

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 12 avril 2012  
Par Melle Marion DELOMEZ**

---

**Association contraception orale et tabagisme :  
risques cardiovasculaires et stratégies de prévention**

---

**Membres du jury :**

**Président :** M<sup>r</sup> Philippe Gervois,  
Maître de conférences des Universités, HDR  
Laboratoire de biochimie, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Assesseur :** M<sup>me</sup> Pierrette AUMERCIER,  
Maître de conférences des Universités  
Laboratoire de biochimie, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Membre extérieur :** M<sup>me</sup> Nathalie Gelez, Pharmacien titulaire  
Marcq-en-Baroeul



## Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

## Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique

M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

## Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

## Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

## Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

## AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **REMERCIEMENTS...**

**A mon maître de thèse et président du jury,**

**Monsieur Philippe Gervois,**

Pour votre aide et votre soutien quant à la réalisation de cette thèse ainsi que pour tout le temps que vous m'avez consacré. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

**Aux membres du jury,**

**Madame Pierrette Aumercier,**

Pour avoir accepté de juger mon travail. Votre présence dans ce jury me fait le plus grand honneur.

**Madame Nathalie Gelez, pharmacien et maître de stage,**

J'ai eu l'honneur de me former au sein de votre officine depuis ma troisième année de pharmacie, je vous dois toute mon expérience professionnelle qui me permet aujourd'hui d'exercer mon métier de pharmacien. Merci pour votre investissement et votre gentillesse.

## **EGALEMENT UN GRAND MERCI A...**

### **Mes parents,**

Vous m'avez permis de mener au mieux mes études de pharmacie. Vous m'avez toujours fait confiance, je ne vous remercierai jamais assez de tout le soutien que vous m'avez apporté.

Je n'aurai dorénavant plus à répondre à la fameuse question : « Et ta thèse, elle avance? »!

### **Mon frère Thibaud et Charlotte,**

### **Ma sœur Chloé et Marc,**

Pour votre présence et vos encouragements.

### **Mes « choubidou » , Oscar et Hector,**

Pour toute la joie que vous me donnez.

### **Maxence,**

Pour ta bonne humeur, ton écoute et ta patience de tous les jours.

### **« Mes peufs » , Agathe, Perrine et Stefanie,**

Pour ces journées entières passées ensemble (et ces nombreuses parties de belotes!), j'ai vécu d'excellentes années d'études grâce à vous.

### **Anne, Maïlys et Virginie,** mes trois amies de longue date,

Pour votre soutien tout au long de mes études.

### **Mes grands-parents,**

Pour toute votre affection et l'intérêt que vous avez porté à mon parcours.

### **Tous mes amis,**

Pour tous les bons moments passés ensemble et les nombreux à venir...

# Sommaire

<b>Remerciements</b> .....	7
<b>Introduction</b> .....	14
<b>Première partie : LA CONTRACEPTION</b> .....	15
<b>I Rappels anatomophysiologiques</b> .....	16
<b>I.1 Anatomie de l'appareil génital féminin</b> .....	16
I.1.1 Les ovaires.....	17
I.1.2 Les trompes utérines ou trompes de Fallope .....	18
I.1.3 L'utérus .....	18
I.1.4 Le vagin .....	19
I.1.5 La vulve .....	19
I.2 Physiologie du cycle menstruel.....	20
I.3 Physiologie du follicule ovarien .....	24
I.3.1 Follicule primordial .....	24
I.3.2 Follicule primaire .....	24
I.3.3 Follicule secondaire .....	24
I.3.4 Follicule tertiaire ou à antrum .....	24
I.3.5 Follicule préovulatoire ou follicule de De Graaf .....	25
I.3.6 Corps jaune .....	26
I.4 Physiologie de la muqueuse utérine .....	26
I.4.1 La phase proliférative .....	27
I.4.2 La phase sécrétoire .....	27
I.4.3 La phase de desquamation .....	27
<b>II La contraception orale</b> .....	28
II.1 Épidémiologie de la contraception en France .....	28
II.2 Mécanisme et composition .....	29
II.2.1 Mécanisme .....	29
II.2.2 Composition .....	30
II.2.2.a Les œstrogènes de synthèse.....	30
II.2.2.b Les progestatifs de synthèse .....	30
II.3 Les différentes pilules contraceptives.....	31
II.3.1 Les pilules œstroprogestatives.....	31

II.3.2	Les pilules progestatives .....	34
II.3.3	Les cas particuliers .....	34
III	Effets indésirables cardiovasculaires.....	35
III.1	Modifications biologiques engendrées par la contraception orale .	35
III.1.1	Modification de l'hémostase .....	35
III.1.2	Modification des métabolismes lipidiques et glucidiques ....	36
III.1.3	Modification de la tension artérielle .....	37
III.2	Risque thrombotique et effets cardiovasculaires .....	37
III.2.1	Infarctus du myocarde (IDM).....	38
III.2.2	Accident vasculaire cérébral .....	39
III.2.3	Thrombose veineuse profondes périphériques (compliquées ou non d'embolie pulmonaire).....	39
III.2.4	Thrombose veineuse cérébrale.....	39
IV	Effets indésirables mineurs fréquents et effets bénéfiques de la contraception orale .....	40
IV.1	Les effets indésirables mineurs et fréquents .....	40
IV.2	Les effets bénéfiques .....	40
 <b>Deuxième partie : LE TABAGISME .....</b>		<b>42</b>
I	Epidémiologie .....	43
I.1	Le tabagisme en France .....	43
I.2	Le tabagisme chez les femmes.....	44
I.3	Le tabagisme passif .....	45
II	Rappels sur le tabac .....	45
II.1	Histoire du tabac .....	45
II.2	Composition de la fumée de cigarette .....	46
II.2.1	La nicotine.....	47
II.2.2	Le monoxyde de carbone.....	47
II.2.3	Les goudrons .....	47
II.2.4	Les substances irritantes .....	48
III	Effets cardiovasculaires liés au tabagisme .....	48
III.1	Les effets de la nicotine .....	48
III.1.1	Troubles hémodynamiques .....	48
III.1.2	Troubles de l'hémostase .....	49

III.1.3	Troubles du métabolisme lipidique .....	49
III.2	Les effets du monoxyde de carbone .....	49
III.2.1	Troubles hématologiques .....	49
III.2.2	Troubles des cellules endothéliales .....	50
III.2.3	Troubles lipidiques .....	50
III.3	Les conséquences cardiovasculaires.....	50
III.3.1	Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI)	51
III.3.2	Infarctus du myocarde et mort subite .....	51
III.3.3	Accidents vasculaires cérébraux (AVC) .....	52
IV	Autres effets néfastes du tabagisme sur la santé .....	52
IV.1	Les plus graves .....	52
IV.1.1	Les cancers.....	52
IV.1.2	Les maladies respiratoires .....	53
IV.2	Les autres effets.....	53

**Troisième partie : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ASSOCIATION CONTRACEPTION ORALE - TABAGISME.....54**

I	Mécanismes d'interaction cardiovasculaire de l'association contraception orale – tabac .....	55
I.1	Au niveau de l'hémostase.....	55
I.2	Au niveau du métabolisme lipidique .....	55
II	Risques cardiovasculaires majorés par l'association contraception orale - tabac.....	56
II.1	Infarctus du myocarde .....	56
II.2	Accident vasculaire cérébrale (AVC) .....	57
II.3	Risque veineux.....	57
III	Conséquences de la présence de tabagisme sur la prescription d'une contraception orale .....	59
IV	Autres risques de l'association contraception orale - tabac .....	60
IV.1	Mauvaise observance de la contraception orale .....	60
IV.2	Autres pathologies liées à l'association pilule-tabac .....	60
IV.2.1	Cancer du col de l'utérus .....	60
IV.2.2	Infections pelviennes .....	60
IV.2.3	Maladie de Crohn .....	60

<b>Quatrième partie : STRATEGIES DE PREVENTION .....</b>	<b>61</b>
I Sevrage tabagique .....	62
I.1 Test de Fagerström .....	62
I.2 Arbre décisionnel .....	64
I.3 Substituts nicotiniques.....	65
I.3.1 Les timbres transdermiques = patchs .....	65
I.3.1.a Les différents patchs disponibles en officine .....	67
I.3.1.b Conseils d'utilisation des timbres transdermiques ....	67
I.3.1.c Effets indésirables .....	68
I.3.1.d Contre-indications .....	68
I.3.2 Les gommes à mâcher .....	68
I.3.2.a Les différentes gommes à mâcher disponibles en officine	69
I.3.2.b Conseils d'utilisation des gommes à mâcher .....	69
I.3.2.c Effets indésirables .....	70
I.3.2.d Contre-indications .....	70
I.3.3 Les pastilles à sucer .....	70
I.3.3.a Les différentes pastilles à sucer disponibles en pharmacie	71
I.3.3.b Conseils d'utilisation des pastilles à sucer .....	72
I.3.3.c Effets indésirables .....	72
I.3.3.d Contre-indications .....	72
I.3.4 Les microtabs (comprimés sublinguaux) .....	72
I.3.4.a Les microtabs disponibles en officine .....	73
I.3.4.b Conseils d'utilisation des microtabs .....	73
I.3.4.c Effets indésirables .....	73
I.3.4.d Contre-indications .....	74
I.3.5 L'inhaleur .....	74
I.3.5.a Conseils d'utilisation de l'inhaleur .....	75
I.3.5.b Effets indésirables .....	75
I.3.5.c Contre-indications .....	75
I.4 Traitements non nicotiniques : médicaments sous prescription.....	75
I.4.1 Le Bupropion, Zyban® .....	75
I.4.1.a Effets indésirables.....	76
I.4.1.b Contre-indications .....	76
I.4.2 Le Champix, Varénicline® .....	76

I.4.2.a	Effets indésirables .....	77
I.4.2.b	Contre-indication.....	77
I.5	Méthodes non pharmacologiques .....	77
I.5.1	Contrôle du stimulus .....	78
I.5.2	Thérapies cognitives .....	78
I.5.3	Thérapies comportementales.....	78
II	Alternatives à la contraception orale.....	79
III	Rôle d'information et de prévention du pharmacien d'officine .....	80
IV	Rôle d'information et de prévention de l'état français.....	82
IV.1	Quelques sites internet concernant la contraception.....	83
IV.2	Quelques sites internet concernant le tabac .....	84
<b>Conclusion</b>	.....	<b>85</b>
<b>Index des figures</b>	.....	<b>86</b>
<b>Index des tableaux</b>	.....	<b>87</b>
<b>Abréviations</b>	.....	<b>88</b>
<b>Bibliographie</b>	.....	<b>89</b>

## Introduction

De nos jours, la contraception orale dite « pilule » est la méthode contraceptive la plus utilisée. En effet, plus de la moitié des femmes en France (55,50%) ont recouru à cette méthode. Ce moyen de contraception est l'un des plus efficaces lorsque les règles d'utilisation sont parfaitement respectées. Néanmoins, il existe des effets indésirables et des contre-indications qui ne permettent pas à toutes les femmes de recourir à la contraception orale. Les effets indésirables de la pilule sont dominés par les risques cardiovasculaires dont la prévention consiste principalement à alerter vigoureusement les utilisatrices, en évitant à tout âge et particulièrement après 35 ans, l'exacerbation des risques par l'association pilule-tabac.

Le pourcentage de femmes fumeuses n'a cessé d'augmenter de façon alarmante durant ces dix dernières années et de plus en plus de femmes sont exposées aux risques de l'association pilule-tabac sans en connaître la réelle dangerosité. En effet, les méfaits de la cigarette sont connus mais les femmes fumeuses, utilisatrices de contraception orale, ne sont généralement pas ou peu informées des risques cardiovasculaires liés à l'association pilule-tabac.

Quel peut être le rôle du pharmacien d'officine face à ce manque d'information et donc à une exposition à une situation à risque? C'est dans ce contexte que je me suis intéressée aux risques cardiovasculaires de l'association pilule-tabac et aux différents moyens permettant de les diminuer voire de les prévenir. Une connaissance approfondie sur ce sujet me permettra d'informer et de répondre aux mieux à l'officine aux questions des femmes fumeuses sous contraception orale.

Dans un premier temps, j'aborderai la contraception et le tabagisme de manière individuelle en définissant la composition et les risques cardiovasculaires de chacun d'eux. Puis, j'exposerai les conséquences de l'association pilule-tabac et les différentes stratégies de prévention visant à réduire les risques engendrés.

**Première partie :**  
**LA CONTRACEPTION**

# I Rappels anatomophysiologiques

## I.1 Anatomie de l'appareil génital féminin

[1] [2]

L'appareil génital féminin est l'ensemble des organes chargés de la reproduction chez la femme (Figure 1). Il se situe dans le petit bassin, entre la vessie en avant et le rectum en arrière. Les organes génitaux internes sont localisés dans le pelvis alors que les organes génitaux externes, également appelés la vulve, sont dans le périnée.

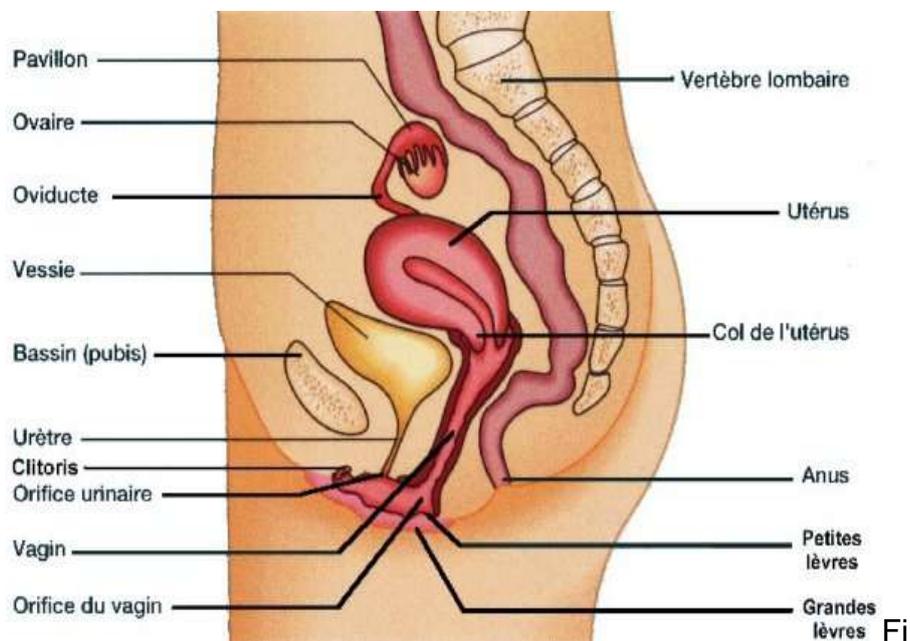


Figure 1 : Anatomie générale de l'appareil génital féminin (vue de profil) [3]

La vulve comprend :

- les grandes lèvres
- les petites lèvres
- le mont de Vénus
- le clitoris
- l'orifice du vagin

Les organes génitaux internes se composent (Figure 2) :

- de deux ovaires
- de deux trompes utérines
- de l'utérus
- du vagin

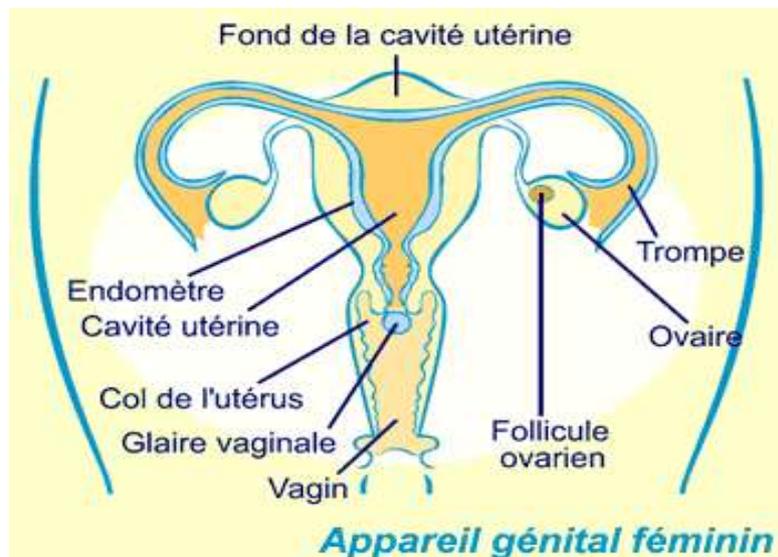


Figure 2 : Anatomie générale de l'appareil génital féminin (vue de face) [2]

### I.1.1 Les ovaires

Les ovaires sont des glandes sexuelles qui ont pour fonction de produire les ovocytes et de sécréter les hormones sexuelles féminines (œstrogènes et progestérone). Ces hormones interviennent dans le développement des caractères sexuels secondaires, dans le déroulement du cycle menstruel, dans la nidation de l'œuf et le développement du placenta.

Ils sont de forme ovoïde et aplatie, mesurent environ 4 cm de long sur 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur. Ils doublent de volume lors de l'ovulation.

Lisses pendant la puberté, ils deviennent bosselés durant la période d'activité génitale. Cet aspect en bosse est dû aux follicules et aux cicatrices laissées lors de la rupture folliculaire libérant l'ovocyte.

### I.1.2 Les trompes utérines ou trompes de Fallope

Les trompes de Fallope sont deux conduits musculo-membraneux qui prolongent la corne utérine. Elles servent à l'acheminement de l'ovule vers l'utérus grâce aux mouvements ciliaires et aux contractions musculaires. Elles permettent également la migration et la survie des spermatozoïdes depuis la cavité utérine. Les trompes sont ainsi le lieu de la fécondation, l'embryon formé sera ensuite propulsé par les cils dans l'utérus.

Elles mesurent de 10 à 14 cm de longueur et ont un diamètre de 3 à 8 mm. Elles sont divisées en quatre segments :

- le segment interstitiel, situé dans l'épaisseur de la paroi utérine.
- l'isthme, partie moyenne.
- l'ampoule, partie dilatée perpendiculaire à l'isthme.
- le pavillon, « entonnoir » situé au-dessous de l'ovaire et pourvu de franges sur son pourtour.

### I.1.3 L'utérus

L'utérus est l'organe de la gestation. Il est destiné à contenir l'œuf fécondé et à assurer son évolution jusqu'à son terme. L'utérus possède une paroi musculaire, appelée myomètre et sa cavité est tapissée d'une muqueuse appelée endomètre. L'endomètre est l'endroit où s'implante l'œuf, en l'absence de fécondation cet endomètre va subir une desquamation qui se traduit par les menstruations.

L'utérus est creux et lisse, il mesure 6,5 cm de longueur, 4 cm de large et 2 cm d'épaisseur. Il est composé de trois parties :

- le corps, partie la plus volumineuse de l'utérus où s'implante l'œuf.
- l'isthme, zone rétrécie située à la partie inférieure du corps utérin.
- le col, s'ouvre vers le vagin.

#### I.1.4 Le vagin

Le vagin est un conduit musculo-membraneux aplati qui s'étend du col utérin à la vulve. C'est l'organe de la copulation et une zone fortement érogène.

Il mesure en moyenne 8 cm de longueur et est positionné de façon oblique formant un angle d'environ 70° avec l'horizontal.

Son extrémité supérieure forme une cupule au niveau du col de l'utérus. Son extrémité inférieure s'ouvre dans le vestibule et forme l'orifice inférieur du vagin. Cet orifice est rétréci chez la femme vierge par un repli de la muqueuse vaginale appelé « hymen ».

#### I.1.5 La vulve

La vulve est l'ensemble des organes génitaux externes de la femme. Cette zone érectile participe à la copulation.

Les grandes lèvres, qui délimitent latéralement la vulve, mesurent 8 cm de longueur et l'orifice vulvaire mesure lui 2 cm de diamètre.

La vulve comprend différentes parties (Figure 3) :

- le mont du pubis ou mont de Vénus
- les grandes lèvres
- les petites lèvres
- le vestibule
- le clitoris
- les glandes vestibulaires majeures = glandes de Bartholin

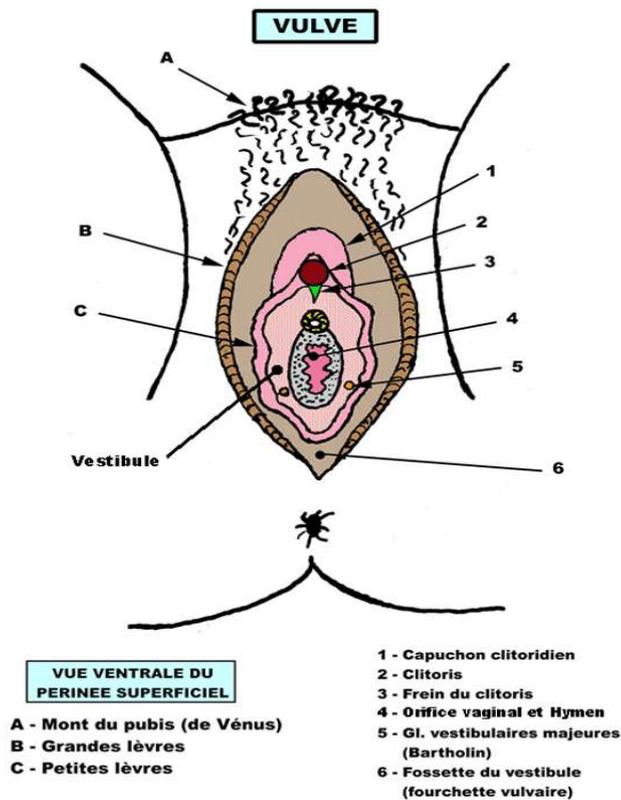


Figure 3 : Schéma de la vulve [4]

## I.2 Physiologie du cycle menstruel

[5] [6] [7]

Le cycle menstruel est un phénomène complexe qui apparaît à la puberté et disparaît lors de la ménopause. Ce cycle assure la reproduction en ne laissant mûrir dans l'ovaire qu'un seul ovocyte apte à être fécondé et en préparant les organes sexuels à la nidation éventuelle. Si la fécondation n'a pas lieu, on observe un saignement, appelé menstruation ou règles.

Le cycle menstruel intervient à plusieurs niveaux étroitement liés (Figure 4) :

- hormonal, par la sécrétion cyclique de gonadolibérine (GnRH, Gonadotrophic Releasing Hormone), folliculotropine (FSH, Follicle Stimulating Hormone), lutéotropine (LH, Luteinizing Hormone), œstrogènes, progestérone et inhibine.
- folliculaire, par maturation du follicule et de l'ovocyte puis sa transformation en corps jaune.
- de la muqueuse utérine qui subit différentes transformations notamment au niveau vasculaire.

Le cycle menstruel dure en moyenne 28 jours mais selon les femmes celui-ci peut varier de 21 à 35 jours. Il se divise en trois phases :

- **la phase folliculaire** (du 1<sup>er</sup> au 14<sup>ème</sup> jour) : elle signe le premier jour des règles et se déclenche suite à l'élévation du taux plasmatique de FSH, phénomène observé dès la fin du cycle précédent. Cette élévation va provoquer la prolifération des cellules de la granulosa d'une vingtaine de follicules et stimuler l'activité aromatasase de ces cellules. Cette enzyme transforme les androgènes, testostérone et androstènedione, sécrétés par la thèque, en œstrogènes. Les œstrogènes vont induire la densification des récepteurs à la FSH, il en résulte que le follicule le plus riche en œstrogènes va atteindre la plus forte sensibilité à la FSH et ainsi par un mécanisme peu connu sera sélectionné en tant que follicule dominant (vers le 5<sup>ème</sup> jour).

La sécrétion de LH est relativement faible mais est responsable de la production de la testostérone et de l'androstènedione par les cellules de la thèque. Ces androgènes peuvent être à l'origine de la synthèse d'œstrogènes mais infiniment moins que les cellules de la granulosa.

Au 7<sup>ème</sup> jour, on observe une forte augmentation de la production d'œstrogènes dans les follicules qui s'accompagne d'une baisse de la sécrétion hypophysaire de la FSH. Ceci s'explique par un « rétrocontrôle » négatif des œstrogènes qui est renforcé par l'intervention de l'inhibine, une molécule sécrétée par les cellules de la granulosa. Au cours de cette période, on peut également observer une montée faible et lente du taux de LH.

Parallèlement à ces événements, s'opère la croissance de la muqueuse utérine qui se trouve ainsi préparée à recevoir l'ovocyte fécondé, et le col de l'utérus est petit et fermé par un bouchon de mucus hautement visqueux.

- **l'ovulation** (14<sup>ème</sup> jour) : Cette phase est marquée par un pic de LH. Ce pic sera précédé, d'environ 24 heures, d'une élévation du taux de progestérone et d'un pic d'œstrogènes. Le pic d'œstrogènes va ainsi agir comme « rétrocontrôle » positif sur la production de LH, de sorte que le taux de LH augmente rapidement et atteint son maximum à J14. 10 heures plus tard, le follicule se rompt et libère l'ovocyte, ceci représente l'ovulation proprement dite.

Pendant cette phase apparaît un pic beaucoup moins élevé de FSH qui semble peu indispensable à l'ovulation mais qui favoriserait l'apparition de récepteurs à la LH dans le corps jaune.

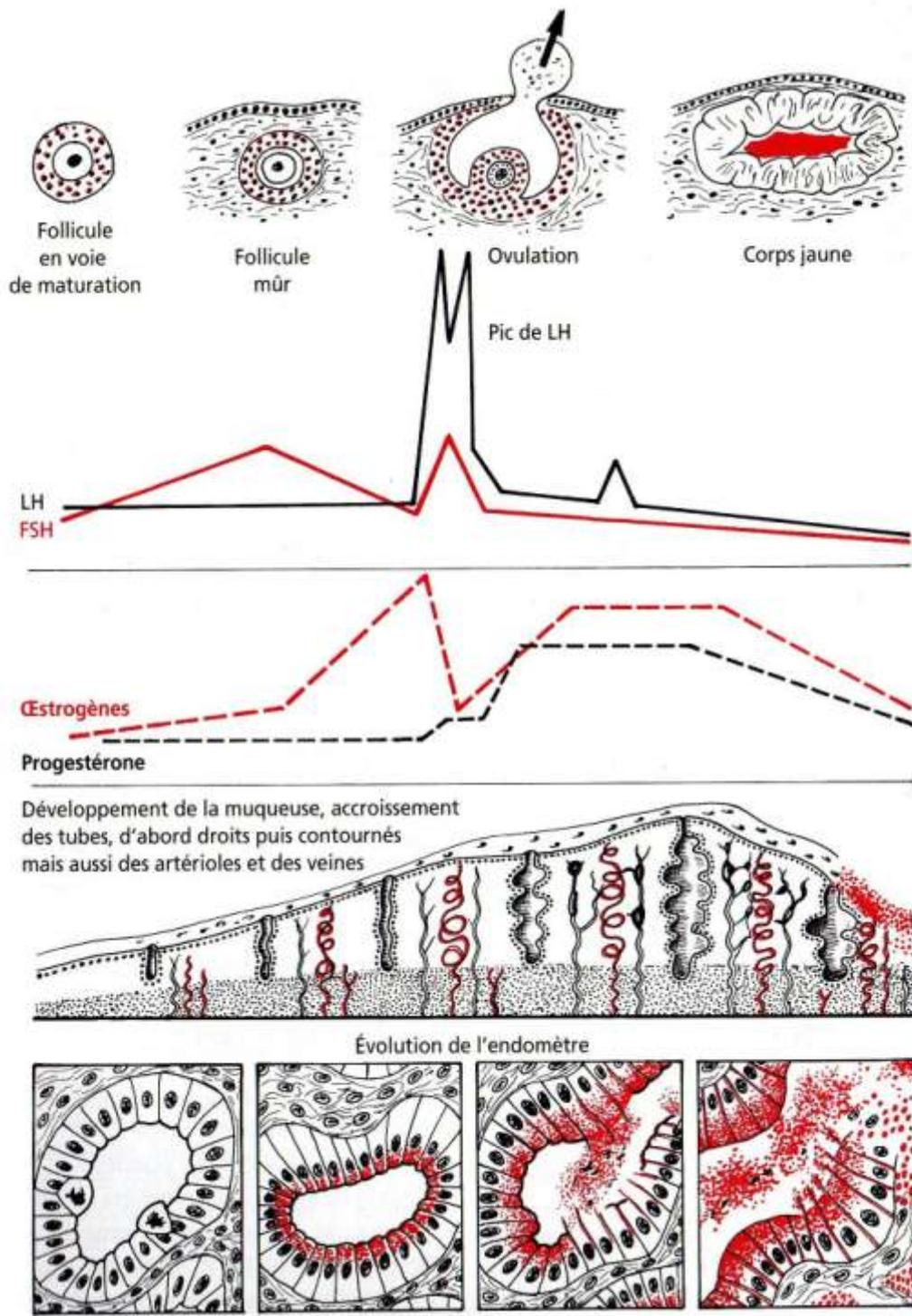
Au moment de l'ovulation, le mucus cervical est moins visqueux et le col de l'utérus est légèrement ouvert, ce qui facilite la migration des spermatozoïdes.

- **la phase lutéale** (du 14<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jour) : cette phase est caractérisée par la transformation du follicule en corps jaune sous l'influence de la LH, de la FSH et des œstrogènes. Ce corps jaune sécrète principalement de la progestérone, l'hormone gestative. Les œstrogènes et androgènes vont indirectement inhiber la sécrétion de FSH et LH par inhibition de la GnRH au niveau de l'hypothalamus. Cependant une sécrétion de LH va persister et permettre le maintien du corps jaune.

Vers le 26<sup>ème</sup> jour, la chute rapide des taux plasmatiques d'œstrogènes et de progestérones (par rétrocontrôle négatif) va provoquer une constriction des artères de l'endomètre et donc une ischémie physiologique. Il s'ensuit une desquamation de l'endomètre à l'origine du saignement menstruel. Ce saignement est un écoulement contenant des globules rouges, du liquide d'œdème et des fragments d'endomètre. Il dure 3 à 6 jours et son abondance va de 50 à 100 grammes.

Les mécanismes de lutéolyse sont mal connus, la dégénérescence du corps jaune serait due à l'action synergique de la prostaglandine PGF2 sécrétée par le corps jaune lui-même et des œstrogènes.

A la fin du cycle, la sécrétion de FSH est à nouveau stimulée et les concentrations plasmatiques augmentent rapidement.



### **I.3 Physiologie du follicule ovarien**

[7] [9]

Au niveau de l'ovaire, on distingue une région corticale externe, le cortex ovarien, et une région médullaire interne, la médulla ovarienne. Le cortex contient de nombreux follicules primordiaux et primaires alors que la médulla est une zone vasculaire comprenant des cellules conjonctives, des cellules musculaires lisses, des fibres élastiques, des fibres de réticuline et des vaisseaux. Le follicule va subir d'importantes transformations au cours du cycle adoptant une morphologie caractéristique (Figure 5).

#### **I.3.1 Follicule primordial**

Il est formé par un ovocyte entouré d'une couche unique de cellules épithéliales aplaties appelée épithélium folliculaire. Chaque ovaire en contient environ 1 million à la naissance, dont un très petit nombre se développe et ira à maturité.

#### **I.3.2 Follicule primaire**

Il est formé par l'ovocyte qui a augmenté de volume, entouré d'une couche folliculeuses cubiques. Autour des cellules folliculaires apparaît la membrane de Slavjanski et autour de l'ovocyte la membrane pellucide.

#### **I.3.3 Follicule secondaire**

Le follicule grossit progressivement à cause de la prolifération de l'épithélium folliculaire dans lequel les cellules se disposent en plusieurs couches. Cet épithélium est appelé la granulosa. Parallèlement, la membrane pellucide s'épaissit et forme un halo translucide.

#### **I.3.4 Follicule tertiaire ou à antrum**

Les cellules folliculaires qui continuent à se multiplier sécrètent un liquide qui conflue en un espace formant ainsi l'antrum. Le follicule s'entoure de deux couches cellulaires formées à partir du stroma ovarien, la thèque externe et la thèque interne. Ces théques sont déjà présentes au stade de folliculaire secondaire mais sont très

peu visibles.

### I.3.5 Follicule préovulatoire ou follicule de De Graaf

Un seul follicule à antrum va se développer et devient le follicule de De Graaf ou follicule dominant. Les autres s'atrophient. Les cellules périovocytaires situées immédiatement autour de l'ovocyte (corona radiata) s'étirent et la plupart des contacts qu'elles avaient avec le cytoplasme ovocytaire sont rompus. Les cellules périovocytaires les plus éloignées sont dissociées par une substance intercellulaire sécrétée sous l'influence de la FSH. L'ovocyte va subir une maturation nucléaire et cytoplasmique et sous l'influence du pic de LH vers le 14<sup>ème</sup> jour il va être libéré dans l'antrum entouré de sa corona radiata.

A l'ovulation, l'ovocyte est libéré par rupture de la paroi folliculaire. Cet ovocyte est prêt à être fécondé et est capté par le pavillon de la trompe utérine.

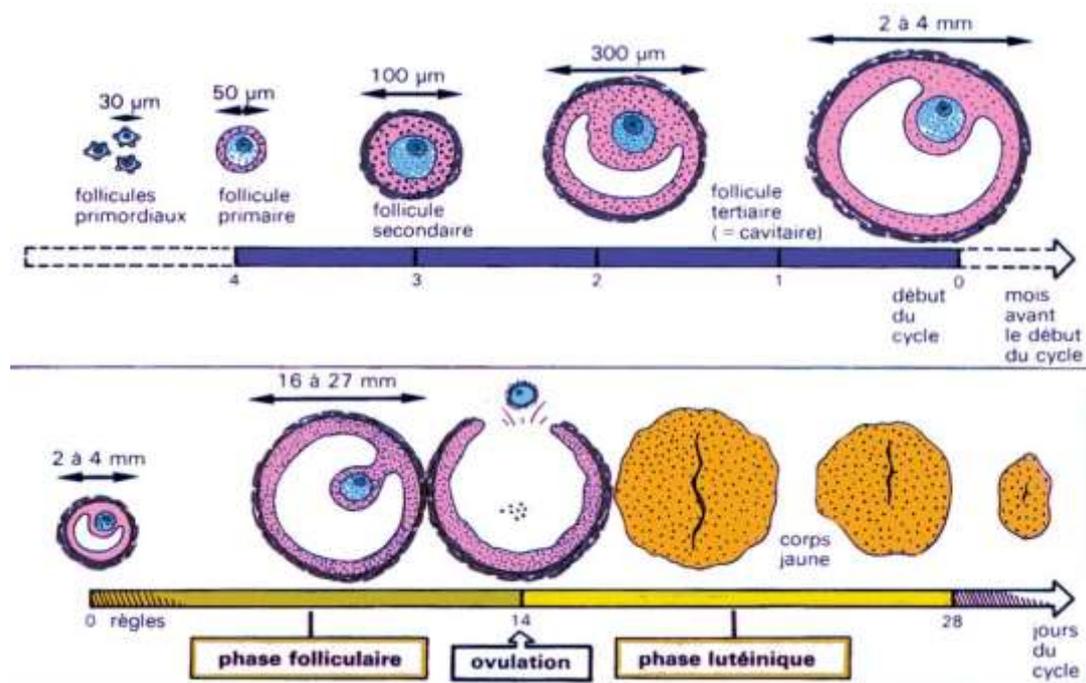


Figure 5 : Physiologie du follicule ovarien [10]

### I.3.6 Corps jaune

Après l'expulsion de l'ovocyte, le follicule subit des changements complexes qui le transforment en glande endocrine ou corps jaune. La granulosa se plisse, ses cellules s'hypertrophient, se chargent en lipides et se transforment en cellules lutéales granulósiques. Simultanément, les cellules de la thèque, en surface du corps jaune, se multiplient et augmentent de taille. Elles se chargent également en gouttelettes lipidiques et se transforment en cellules lutéales thécales. En l'absence de grossesse, le corps jaune régresse rapidement. La lutéolyse est marquée par la dégénérescence graisseuses des cellules granulósiques et thécales et dure environ 14 jours. Le corps jaune devient une structure blanche et brillante, le corpus albicans, qui n'est que très lentement détruit.

## I.4 Physiologie de la muqueuse utérine

[7] [9]

La paroi utérine est composée de trois couches :

- la couche séreuse, le périmètre.
- la couche musculaire, le myomètre.
- la couche muqueuse, l'endomètre.

Seul l'endomètre est concerné lors du cycle menstruel. Il est constitué d'un épithélium cylindrique unistratifié qui s'invagine à l'intérieur de tubes glandulaires. Ces tubes son situés dans un stroma conjonctif appelé chorion, formé de cellules conjonctives réparties dans une substance fondamentale finement fibrillaire. On peut reconnaître deux couches dans la muqueuse utérine :

- la couche basale, la plus profonde, qui ne participe pas aux modifications cycliques et ne s'élimine pas.
- la couche superficielle fonctionnelle, qui s'édifie à partir de la couche basale. Son développement est lié à la croissance des tubes glandulaires et reflète les différentes phases du cycle.

Les trois phases de l'évolution de l'endomètre sont la phase proliférative, la phase sécrétoire et la phase de desquamation.

#### I.4.1 La phase proliférative

La phase proliférative correspond aux deux premières semaines du cycle. Les tubes glandulaires, d'abord clairsemés, deviennent de plus en plus nombreux. Ils prolifèrent mais restent rectilignes. Les cellules sont hautes et cylindriques. Le noyau est basal avec des mitoses d'abord nombreuses puis plus rares. Le protoplasme est bien coloré et ne contient pas de glycogène. Le stroma contient de petites cellules, il est dense mais va se relâcher. A la fin de cette phase (à l'ovulation), la muqueuse subit une transformation brutale caractérisée par la formation de glycogène qui s'accumule au pôle basal des cellules, refoulant le noyau au pôle apical.

#### I.4.2 La phase sécrétoire

Cette phase correspond aux deux dernières semaines du cycle. Les tubes glandulaires s'élargissent et deviennent de plus en plus tortueux, au point que leur épithélium est soulevé par de véritables saillies conjonctives ou « épines conjonctives ». Les cellules présentent un phénotype sécrétoire. Les noyaux rejoignent progressivement le pôle basal. Le pôle apical est clair, rempli de glycogène, et, à sa surface, apparaît une sécrétion glycoprotéique qui se déverse dans la lumière du tube. Les cellules superficielles du stroma gonflent, deviennent polyédriques et renferment de gros noyaux. Pendant ce temps, les vaisseaux se sont modifiés également. Les artérioles terminales cheminent verticalement dans l'endomètre. Leur croissance étant plus rapide que celle des tubes, cela entraîne un enroulement en spirales.

#### I.4.3 La phase de desquamation

Cette phase correspond à la menstruation. L'ensemble de la couche superficielle est éliminée, il ne persiste que la couche basale. L'épithélium de la cavité utérine n'existe plus, on est en présence d'une plaie ouverte. C'est à partir de la couche basale que se régénèrera la couche fonctionnelle lors de la prochaine phase de prolifération. En effet, la couche basale, riche en tissu conjonctif, renferme les extrémités ramifiées et sinueuses des tubes glandulaires. C'est à partir de ses résidus de tubes glandulaires qu'aura lieu la ré-épithélisation de la muqueuse par des cellules épithéliales et conjonctives. Cette régénération se fera immédiatement

après la menstruation, au 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> jour du cycle.

## II La contraception orale

### II.1 Épidémiologie de la contraception en France

[11]

Un très grand nombre de femmes en France utilise un moyen de contraception. En effet, d'après le Baromètre santé 2010 de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation à la Santé), 90,2% des femmes sexuellement actives au cours des 12 derniers mois, non stériles, ayant un partenaire homme, non enceintes et ne cherchant pas à avoir un enfant utilisent une méthode de contraception de façon continue. 2,1% en utilisent une de manière irrégulière et 7,7% n'utilisent aucun moyen de contraception.

La contraception orale est le contraceptif le plus utilisé. Parmi les femmes qui ont recours à un moyen de contraception en 2010, 55,50% utilisent la pilule (Tableau 1). Elles sont 70,8% chez les moins de 35 ans. Plus précisément, la pilule est utilisée chez 78,9 % des femmes de 15 à 19 ans et chez 83,4 % des 20-24 ans. Son utilisation diminue ensuite au profit du dispositif intra-utérin (DIU), mais elle reste majoritaire jusqu'à 45 ans. Ainsi, 43,4% des femmes âgées de 35 à 44 ans utilisent la pilule (Tableau 2).

Implant, patch, anneau et injection de progestatifs sont minoritairement utilisés (4,7% des femmes). Ce sont les femmes âgées de 25 à 34 ans qui y ont le plus souvent recours (6,2%).

Pilule	DIU (ou stérilet)	Préservatif	Implant, patch, anneau, injection	Contraception définitive (stérilisation)	Méthodes naturelles	Méthodes locales
55,50%	26,00%	10,30%	4,70%	2,20%	1,20%	0,10%

Tableau 1 : Principaux moyens de contraception utilisés chez les femmes en 2010

Femmes non enceintes déclarant utiliser systématiquement ou non, un moyen pour éviter une grossesse, sexuellement actives dans les douze derniers mois, ayant un partenaire homme au moment de l'enquête.

	Pilule	DIU (ou stérilet)	Préservatif	Implant, patch, anneau, injection	Contraception définitive (stérilisation)	Méthodes naturelles	Méthodes locales
15 à 19 ans	78,9	0	18,3	2,8	0	0	0
20 à 24 ans	83,4	3,7	7,2	5,4	0	0,3	0
25 à 34 ans	63,4	20,3	8,7	6,2	0,5	0,8	0,1
35 à 44 ans	43,4	36	11,6	3,9	3,5	1,4	0,2
45 à 49 ans	35,5	43,2	9,7	3,4	5,2	2,6	0,4

Tableau 2 : Méthodes contraceptives utilisées en fonction de l'âge en 2010 (exprimées en %) Femmes non enceintes déclarant utiliser systématiquement ou non, un moyen pour éviter une grossesse, sexuellement actives dans les douze derniers mois, ayant un partenaire homme au moment de l'enquête.

## II.2 Mécanisme et composition

[6]

### II.2.1 Mécanisme

La contraception orale repose sur l'utilisation de principes actifs de nature hormonale. Elle est basée sur l'administration d'un œstrogène associé à un progestatif (œstroprogestatif) ou d'un progestatif seul. Ces hormones de synthèse ont des actions proches de celles des œstrogènes et de la progestérone naturels sécrétés par les ovaires.

L'efficacité des pilules œstroprogestatives résulte de trois actions complémentaires :

- un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire qui inhibe les sécrétions de FSH et LH et ainsi empêche la croissance folliculaire et l'ovulation.
- une modification du mucus cervical, ce qui rend impossible le passage des spermatozoïdes à travers le col utérin.
- une modification de l'endomètre le rendant impropre à la nidation.

Pour les pilules progestatives, le mécanisme est le même mais elles ne bloquent pas forcément l'ovulation, notamment dans le cas des pilules microdosées.

## II.2.2 Composition

### II.2.2.a *Les œstrogènes de synthèse*

L'œstrogène utilisé actuellement en contraception est l'éthinylestradiol (EE). Il est dérivé du 17bêta-estradiol par adjonction d'un radical éthinyl. Ce 17bêta-estradiol, per os, a une très faible biodisponibilité qui ne permet pas d'obtenir des taux plasmatiques suffisants pour exercer une action antigonadotrope constante. Les avantages de l'éthinylestradiol par rapport au 17bêta-estradiol sont donc une meilleure biodisponibilité et une puissance biologique (suppression de la sécrétion de la FSH durant la phase folliculaire entraînant l'absence de maturation folliculaire) près de cent fois supérieure. En revanche, cette puissance biologique et la forte affinité de l'éthinylestradiol pour le foie sont responsables d'effets secondaires métaboliques et vasculaires plus importants. Un des principaux objectifs de la recherche pharmaceutique a donc été de réduire progressivement le dosage de l'EE sans pour autant réduire l'efficacité contraceptive et ce, grâce à l'introduction des progestatifs plus fortement antigonadotropes et/ou une modulation du dosage de l'EE au cours du cycle. Le principal rôle de l'EE dans les pilules utilisées actuellement est surtout de réguler les saignements et de permettre un contrôle de cycle suffisant.

### II.2.2.b *Les progestatifs de synthèse*

Les progestatifs utilisés dans la contraception sont des dérivés de la testostérone et en particulier de la 19-nortestostérone. Les modifications apportées à ces composés leur confèrent un pouvoir progestatif puissant et une réduction de leur affinité pour le récepteur aux androgènes. Ces 19-norstéroïdes sont divisés en trois groupes :

- les progestatifs de 1<sup>ère</sup> génération : ils font partis de la famille des estranes dont le chef de file est le noréthistérone. L'autre progestatif très utilisé de cette famille est le lynestrol.
- les progestatifs de 2<sup>ème</sup> génération : ces composés renforcent l'action progestative mais retrouvent une certaine androgénécité. Ils appartiennent à la famille des gonanes et la molécule mère est le norgestrel. Le

norgestrel possède un isomère lévogyre actif appelé le lévonorgestrel.

- les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération : ils dérivent du lévonorgestrel et sont dénommés désogestrel, gestodène et norgestimate. Ils ont une faible activité androgénique ce qui atténue les effets indésirables. Leur fort pouvoir progestatif permet de réduire les doses dans la composition des pilules œstroprogestatifs.

## **II.3 Les différentes pilules contraceptives**

[12] [13]

### **II.3.1 Les pilules œstroprogestatives**

Les pilules œstroprogestatives sont composées d'un œstrogène et d'un progestatif. Elles sont à prendre sur 21 ou 24 jours avec un arrêt ou la prise de comprimés inactifs pendant respectivement 7 ou 4 jours.

Ces pilules diffèrent par leur dosage en éthinylestradiol, par la nature du progestatif et par la présence ou non de variation de dosages en œstrogène et progestatif (Tableau 4).

Selon le dosage en éthinylestradiol, on aura :

- les pilules normodosées, dosées à 50 µg d'éthinylestradiol.
- les pilules minidosées, dosées à 15, 20, 30, 35 ou 40 µg d'éthinylestradiol.

Selon la nature du progestatif, les pilules seront dites de :

- 1<sup>ère</sup> génération : pilules contenant du noréthistérone.
- 2<sup>ème</sup> génération : pilules contenant du lévonorgestrel ou norgestrel.
- 3<sup>ème</sup> génération : pilules contenant du norgestimate, drospirénone, gestodène ou désogestrel.

Les pilules peuvent être monophasiques, biphasiques ou triphasiques selon les variations des dosages en œstrogène et progestatif au cours de la plaquette :

- les pilules monophasiques : le dosage en œstrogène et progestatif est constant tout au long de la plaquette.
- les pilules biphasiques : à partir du 11<sup>ème</sup> ou 14<sup>ème</sup> jour, le progestatif ou les deux voient leur dosage augmenter.
- les pilules triphasiques : le progestatif augmente en trois paliers au cours de la plaquette alors que l'œstrogène reste stable ou augmente transitoirement lors du deuxième palier du progestatif.

	NOM COMMERCIAL	OESTROGENE	PROGESTATIF	GENERIQUES	REMARQUES
1ère G E N E R A T I O N	Orthonovum®	Ethinylestradiol 35µg	Noréthistérone 1mg		
	Triella®	Ethinylestradiol 35µg (cp blanc) 35µg (cp orange pâle) 35µg (cp orange)	Noréthistérone 0,5mg (cp blanc) 0,75mg (cp orange pâle) 1mg (cp orange)		
2ème G E N E R A T I O N	Leeloo Gé®	Ethinylestradiol 20µg	Lévonorgestrel 100µg		Princeps non commercialisé en France.
	Minidril®	Ethinylestradiol 30µg	Lévonorgestrel 150µg	Ludéal Gé®	
	Adepal®	Ethinylestradiol 30µg (cp blanc) 40µg (cp rouge)	Lévonorgestrel 150µg (cp blanc) 200µg (cp rouge)	Pacilia®	
	Trinordiol®	Ethinylestradiol 30µg (cp rouge) 40µg (cp blanc) 30µg (cp jaune)	Lévonorgestrel 50µg (cp rouge) 75µg (cp blanc) 125µg (cp jaune)	Amarance Gé® Daily Gé® Evanecia Gé®	
3ème G E N E R A T I O N	Cilest®	Ethinylestradiol 35µg	Norgestimate 250µg		
	Convuline®	Ethinylestradiol 30µg	Drospirénone 3mg		
	Effiprev®	Ethinylestradiol 35µg	Norgestimate 250µg		
	Harmonet®	Ethinylestradiol 20µg	Gestodène 75µg	Carlin 20® Efezial 20® Felixita 20® Gestodène/Ethinylestradiol, 75/20	
	Jasmine®	Ethinylestradiol 30µg	Drospirénone 3mg		Cette pilule diffère des autres de 3ème génération par le Drospirénone, dérivé du spironolactone, non éthynylé.
	Jasminelle®  Méliane®	Ethinylestradiol 20µg  Ethinylestradiol 20µg	Drospirénone 3mg  Gestodène 75µg	   Carlin 20® Efezial 20® Felixita 20® Gestodène/Ethinylestradiol, 75/20	Voir Jasmine

M I N I D O S E E S	3 <sup>ème</sup> G E N E R A T I O N	Mélodia®	Ethinylestradiol 15µg (cp jaune pâle) 00µg (cp blanc)	Gestodène 60µg (cp jaune pâle) 00µg (cp blanc)		Même composition que Minesse
		Mercilon®	Ethinylestradiol 20µg	Désogestrel 150µg	Cycléane 20® Désobel 20® Désogestrel/Ethinylestradiol, 150/20	
		Minesse®	Ethinylestradiol 15µg (cp jaune) 00µg (cp blanc)	Gestodène 60µg (cp jaune) 00µg (cp blanc)		Même composition que Mélodia
		Minulet®	Ethinylestradiol 30µg	Gestodène 75µg	Carlin 30® Efezial 30® Felixita 30® Gestodène/Ethinylestradiol, 75/30	Même composition que Moneva
		Moneva®	Ethinylestradiol 30µg	Gestodène 75µg	Carlin 30® Efezial 30® Felixita 30® Gestodène/Ethinylestradiol, 75/30	Même composition que Minulet
		Varnoline®	Ethinylestradiol 30µg	Désogestrel 150µg	Cycléane 30® Désobel 30® Désogestrel/Ethinylestradiol, 150/30	
		Yaz®	Ethinylestradiol 20µg (cp rose pâle) 00µg (cp blanc)	Drospirénone 3mg (rose pâle) 00mg (cp blanc)		Voir Jasmine
		Phaeva®	Ethinylestradiol 30µg (cp beige) 40µg (cp brun) 30µg (cp blanc)	Gestodène 50µg (cp beige) 70µg (cp brun) 100µg (cp blanc)	Perléane Gé®	Même composition que Tri minulet
		Triafemi®	Ethinylestradiol 35µg (cp blanc) 35µg (cp bleu ciel) 35µg (cp bleu foncé)	Norgestimate 180µg (cp blanc) 215µg (cp bleu ciel) 250µg (cp bleu foncé)		
		Tricilest®	Ethinylestradiol 35µg (cp blanc) 35µg (cp bleu ciel) 35µg (cp bleu foncé)	Norgestimate 180µg (cp blanc) 215µg (cp bleu ciel) 250µg (cp bleu foncé)		
Triminulet®	Ethinylestradiol 30µg (cp beige) 40µg (cp brun) 30µg (cp blanc)	Gestodène 50µg (cp beige) 70µg (cp brun) 100µg (cp blanc)	Perléane Gé®	Même composition que Phaeva		
N O R M O D O S E E	2 <sup>ème</sup> G E N E R A T I O N	Stédiril®	Ethinylestradiol 50µg	Norgestrel 50µg		

Tableau 3 : Classification des contraceptifs oraux (Nom commercial et dénomination commune internationale (DCI))

 Pilules monophasiques

 Pilules triphasiques

### II.3.2 Les pilules progestatives

Les pilules progestatives sont constituées uniquement d'un progestatif à faible dose. Elles sont à prendre en continu (plaquette de 28 comprimés).

NOM COMMERCIAL	GENERATION	PROGESTATIF
Cerazette®	3ème génération	Désogestrel 75µg
Microval®	2ème génération	Lévonorgestrel 30µg

Tableau 4 : Contraceptifs progestatifs (Nom commercial et dénomination commune internationale (DCI))

### II.3.3 Les cas particuliers

Ces pilules se différencient des pilules « classiques » par la nature du progestatif (Tableau 5). En effet, Belara®, Diane 35® et Zoely® ont un progestatif dérivé de la progestérone. Qlaira® possède, quant à elle, un progestatif dérivé de la testostérone mais contrairement aux pilules « classiques », le groupement éthynyl a été substitué par un groupement cyanométhyl. Ces modifications confèrent à ces quatre pilules un effet androgénique des plus faibles et ainsi une réduction des effets indésirables.

De plus, Zoely® et Qlaira® possèdent dans leur composition un œstrogène dit « naturel ». Cet œstrogène est bio-identique à l'œstradiol naturellement produit par l'organisme (l'œstrogène utilisé dans les pilules « classiques » ne fait que se rapprocher de l'œstradiol sécrété par l'organisme). Cette innovation aurait pour effet une meilleure tolérance avec notamment une réduction des effets sur le foie, des complications thromboemboliques et des accidents vasculaires. Cela reste cependant à vérifier par des études relatives à la prise de cet œstradiol « naturel » au long cours.

Enfin, Qlaira est la première pilule à être quadriphasique. Cela a pour but de se rapprocher au mieux du cycle menstruel naturel.

NOM COMMERCIAL	OESTROGENE	PROGESTATIF	GENERIQUES	PARTICULARITES
Belara®	Ethinylestradiol 30µg	Chlormadinone 2mg		Son progestatif, la chlormadinone, est dérivé de la progestérone et non de la testostérone.
Diane 35®	Ethinylestradiol 35µg	Cyprotérone 2mg	Minerva ® Lumalia® Evepar® Cyprotérone/EE, 2/0,035	Son progestatif, la cyprotérone, est dérivé de la progestérone et non de la testostérone. Elle n'a pas d'AMM pour la contraception. Son indication initiale est l'acné chez la femme.
Zoely®	Hémihydrate d'œstradiol 1,5mg (cp blanc) 00 mg (cp jaune)	Nomégestrol acétate 2,5mg (cp blanc) 00 mg (cp jaune)		Cette pilule est à base d'œstrogène naturel, ce qui explique le dosage beaucoup plus élevé que pour les pilules classiques. Son progestatif est dérivé du 19-norprogestérone et non de la testostérone.
Qlaira®	Valérate d'œstradiol 3mg (cp jaune foncé) 2mg (cp rouge) 2mg (cp jaune foncé) 1mg (cp rouge foncé) 00mg (cp blanc)	Diénogest 00mg (cp jaune foncé) 2mg (cp rouge) 3mg (cp jaune pâle) 00mg (cp rouge foncé) 00mg (cp blanc)		Il est le seul contraceptif quadriphasique. L'œstrogène utilisé est , un œstrogène naturel, comme pour Zoely. Contrairement aux progestatifs de 3ème génération, dérivés éthynylés de la testostérone, le diénogest est un dérivé non éthynylé de la testostérone.

Tableau 5 : Contraceptifs particuliers (Nom commercial et dénomination commune internationale (DCI))

### III Effets indésirables cardiovasculaires

De nombreux mécanismes biologiques modifiés par les œstroprogestatifs peuvent expliquer les manifestations cliniques cardiovasculaires. Ces modifications biologiques vont favoriser la survenue de complications thrombotiques au niveau artériel ou veineux. Le risque relatif d'accidents thrombotiques sous œstroprogestatifs oraux est estimé entre 4 et 5.

#### III.1 Modifications biologiques engendrées par la contraception orale

[6] [14] [15]

##### III.1.1 Modification de l'hémostase

Il paraît difficile de connaître la part de responsabilité des seuls œstrogènes ou des seuls progestatifs car les études portent principalement sur l'association d'œstroprogestatifs mais de manière générale, les pilules contraceptives induisent

des modifications de la coagulation et de l'activité fibrinolytique. Tout ceci allant dans le sens d'une hypercoagulabilité.

En effet, sous traitement œstroprogestatif, on observe une modification d'un certain nombre de paramètres du système hémostatique :

- augmentation des facteurs de coagulation (facteurs VII et X, fibrinogène, plasminogène).
- hyperfibrinolyse.
- diminution d'inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, protéine C et S).

Ces effets sont dose-dépendants. Ainsi les pilules dosées à 20 ou 30 µg d'éthinylestradiol induisent moins de perturbations de l'hémostase que celle dosées à 50 µg. De plus, des études ont montré que, associés à une même dose d'éthinylestradiol, les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération entraînent des modifications de l'hémostase plus importantes que ceux de 2<sup>ème</sup> génération. La principale différence serait une élévation de l'activité coagulante du facteur VII plus importante pour les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération et, en particulier, pour le gestodène et le désogestrel.

Un autre effet également renforcé par l'utilisation des progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération est une réduction de la sensibilité à la protéine C. Cette résistance à la protéine C observée chez une femme saine sous œstroprogestatif serait similaire à celle observée chez les patientes porteuses de la mutation de Leiden. La mutation de Leiden est une mutation d'un acide aminé sur le facteur V qui entraîne une résistance à l'activité inhibitrice de la protéine C sur la coagulation. Elle touche environ 5% des femmes de race blanche et augmente considérablement le risque de thrombose veineuse. Ce risque, déjà élevé, est alors multiplié par 4 si ces femmes suivent un traitement œstroprogestatif.

### III.1.2 Modification des métabolismes lipidiques et glucidiques

Il est bien démontré que les œstroprogestatifs induisent des changements du métabolisme des lipides. Cependant, ces changements varient en fonction de la dose de stéroïdes et de la nature du progestatif. L'éthinylestradiol entraîne une augmentation des triglycérides et du LDL-cholestérol (low density lipoproteins) et une diminution du HDL-cholestérol (high density lipoproteins). A l'inverse, les progestatifs diminuent les triglycérides et le LDL-cholestérol et augmentent le HDL-cholestérol. Plus le progestatif sera androgénique, plus ces effets seront marqués.

Ainsi pour les œstroprogestatifs minidosés, les effets de l'éthinylestradiol et du progestatif se compensent et les modifications lipidiques sont moindres ou même absentes.

En revanche, pour les œstroprogestatifs plus fortement dosés en éthinylestradiol, le progestatif ne pourra pas atténuer les effets de l'œstrogène et les modifications lipidiques seront défavorables. Ces modifications pourraient expliquer, au moins partiellement, l'augmentation du risque d'artériopathie sous traitement œstroprogestatif.

Concernant le métabolisme glucidique, les œstroprogestatifs provoquent un syndrome d'insulino-résistance à l'origine d'une baisse du taux de l'HDL-cholestérol, une élévation des triglycérides et une élévation de la pression artérielle. La réduction de la dose d'œstrogènes et le développement de nouveaux progestatifs ont cependant fait disparaître les effets sur la tension artérielle et le HDL-cholestérol.

Les microprogestatifs purs n'induisent peu ou pas d'effets sur les métabolismes lipidique et glucidique.

### III.1.3 Modification de la tension artérielle

La pilule œstroprogestative augmente la tension artérielle mais cette augmentation reste relativement mineure. Le composé principalement mis en cause est l'éthinylestradiol, qui augmente la synthèse hépatique de l'angiotensinogène et stimule le système rénine-angiotensine-aldostérone (système qui provoque une vasoconstriction et une rétention hydrosodée amenant à une hypertension). Cependant le progestatif exerce un effet dose-dépendant surtout s'il est androgénique.

Même si ces variations de la tension artérielle sont faibles, il faudra les prendre en compte dans le risque global cardiovasculaire imputé aux pilules contraceptives.

## III.2 Risque thrombotique et effets cardiovasculaires

[6] [16] [17] [18] [19]

Le thrombus est une masse sanguine solide obstruant la lumière d'un vaisseau. Il se forme lors d'une simple lésion de la paroi vasculaire ou en particulier lors d'une rupture d'une plaque d'athérome préalablement formée. Il est le résultat de réactions d'hémostases inappropriées. En effet, lors de la thrombose, on observe un

déséquilibre entre les facteurs de protection contre le thrombus et le mécanisme d'activation des plaquettes et de la coagulation.

Une des principales complications est l'embolie. Elle survient lorsque le thrombus se détache de la paroi vasculaire, se fragmente et migre dans la circulation sanguine jusqu'à ce qu'il soit stoppé par un vaisseau de calibre réduit.

Ce processus de thrombose est responsable des maladies cardiovasculaires les plus fréquentes et les plus graves. C'est ainsi qu'en favorisant la coagulation et donc la thrombose, les œstroprogestatifs vont provoquer des effets indésirables cardiovasculaires potentiellement graves. De plus, les œstroprogestatifs contribuent à la formation de plaques d'athérome en élevant le taux de glycérides et de LDL-cholestérol et diminuent le calibre des vaisseaux en augmentant la pression artérielle.

De nombreux facteurs peuvent également amener à la thrombose ainsi qu'à la formation de plaques d'athérome :

- hypercholestérolémie
- obésité
- tabac
- hypertension artérielle
- âge
- diabète

Le thrombus peut atteindre tous les vaisseaux et selon sa localisation, les pathologies en découlant seront différentes. On distingue les accidents thrombotiques artériels (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral) des accidents thrombotiques veineux (thromboses veineuses cérébrales et thromboses périphériques profondes compliquées ou non d'une embolie pulmonaire).

### III.2.1 Infarctus du myocarde (IDM)

L'IDM est dû à l'occlusion par un thrombus d'une branche artérielle coronaire. Cela va induire la nécrose d'une partie du muscle cardiaque qui n'est alors plus alimenté en oxygène. Des lésions plus ou moins durables ou irréversibles seront observées.

Le risque relatif d'IDM sous contraception orale a été défini à 5. Néanmoins, ce risque a été peu étudié chez les femmes n'ayant aucun autre facteur de risque. C'est

ainsi que ce risque est très variable selon les femmes. En effet, il peut atteindre 10 chez les femmes ayant un antécédent d'hypertension artérielle ou 20 chez les femmes fumant plus de 10 cigarettes par jour.

### III.2.2 Accident vasculaire cérébral

L'AVC se produit de la même manière que l'IDM mais au niveau du cerveau. En effet, une partie du cerveau ne sera plus oxygéné car il y aura obstruction d'une artère permettant l'afflux sanguin au cerveau. Cela peut entraîner des séquelles à plus ou moins long terme.

Le risque relatif d'AVC attribué à la contraception orale est de 2,75. Ce risque est d'autant plus élevé que la dose en éthinyloestradiol est forte.

### III.2.3 Thrombose veineuse profondes périphériques (compliquées ou non d'embolie pulmonaire)

[20]

La thrombose veineuse profonde correspond à la présence d'un thrombus dans une veine qui permet le transport du sang d'un membre jusqu'au cœur. Ce caillot peut migrer au niveau des cavités cardiaques droites et donc de l'artère pulmonaire et induire une embolie pulmonaire.

Le risque de thrombose veineuse profonde est multiplié par 3 chez les femmes utilisant une contraception orale.

### III.2.4 Thrombose veineuse cérébrale

La thrombose veineuse cérébrale se définit par l'occlusion plus ou moins étendue d'une veine cérébrale due à la formation d'un thrombus.

Le risque relatif de thrombose veineuse cérébrale pour une femme sous contraceptif oral est de 1,5. Ce risque augmente si d'autres facteurs de risque sont associés et en particulier si la femme porte la mutation de Leiden.

## **IV Effets indésirables mineurs fréquents et effets bénéfiques de la contraception orale**

#### **IV.1 Les effets indésirables mineurs et fréquents**

[6] [21]

La contraception orale peut provoquer, en fonction de la sensibilité de chaque femme, des effets indésirables mineurs. Ils n'empêchent pas l'arrêt du traitement mais peuvent amener à un changement de classe d'œstroprogestatif.

Ces effets sont :

- saignements intermenstruels, aménorrhée, dysménorrhée, modification des sécrétions vaginales.
- modification de l'humeur incluant la dépression, modification de la libido
- nervosité, étourdissements.
- nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- modification du poids, rétention hydrique avec ou sans œdème.
- douleur ou tension mammaire.
- vaginite incluant la candidose vaginale.

#### **IV.2 Les effets bénéfiques**

[6] [22]

Malgré les nombreux effets indésirables cités précédemment, il ne faut pas oublier que la contraception orale possède également des effets bénéfiques.

Par son effet antigonadotrope et antiovulatoire cyclique, la pilule diminue :

- le nombre de grossesses non désirées.
- le nombre de grossesses extra-utérines et leurs complications.
- les irrégularités de cycle.
- le risque d'apparition de kystes fonctionnels de l'ovaire.
- le risque de cancer de l'ovaire.

Par l'effet anti-oestrogénique du progestatif, elle diminue :

- l'abondance et la durée des règles (et de ce fait diminue également l'anémie ferriprive).
- le risque de cancer de l'endomètre.

- le risque d'apparition de kystes mammaires.
- le risque d'infection de l'utérus et des trompes (endométrite et salpingite).

# **Deuxième partie :**

# **LE TABAGISME**

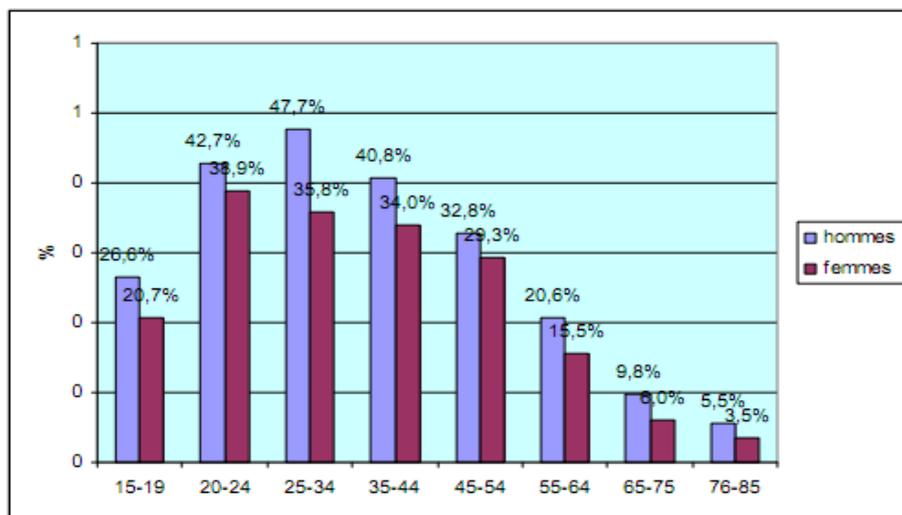
# I Epidémiologie

[23] [24] [25] [26]

## I.1 Le tabagisme en France

La France compte 15 millions de fumeurs. Actuellement, un tiers des personnes de 15 à 85 ans fume, 27,3% sont des fumeurs quotidiens et 4,3% sont des fumeurs occasionnels. Entre 20 et 35 ans, près d'une personne sur deux fume. En moyenne, les jeunes fument leur première cigarette vers 14 ans et demi et commencent à fumer régulièrement vers 16 ans (Figure 6).

La prévalence du tabagisme est plus élevée chez les hommes (35,6% des hommes contre 27,9% des femmes) mais elle augmente chez les femmes. Dans la tranche 25-34 ans, on observe un écart plus important entre les hommes et les femmes, écart probablement dû à la prise de conscience consécutive aux grossesses ou à la présence d'enfants en bas âge au sein du foyer.



Source : Baromètre Santé 2010, INPES

Figure 6 : Proportions de fumeurs quotidiens en 2010 en fonction de l'âge et du sexe [25]

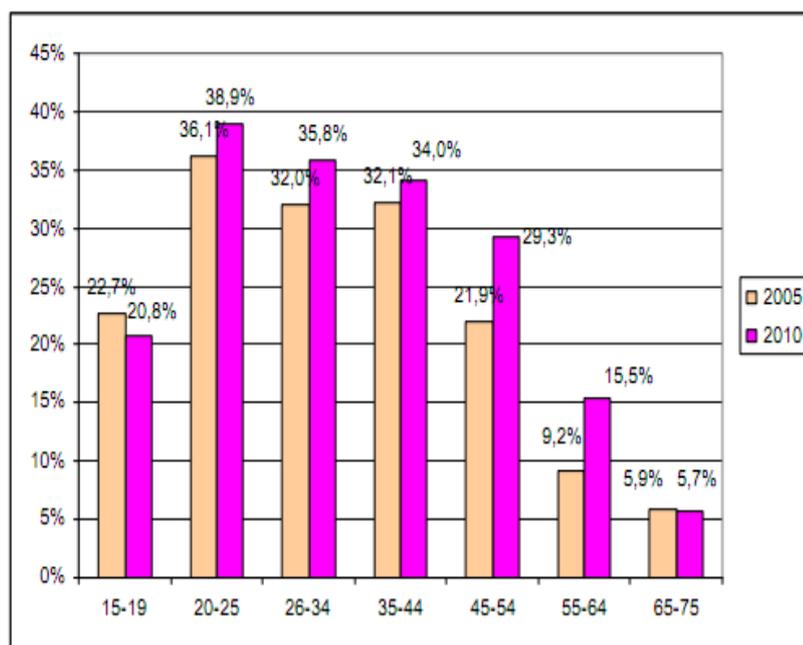
Le nombre moyen de cigarettes par jour diminue (13,7 en 2010 contre 15,3 en 2005), en particulier chez les hommes. Parmi les fumeurs, 63,8% fument plus de dix

cigarettes par jour.

En France, le tabagisme est la première cause de mortalité évitable avec environ 66 000 décès par an. En moyenne, un fumeur régulier sur deux meurt prématurément des causes du tabagisme, et la moitié de ces décès se situent entre 35 et 69 ans. Les complications commencent à apparaître 20 à 30 ans après le début du tabagisme.

## I.2 Le tabagisme chez les femmes

En 2010, 53% des femmes âgées de 15 à 85 ans ont expérimenté au moins une fois dans leur vie le tabac et 28% d'entre elles se déclarent actuellement fumeuses, 24% comme fumeuses quotidiennes et 5% comme fumeuses occasionnelles. Elles fument en moyenne 12,6 cigarettes par jour.



Sources : Baromètres Santé 2005 et 2010 - INPES

Figure 7 : Evolution de l'usage quotidien de tabac chez les femmes de 15 à 75 ans [25]

De manière générale, les femmes fument plus en 2010 qu'en 2005. Cette augmentation de la prévalence du tabac touche particulièrement la tranche d'âge de 45 à 64 ans, passant de 16 % en 2005 à 22,5 % en 2010 (Figure 7). Différentes hypothèses peuvent expliquer cette forte hausse, notamment l'entrée des femmes dans le tabagisme 20 ans après les hommes ou une reprise du tabagisme favorisée

à cet âge-là.

### **I.3 Le tabagisme passif**

Le tabagisme passif serait à l'origine de 603 000 décès annuels dans le monde. Sur ces 603 000 décès, 379 000 sont en lien avec des cardiopathies ischémiques, 165 000 avec des infections respiratoires basses, 36 900 avec un asthme et 21 400 avec un cancer du poumon. 47% de ces décès surviennent chez la femme.

En France, la récente législation concernant l'interdiction de fumer dans les lieux publics a permis de réduire l'exposition à la fumée de tabac et ainsi de diminuer le risque de décès dû au tabagisme passif.

## **II Rappels sur le tabac**

### **II.1 Histoire du tabac**

[27] [28]

Le tabac est une plante de la famille des solanacées. Il existe plusieurs variétés dont *Nicotiana tabacum*. Le tabac fut d'abord utilisé comme plante médicinale ou lors de rituels par les Indiens en Amérique. Les Indiens vont ensuite fumer le tabac sous forme d'un tube de feuilles roulées. C'est avec la découverte de l'Amérique que Christophe Colomb va connaître cette plante et son utilisation. Il va étendre la consommation de tabac à travers le monde.

Les premières graines de tabac ne furent introduites en Europe qu'en 1520. Le premier pays à cultiver et à utiliser le tabac comme plante médicinale sera le Portugal. Jean Nicot, ambassadeur français au Portugal à cette époque, va envoyer des feuilles de tabac à Catherine de Médicis, reine de France. La reine va s'en servir pour soulager ses migraines. Le tabac va rapidement devenir populaire et susciter l'engouement de nombreux autres pays. Dès la fin du 16ème siècle, le tabac sera répandu dans le monde entier.

L'identification de la nicotine se fera en 1809 et ce ne sera que dans les années 1950 que les effets nocifs du tabac sur la santé seront démontrés. Malgré la connaissance de cette forte toxicité, le tabac reste, actuellement, une plante très utilisée.

## II.2 Composition de la fumée de cigarette

[27] [29] [30] [31]

La fumée de cigarette est composée de plus de 4000 substances (Figure 8) qui peuvent varier en fonction du type de tabac utilisé et de la nature des additifs. Cette fumée se forme par combustion de la cigarette. On distingue deux types de fumée :

- la fumée active (ou primaire), qui correspond à la fumée directement inhalée par le fumeur.
- la fumée passive (ou secondaire), qui correspond à la fumée d'une cigarette qui se consume ou à la fumée expirée par le fumeur.

Ces deux types de fumée présentent des différences physico-chimiques. On y retrouve les mêmes substances mais à des concentrations différentes. Pour ces deux types de fumée, on a mis en évidence une phase gazeuse (nicotine, monoxyde de carbone, nitrosamines volatiles...) et une phase particulaire (particules, benzopyrène, cadmium...).



Figure 8 : Les principaux composants d'une cigarette [32]

Pour les fumeurs, toutes ces substances contenues dans la fumée de

cigarette ne présentent aucun intérêt. Seuls les effets de la nicotine sont recherchés lors de l'inhalation de la fumée de cigarette. Ces substances sont très toxiques, elles pénètrent et dégradent l'organisme à chaque bouffée. Le potentiel cancérigène de la cigarette est lié à ces substances, et en particulier à la phase particulaire.

### II.2.1 La nicotine

Le tabac contient de 0,2 à 5 % de nicotine. La nicotine est un alcaloïde doté d'effets psychoactifs. Elle procure de la détente, du bien-être ou même de l'euphorie, une stimulation intellectuelle, une action anxiolytique et antidépressive. Elle joue également le rôle de coupe-faim. Elle induit ces effets par fixation sur des récepteurs nicotiques du système de récompense cérébral. La nicotine est responsable de la dépendance à la cigarette et de l'état de manque ressenti à l'arrêt du tabac.

### II.2.2 Le monoxyde de carbone

Comme dans toutes les fumées, la fumée de cigarette contient un gaz toxique appelé monoxyde de carbone. Par inhalation de la fumée, le monoxyde de carbone pénètre dans le sang à travers les parois des vésicules pulmonaires. Il se fixe sur l'hémoglobine des globules rouges et prend la place de l'oxygène. L'apport d'oxygène dans les organes est donc réduit et ceux-ci ne peuvent plus fonctionner correctement.

### II.2.3 Les goudrons

Les goudrons se trouvent principalement dans la fumée active. Ils pénètrent dans les poumons et les recouvrent d'une substance gluante brun-noir. Petit à petit les cellules du revêtement intérieur des bronches vont se modifier. L'organisme va contrer ce phénomène en synthétisant de nouvelles cellules saines. Si le tabagisme est trop important ou instauré depuis trop longtemps, l'organisme va perdre le contrôle de la division cellulaire dans les tissus très exposés, ce qui favorise le développement de cellules cancéreuses. En effet, les goudrons sont les principaux composants mis en cause dans la survenue de cancers liés au tabagisme.

### II.2.4 Les substances irritantes

Les substances irritantes sont nombreuses et diverses. Entre autres, on retrouve l'acide cyanhydrique, les phénols, les aldéhydes, l'acroléine ou encore l'acétone. Ces substances agressent l'épithélium bronchique, induisent une hypersécrétion de mucus, modifient le tapis mucociliaire et altèrent les mécanismes de défenses des voies aériennes.

Associées aux goudrons, ces substances favorisent les bronchites et la toux.

### **III Effets cardiovasculaires liés au tabagisme**

[27] [33] [34] [35] [36]

Le tabagisme est un important facteur de risque des maladies cardiovasculaires telles que l'infarctus du myocarde, l'artériopathie des membres inférieurs et l'accident vasculaire cérébral. Ce risque est principalement dû à la présence de nicotine dans le tabac mais d'autres substances peuvent être incriminées, notamment le monoxyde de carbone.

#### **III.1 Les effets de la nicotine**

##### **III.1.1 Troubles hémodynamiques**

La nicotine provoque une activation du système sympathique et ainsi une libération accrue d'adrénaline. Cette décharge d'adrénaline se traduit par une tachycardie et une augmentation de la contractilité myocardique. Ce phénomène n'est observé que quelques secondes après l'inhalation de la fumée de cigarette et l'entrée de la nicotine dans l'organisme. Le pic d'adrénaline entraîne également une vasoconstriction périphérique à l'origine d'une augmentation des résistances vasculaires.

L'association de l'augmentation du débit cardiaque et des résistances périphériques va conduire à une élévation de la pression artérielle systolique d'environ 10%. La consommation consécutive de plusieurs cigarettes pourra ainsi amener à des perturbations hémodynamiques brutales et importantes que les mécanismes compensateurs mis en œuvre par l'organisme ne pourront plus contrôler en situation chronique.

### III.1.2 Troubles de l'hémostase

La nicotine entraîne une hypercoagulation sanguine. En effet, la nicotine :

- stimule l'activation plaquettaire libérant du thromboxane A2 (molécule qui joue un rôle dans la coagulation sanguine et la formation de thrombus).
- augmente le taux de fibrinogène plasmatique.
- diminue le taux de plasminogène.

Tout ceci va contribuer à abaisser l'activité fibrinolytique et ainsi à favoriser la survenue de thrombose avec formation de caillot sanguin.

Des études ont pu mettre en évidence une légère insulindépendance chez les fumeurs. Celle-ci serait probablement secondaire à la libération d'adrénaline par la nicotine et expliquerait la présence de modifications dans le mécanisme de fibrinolyse.

### III.1.3 Troubles du métabolisme lipidique

La consommation de cigarettes est associée à une élévation du cholestérol total et du LDL-cholestérol et à une baisse du HDL-cholestérol. L'action de la lipoprotéine lipase au niveau des muscles squelettiques est réduite chez les fumeurs. Cette enzyme régule le métabolisme des triglycérides en catalysant leur hydrolyse et permettant leur élimination. Chez les fumeurs, on observe donc une augmentation des triglycérides.

## III.2 Les effets du monoxyde de carbone

### III.2.1 Troubles hématologiques

Le monoxyde de carbone se fixe sur l'hémoglobine des globules rouges et prend la place de l'oxygène. Cela entraînera une hypoxie chronique et une baisse de la déformabilité érythrocytaire. En réponse à ce dysfonctionnement d'une partie des hématies, l'organisme va produire des globules rouges en plus grande quantité. On observera alors une polyglobulie avec augmentation de l'hématocrite. Cette polyglobulie est un facteur d'hyperviscosité sanguine à l'origine de l'altération des parois vasculaires et d'accidents ischémiques.

### III.2.2 Troubles des cellules endothéliales

L'hypoxie chronique induite par le monoxyde de carbone engendre des lésions au niveau des cellules endothéliales. Ces cellules perdent alors une de leurs capacités essentielles, celle de sécréter de l'oxyde nitrique (NO). Le NO est responsable de la relaxation des muscles lisses des artérioles, un défaut de sa synthèse se traduira donc par une vasoconstriction.

De plus, ces lésions des cellules endothéliales provoquent une réduction de la formation de cytokines vasodilatatrices et du facteur de Willebrand qui donnent lieu à une hyperagrégabilité plaquettaire. La production de cytokines pro-inflammatoires est quant à elle augmentée. L'altération des cellules endothéliales par le monoxyde de carbone favorise ainsi la vasoconstriction, la thrombose et l'inflammation. Ces trois composantes contribuent de façon significative à la formation de plaques d'athérome et à la survenue d'événements thrombotiques.

### III.2.3 Troubles lipidiques

Le monoxyde de carbone, et d'autres composés présents dans la fumée de tabac, constituent une source de radicaux oxygénés libres exogènes. Ces radicaux ont une action oxydante et favorisent la peroxydation des low density lipoproteins (LDL) dont le rôle athérogène est important.

## III.3 Les conséquences cardiovasculaires

Les mécanismes toxiques de la cigarette vus précédemment jouent sur les deux processus responsables de maladies cardiovasculaires : l'athérosclérose d'évolution chronique et les accidents thrombotiques aigus. C'est pourquoi le tabagisme fait parti des trois principaux facteurs de risque vasculaire avec l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie.

D'autre part, le tabagisme provoque une altération du goût et de l'odorat. Ainsi les fumeurs ont tendance à manger des plats en sauce, plus gras, plus salé, plus sucré et boivent plus d'alcool que les non-fumeurs. Mais ils consomment moins de fruits et légumes donc leurs apports en vitamines C et E (substances antioxydantes) sont moindres. Ce type d'alimentation a un fort pouvoir athérogène et renforce donc la toxicité vasculaire causée par la fumée de tabac.

### III.3.1 Artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI)

L'AOMI est très fréquente chez les fumeurs, environ 90% des personnes présentant une AOMI sont de gros fumeurs. Le tabagisme prédispose au risque d'AOMI en favorisant l'athérogenèse et la thrombogenèse au niveau des artères musculaires des membres inférieurs. Le rôle du tabac dans la survenue d'AOMI est en synergie avec la présence d'autres facteurs de risque, en particulier l'hypercholestérolémie et le diabète.

Le risque d'AOMI chez le fumeur est multiplié en moyenne par 2 à 7. Ce risque sera d'autant plus important que le nombre de cigarettes fumées par jour sera élevé. Le principal signe clinique de l'AOMI est la claudication intermittente (CI). La CI correspond à crampe musculaire, généralement du mollet. Elle survient lors d'un effort et disparaît à l'arrêt de celui-ci. Des études montrent qu'au dessus de 40 ans, les fumeurs présentant une CI font d'avantage d'accidents mortels cardiaques et cérébraux que la population générale du même âge. La CI serait ainsi un facteur prédictif des autres atteintes cardiovasculaires dues au tabagisme. Un dépistage précoce de l'AOMI permettrait donc d'informer le fumeur du risque encouru en l'incitant à l'arrêt du tabac.

### III.3.2 Infarctus du myocarde et mort subite

La responsabilité du tabagisme dans les accidents coronariens aigus est majeure. En effet, le tabac expose au risque d'infarctus du myocarde et de mort subite par son action thrombogène, vasoconstrictive et tachycardisante. Le tabac est également incriminé en raison de son rôle athérogène via la constriction des artères coronaires, paramètre sur lequel il intervient en liaison avec l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle.

La consommation de tabac multiplie par 3 à 5 le risque d'infarctus du myocarde et de mort subite. Ce risque apparaît dès la consommation d'une cigarette par jour et augmente proportionnellement au nombre de cigarettes fumées par jour. L'exposition au risque coronarien existe également chez une personne soumise au tabagisme passif. Si celui-ci est important (plus de 15 heures par semaine), le risque d'accidents coronariens aigus est identique à celui d'un fumeur de trois ou quatre cigarettes par jour.

### III.3.3 Accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Le risque d'accidents vasculaires cérébraux chez les fumeurs est moins élevé que pour l'AOMI et l'infarctus du myocarde. Il reste cependant non négligeable car le tabac augmente par 4 le risque d'AVC. Ce risque est proportionnel à l'importance du tabagisme. Le tabagisme favorise les AVC d'origine ischémique et embolique. Ceci s'explique d'une part par l'hypoxie chronique causée par le monoxyde de carbone et d'autre part par l'athérogenèse et la thrombogenèse favorisées par le tabac au niveau carotidien.

## **IV Autres effets néfastes du tabagisme sur la santé**

[27] [31]

### IV.1 Les plus graves

#### IV.1.1 Les cancers

Les cancers liés au tabac sont principalement causés par les goudrons présents dans la fumée de cigarette. Les localisations sont diverses : poumons, trachées, larynx, cavité buccale, œsophage, pancréas, reins, vessie et col de l'utérus. Le cancer bronchique reste cependant prédominant. D'autres facteurs de risque peuvent favoriser la survenue de ces cancers comme par exemple l'association tabac-alcool dans les cancers de la sphère oto-rhino-pharyngée.

En moyenne, on estime que le risque de cancer est multiplié par 2 chez les fumeurs. Cependant, ce risque est proportionnel à la consommation de cigarettes, ainsi un fumeur de plus de 40 cigarettes par jour a trois fois plus de risque de développer un cancer bronchique qu'un fumeur de moins de 20 cigarettes par jour. La mortalité par cancer bronchique a tendance à diminuer chez les hommes alors que depuis une trentaine d'années celle chez les femmes augmente régulièrement.

#### IV.1.2 Les maladies respiratoires

La fumée de tabac altère la structure et les fonctions des voies aériennes, des alvéoles, des capillaires et du système immunitaire des poumons. Tout ceci est engendré essentiellement par les substances irritantes mais également par les goudrons. Ces perturbations entraînent des pathologies respiratoires infectieuses aiguës et des symptômes respiratoires tels qu'une toux, des sifflements, des expectorations ou une dyspnée.

La principale complication respiratoire est la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Environ 10 à 15% des fumeurs en sont atteints et 80% de la mortalité par BPCO est liée au tabagisme. Cette BPCO est très souvent associée à un cancer bronchique, ce qui rend le pronostic vital d'autant plus faible.

#### **IV.2 Les autres effets**

- carences en vitamine B, C, E et antioxydants (sélénium, glutathion).
- diminution de la capacité sexuelle et stérilité.
- altération de l'épiderme avec rides, teint terne et doigts jaunis.
- baisse de l'acuité visuelle (par diminution de calibre des artères les plus fines).
- coloration des dents, affection des gencives et mauvaise haleine.
- ulcères de l'estomac (par augmentation de production de suc gastrique), diarrhées (par accélération du transit intestinal) et possibilité de vomissements.
- sensibilité accrue (par excitation des barorécepteurs, des récepteurs de la douleur et de la température).
- troubles du fonctionnement thyroïdien.
- ostéoporose.

**Troisième partie :**

**PHYSIOPATHOLOGIE DE  
L'ASSOCIATION  
CONTRACEPTION ORALE -  
TABAGISME**

# **I Mécanismes d'interaction cardiovasculaire de l'association contraception orale – tabac**

Le tabac et la contraception ont de multiples interactions et sont en synergie néfaste pour la santé. Le tabac potentialise les effets délétères des contraceptifs oraux sur les maladies cardiovasculaires. Le tabagisme est le responsable essentiel de l'augmentation de la mortalité observée sous contraception œstroprogestative. La nocivité de cette association s'explique par une action similaire des œstrogènes et du tabac sur les facteurs de l'hémostase et sur les métabolismes lipidiques.

## **I.1 Au niveau de l'hémostase**

Les œstroprogestatifs et le tabac agissent tous les deux dans le sens d'une hypercoagulabilité. En effet, ils augmentent les facteurs de coagulation et induisent une hyperfibrinolyse. De plus, les œstroprogestatifs diminuent les inhibiteurs de la coagulation et le tabac stimule l'activité plaquettaire. Tout ceci va entraîner un risque accru de thrombose lors de l'association pilule-tabac et ainsi la survenue plus fréquente d'accidents thromboemboliques veineux et artériels.

## **I.2 Au niveau du métabolisme lipidique**

Les œstroprogestatifs et le tabac ont les mêmes effets sur le métabolisme lipidique. Ils provoquent une augmentation du cholestérol total avec une hausse des LDL-cholestérol et une baisse des HDL-cholestérol. Les triglycérides seront également augmentés par la pilule et le tabac. Ces perturbations, plus importantes par l'association que par la pilule et le tabac pris séparément, vont accélérer le processus de la formation de plaques d'athérome. Cet effet athérogène contribuera à la survenue de complications cardiovasculaires.

## II Risques cardiovasculaires majorés par l'association contraception orale - tabac

[6] [37] [38]

Ces risques sont fonction de l'ancienneté et de l'intensité de la consommation de cigarettes. Les risques seront ainsi d'autant plus importants que l'ancienneté est longue et que le nombre de cigarettes fumées par jour est élevé. Il faut également prendre en compte le dosage des œstrogènes présents dans la pilule. Effectivement, plus ce dosage sera faible, plus le risque diminuera. Enfin, les risques sont âge-dépendants et s'amplifient ainsi rapidement après 35 ans.

### II.1 Infarctus du myocarde

L'augmentation du risque de survenue d'infarctus du myocarde par l'association pilule-tabac fait appel aux trois facteurs cités précédemment. Plus la contraception est fortement dosée, plus le nombre de cigarettes fumées est élevé, plus l'âge de la femme avance, plus le risque est élevé mais dans tous les cas supérieur à 30.

	< 35 ans		> 35 ans	
	Non fumeuse	Fumeuse	Non fumeuse	Fumeuse
Pas de pilule	4	8	10	88
Avec pilule	4	43	40	485

Tableau 6 : Risque d'infarctus du myocarde selon l'âge, le statut tabagique et l'utilisation de la pilule. [39]

Chez la femme fumeuse utilisatrice de pilule, le risque est donc multiplié par 10 avant 35 ans et par plus de 40 après 35 ans par rapport à la femme non fumeuse et non utilisatrice de pilule (Tableau 6). Ces résultats montrent également que le risque d'infarctus du myocarde avec l'association pilule-tabac est largement supérieur aux risques de la pilule et du tabac pris séparément.

## **II.2 Accident vasculaire cérébrale (AVC)**

Le risque d'AVC d'une femme fumeuse et sous contraception orale est de 6,9. Ce risque est doublé par rapport aux risques d'AVC provoqués par le tabac et la pilule pris séparément. En effet, le risque d'AVC engendré par la pilule est de 2,75 et celui induit par le tabac est de 4.

## **II.3 Risque veineux**

Le risque de thromboembolie veineuse majoré par la contraception orale est potentialisé par le tabagisme. Les œstroprogestatifs augmentent d'avantage le risque de phlébite chez les fumeuses que chez les non fumeuses. Ce risque passe de 4 chez les non fumeuses à 5,5 chez les fumeuses. Cela confirme ainsi l'effet synergique du tabac et des œstroprogestatifs sur le risque veineux. Cependant ce risque veineux ne semble pas augmenter en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour.

La figure 9 résume l'effet synergique de la contraception orale et du tabac sur la survenue d'accidents cardiovasculaires. En effet, ces diagrammes montrent que le nombre d'accidents cardiovasculaires est nettement plus élevé chez les femmes fumeuses utilisatrices de pilules que chez les femmes ne présentant qu'un seul des deux facteurs (les femmes fumeuses non utilisatrices de pilules ou les femmes non fumeuses utilisatrices de pilules).

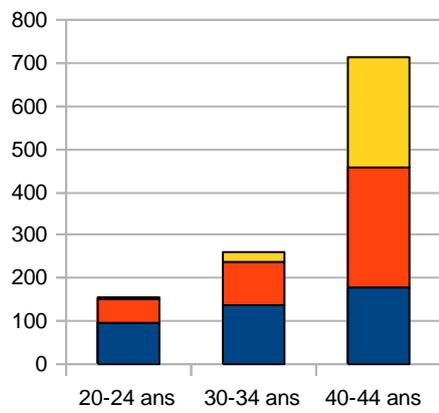
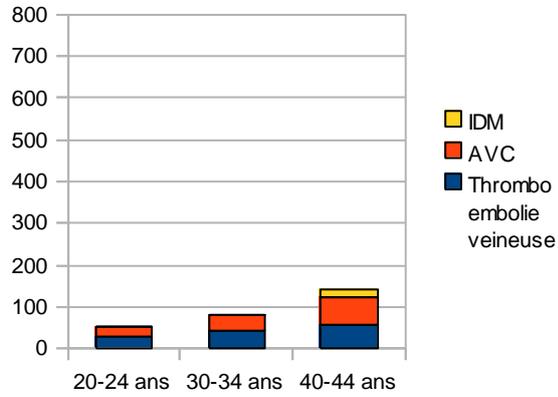
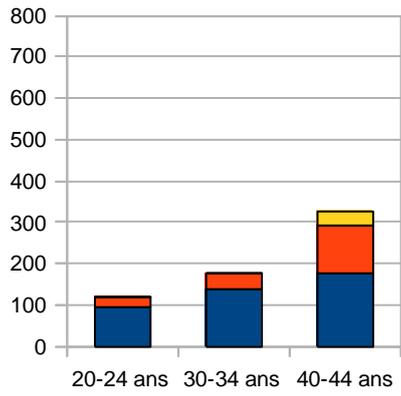
On peut également observer que, même s'il est augmenté dans les deux cas, le nombre d'accidents cardiovasculaires reste plus important chez la femme fumeuse non utilisatrice de pilules que chez la femme non fumeuse utilisatrice de pilules. Le tabac engendre donc un risque cardiovasculaire supérieur à celui de la pilule.

Enfin, le figure 9 confirme l'importance de l'âge dans la survenue d'accidents cardiovasculaires, en particulier à partir de 40 ans.

Femmes non fumeuses :

Non utilisatrices de pilules

Utilisatrices de pilules



## Femme fumeuses :

Non utilisatrices de pilules

Utilisatrices de pilules

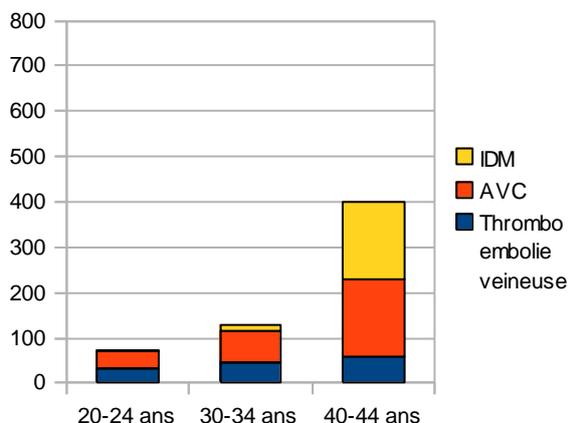


Figure 9: Nombre d'accidents cardiovasculaires (par million de femmes-années) chez les utilisatrices et les non utilisatrices de contraception orale en fonction du tabac et de l'âge [14]

### **III Conséquences de la présence de tabagisme sur la prescription d'une contraception orale**

[40] [41]

Selon la commission d'AMM des œstroprogestatifs, leur prescription doit impérativement s'accompagner de la contre-indication du tabac. Cependant, en pratique, cette mesure reste difficile à imposer.

Lors d'une prescription de contraception orale chez une femme fumeuse, le troisième facteur essentiel à prendre en compte est l'âge. Un âge supérieur à 35 ans associé à tabagisme important (> 10 cigarettes/jour) constitue une contre-indication absolue aux œstroprogestatifs. L'âge est un facteur de risque probablement à cause de l'altération naturelle de la paroi vasculaire après 35 ans.

D'autres facteurs entrent ensuite en considération : l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'obésité. Le risque cardiovasculaire individuel

global sera déterminé d'une part par le niveau de chacun de ces facteurs mais d'autre part et surtout par leur association qui a un effet exponentiel.

Face à une demande de contraception par une femme fumeuse, la stratégie de prescription sera fonction de l'arbre décisionnel suivant :

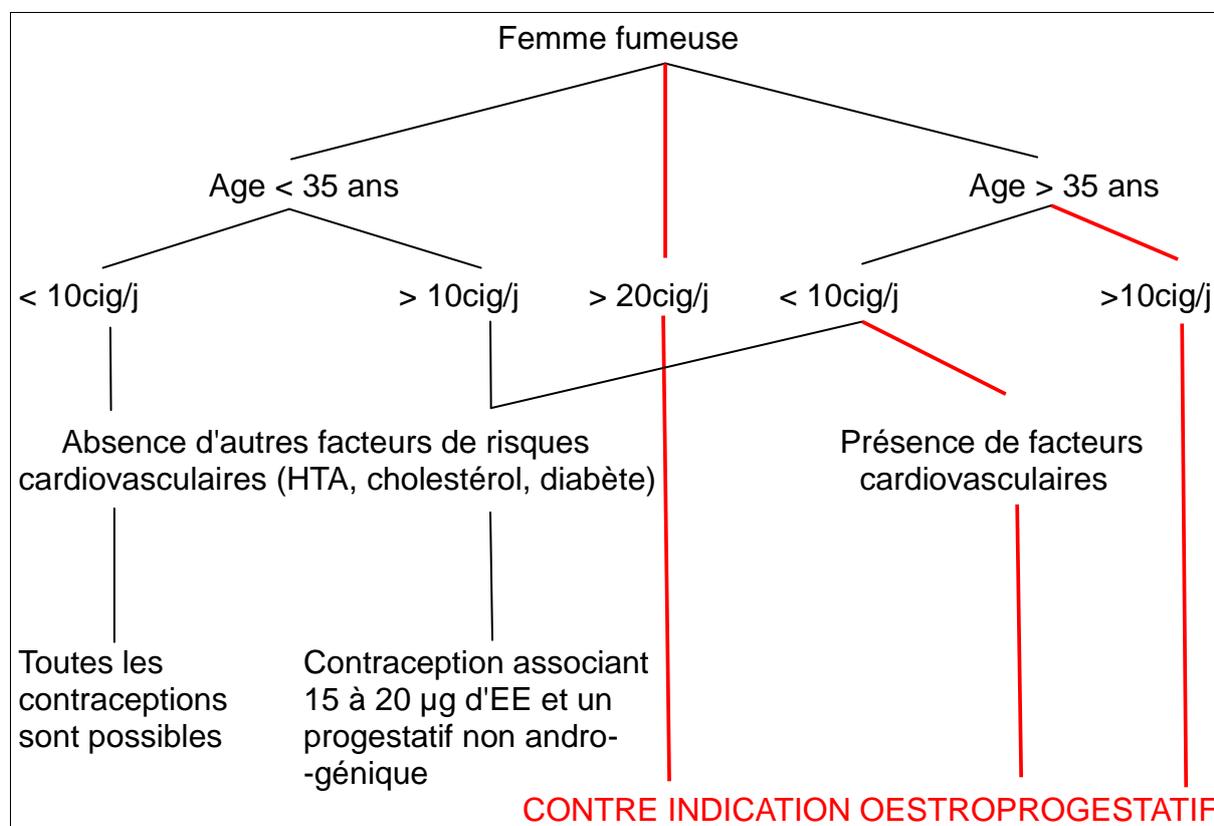


Figure 10 : Tabac et prescription d'œstroprogestatifs [42]

## IV Autres risques de l'association contraception orale - tabac

### IV.1 Mauvaise observance de la contraception orale

[6]

Les utilisatrices de pilules ont un taux d'œstradiol endogène plus faible lorsqu'elles fument que lorsqu'elles ne fument pas. Ceci est probablement dû au fait que le tabagisme modifie le métabolisme de l'œstradiol et de l'éthinylestradiol en augmentant l'hydroxylation hépatique de ces hormones. On observe ainsi des « spotting » et des saignements plus importants chez les fumeuses. La fréquence de ces saignements est d'autant plus important que le nombre de cigarettes fumées par jour est élevé. Cette augmentation des saignements sous contraception orale chez les fumeuses est un facteur de mauvaise observance, ce qui compromet l'efficacité de la méthode contraceptive.

## **IV.2 Autres pathologies liées à l'association pilule-tabac**

[6]

### **IV.2.1 Cancer du col de l'utérus**

La contraception orale et le tabac sont chacun accusé individuellement d'augmenter le risque de cancer du col utérin mais aucune étude n'a encore démontré un effet synergique. Les effets pourraient n'être qu'additifs, ce qui est déjà inquiétant.

### **IV.2.2 Infections pelviennes**

Il est connu que la pilule diminue le risque d'infection pelvienne et que la tabac l'augmente. Cependant, l'interaction pilule-tabac sur ce paramètre n'a pas fait l'objet d'études.

### **IV.2.3 Maladie de Crohn**

Le tabagisme augmente le risque de survenue de la maladie de Crohn et l'association avec la contraception orale renforcerait ce risque.

**Quatrième partie :**  
**STRATEGIES DE**  
**PREVENTION**

Seul l'arrêt du tabac supprime l'excès de risque cardiovasculaire, ce qui n'est pas le cas avec l'arrêt de la pilule et le maintien de la cigarette. Le passage à une contraception sans effet vasculaire ou la diminution des doses d'éthinylestradiol réduisent, certes, le risque cardiovasculaire mais ne le supprime pas. Il persiste et s'aggrave chez les femmes qui continuent à fumer.

Les femmes non fumeuses utilisatrices d'œstroprogestatifs auront un risque cardiovasculaire toujours plus faible que les femmes fumeuses non utilisatrices d'œstroprogestatifs. C'est pourquoi le tabac est le premier facteur qui doit être combattu lorsque l'on parle de la santé des femmes et de la prévention des risques cardiovasculaires.

## **I Sevrage tabagique**

Avant tout sevrage, il est conseillé au fumeur d'effectuer un bilan tabagique accompagné d'un professionnel de santé. Ce bilan comprendra une estimation de l'ancienneté de la consommation de tabac, une évaluation de la dépendance (test de Fagerström), un interrogatoire mesurant la motivation du fumeur et un examen clinique décelant d'éventuelles pathologies liées au tabagisme.

### **I.1 Test de Fagerström**

[43]

Ce test permet d'évaluer la dépendance par de simples questions. Il peut être fait par différents professionnels de santé et par le patient lui-même. Il définit le degré de dépendance et permet ainsi de décider de la méthode de sevrage la plus adaptée à chaque patient.

Question 1 : Le matin, combien de temps après vous être réveillé fumez-vous votre première cigarette?

Dans les 5 minutes	3
6-30 minutes	2
31-60 minutes	1
Plus de 60 minutes	0

Question 2 : Trouvez-vous difficile de s'abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit?

Oui	1
Non	0

Question 3 : A quelle cigarette renoncerez-vous le plus difficilement?

A la 1ère de la journée	1
A une autre	0

Question 4 : Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3

Question 5 : Fumez-vous à intervalles plus rapprochées durant les premières heures de la journée que durant le reste de la journée?

Oui	1
Non	0

Question 6 : Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit presque toute la journée?

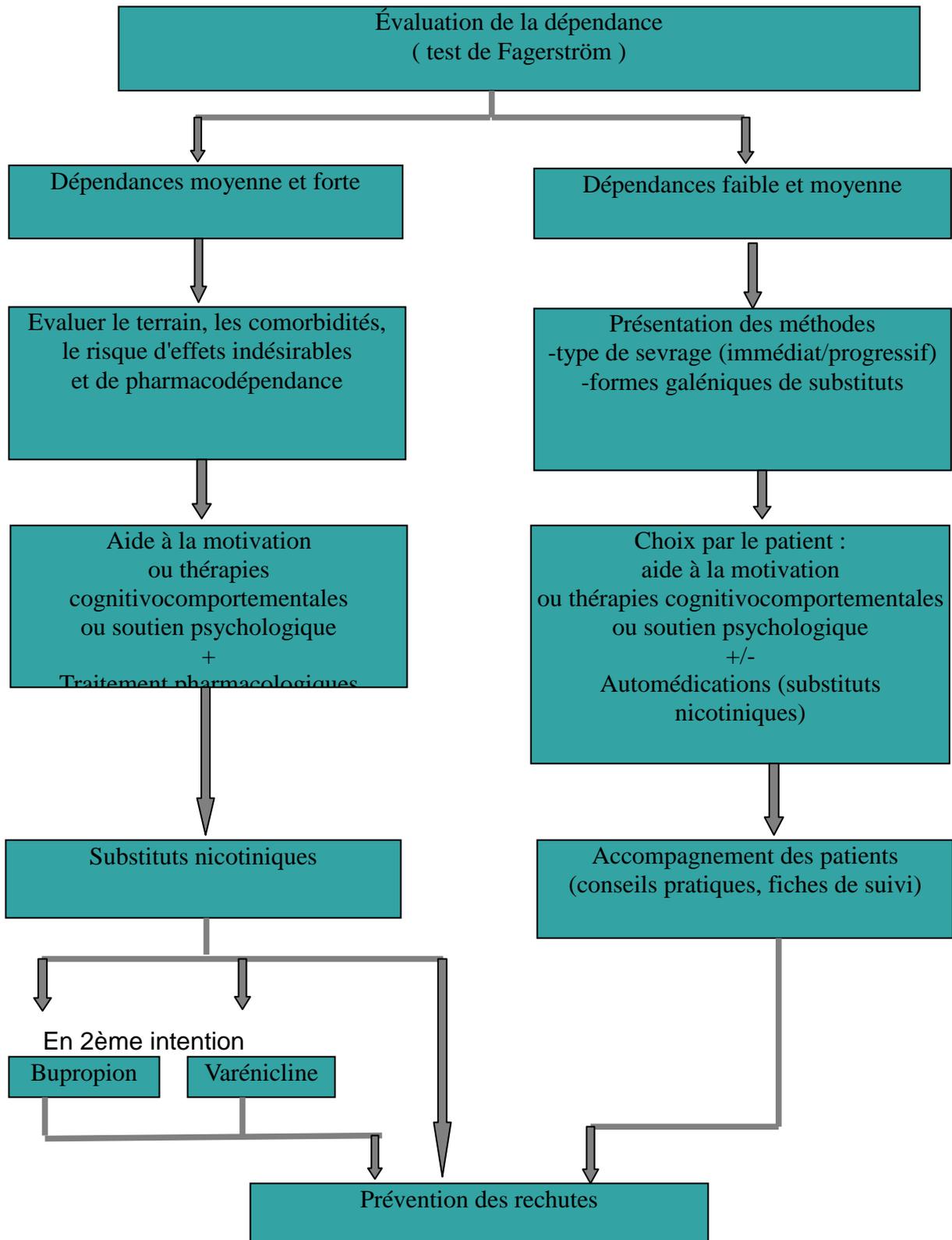
Oui	1
Non	0

Interprétation :

- score entre 0 et 2 : pas de dépendance
- score entre 3 et 4 : dépendance faible
- score entre 5 et 6 : dépendance moyenne
- score entre 7 et 8 : dépendance forte
- score entre 9 et 10 : dépendance très forte

## I.2 Arbre décisionnel

[23]



Selon les recommandations de l'Afssaps, Mai 2003

### **I.3 Substituts nicotiniques**

[23] [44] [45]

Ces produits sont des outils d'aide à l'arrêt du tabac. Il est fortement conseillé de les associer à des thérapies cognitivocomportementales pour « désapprendre » à fumer aux patients. Le soutien psychologique est également une composante importante quant à la réussite du sevrage. Ces produits ne sont pas des produits miracles, l'échec est fréquent.

Ces substituts nicotiniques ne nécessitent pas de prescription médicale et sont en vente libre dans les pharmacies d'officines. Cependant une prise en charge par l'Assurance maladie est possible sur prescription médicale à hauteur de cinquante euros par an et par bénéficiaire. Pour les femmes enceintes, ce montant est porté à cent cinquante euros depuis le 1er septembre 2011. Cette prescription doit être établie par un médecin ou une sage femme sur une ordonnance consacrée uniquement aux substituts nicotiniques.

Le principe de ces substituts nicotiniques est de délivrer à l'organisme une dose de nicotine de façon progressive et décroissante. Ainsi il n'y a pas de pic cérébral créant la dépendance. L'avantage est également l'absence de goudrons, d'hydrocarbures ou toutes autres substances toxiques contenues dans la cigarette.

#### **I.3.1 Les timbres transdermiques = patchs**

Les patchs garantissent un apport de nicotine régulier tout au long de la journée. Contrairement aux autres substituts, le patch est un dispositif qui rend la personne passive face à son sevrage mais ce système a pour avantage d'être discret. Il assure une même efficacité que les autres substituts et son dosage initial est défini selon les résultats du test de Fagerström :

- score de Fagerström égal ou supérieur à 5 (ou fumeurs de 20 cigarettes ou plus par jour) : on utilisera des patchs dosés à 21mg/24h ou 25mg/16h.
- score de Fagerström inférieur à 5 (ou fumeurs de moins de 20 cigarettes par jour) : on utilisera des patchs dosés à 14mg/24h ou 15mg/24h.

Ce dosage sera néanmoins à adapter en fonction de la réponse individuelle. La dose sera augmentée si l'abstinence tabagique n'est pas suffisante ou si des symptômes

de sevrage sont observés :

- besoin urgent et impérieux de fumer.
- humeur déprimée, dysphorique.
- insomnies.
- irritabilité, colères, frustration.
- anxiété.
- difficultés de concentration.
- agitation, impatience, nervosité.
- appétit augmenté, prise de poids.

En revanche, la dose sera diminuée si la personne ressent de symptômes de surdosage :

- pâleur.
- nausées.
- palpitations.
- sudation.
- céphalées, vertiges.
- tremblements.
- difficulté respiratoire, voire arrêt respiratoire.

On diminuera ensuite le dosage progressivement par paliers de 3 à 4 semaines jusqu'à l'arrêt complet. La durée de traitement est d'environ 3 mois mais peut varier selon la réponse individuelle.

Il n'est cependant pas recommandé de poursuivre le traitement au delà de 6 mois.

Remarque : les patchs actifs sur 24h permettent d'éviter le risque de manque car la nicotine est libérée tout au long de la journée mais cela peut entraîner des troubles du sommeil. Dans ce cas, on conseillera les patchs actifs sur 16h, à retirer avant le coucher.

### *1.3.1.a Les différents patchs disponibles en officine*

- Nicopatch® 7mg/ 24h  
14mg/ 24h  
21mg/ 24h
- Nicorette® Skin 10 mg/ 16h  
15mg/ 16h  
25mg/ 16h
- Nicotinell® TTS 7mg/ 24h  
14mg/ 24h  
21mg/ 24h
- Niquitin® patchs 7mg/ 24 h  
14mg/ 24h  
21mg/ 24h



[46]



[47]



[48]



[49]

Figure 11 : Modèles de boîtes de patchs disponibles en officine

### *1.3.1.b Conseils d'utilisation des timbres transdermiques*

- appliquer le dispositif après ouverture sur une peau sèche, sans lésions cutanées et où la pilosité est rare.
- changer le dispositif toutes les 24h en changeant de site d'application.
- pendant l'application, éviter le contact avec les yeux et le nez.
- se laver les mains après chaque utilisation.
- replier le dispositif sur lui-même avant de le jeter.

### *1.3.1.c Effets indésirables*

- locaux : prurit et érythème au point d'application, sensation de brûlure.
- systémiques : palpitations, étourdissements, céphalées, nausées, vomissement.

Il est cependant difficile de savoir s'ils sont réellement provoqués par le patch ou si ce sont des effets secondaires liés à l'arrêt de tabac en lui-même.

### *1.3.1.d Contre-indications*

- non fumeur ou fumeur occasionnel.
- hypersensibilité à l'un des constituants.
- affection cutanée pouvant gêner l'utilisation d'un dispositif transdermique.

## **1.3.2 Les gommes à mâcher**

Ces substituts nicotiques permettent à la personne d'être active face à son abstinence. Il existe actuellement deux dosages, 2mg et 4mg, et comme pour les patches le dosage initial est défini en fonction des résultats au test de Fagerström :

- score de Fagerström de 3 à 4 (ou fumeurs de 20 cigarettes ou moins par jour) : l'utilisation de gommes dosées à 2 mg est recommandée.
- score de Fagerström de 5 à 7 (ou fumeurs de 20 à 30 cigarettes par jour) : l'utilisation des gommes dosées à 2 mg et à 4 mg est possible en fonction de la réponse individuelle.
- score de Fagerström de 8 à 10 (ou fumeurs de plus de 30 cigarettes par jour) : l'utilisation des gommes dosées à 4 mg est recommandée.

Une gomme pourra être mâchée à chaque fois que la personne ressent l'envie de fumer. Le nombre de gommes prises par jour est d'environ 8 à 12 et ne doit jamais dépasser 30 pour celles dosées à 2 mg et 15 pour celles dosées à 4 mg.

Lorsque l'envie de fumer sera totalement surmontée, on pourra alors diminuer progressivement le nombre de gommes mâchées par jour. Le traitement sera arrêté

lorsque la consommation sera réduite à 1 ou 2 gommes par jour. Il est recommandé de ne pas dépasser 12 mois de traitement.

Cette méthode de sevrage peut être utilisée soit pour un arrêt complet du tabac, soit pour une abstinence temporaire du tabac, soit pour une réduction du nombre de cigarettes consommées par jour. Ces gommes peuvent être prises en monothérapie ou en association avec les patchs.

### *1.3.2.a Les différentes gommes à mâcher disponibles en officine*

- Nicorette® gommes à mâcher 2 mg et 4 mg Sans sucre
  - Fruits
  - Menthe fraîche Sans sucre
  - Menthe glaciale Sans sucre
  
- Nicotinell® gommes à mâcher 2 mg et 4 mg Menthe fraîche Sans sucre
  - 2 mg Fruit Sans sucre
  - 2 mg Réglisse sans sucre
  
- NiQuitin® gommes à mâcher 2 mg Sans sucre



Figure 12 : Modèles de boîtes de gommes à mâcher disponibles en officine

### *1.3.2.b Conseils d'utilisation des gommes à mâcher*

Pour être active, la nicotine contenue dans la gomme doit être libérée par la mastication et absorbée par la muqueuse buccale. Si la nicotine est avalée avec la salive, celle-ci n'aura pas d'effet. C'est pourquoi il est important de ne pas mâcher la

gomme trop vigoureusement.

- mâcher une fois la gomme puis de la laisser contre la joue pendant 10 minutes.
- mâcher ensuite la gomme très lentement (1 mastication par minute environ).
- jeter la gomme au bout de 30 minutes.
- éviter les boissons acides (café, sodas) 15 minutes avant la prise de la gomme.

#### *1.3.2.c Effets indésirables*

- légère irritation de la gorge et hypersalivation.
- céphalées et étourdissements.
- troubles digestifs (hoquet, nausées et vomissements), douleur masticatoire.

#### *1.3.2.d Contre-indications*

- non fumeur ou fumeur occasionnel.
- hypersensibilité à l'un des constituants.
- femmes enceintes ou qui allaitent pour les gommes à la réglisse.

### **1.3.3 Les pastilles à sucer**

Ces substituts constituent une alternative plus discrète aux gommes à mâcher. Leur dosage initial sera fonction de la dépendance du fumeur définie par le test de Fagerström :

- score de Fagerström de 3 à 4 (ou fumeurs de 20 cigarettes ou moins par jour) : les pastilles dosées à 1mg sont recommandées.
- score de Fagerström de 5 à 7 (ou fumeurs de 20 à 30 cigarettes par jour) : les pastilles dosées à 2 mg et à 4 mg peuvent être utilisées.

- score de Fagerström de 8 à 10 (ou fumeurs de plus de 30 cigarettes par jour) : les pastilles dosées à 4 mg sont recommandées.

Comme pour les gommes à mâcher, les pastilles à sucer peuvent être prises dès que l'envie de fumer apparaît. En moyenne, le nombre de pastilles par jour est de 8 à 12 avec un intervalle d'une ou deux heures entre chaque pastille. Il ne faut pas dépasser 30 pastilles par jour pour celles dosées à 1 mg, 15 pastilles par jour pour celles dosées à 2mg et 11 pastilles par jour pour celles dosées à 4 mg. Le traitement doit être poursuivi pendant un minimum de 3 mois mais ne doit pas dépasser 6 mois. Au delà de 9 mois, si l'objectif n'est pas atteint, il est conseillé de consulter un professionnel de santé. Cette méthode de sevrage peut être utilisée seule ou en association avec les patchs nicotiniques.

### *1.3.3.a Les différentes pastilles à sucer disponibles en pharmacie*

- Nicotinell® comprimés à sucer 1 et 2 mg Menthe
- NiQuitin® comprimés à sucer 2 et 4 mg Menthe fraîche  
Sans sucre  
NiQuitinminis® 1,5 et 4 mg Sans sucre
- Nicopass® pastilles à sucer 1,5 mg Eucalyptus sans sucre  
Régliasse menthe sans sucre  
Menthe fraîcheur sans sucre  
2,5 mg Régliasse menthe sans sucre  
Menthe fraîcheur sans sucre



[53]



[54]



[55]



[56]

Figure 13 : Modèles de boîtes de pastilles à sucer disponibles en officine

#### *1.3.3.b Conseils d'utilisation des pastilles à sucer*

- sucer le comprimé jusqu'à ce que le goût devienne fort.
- placer alors le comprimé entre la gencive et la joue.
- recommencer à sucer le comprimé lorsque le goût s'est estompé.
- ce processus sera à répéter jusqu'à dissolution complète du comprimé (environ 30 minutes).
- éviter la prise de boissons acides (café, sodas) 15 minutes avant la prise du comprimé.

#### *1.3.3.c Effets indésirables*

- étourdissements, céphalées.
- nausées, flatulences, hoquet, gastrite, bouche sèche, stomatite et œsophagite.

#### *1.3.3.d Contre-indications*

- sujets non fumeurs ou fumeurs occasionnels.
- hypersensibilité à l'un des constituants.

#### **1.3.4 Les microtabs (comprimés sublinguaux)**

Ces comprimés sont à faire fondre sous la langue, son utilisation est ainsi encore plus discrète que les gommes à mâcher ou les pastilles à sucer. Son posologie sera fonction de la dépendance du sujet. Ainsi pour une dépendance faible ou moyenne (score de Fagerström entre 3 et 6), un comprimé par prise sera suffisant alors que pour une dépendance forte ou très forte (score de Fagerström entre 6 et 10), deux comprimés par prise seront recommandés. Un maximum de 30 comprimés par jour doit être respecté.

La durée totale de traitement est en général de 3 mois et ne devra pas excéder 6 mois.

#### *1.3.4.a Les microtabs disponibles en officine*

Nicorette microtab 2 mg classique ou citron



Figure 14 : Boite de Nicorette®

microtab 2 mg classique [57]

#### *1.3.4.b Conseils d'utilisation des microtabs*

- placer le comprimé sous la langue et le laisser fondre.
- ne pas croquer, ni sucer le comprimé.
- en cas d'effet trop important, le comprimé peut être retiré avant dissolution totale.
- éviter la prise de boissons acides (café, sodas) 15 minutes avant la prise du comprimé.

#### *1.3.4.c Effets indésirables*

- irritation buccale et pharyngée (au début du traitement).
- nausées, troubles digestifs, hoquet, hyposialie.
- toux, palpitations.
- céphalées, vertiges.

#### I.3.4.d Contre-indications

- non fumeurs ou fumeurs occasionnels.
- hypersensibilité à l'un des constituants.

#### I.3.5 L'inhaleur

L'inhaleur a pour avantage de reproduire le geste et l'inhalation observés lors de la consommation de cigarette. Même si l'arrêt complet de consommation de cigarettes est préférable, l'inhaleur peut être également utilisé soit pour une abstinence temporaire de tabac, soit pour une réduction progressive de tabac qui aura pour objectif l'arrêt définitif.

La posologie sera variable selon la dépendance du fumeur évaluée par le test de Fagerström. En effet, le fumeur peut utiliser une cartouche à chaque fois que l'envie de fumer apparaît mais le nombre de cartouches ne doit pas dépasser 12 par jour. Il est recommandé de ne pas poursuivre ce traitement au delà de 12 mois.

L'inhaleur peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les patchs en cas d'échec de la monothérapie.

Le seul inhaleur disponible en officine est le Nicorette® inhaleur 10 mg. Trois formats sont actuellement en vente : boîte de 6 cartouches, boîtes de 18 cartouches ou boîte de 42 cartouches.



Figure 15 : Boîte de Nicorette® inhaleur 10 mg [58]

#### *1.3.5.a Conseils d'utilisation de l'inhaleur*

- prendre une bouffée de la même manière qu'une cigarette.
- adapter la fréquence et l'intensité des bouffées en fonction de la sensation d'envie de fumer.
- après ouverture, utiliser la cartouche dans les 12 heures.

#### *1.3.5.b Effets indésirables*

- céphalées.
- nausées, vomissements, gastralgies, hoquet.
- toux.
- irritation de la bouche et de la gorge.
- sinusite, congestion nasale.

#### *1.3.5.c Contre-indications*

- non fumeur ou fumeur occasionnel.
- hypersensibilité à l'un des constituants.

### **I.4 Traitements non nicotiniques : médicaments sous prescription**

[45]

#### **I.4.1 Le Bupropion, Zyban®**

Ce médicament est indiqué comme aide au sevrage tabagique accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac chez les patients présentant une dépendance à la nicotine. Il fait partie de la liste I des médicaments, se délivre uniquement sur ordonnance mais n'est pas pris en charge par la sécurité sociale.

Il est recommandé de débiter le traitement avant l'arrêt effectif du tabac et de décider d'une date précise d'arrêt au cours des deux premières semaines de traitement par Zyban. La posologie initiale est de 150 mg par jour pendant les six premiers jours puis de 300 mg par jour en deux prises espacées d'au moins 8

heures. La durée de traitement est de 7 à 9 semaines.

#### *1.4.1.a Effets indésirables*

- insomnie.
- hypersensibilité (urticaire).
- dépression.
- tremblements, troubles de la concentration, céphalées, vertiges.
- sécheresse buccale, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation.
- éruptions cutanées, sueurs, prurit.
- fièvre.

#### *1.4.1.b Contre-indications*

- hypersensibilité au bupropion ou à l'un des excipients.
- trouble convulsif évolutif ou un antécédent convulsif.
- tumeur du système nerveux central connu.
- sevrage alcoolique ou médicamenteux.
- boulimie ou anorexie mentale diagnostiquées et antécédent.
- insuffisance hépatique sévère.
- antécédent de troubles bipolaires.

#### **1.4.2 Le Champix, Varénicline®**

Ce médicament est indiqué dans le sevrage tabagique chez l'adulte. Il fait partie de la liste I des médicaments, nécessite une ordonnance pour sa délivrance et il est pris en charge par la sécurité sociale dans la limite des 50 euros attribués par an et par personne.

Comme pour le Zyban, l'arrêt du tabac devra se faire dans les deux premières semaines de traitement par Champix. On débutera le traitement à 0,5 mg par jour pendant 3 jours puis 0,5 mg deux fois par jour jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour et au 8<sup>ème</sup> jusqu'à la fin du traitement la dose sera de 1 mg deux fois par jour. La durée du traitement est de 12 semaines.

#### *1.4.2.a Effets indésirables*

- rêves anormaux, insomnie.
- céphalées, somnolence, sensations vertigineuses.
- augmentation de l'appétit.
- nausées.
- fatigue.

#### *1.4.2.b Contre-indication*

hypersensibilité à la varénicline ou à l'un des excipients.

### **1.5 Méthodes non pharmacologiques**

[59]

Les techniques de thérapie cognitivocomportementale appliquées au tabagisme ont essentiellement pour objectif l'apprentissage de stratégies permettant de faire face aux situations à haut risque et aux envies de fumer. La connaissance, puis la maîtrise de ces stratégies ont pour effet d'augmenter la confiance du sujet et ainsi de multiplier la chance de réussite de l'abstinence tabagique.

Les situations à haut risque peuvent être liées à l'environnement (repas, alcool, fumeurs, fêtes...) ou à des émotions (colère, tristesse, ennui...). D'autres situations sont plus spécifiques selon l'individu et constituent des habitudes prises par l'individu (« café-clope », au téléphone, en voiture...).

Les envies de fumer sont un phénomène normal, maximal au début de l'abstinence et s'estompant incomplètement par la suite. Ces envies sont la plus souvent liées à des situations déclenchantes. Ces envies se manifestent par des symptômes physiques (sensations thoraciques) et psychologique (nervosité, agitation). Ces envies vont le plus souvent par vagues, les sensations augmentant rapidement jusqu'à un point extrême pour ensuite diminuer et disparaître. Il faut savoir que ce désir dure rarement plus de 3 ou 4 minutes et il est donc important de prévoir à ce moment là une solution pour ne pas « craquer ».

La préparation à l'arrêt du tabac peut démarrer par une phase d'auto-observation qui permet de repérer les situations déclenchantes. Après l'arrêt, les stratégies de soutien concerneront les envies de fumer (contrôle du stimulus, stratégies cognitives comportementales).

### I.5.1 Contrôle du stimulus

Une première approche pour gérer les envies de fumer est de reconnaître et contrôler les stimuli. Les différentes manières de contrôle du stimulus sont :

- l'évitement (éviter le contact avec d'autres fumeurs, les soirées...).
- la substitution (remplacer un apéritif alcoolisé par un apéritif non alcoolisé par exemple).
- le changement (prendre son café dans un autre endroit ou à un autre moment par exemple).

### I.5.2 Thérapies cognitives

Un certain nombre d'actions cognitives faciliteront le contrôle, la réduction de l'intensité et de la durée des envies de fumer :

- se souvenir que les envies sont brèves et que cela ne va pas durer.
- dédramatiser (suggérer une comparaison comme une situation de guerre, de famine, de maladies...).
- s'approprier et se répéter des phrases telles que « la cigarette, j'arrête ».
- se remémorer la liste de ses motivations (bénéfices liés à l'abstinence, inconvénients de fumer).
- penser à quelque chose de plaisant (vacances, loisirs...).
- auto-encouragement.

### I.5.3 Thérapies comportementales

- changer de contexte (changer les habitudes acquises autour de la cigarette).
- s'engager dans une activité brève (douche, cuisine, brossage de dents...).
- faire une activité physique.
- faire des exercices de relaxation respiratoire.

Ces méthodes comportementales sont nombreuses, celles citées ci-dessus ne sont que des exemples.

## **II Alternatives à la contraception orale**

[6]

Les effets indésirables cardiovasculaires de la contraception orale sont dus aux hormones et principalement à la présence d'œstrogènes dans leur composition. Il faudra donc considérer les méthodes contraceptives non hormonales comme alternatives. Cependant les méthodes contraceptives basées sur les progestatifs seuls (pilule et implant microprogestatifs, dispositif intra-utérin au lévonorgestrel) peuvent éventuellement être envisagées mais uniquement sous suivi étroit de la patiente. En effet, même si les méthodes progestatives ont un risque vasculaire plus faible, elles restent contre-indiquées en cas d'antécédents cardiovasculaires.

Les méthodes contraceptives non hormonales sont les suivantes :

- le dispositif intra-utérin au cuivre.
- les préservatifs (masculin et féminin).
- la contraception vaginale (spermicides, diaphragme, capes cervicales).
- les méthodes naturelles (retrait, abstinence périodique).
- la contraception définitive (stérilisation).

Le changement de méthode contraceptive devra faire l'objet d'une consultation gynécologique. Le choix de la méthode revient à la patiente mais le médecin la guidera :

- en éliminant les éventuelles contre-indications aux différentes méthodes.
- en informant la patiente des avantages et inconvénients de chaque méthode.
- en retenant parmi les différentes méthodes celle qui correspond le mieux au profil de la patiente. Les méthodes retenues lui assureront la meilleure observance possible, respecteront sa fécondité ultérieure et lui permettront une vie sexuelle épanouie.

### **III Rôle d'information et de prévention du pharmacien d'officine**

[23] [35] [44] [59]

Face à une ordonnance de contraception orale, le pharmacien doit interroger la patiente sur une éventuelle consommation de tabac. Il doit l'informer des risques cardiovasculaires potentiels de l'association pilule-tabac. L'objectif premier sera un arrêt tabagique mais en cas de refus de la patiente ou d'échec du sevrage, la méthode contraceptive sera alors à réévaluer. Auquel cas, le pharmacien pourra orienter la patiente vers une consultation gynécologique afin de trouver la méthode de contraception la plus adaptée. Le pharmacien doit, en aucun cas, effrayer la patiente mais l'informer des risques cardiovasculaires et des différentes solutions visant à les diminuer.

De manière plus générale, le pharmacien se doit de connaître le statut tabagique de ses patients et d'encourager tous les fumeurs à arrêter de fumer. Le pharmacien a un rôle important à jouer, tant en matière de sensibilisation et de suivi des patients que de prévention des rechutes.

Le pharmacien doit sensibiliser les fumeurs sur les risques de maladies cardiovasculaires, de cancers et des maladies respiratoires engendrés par le tabagisme. Le pharmacien peut les informer des bénéfices de l'arrêt, qui sont d'autant plus importants que l'arrêt est précoce mais qui existent même après apparition d'une pathologie liée au tabac. Ces bénéfices concernent la diminution des risques de thrombose, de maladies respiratoires et d'apparition de cancers mais ils peuvent paraître abstraits pour les fumeurs. Le pharmacien exposera alors les impacts bénéfiques concrets sur la vie quotidienne :

- diminution de l'essoufflement à l'effort.
- diminution des surinfections bronchiques.
- meilleure haleine.
- disparition de l'odeur de tabac froid sur les vêtements, cheveux, tissus.
- récupération de la qualité initiale du goût et de l'odorat en 48 heures.
- récupération de l'éclat de la peau (devenue terne à cause de la fumée de cigarette) et de la blancheur des dents.

Le pharmacien pourra également convaincre les fumeurs par l'aspect financier de l'arrêt du tabac. En effet, le sevrage permet la réalisation d'importantes économies.

Lorsque le patient a pris la décision d'arrêter de fumer, il convient au pharmacien de renforcer au maximum sa motivation, condition indispensable à la bonne réussite du sevrage. Après évaluation du degré de dépendance et du profil du patient, le pharmacien pourra proposer les différentes méthodes de sevrage. Il pourra également orienter le patient vers une consultation chez son médecin généraliste ou chez un tabacologue. De plus, le pharmacien conseillera un soutien psychologique qui augmente le taux de réussite de sevrage et qui diminue le risque de rechutes.

Des conseils simples peuvent être donnés aux personnes débutant leur sevrage :

- bien choisir le moment de sevrage (pas trop de stress, rythme de vie...).
- favoriser un environnement le moins fumeur possible.
- avoir une activité physique régulière et une alimentation équilibrée (éviter la prise de poids et évacuer le stress).
- prévenir l'entourage de l'arrêt du tabac (obtenir un soutien psychologique).
- modérer la consommation d'alcool.
- contrer l'envie de cigarettes : manger un fruit, boire un grand verre d'eau, respirer profondément, changer d'activité, de pièces, faire autre chose pour s'occuper l'esprit, passer un coup de téléphone à un(e) ami(e).

Le pharmacien doit apprendre aux patients sous substituts nicotiques à reconnaître le syndrome de manque ou les signes de surdosage en nicotine. L'apparition de l'un des deux phénomènes nécessite l'adaptation posologique du substitut.

Le pharmacien doit interroger le patient d'un éventuel traitement en cours car certains traitements peuvent nécessiter une adaptation posologique en cas de sevrage tabagique. En effet, le métabolisme de certains traitements peut être influencé par le tabac.

Quelque soit la méthode de sevrage choisie par le patient, celui-ci impliquera un soutien à long terme du pharmacien. Un suivi de sevrage peut être mis en place à l'officine en demandant au patient de venir régulièrement à la pharmacie. Ces rencontres permettent au patient de confier les difficultés éprouvées. Elles sont

également l'occasion d'encourager et de féliciter le patient. Il est important de rappeler au patient de ne pas se décourager, en particulier si c'est le premier essai. Plusieurs tentatives sont souvent nécessaires pour parvenir à un sevrage définitif.

#### **IV Rôle d'information et de prévention de l'état français**

[60] [61] [62] [63] [64]

De nombreuses campagnes d'information et de prévention liées à la contraception sont régulièrement menées par le ministère de la santé et l'INPES. Elles sont diffusées de différentes manières : spots, affiches, brochures, annonces presse. Elles visent à informer des différentes méthodes de contraception, à inciter les femmes à consulter des professionnels de santé afin d'adapter au mieux la méthode contraceptive. Ces campagnes ont également pour but de sensibiliser les femmes sur l'oubli de la pilule et l'utilisation de la contraception d'urgence.

Des sites internet ainsi que des consultations gratuites dans les plannings familiaux permettent aux femmes une réponse à toutes leurs questions et un accompagnement dans le choix d'une contraception.

De plus, depuis 2007, la Journée Mondiale de la Contraception a lieu chaque année le 26 septembre. La Journée Mondiale de la Contraception a pour objectif d'informer sur les différentes méthodes de contraception existantes et de guider les jeunes dans leur choix de contraception adaptée à leurs besoins. Elle aborde également des sujets comme les interruptions volontaires de grossesse et les maladies sexuellement transmissibles.

Le Gouvernement français joue aussi un rôle important tant dans l'information et la prévention des risques liés au tabagisme que dans l'aide à l'arrêt du tabac. En effet, des campagnes ont été mises en place pour sensibiliser les fumeurs aux risques engendrés par la cigarette et pour les inciter à démarrer un sevrage tabagique. Une campagne, diffusée en juin 2011, avait quant à elle pour objectif de dédramatiser les craintes liées à l'arrêt du tabac afin de le rendre possible et accessible.

Parallèlement à ces campagnes, le ministère de la santé et l'INPES ont développé un dispositif permanent d'accompagnement à l'arrêt tabagique : Tabac info service. Ce dispositif est disponible par téléphone ou internet. Il permet de soutenir les

fumeurs dans leur démarche d'arrêt en répondant à leurs questions et en les orientant éventuellement vers une consultation avec un tabacologue. Cet accompagnement est renforcé par une volonté du Gouvernement de passer de 500 à plus de 1000 lieux de consultations d'aide au sevrage. Ces consultations peuvent être des « consultations de groupe », sans rendez-vous ou plus traditionnellement des « consultations individuelles » sur rendez-vous. Le remboursement des substituts nicotiques (cinquante euros par bénéficiaire et par an) par la caisse d'assurance maladie entre également dans cette stratégie de lutte contre le tabagisme.

Par ailleurs, le Gouvernement a mis en œuvre, depuis le 1er janvier 2008, une interdiction de fumer dans les lieux publics. Cette interdiction est fixée par le décret n°2006-1386 et a marqué une étape déterminante dans la prévention du tabagisme en France.

Enfin comme pour la contraception, il existe une journée mondiale sans tabac. Cette journée, organisée chaque année le 31 mai, est axée autour des dangers du tabac pour la santé et de l'action antitabac de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

#### **IV.1 Quelques sites internet concernant la contraception**

Site de l'association française pour la contraception (AFC) :  
[www.choisirsacontraception.fr](http://www.choisirsacontraception.fr)

Site de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) :  
[www.contractions.org](http://www.contractions.org)

Site du ministère chargé de la santé :  
[www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) rubrique « contraception »

Site officiel de la journée mondiale de la contraception :  
[www.journee-mondiale-de-la-contraception.fr](http://www.journee-mondiale-de-la-contraception.fr)

Site du mouvement français pour le planning familial :  
[www.planning-familial.org](http://www.planning-familial.org)

## **IV.2 Quelques sites internet concernant le tabac**

Site de l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) :

[www.tabac-info-service.fr](http://www.tabac-info-service.fr)

(Par téléphone au 39 89, de 9h à 20h du lundi au samedi, 0,15euros/min)

Site du ministère chargé de la santé :

[www.tabac.gouv.fr](http://www.tabac.gouv.fr)

## Conclusion

L'association pilule-tabac engendre un risque accru de survenue de pathologies cardiovasculaires. En effet, l'étude des mécanismes de toxicité cardiovasculaire de la contraception orale d'une part et du tabac d'autre part a permis de mieux comprendre pourquoi l'association pilule-tabac constitue un « cocktail explosif ».

Depuis quelques années, des innovations concernant la contraception orale ont vu le jour : diminution du dosage des œstrogènes, modulation des progestatifs au cours de la plaquette, utilisation de progestatifs de moins en moins androgéniques ou plus récemment utilisation d'œstrogènes naturels. Ces innovations, ajoutées au renforcement de la prévention et de l'aide au sevrage tabagique, ont favorisé la réduction des risques cardiovasculaires. Ils restent néanmoins présents et non-négligeables.

Face à cette réalité, les professionnels de santé doivent jouer un rôle essentiel en terme d'information et de prévention de ces risques. Le pharmacien est un médiateur de choix grâce à sa proximité (grande amplitude d'horaires d'ouverture et sans rendez-vous). Il doit connaître les risques de l'association pilule-tabac et savoir les expliquer à ses patients. C'est en favorisant l'écoute et le dialogue que le pharmacien pourra établir une relation de confiance avec ses patients et les conseiller au mieux en fonction de leur situation.

## Index des figures

Figure 1 : Anatomie générale de l'appareil génital féminin (vue de profil) [3].....	16
Figure 2 : Anatomie générale de l'appareil génital féminin (vue de face) [2].....	17
Figure 3 : Schéma de la vulve [4] .....	20
Figure 4 : Cycle menstruel : évolution séquentielle folliculaire, hormonale et endométriale [8].....	23
Figure 5 : Physiologie du follicule ovarien [10].....	25
Figure 6 : Proportions de fumeurs quotidiens en 2010 en fonction de l'âge et du sexe [25] .....	43
Figure 7 : Evolution de l'usage quotidien de tabac chez les femmes de 15 à 75 ans [25] .....	44
Figure 8 : Les principaux composants d'une cigarette [32].....	46
Figure 9: Nombre d'accidents cardiovasculaires (par million de femmes-années) chez les utilisatrices et les non utilisatrices de contraception orale en fonction du tabac et de l'âge [14].....	58
Figure 10 : Tabac et prescription d'œstroprogestatifs [42] .....	59
Figure 11 : Modèles de boîtes de patchs disponibles en officine .....	67
Figure 12 : Modèles de boîtes de gommes à mâcher disponibles en officine.....	69
Figure 13 : Modèles de boîtes de pastilles à sucer disponibles en officine.....	71
Figure 14 : Boîte de Nicorette® microtab 2 mg classique [57].....	73
Figure 15 : Boîte de Nicorette® inhalateur 10 mg [58].....	74

## Index des tableaux

Tableau 1 : Principaux moyens de contraception utilisés chez les femmes en 2010 Femmes non enceintes déclarant utiliser systématiquement ou non, un moyen pour éviter une grossesse, sexuellement actives dans les douze derniers mois, ayant un partenaire homme au moment de l'enquête. ....	28
Tableau 2 : Méthodes contraceptives utilisées en fonction de l'âge en 2010 (exprimées en %) Femmes non enceintes déclarant utiliser systématiquement ou non, un moyen pour éviter une grossesse, sexuellement actives dans les douze derniers mois, ayant un partenaire homme au moment de l'enquête. ....	29
Tableau 3 : Classification des contraceptifs oraux (Nom commercial et dénomination commune internationale (DCI)).....	33
Tableau 4 : Contraceptifs progestatifs (Nom commercial et dénomination commune internationale (DCI)) .....	34
Tableau 5 : Contraceptifs particuliers (Nom commercial et dénomination commune internationale (DCI)) .....	35
Tableau 6 : Risque d'infarctus du myocarde selon l'âge, le statut tabagique et l'utilisation de la pilule. [39].....	56

## **Abréviations**

**GnRH** : Gonadotrophic Releasing Hormone

**FSH** : Follicle Stimulating Hormone

**LH** : Luteinizing Hormone

**INPES** : Institut National de Prévention et d'Education à la Santé

**DIU** : Dispositif Intra-Utérin

**EE** : EthinylEstradiol

**Cp** : Comprimé

**DCI** : Dénomination commercial internationale

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**LDL** : Low Density Lipoproteins

**HDL** : High Density Lipoproteins

**IDM** : Infarctus Du Myocarde

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

**CI** : Claudication Intermittente

**BPCO** : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

## Bibliographie

- [1] **Kamina Pierre**, « anatomie clinique : organes urinaires et génitaux, pelvis, coupes du tronc », Maloine, 2ème édition, 2009
- [2] **Docteur Benchimol**, Anatomie fonctionnelle de l'appareil génital féminin, [http://www.docteur-benchimol.com/anatomie\\_appareil\\_genital\\_feminin.html](http://www.docteur-benchimol.com/anatomie_appareil_genital_feminin.html) (en ligne, consultation le 25/09/2011)
- [3] **Académie de Poitiers**, L'appareil génital féminin, <http://ww3.ac-poitiers.fr/svt/activite/l-geneste/reproduction/Appareil%20g%C3%A9nital.htm> (en ligne, consultation le 15/01/2012)
- [4] **Faculté de médecine Toulouse-Purpan**, cours d'anatomie, <http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Vagin.Vulve.htm#vulve> (en ligne, consultation le 15/11/2011)
- [5] **Silbernagl Stefan et Despopoulos Agamemnon**, « Atlas de poche de physiologie » Flammarion, 4ème édition, 2007
- [6] **Serfaty David**, « Contraception » 3ème édition, Edition Masson, 2007
- [7] **H.De Tourris; G.Magnin; F.Pierre**, « Gynécologie et obstétrique » Préface du Pr R.Henrion, Masson, 7ème édition, 2000
- [8] **H.De Tourris; G.Magnin; F.Pierre**, « Gynécologie et obstétrique » Préface du Pr R.Henrion, Masson, 7ème édition, 2000, page 27
- [9] **Wolfgang Kuhnel**, « Atlas de poche d'histologie », Flammarion, 4ème édition, 2009
- [10] **La formation des gamètes**, L'ovogénèse, <http://embryologie.chez-alice.fr/images/follicule.jpg> (en ligne, consultation le 23/12/2011)

[11] **INPES et le ministère du travail, de l'emploi et de la santé**, « Contraception : les françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie ? », Dossier de presse, octobre 2011, <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/11/dp1111026.pdf> (en ligne, consultation le 16/11/2011)

[12] **Faculté de médecine Pierre et Marie Curie**, Ressources pédagogiques Pitié-Salpêtrière, Pharmacologie, Contraception hormonale, <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/contracep.html> (en ligne, consultation le 20/08/2011)

[13] **Docteur Aly Abbara**, livre interactif en gynécologie obstétrique, « Composition des contraceptifs hormonaux commercialisés en France », [http://www.aly-abbara.com/livre\\_gyn\\_obs/termes/contraception\\_hormonale\\_classe.html](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/contraception_hormonale_classe.html), (en ligne, consultation le 20/08/2011)

[14] **Organisation mondiale de la santé (OMS)**, « Maladies cardiovasculaires et contraception hormonale stéroïdiennes », Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS, 1998, [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_877\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_877_fre.pdf) (en ligne, consultation le 03/11/11)

[15] **B. Devulder**, « Médecine vasculaire », Masson, 2ème édition, 2004

[16] **F. Jan**, « Abrégés de Cardiologie », Masson, 2ème édition, 2005

[17] **Adam D. Timmis; Anthony Nathan**, « En Bref...Cardiologie », Traduction de la 3ème édition anglaise par René Krémer, De Broeck université, 2001

[18] **Francois Jobin**, « La thrombose », Edition Lamoine, 1995

[19] **Organisation mondiale de la santé (OMS)**, « Comment éviter une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral », 2006

[20] **Le moniteur des pharmacies**, « Les thromboses veineuses profondes », Cahier II du n° 2506 du 18 octobre 2003

[21] **Le dictionnaire Vidal**, 87ème édition, 2011, p258, 577,1236, 2364, 1346

[22] **Collège de gynécologie du Val de Loire**, « la contraception orale OP : risques et bénéfiques », <http://collegegynecocvl.free.fr/fiches/COrisben.pdf> (en ligne, consultation le 02/11/2011)

[23] **Le moniteur des pharmacies**, « Le sevrage tabagique », numéro 2899 cahier 2 du 1er octobre 2011

[24] **Tabac info service**, « le tabac en quelques chiffres », <http://www.tabac-info-service.fr/tout-savoir-sur-le-tabac/le-tabac-en-quelques-chiffres> (en ligne, consultation le 28/10/2011)

[25] **Institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES)**, « Premiers résultats du baromètre santé 2010, Evolutions récentes du tabagisme en France », 28 janvier 2010, <http://www.inpes.sante.fr/30000/pdf/Evolutions-recentes-tabagisme-barometre-sante2010.pdf> (en ligne, consultation le 24/11/2011)

[26] **Institut de veille sanitaire**, « journal mondiale sans tabac », Bulletin épidémiologique hebdomadaire, n° 20-21, 31 mai 2011

[27] **Y.Martinet; A.Bohadana**, « Le tabagisme », Abrégés, Masson, 3ème édition, 2004

[28] **Tabac info service**, « petite histoire du tabac », <http://www.tabac-info-service.fr/tout-savoir-sur-le-tabac/petite-histoire-du-tabac> (en ligne, consultation le 24/11/2011)

[29] **Tabac info service**, « composition de la fumée de tabac », <http://www.tabac-info-service.fr/tout-savoir-sur-le-tabac/la-composition-de-la-fumee-du-tabac> (en ligne, consultation le 23/11/2011)

[30] **Institut national de prévention et d'éducation à la santé et le ministère de la santé**, « composition de la fumée du tabac », <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/624.pdf> (en ligne, consultation le 23/11/2011)

[31] **Franz-Xavier Reichl et al**, « Guide pratique de toxicologie pour les professionnels de l'industrie, de la santé et l'environnement », De Boeck, 2ème édition, 2010

[32] **La cigarette.com**, « composition d'une cigarette », <http://www.la-cigarette.com/composition.html> (en ligne, consultation le 17/12/2011)

[33] **M. Baha; A-L. Le Faou**, « Intérêt d'une offre systématique d'aide au sevrage chez des fumeurs hospitalisés en service de soins intensifs en cardiologie », *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 60; 189–196, 28 janvier 2011

[34] **C. Veyssier Belot**, « Consommation de tabac et risque cardiovasculaire », *Revue médecine interne* 18 ;702-708, 13 février 1997

[35] **G. Lagrue; A.Maurel**, « Tabagisme et maladies vasculaires », *Angéiologie* (19-0130), Elsevier Masson, 2010, <http://www.em-premium.com/article/237014> (en ligne, consultation le 08/12/2011)

[36] **John A. Ambrose; Rajat S. Barua**, « The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update » *Journal of an american college og cardiology*, numéro 43, 1731-1737, 2004

[37] **M. Delcroix; C.Gomez**, « Contraception des femmes fumeuses et varénicline », *La revue sage-femme* 8, 299-311, Elsevier Masson, 2009, <http://www.em-premium.com/article/232703/resultatrecherche/2> (en ligne, consultation le 16/01/2012)

[38] **C. Mounier Vehier; P. Delsart; B. Letombe**, « Spécificités du risque cardiovasculaire chez la femme : comment améliorer la prise en charge? », Presse med 39 : 234-241, Elsevier Masson, 2009

[39] **World health organization (WHO)**, Collaborative study of cardiovascular disease, « Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives », Lancet 1997; 349: 1202-9

[40] **M.Delcroix; C.Gomez; D.Thomas; B.Jacquetin; P.Marquis**, « Intoxication tabagique chez la femme. Prise en charge gynécologique des femmes fumeuses », Gynécologie (39-L-20), Elsevier Masson, 2010

[41] **F. Haramburu**, « Contre la poursuite de la pilule oestroprogestative jusqu'à 50 ans », Gynécologie obstétrique et fertilité 33, 166-168, 2005

[42] **H.Marret; J.Wagner-Ballon; H.Guyot; A-M.Lehr Drylewicz**, « 120 questions en gynécologie-obstétrique », Abrégés, Masson, 2ème édition, 2009

[43] **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**, « Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac », Recommandations p31, mai 2003, <http://superieur.deboeck.com/ressource/extra/9782804102272/6.pdf> (en ligne, consultation le 14/10/2011)

[44] **Professeur Dine**, « Substituts nicotiques et sevrage tabagique », cours de pharmacologie, 11 mars 2009

[45] **Evidal**

[46] **Mon partenaire santé**, « Nicopatch 21 mg/24 heures, dispositif transdermique », Pierre Fabre, [http://www.mon-partenaire-sante.com/sites/default/files/imagecache/carrousel\\_fiche\\_produit/nicopatch21.jpg](http://www.mon-partenaire-sante.com/sites/default/files/imagecache/carrousel_fiche_produit/nicopatch21.jpg)

- [47] **Nicorette.fr**, « Nicoretteskin 25 mg/16 heures », <http://www.nicorette.fr/img/vignetteProduit/vignetteSkin.jpg>
- [48] **Pharmaexpress**, <http://www.pharmaexpress.be/files/product/big/38808.jpg>
- [49] **SOSpharma**, [http://static.weezbe.com/pharmacienligne/Images/products/p\\_70\\_101119112327\\_200.jpg](http://static.weezbe.com/pharmacienligne/Images/products/p_70_101119112327_200.jpg)
- [50] **Nicorette.fr**, « Nicorette gommes, 2 et 4 mg », <http://www.nicorette.fr/img/vignetteProduit/vignetteGomme.jpg>
- [51] **Newpharma**, <http://cnt.newpharma.be/upload/img/medecines/2074284-nicotinell-fruit-gomme-macher-kauwgom-96x2mg-fr-500.jpg>
- [52] **Niquitin.fr**, <http://www.niquitin.fr/produits-anti-tabac/images/produits/niquitin-gomme.jpg>
- [53] **La pharmacie centrale**, <http://www.lapharmaciecentrale.fr/fpdb/10252612-1mgcpnicotinel.JPG>
- [54] **Niquitin.fr**, <http://www.niquitin.fr/produits-anti-tabac/images/produits/niquitin-comprimes.jpg>
- [55] **Saluteo.info**, <http://storage.canalblog.com/57/59/474209/34680827.jpg>
- [56] **Percutaféine.net**, <http://www.percutafeine.net/images/nicopass-1.jpg>
- [57] **Nicorette.fr**, <http://www.nicorette.fr/img/vignetteProduit/vignetteMicrotab.jpg>
- [58] **Nicorette.fr**, <http://www.nicorette.fr/img/vignetteProduit/vignetteInhaleur.jpg>
- [59] **La revue du Praticien**, « Tabagisme, on peut être efficace! », Numéro 17, tome 54 du 15 novembre 2004

[60] **Institut national de prévention et d'éducation à la santé (INPES)**, <http://www.inpes.sante.fr/>, rubrique « contraception » (en ligne, consultation le 11/01/2012)

[61] **Site officiel de la journée mondiale de la contraception**, <http://www.journee-mondiale-de-la-contraception.fr/> (consultation le 12/01/2012)

[62] **Le planning familial**, <http://www.planning-familial.org/>, rubrique « le mouvement », (consultation le 12/01/2012)

[63] **Service d'information du Gouvernement Français**, [http://www.tabac.gouv.fr](http://www.tabac.gouv.fr/), rubrique « décret », « les applications », « l'aide et la prévention », (consultation le 12/01/2012)

[64] **Organisation mondiale de la santé (OMS)**, <http://www.who.int/mediacentre/events/annual/wntd/fr/>, rubrique « centre des médias-événements-manifestations annuelles », (consultation le 12/01/2012)



**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : DELOMEZ Marion

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 12 04 2012 à 18h00 Amphithéâtre ou salle : Pauling

**Avis du conseiller de thèse:**

Nom : SERVOIS

Prénom : Philippe

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :  
.....  
.....  
.....

Date : 1 mars 2012  
Signature: [Signature]

**Décision de Monsieur le Doyen:**

favorable

défavorable

Le Doyen  
[Signature]  
L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

**Nom : DELOMEZ**  
**Prénom : Marion**

**Titre de la thèse : Association contraception orale et tabagisme :  
risques cardiovasculaires et stratégies de prévention**

**Mots-clés :** oestrogènes, progestatifs, pilule, oestroprogestatifs, fumée de tabac, nicotine, troubles de l'hémostase, risque cardiovasculaire, sevrage tabagique

---

**Résumé :**

Actuellement, l'association contraception orale-tabac chez les femmes est fréquente. Cependant, elle est à l'origine d'un risque cardiovasculaire accru. Ce risque est dû aux effets néfastes de la pilule et du tabac sur l'organisme, notamment au niveau de l'hémostase. La survenue de pathologies cardiovasculaires (thromboembolie veineuse, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) est ainsi favorisée.

Face à cette constatation, l'information et la prévention de ces risques cardiovasculaires apparaissent comme un enjeu majeur de santé publique. Le pharmacien d'officine a ainsi un rôle important à jouer en proposant à ces patientes des solutions adaptées.

---

**Membres du jury :**

**Président :** M<sup>r</sup> Philippe Gervois, Maître de conférences  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
de Lille

**Assesseur :** M<sup>me</sup> Pierrette AUMERCIER, Maître de conférences  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
de Lille

**Membre extérieur :** M<sup>me</sup> Nathalie Gelez, Pharmacien titulaire  
Marcq-en-Baroeul