b-estradiol\\_and\\_estriol#fullTextFileContent](https://www.researchgate.net/publication/5669363_17a-ethinylestradiol_cometabolism_by_bacteria_degrading_estrone_17b-estradiol_and_estriol#fullTextFileContent)

Figure N°2: <https://physiopharmlab.com/doctors/2021/02/23/syndrome-polykystique-ovarien-sopk-symptomes-et-prise-en-charge/>

Figure N°3: <https://findmymethod.org/fr/contraception-in-burkina-faso/pill>

Figure N°4: <https://www.zavamed.com/ie/mercilon.html>

Figure N°5: <https://www.zavamed.com/fr/jasmine-pilule-contraceptive.html>

Figure N°6: <https://www.organon.com/france/methodes-contraceptives/les-methodes-contraceptives-a-longue-duree-d-action/>

Figure N°7: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2505880-cancer-du-sein-depistage-stade-symptomes-traitement-survie>

Figure N°8: <https://www.docteurlic.com/maladie/cancer-du-col-uterin.aspx>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412014001226>