

**LA CONTRACEPTION ORALE :
EFFETS SECONDAIRES, ROLE DU PHARMACIEN
ET CONSEIL A L'OFFICINE**

**A partir d'une enquête réalisée auprès de pharmaciens
de Limoges et des environs**



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 26 mars 2001

par

Nicolas VERGUET

né le 5 décembre 1976 à Guéret (Creuse)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques **PRESIDENT**
Monsieur COMBY Francis **DIRECTEUR DE THESE**
Monsieur BONNIN Jean-Jacques **JUGE**
Monsieur GLOMOT Alain **JUGE**

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur GHESTEM Axel
ASSESEURS : Monsieur le Professeur HABRIOUX Gérard
Monsieur COMBY Francis, Maître de conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES

ADMINISTRATIFS : POMMARET Maryse

A notre Président de thèse, Monsieur le Professeur **Jacques BUXERAUD**.
Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A notre Directeur de thèse, Monsieur **Francis COMBY**, pour avoir accepté de nous diriger, ainsi que pour l'aide précieuse que vous nous avez apportée au quotidien dans la réalisation de ce travail. Que celui-ci soit l'expression de notre reconnaissance.

A nos juges, Monsieur **Alain GLOMOT**, Pharmacien d'officine à Guéret,
Monsieur **Jean-Jacques BONNIN**, Pharmacien d'officine à Limoges.

Vous avez été des guides et des exemples dans nos études et notre future vie professionnelle.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous prions de croire à notre respectueuse reconnaissance.

A ma fiancée Nathalie. Ce travail n'aurait pas été le même sans ton aide. Ma vie ne serait pas la même sans toi. Aucun exposé ne pourra jamais témoigner de tout l'amour que je te porte, mais je suis quand même fier de te dédier cette thèse.

A mes parents, pour le soutien qu'il m'ont toujours apporté au cours de la réalisation de cette thèse, en particulier, et de mes études, en général. Que cette thèse leur rende un peu de tout l'amour qu'il m'ont donné.

A mon frère Bruno. La nature des liens qui me lient à mon frère est un mélange indescriptible d'amour et d'amitié qui fera que nous ne serons jamais loin l'un de l'autre. Que cette thèse puisse t'aider un jour à réaliser la tienne serait pour moi un grand honneur.

A mon grand-père maternel et à ma grand-mère paternelle. Que cette thèse soit un remerciement pour le soutien et l'affection que vous m'avez toujours apporté.

A mes futurs beaux-parents, Marie-Claire et Jacques.

A toute ma famille.

A tous mes amis.

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LES EFFETS SECONDAIRES DE LA CONTRACEPTION ORALE

I – RAPPELS SUR LA CONTRACEPTION ORALE

1-La contraception hormonale continue

1.1 – Epidémiologie

1.2 – Mode d'action

1.3 – Composition des différentes pilules

1.3.1 – Principes actifs

1.3.2 – Les différentes méthodes utilisées

1.3.2.1 – *Les méthodes d'association estro-progestatives*

1.3.2.2 – *La contraception progestative*

2-La contraception d'urgence

2.1 – Mécanisme d'action

2.2 – Indications et principe d'utilisation

2.3 – Modalités thérapeutiques

2.3.1 – Contraception d'urgence estro-progestative : Tétragynon*

2.3.2 - Contraception d'urgence progestative : Norlevo*

II – INCONVENIENTS DE LA CONTRACEPTION ORALE

1-Nausées et vomissements

1.1-Epidémiologie

1.2-Physiologie

1.3-Prévention

2-Prise de poids

2.1-Epidémiologie

2.2-Physiologie

2.3-Prévention

3-Mastodynies et tensions mammaires

3.1-Epidémiologie

3.2-Physiologie

3.3-Prévention

4-Céphalées et migraines

4.1-Epidémiologie

4.2-Physiologie

4.3-Prévention

5-Mycoses

5.1-Epidémiologie

5.2-Physiologie

5.3-Prévention

6 – Spotting

7 – Baisse de la libido

III – INCIDENTS DE LA CONTRACEPTION ORALE

1-Hypertension artérielle

1.1-Epidémiologie

1.2-Physiologie

1.3-Prévention

2 – Troubles de la fonction biliaire

3 – Troubles cutanés

3.1 – Acné

3.2 – Chloasma

3.2.1 – Epidémiologie

3.2.2 – Physiologie

3.2.3 – Prévention

4 – Modification du bilan lipidique

4.1 – Influence des différentes molécules sur le bilan lipidique

4.1.1 – Estrogènes de synthèse

4.1.2 – Progestatifs

4.1.3 – Associations estro-progestatives

4.2 – Prévention : Contrôle et surveillance du bilan lipidique

5 – Troubles de la circulation veineuse, jambes lourdes, varices

6 – Perturbation du bilan glucidique

6.1 – Effets des estrogènes

6.2 – Effets des progestatifs

6.2.1 – Progestatifs de 1^{ère} génération

6.2.2 – Progestatifs de 2^{ème} génération

6.2.3 – Progestatifs de 3^{ème} génération

6.3 – Associations estro-progestatives

6.4 – Contrôle et surveillance

7 – Troubles du cycle

7.1 - Métrorragies

7.2 - Aménorrhées

7.2.1 – Aménorrhée sous pilule

7.2.2 – Aménorrhée post-pilule

7.3 – Douleurs pelviennes

IV – ACCIDENTS DE LA CONTRACEPTION ORALE

1 – Accidents cardio-vasculaires de la contraception

1.1 – Accidents vasculaires cérébraux

1.1.1 – Accidents neurologiques, hémorragiques et ischémiques

1.1.2 – Les facteurs de risques

1.1.3 – Rôle des différents composants

1.1.4 – Conclusion

1.2 – Complications thrombo-emboliques veineuses

1.2.1 – Introduction

1.2.2 – Etudes épidémiologiques

1.2.3 – Les facteurs favorisants

1.2.4 – Conclusion

1.3 – Les accidents coronariens

1.3.1 – Etudes épidémiologiques

1.3.2 – Facteurs de risque

1.3.3 – Conclusion

2 – Les accidents hépatiques

2.1 – Les hémangiomes

2.2 – L'hyperplasie nodulaire du foie

2.3 – L'adénome hépatocellulaire

2.4 – Cancer du foie

2.5 – Conclusion

3 – Cancers gynécologiques et contraception

3.1 – Cancer du sein

3.2 – Cancer de l'ovaire

3.3 – Cancer de l'endomètre

3.4 – Cancer du col de l'utérus

DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE.

METHODE D'ANALYSE

I – PRESENTATION DE L'ENQUETE

1 – Objectif du questionnaire

2 – Elaboration du questionnaire

3 – Les pharmacies sondées

4 – Le questionnaire

II – METHODE D'ANALYSE DE L'ENQUETE

1 – Les logiciels utilisés

2 – Le travail d'analyse

TROISIEME PARTIE : PRESENTATION DES RESULTATS,
COMMENTAIRES ET ANALYSES. DISCUSSION ET
CONFRONTATION A LA LITTERATURE.

I – PRESENTATION DES RESULTATS, COMMENTAIRES ET
ANALYSES

1 – Tableaux à plats

1.1 – Introduction

1.1.1 – Localisation des pharmacies

1.1.2 – Nombre d'employés des pharmacies

1.1.3 – Généralités

1.2 – Les effets secondaires

1.2.1 – Nausées, vomissements

1.2.2 – Prise de poids

1.2.3 – Intolérances aux estrogènes

1.2.4 – Perturbation du bilan lipidique

1.3 – Modalités de prise

1.3.1 – Début de contraception orale

1.3.2 – Régularité des prises

1.3.3 – Oubli de prise de la pilule

1.3.4 – Interactions médicamenteuses

1.3.5 – Cas particuliers

1.4 – Les femmes ont-elles peur de la pilule ?

1.5 – Questions diverses

1.6 – Délivrer la pilule sans ordonnance

1.7 – Conclusion

2 – Résultats variant en fonction de la localisation

2.1 – La contraception d'urgence

2.1.1 – Norlevo®

2.1.2 – Tétragynon®

2.2 – Prévention des accidents thrombo-emboliques

2.2.1 – Tabagisme

2.2.2 – Suivi biologique

2.2.3 – Surveillance de la tension artérielle

3 – Résultats variant en fonction du nombre d'employés

3.1 – Céphalées et migraines

3.2 – Arrêt de la contraception de temps en temps

II – DISCUSSION ET CONFRONTATION A LA LITTERATURE

1 – La contraception conventionnelle

1.1 – Les effets secondaires de la contraception orale

1.2 – Modalités d'emploi

1.3 – Les différents facteurs influant sur le conseil en contraception orale

2 – La contraception d'urgence

CONCLUSION

INTRODUCTION

La contraception orale ou « pilule », introduite en France dans les années soixante, est devenue aujourd'hui le premier moyen de contraception et une thérapeutique très largement banalisée.

Pourtant, cette thérapeutique n'est pas sans danger et le pharmacien d'officine a sans aucun doute un rôle important à jouer dans la prévention de ses effets secondaires. Il est également souvent un interlocuteur privilégié des utilisatrices, pour diverses questions concernant la « pilule ».

La contraception orale a aussi son actualité avec la mise à disposition du public en vente libre de la contraception d'urgence, Norlevo®. Le pharmacien d'officine est placé, par l'absence de consultation médicale, au premier plan de cette nouvelle thérapeutique ainsi que de la prévention des grossesses non désirées et des IVG (Interruption volontaire de grossesse).

Dans ce travail, nous ferons tout d'abord quelques rappels sur la contraception orale, en insistant plus particulièrement sur ses effets indésirables et les accidents qu'elle peut engendrer.

Nous essaierons ensuite d'évaluer quel est le rôle du pharmacien dans la contraception orale et la contraception d'urgence, ainsi que son opinion sur ces sujets, à l'aide d'une enquête réalisée auprès de plus de cent pharmaciens de Limoges et de ses environs. Nous présenterons cette enquête et son mode d'élaboration et d'utilisation ainsi que les méthodes statistiques utilisées pour son analyse.

Enfin, nous étudierons en détail et commenterons les résultats de cette enquête, afin de savoir quelles sont les demandes des utilisatrices et quel est le travail effectué par le pharmacien d'officine sur la contraception orale et d'urgence. Nous pourrions alors mesurer l'importance du rôle du pharmacien dans la contraception. Nous verrons également ce qui peut être amélioré dans l'exercice officinal en ce qui concerne la contraception orale. En dernier lieu, nous comparerons les résultats de cette enquête à la littérature parue sur ce sujet.

1^{ERE} PARTIE

LES EFFETS SECONDAIRES DE LA CONTRACEPTION ORALE

I – RAPPELS SUR LA CONTRACEPTION ORALE

1-La contraception hormonale continue

La contraception hormonale apparaît en France dans les années 1960-70, notamment avec les lois du 27 décembre 1967 et du 4 décembre 1974.

Loi du 27 décembre 1967 ou loi Lucien Neuwirth :

- la fabrication, l'importation, la vente en pharmacie des produits contraceptifs sont autorisées sous contrôle de l'Etat ;
- la prescription des produits ou leur application ne peut être que médicale ;
- les mineures doivent être autorisées par un des parents ;
- les centres de planification et d'éducation sont autorisés et soutenus.

La loi du 4 décembre 1974 rend la contraception accessible aux mineures désirant garder le secret par la gratuité des produits et des analyses dans les centres de planification familiale.

1.1 – Epidémiologie

Depuis son apparition dans l'arsenal contraceptif, la contraception orale hormonale n'a cessé de se développer et de croître. Elle est ainsi devenue le mode de contraception le plus utilisé en France.

Selon une étude réalisée en 1994 par l'INSEE, 65 % des femmes âgées de 20 à 49 ans utilisent une contraception. La première est la pilule, avec 36,8 % des femmes de 20 à 49 ans. Vient ensuite le dispositif intra-utérin (DIU) avec 16,1 % des femmes de 20 à 49 ans. Enfin, les autres méthodes ne concernent que 15 % des femmes.

Les tendances essentielles sont :

- une progression lente mais régulière de la pilule,
- une discrète diminution du DIU,

- une utilisation stable et modeste du préservatif masculin,
- une diminution très nette des autres méthodes et notamment du retrait.

Méthode contraceptive principale utilisée par les femmes âgées de 20 à 44 ans en 1978, 1988 et 1994, d'après des enquêtes de l'INED. Les chiffres sont exprimés en pourcentage.

	1978	1988	1994
Utilisent une méthode contraceptive			
Contraceptif oral	28	34	41
Stérilet	9	19	16
Préservatifs masculins	5	4	5
Retrait	18	6	3
Abstinence périodique	6	2	4
Méthodes locales féminines	2	2	1
N'utilisent pas de méthode contraceptive			
Stérilisation		6	5
Femmes stériles		3	2
Pas de partenaire		11	10
Enceintes ou souhaitant le devenir		11	12
Autres		2	3

Tableau n°1 : Répartition des moyens de régulation des naissances utilisés en France

1.2 – Mode d'action

Deux types de molécules sont utilisés en contraception hormonale :

- les estrogènes toujours associés aux progestatifs ;
- les progestatifs utilisés seuls ou au sein d'associations estro-progestatives.

• *Estrogènes*

Ils exercent un effet de rétrocontrôle négatif sur la production, par l'hypophyse, des gonadotrophines FSH (Follicle Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone), dont le pic de sécrétion déclenche l'ovulation. De fortes doses d'estrogènes, en début de cycle menstruel, bloquent la décharge hypophysaire des gonadotrophines FSH et LH et par conséquent l'ovulation.

• *Progestatifs*

• *Progestatifs*

La progestérone, progestatif naturel endogène, empêche toute ovulation lorsqu'elle est donnée à dose élevée. Le mécanisme d'action des progestatifs est en fait triple :

- ils bloquent l'ovulation par un effet antigonadotrope, supprimant les sécrétions de FSH et LH, et en particulier leur pic préovulatoire ;
- ils modifient la glaire cervicale qui devient épaisse, visqueuse et peu abondante et donc peu perméable aux spermatozoïdes ;
- ils ont une action antinidatoire, s'opposant à la prolifération de l'endomètre induite par les estrogènes naturels ou de synthèse. L'endomètre devient alors atrophique et impropre à la nidation.

• *Association estroprogestative*

L'association des estrogènes et des progestatifs tend à pallier les inconvénients des uns et des autres pris isolément. Ainsi, l'addition d'un progestatif à l'estrogène renforce l'efficacité du blocage de l'ovulation par l'estrogène lorsque celui-ci est pris à dose faible (inférieure à 30 µg) et permet de diminuer la dose d'éthinyl-estradiol dans une pilule sans en modifier l'efficacité. Inversement, l'addition d'un estrogène corrigera les inconvénients d'une atrophie de l'endomètre induite par le progestatif.

1.3 – Composition des différentes pilules

1.3.1 – Principes actifs

• *Estrogènes*

L'estrogène utilisé dans les pilules estro-progestatives est exclusivement l'**éthinyl-estradiol**, estrogène de synthèse dont l'activité puissante et la forte affinité pour le foie sont responsables d'effets indésirables vasculaires et métaboliques non-négligeables. Il existe, par ailleurs, des variations interindividuelles de la biodisponibilité de l'éthinyl-estradiol et de son métabolisme à l'origine de variations de tolérance et d'efficacité.

• Progestatifs

Ce sont tous des **progestatifs de synthèse dérivés de la nortestostérone**. Ils se lient au récepteur de la progestérone mais également, à des degrés divers, au récepteur des androgènes. Plusieurs générations de ces progestatifs ont été développées, présentant des propriétés androgéniques de plus en plus réduites :

- progestatifs de 1^{ère} génération: noréthistérone, acétate de norethistérone et lynestrénol, présentant une certaine activité androgénique et des effets métaboliques délétères (augmentation des triglycérides et du cholestérol, résistance à l'insuline).
- progestatifs de 2^{ème} génération: norgestrel et lévonorgestrel
- progestatifs de 3^{ème} génération: désogestrel, gestodène et norgestimate

L'utilisation de ces nouveaux progestatifs (2^{ème} et 3^{ème} génération), présentant une forte action antigonadotrope à faible dose, a permis de diminuer les doses d'éthinyl-estradiol (et donc ses effets indésirables), sans altérer l'efficacité contraceptive.

Parmi les progestatifs, l'un d'eux se distingue. Il s'agit le **l'acétate de cyprotérone**. Il possède une activité antiandrogénique. Son association avec l'éthinyl-estradiol (Diane 35[®]) présente une bonne efficacité contraceptive, bien que n'ayant pas l'A.M.M. dans cette indication.

1.3.2 – Les différentes méthodes utilisées

1.3.2.1 – *Les méthodes d'association estro-progestatives*

• Méthode combinée

Tous les comprimés contiennent à la fois l'estrogène et le progestatif.

- * Pilule combinée monophasique : chaque comprimé de la plaquette a la même composition : même dose d'estrogène et de progestatif.
- * Pilule combinée biphasique : il y a deux types de comprimés dans la plaquette. L'estrogène est soit toujours à la même dose, soit à deux doses différentes. Le progestatif est à deux dosages, faible au début du cycle puis plus fort en fin de cycle.

* Pilule combinée triphasique: il y a trois types de comprimés dans la plaquette. L'estrogène est soit à la même dose dans tous les comprimés, soit à doses variables. Le progestatif augmente en 3 paliers.

• Méthode séquentielle

Les premiers comprimés de la pilule ne contiennent que de l'éthinyl-estradiol et les comprimés suivants contiennent de l'éthinyl-estradiol avec un progestatif de synthèse.

Phase 1 : Estrogène seul pendant 7 jours.

Phase 2 : Estrogène + progestatif pendant 15 jours.

Ce schéma proche du cycle physiologique est bien toléré par l'utérus et n'entraîne que rarement des métrorragies. Mais, le climat estrogénique très dominant (augmentation des risques liés aux estrogènes) de ces pilules les fait réserver à certaines indications particulières (troubles du cycle répétés avec les estroprogestatifs combinés).

Dosages	Phasages	Spécialités	Nombre de cp et dose d'EE par cp en µg	Progestatif	Nombre de cp et dose de progestatif par cp en µg	Climat	R
Normodosées	Combinées (monophasiques)	Millifanovlar	21 cp à 50	Noréthistérone-Acétate	21 cp à 1000	E	O
		Rilano	21 cp à 50	Norgestriène	21 cp à 2000	P	N
		Stédifil	21 cp à 50	DL-Norgestrel	21 cp à 500	E	O
		Ovanon	22 cp à 50	Lynestrol	7 cp à 0 + 15 cp à 2500	E	N
Séquentielles	Physiofat	22 cp à 50	Lynestrol	7 cp à 0 + 15 cp à 1000	E	N	
	Ortho-Novum	21 cp à 35	Noréthistérone	21 cp à 1000	E	N	
Minidosées	Combinées monophasiques	Minidri	21 cp à 30	Lévonorgestrel	21 cp à 150	E	O
		Cilest	21 cp à 35	Norgestimate	21 cp à 250	M	N
		Efiprev	21 cp à 35	Norgestimate	21 cp à 250	M	N
		Diane 35*	21 cp à 35	Cyprotérone-Acétate	21 cp à 2000	E	N
		Varnoline	21 cp à 30	Désogestrel	21 cp à 150	M	N
		Varnoline continu	21 cp à 30 + 7 cp à 0	Désogestrel	21 cp à 150 + 7 cp à 0	M	N
		Cycléane 30	21 cp à 30	Désogestrel	21 cp à 150	M	N
		Moneva	21 cp à 30	Gestodène	21 cp à 75	P	N
		Minulet	21 cp à 30	Gestodène	21 cp à 75	P	N
	Combinées diphasiques	Miniphase	11 cp à 30 + 10 cp à 40	Noréthistérone-Acétate	11 cp à 1000 + 10 cp à 2000	M P	O
		Adépal	7 cp à 30 + 14 cp à 40	Lévonorgestrel	7 cp à 150 + 14 cp à 200	E P	O
	Combinées triphasiques	Triella	21 cp à 35	Noréthistérone	7 cp à 500 + 7 cp à 750 + 7 cp à 1000	E M P	O
		Trinordiol	6 cp à 30 + 5 cp à 40 + 10 cp à 30	Lévonorgestrel	6 cp à 50 + 5 cp à 75 + 10 cp à 125	E M P	O
		Triminulet	6 cp à 30 + 5 cp à 40 + 10 cp à 30	Gestodène	6 cp à 50 + 5 cp à 70 + 10 cp à 100	M M P	N
Microdosées	Combinées toutes monophasiques	Phaeva	6 cp à 30 + 5 cp à 40 + 10 cp à 30	Gestodène	6 cp à 50 + 5 cp à 70 + 10 cp à 100	M M P	N
		Cycléane 20	21 cp à 20	Désogestrel	21 cp à 150	M	N
		Mercilon	21 cp à 20	Désogestrel	21 cp à 150	M	N
		Harmonet	21 cp à 20	Gestodène	21 cp à 75	P	N
		Méliane	21 cp à 20	Gestodène	21 cp à 75	P	N
		Minesse	24 cp à 15 + 4 cp à 0	Gestodène	24 cp à 60 + 4 cp à 0	P	N
Mélodia	24 cp à 15 + 4 cp à 0	Gestodène	24 cp à 60 + 4 cp à 0	P	N		

* N'a pas l'A.M.M. en contraception.

Progestatifs : 1^{re} génération

2^e génération

3^e génération

E : Climat estrogénique dominant

M : Climat mixte

P : Climat progestatif dominant

R : Remboursée O : Oui N : Non

cp : Comprimé

EE : Éthinylestradiol

Tableau n° 2 : Contraception estro-progestative

1.3.2.2 – La contraception progestative

Il n'y a pas d'estrogène. L'activité contraceptive est donc entièrement due au progestatif. On en distingue deux types :

- **Progestatifs continus microdosés ou «micro-pilules» :** cela correspond à une administration quotidienne continue, c'est-à-dire tous les jours du cycle, sans interruption, d'un progestatif microdosé de synthèse.

- **Progestatifs discontinus macrodosés à forte dose :** ces progestatifs, prescrits à dose thérapeutique et pendant au moins 20 jours par cycle, sont contraceptifs, bien que seules deux spécialités possèdent l'A.M.M. en contraception (Orgamétri[®] et Primolut-Nor[®]).

Spécialités	Progestatif	Dose par comprimé en mg	C+ (en mg/j)
Orgamétri [®]	Éthinestrol	5	5
Primolut-Nor [®]	Norethistérone Acétate	10	10
Lutéran [®]	Ghlorhydrone	2,5	10
Colprone*	Médrogestone	5	10
Gestoral*	Médroxyprogestérone	10	10
Lutényl*	Nomégestrol	5	5
Lutionex*	Démégestone	0,5	Non
Surgestone*	Promégestone	0,25-0,50	0,5
Exilion [®]	Synestrène	0,5	
Milloynon [®]	Méthisterone Acétate	0,5	
Ooviline [®]	Norgestodène	0,05	
Microval	Lévonorgestrel	0,03	

* N'a pas l'A.M.M. en contraception.

Progestatifs : 1^{re} génération 2^e génération

C+ : dose en mg/jour de progestatif assurant un effet antigonadotrope en prescription de 21 jours par mois.

Tableau n° 3 : Contraception progestative

2 – La contraception d'urgence

L'arrivée sur le marché de la contraception hormonale d'urgence est destinée à réaliser un progrès décisif dans la prévention des interruptions volontaires de grossesse (220 000 cas en France en 1995). Elle est efficace au maximum à 98 % si elle est prise correctement et surtout le plus tôt possible.

2.1 – Mécanisme d'action

Il faut souligner que la contraception d'urgence ne peut interrompre une grossesse débutante. Le mécanisme d'action est double :

- inhibition ou retardement de l'ovulation ;
- modification de la muqueuse utérine qui devient impropre à la nidation.

2.2 – Indications et principes d'utilisation

Elle s'applique :

- après un rapport non ou mal protégé ;
- en cas de faillite d'un autre mode contraceptif (préservatif déchiré, diaphragme déplacé...) ;
- en cas d'oubli d'une contraception hormonale régulière ;
- en cas de viol.

Quel que soit le produit employé, certaines règles sont impératives :

- l'administration du produit doit se faire dans les 72 heures (3 jours) suivant le rapport non protégé et elle doit être suivie d'une deuxième prise 12 heures à 18 heures après la première ;
- la prise d'inducteurs enzymatiques peut compromettre l'efficacité des contraceptifs d'urgence ;
- le traitement ne protège pas les rapports sexuels suivants ;
- les règles doivent survenir à la période prévue (sinon il faut faire un test de grossesse).

2.3 – Modalités thérapeutiques

Pratiquée longtemps, hors A.M.M. avec le Stédiril®, la contraception d'urgence s'est récemment dotée de deux spécialités spécifiquement dédiées à cette indication.

La mise sur le marché, en janvier 1999, de Tétragynon[®] (Liste I), association estro-progestative, a rendu officielle la contraception d'urgence.

L'introduction, en mai 1999, de Norlevo[®], progestatif pur, a permis de s'affranchir des contre-indications liées aux estrogènes et de proposer la contraception d'urgence en vente libre dans les pharmacies. Les effets indésirables liés aux progestatifs doivent cependant être pris en compte.

2.3.1 – Contraception d'urgence estro-progestative : Tétragynon[®]

• **Composition**

Chaque comprimé de Tétragynon[®] délivre 0,25 mg de lévonorgestrel et 50 µg d'éthinyl-estradiol.

• **Dispensation et prise en charge**

Dispensé sur prescription médicale (Liste I), Tétragynon[®] est remboursable à 65 % par la sécurité sociale.

• **Posologie**

Le traitement consiste en l'administration de 4 comprimés pris 2 par 2. Les deux premiers comprimés doivent être pris le plus tôt possible après le rapport non protégé et au plus tard dans les 72 heures suivant celui-ci. Les deux autres comprimés doivent être pris 12 heures plus tard.

• **Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées ou vomissements, de la fatigue, des vertiges, des céphalées, des mastodynies, des douleurs abdominales et des saignements.

• Contre-indications et mises en garde

Les contre-indications de Tétragynon® sont celles des estro-progestatifs (antécédents thrombo-emboliques, anomalies congénitales de la coagulation et autres causes de thrombophilie connue...).

Les mises en garde sont :

- *grossesse* : le traitement est totalement inefficace en cas de grossesse installée. En cas d'échec du traitement, le risque de malformation fœtale ou de grossesse extra-utérine n'est pas augmenté ;
- *allaitement* : en raison du passage dans le lait maternel, l'utilisation de Tétragynon® est déconseillée en cas d'allaitement ;
- *utilisation répétée* : l'utilisation répétée de Tétragynon® au cours d'un même cycle est à éviter car elle risque d'induire des troubles du cycle du fait de l'accumulation des doses d'hormones.

2.3.2 – Contraception d'urgence progestative : Norlevo®

• Introduction

L'arrivée sur le marché, en vente libre, de la contraception d'urgence est destinée à réaliser un progrès décisif dans la prévention des interruptions de grossesse. Elle est efficace à 98 % si elle est prise correctement et le plus tôt possible, ce qui place le pharmacien d'officine au premier plan de la prévention des grossesses non-désirées et de l'IVG.

Le plus souvent, les patientes qui demandent ce médicament posent spontanément des questions sur le mode d'action et les modalités de prise. Si ce n'était pas le cas, le pharmacien se doit d'apporter certains renseignements indispensables. Le rôle du pharmacien est primordial dans le choix du recours à la contraception d'urgence, dans l'information sur les modalités d'administration, et les éventuels effets secondaires, ainsi que dans le suivi du résultat.

- **Composition**

Les comprimés de Norlevo[®] délivrent 0,75 mg de lévonorgestrel.

- **Dispensation et prise en charge**

Norlevo[®] étant disponible hors prescription médicale, le rôle de conseil du pharmacien devient primordial dans le choix du recours à la contraception d'urgence, dans l'information sur les modalités d'administration et dans le suivi du résultat. Norlevo[®] n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

- **Posologie**

Le traitement comporte la prise de deux comprimés. Le premier comprimé doit être pris le plus tôt possible après le rapport non-protégé et au plus tard dans les 72 heures suivant celui-ci. L'autre comprimé doit être pris entre 12 et 24 heures après la prise du premier comprimé. Norlevo[®] peut être pris à n'importe quel moment du cycle.

- **Effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés sont les mêmes que ceux de Tétragynon[®]. Cependant, la fréquence des nausées, des vomissements, des vertiges et de la fatigue semble moindre avec Norlevo[®].

- **Contre-indications et mises en garde**

Le traitement par Norlevo[®] ne présente pas de contre-indication formelle du fait de l'absence d'estrogènes. Les mises en garde sont identiques à celles de Tétragynon[®] (grossesse, utilisation répétée...). Enfin, il est bon de répéter que la contraception d'urgence peut être inactivée par la prise concomitante d'inducteurs enzymatiques.

II – INCONVENIENTS DE LA CONTRACEPTION ORALE

Ils sont le plus souvent passagers et ne nécessitent, en général, pas l'arrêt du traitement.

1 – Nausées et vomissements

1.1 – Epidémiologie

Les nausées et les vomissements observés sont rares avec les produits faiblement dosés. Ils surviennent le plus souvent avec des pilules fortement dosées en estrogènes. On les rencontre surtout en début de traitement, lors des trois premiers cycles et ils disparaissent le plus souvent spontanément.

1.2 – Physiologie

Les nausées peuvent être dues :

- soit à une trop forte dose d'estrogènes (il faudra alors utiliser une pilule plus faiblement dosée),
- soit à une intolérance réelle, même aux faibles doses,
- soit à un refus inconscient de la contraception orale.

1.3 – Prévention

La présence de nausées, en début de traitement, fera préférer la prise le soir, au coucher.

En cas de persistance au delà de trois mois, une diminution de la dose d'estrogène apportée par la pilule devra être envisagée.

2 – Prise de poids

2.1 – Epidémiologie

Il faut tout d'abord noter l'importance des prédispositions individuelles à la prise de poids et savoir qu'il ne s'agit pas d'un effet secondaire systématique.

Une prise de poids de 2 à 3 kg, suite à l'instauration d'une contraception orale, est cependant une plainte fréquemment observée. Il semblerait que les pilules minidosées en estrogènes et utilisant les progestatifs de 3^{ème} génération (à faible effet androgène) n'entraînent que très peu ou pas de prise de poids.

2.2 – Physiologie

La prise de poids est due à un double mécanisme :

- un effet anabolisant orexigène dû au progestatif,
- une rétention hydrosodée due à l'estrogène.

2.3 – Prévention

Une prise de poids modérée (2 à 3 kg) ne présente aucun caractère de gravité et ne doit pas entraîner un arrêt du traitement. Par contre, une augmentation plus importante (supérieure à 4 kg) doit être prise en compte car elle peut révéler :

- ◆ un surdosage, et cela nécessitera un changement de contraceptif,
- ◆ la révélation d'un diabète, d'un état pré-diabétique ou d'une résistance à l'insuline.

3 – Mastodynies et tensions mammaires

3.1 – Epidémiologie

Ces effets secondaires apparaissent en général en début de traitement, et disparaissent le plus souvent spontanément après deux ou trois cycles. Si on les

observent systématiquement avec les pilules normodosées, on ne peut en exclure la survenue avec les pilules minidosées.

Cet effet secondaire frappe essentiellement les femmes ayant spontanément un syndrome prémenstruel ou une mastose.

3.2 – Physiologie

Les mastodynies et les tensions mammaires sont habituellement dues à un état d'hyperestrogénie relative.

3.3 – Prévention

Les mastodynies et les tensions mammaires peuvent exister dans les trois premiers mois de prise mais elles doivent disparaître ensuite. Si celles-ci ne disparaissent pas, plusieurs mesures sont à prendre :

- effectuer un examen soigneux des seins et, si nécessaire, une mammographie,
- envisager le changement du contraceptif utilisé par une pilule moins dosée en estrogènes (ou sans estrogène) ou à climat progestatif,
- éventuellement, les mastodynies et les tensions mammaires peuvent être soulagées par l'application quotidienne d'un gel de progestérone sur les seins.

4 – Céphalées et migraines

4.1 – Epidémiologie

Les relations entre migraines, céphalées et estro-progestatifs sont complexes.

En effet, dans certains cas, la prise d'estro-progestatif fait disparaître une migraine prémenstruelle ou mensuelle préexistante. Dans d'autres cas, il y a révélation d'une migraine ou bien la migraine préexistante devient rebelle au traitement habituel.

On peut également observer une augmentation de la fréquence et de l'intensité de la douleur.

D'autre part, on constate souvent l'apparition de céphalées pendant la période d'arrêt entre chaque plaquette.

4.2 – Physiologie

Les céphalées survenant entre deux plaquettes (pendant les règles) ne sont pas graves. Elles sont dues à l'état d'hypoestrogénie provoqué par la chute brutale du taux d'hormones circulantes.

Les céphalées et les migraines, si elles sont intenses, rebelles, récidivantes et de topographie fixe, doivent impérativement être prises en compte. Elles pourraient être le signe prémonitoire d'un accident vasculaire cérébral, surtout en cas de haut risque vasculaire personnel ou familial et notamment d'antécédent d'AVC.

4.3 – Prévention

Les banales céphalées entre les plaquettes ne présentent pas de grand danger et devraient céder à la prise d'antalgiques classiques (paracétamol, salicylés...etc).

Par contre, toute céphalée ou migraine intense, récidivante ou rebelle au traitement, due à la pilule, doit faire l'objet d'une consultation médicale qui conduira le plus souvent à l'abandon de la contraception orale estro-progestative, ou au changement pour une pilule progestative seule.

5 – Mycoses

5.1 – Epidémiologie

Les mycoses génitales sont classiquement plus fréquentes au cours de la contraception orale estro-progestative que sous d'autres méthodes de contraception ou qu'en l'absence de contraception. Ce risque est cependant difficile à évaluer du fait de

la discordance des résultats et de l'abondance de facteurs favorisants interférents (antibiothérapie, chimiothérapie, rapports sexuels...).

5.2 – Physiologie

La prise d'estro-progestatifs induit une modification du pH vaginal et de sa sécrétion glycogénique qui favorise la survenue de mycoses vaginales.

5.3 – Prévention

Il faut éliminer, autant que possible, les autres facteurs favorisants de mycoses vaginales. Par ailleurs, un traitement classique par ovules antimycosiques viendra à bout de ces affections.

6 – Spottings

Les spottings sont des petites pertes de sang inter-menstruelles, objectivées par de petites taches rondes.

Les spottings peuvent survenir pendant les premiers cycles du traitement. Ils sont dus au progestatif qui entraîne une atrophie de l'endomètre responsable de divers troubles du cycle dont les spottings.

Ils ne nécessitent un changement de prescription que s'ils se développent ou se transforment en d'autres troubles du cycle (métrorragies, aménorrhée...).

7 – Baisse de la libido et dépression

Ces effets indésirables sont parfois observés, surtout avec les pilules microdosées (20 µg d'éthinyl-estradiol), du fait d'une hypo-estrogénie relative. Le passage à une pilule plus dosée en estrogènes corrige ce trouble, mais ce changement n'est pas toujours souhaitable (effets secondaires des estrogènes augmentés).

Par ailleurs, l'hypo-estrogénie est aussi responsable d'une sécheresse vaginale.

Ces effets indésirables concernent volontiers les femmes déjà sujettes à des variations pré-menstruelles ou menstruelles de l'humeur avant toute contraception orale. Les estro-progestatifs peuvent être associés à une altération de la libido, mais tous les auteurs s'accordent à dire que la pilule ne rend pas frigide. En réalité, la pilule est probablement souvent le révélateur d'un trouble préexistant.

III – INCIDENTS DUS A LA CONTRACEPTION ORALE

Les incidents de la contraception orale ne présentent en général pas de caractère de gravité, mais ils nécessitent tout de même souvent l'arrêt du traitement. Ces effets indésirables régressent en général suite à cet arrêt.

1 – Hypertension artérielle

1.1 – Epidémiologie

La contraception orale augmente légèrement la tension artérielle, surtout diastolique. La limite de sécurité est de 14/9.

L'installation de l'hypertension artérielle est parfois rapide, le plus souvent progressive (la prise de la tension artérielle est nécessaire à chaque consultation). Sa fréquence est de 1,5 à 3 % et elle peut atteindre jusqu'à 5 % au bout de cinq ans d'utilisation et chez les utilisatrices plus âgées.

L'apparition d'une hypertension artérielle sous contraception orale est favorisée par :

- les antécédents familiaux d'hypertension artérielle,
- les antécédents personnels d'hypertension artérielle gravidique,
- une affection rénale préexistante,
- une sténose rénale sous-jacente (entraînant une hypertension artérielle sévère sous estro-progestatifs).

1.2 – Physiologie

L'hypertension artérielle est due à l'action des stéroïdes sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). L'estrogène agit par stimulation du SRAA. Par ailleurs, on remarque que le progestatif a aussi un rôle car plus il est dosé, plus son activité risque d'être néfaste.

1.3 – Prévention

L'apparition d'une hypertension artérielle doit entraîner l'arrêt de la pilule. L'hypertension artérielle régresse en général à l'arrêt du traitement. Si elle persiste au bout de six mois, un bilan et un traitement anti-hypertenseur doivent être entrepris.

2 – Troubles de la fonction biliaire

La pilule, a fortiori la pilule faiblement dosée, n'a généralement aucun effet notoire sur la fonction biliaire. D'autant plus, lorsque les contre-indications hépatiques sont bien respectées.

Nous notons cependant quelques rares ictères cholestatiques. Ils peuvent être précédés d'un prurit gravidique qui semble en être une forme dégradée. Ces effets indésirables sont dus à l'éthinyl-estradiol qui provoque une altération de l'excrétion biliaire.

Ces effets indésirables sont le plus souvent évités si les contre-indications hépatiques sont bien respectées. C'est pourquoi, il semble important de les rappeler. La contraception orale est contre-indiquée en cas d'antécédents personnels ou familiaux d'ictère cholestatique idiopathique gravidique. Il en est de même pour le prurit gravidique. L'existence d'un déficit génétique du métabolisme de la bilirubine est également une contre-indication classique.

D'autre part, une augmentation de fréquence de la lithiase biliaire a été décrite sous contraception orale. Elle pourrait n'exister que pendant les trois premières

années. Il n'est pas certain qu'elle persiste avec les pilules faiblement dosées. Cependant, l'existence d'une lithiase vésiculaire, chez une jeune femme entreprenant une contraception orale, doit être prise en compte. C'est d'ailleurs la seule indication de la cholécystectomie sous cœlioscopie pour lithiase asymptomatique.

3 – Troubles cutanés

3.1 – Acné

L'acné est une maladie du follicule pilo-sébacé qui est directement sous le contrôle des androgènes. C'est par leur interaction avec le métabolisme des androgènes que les contraceptifs modifient l'évolution de l'acné. Cette influence n'est pas univoque. Elle peut être bénéfique ou néfaste en fonction du choix des molécules.

● **Influence des estrogènes**

Les estrogènes de synthèse (éthinyl-estradiol) sont anti-androgènes par :

- un effet anti-gonadotrope,
- une augmentation de la synthèse de SHBG (*Sex Hormone Binding Protein*)

avec diminution de la fraction libre de testostérone (hormone androgénique).

Les estrogènes ont donc une action plutôt bénéfique sur l'acné.

● **Influence des progestatifs**

Les progestatifs de 1^{ère} et 2^{ème} générations ont un effet androgénique très marqué. Par contre, les progestatifs de troisième génération sont anti-gonadotropes à très faible dose, ce qui a permis de minimiser voire de supprimer cet effet androgénique.

Les progestatifs ont donc une action globalement néfaste sur l'acné mais elle diminue de la première à la troisième génération.

• Cas particulier

Il faut parler ici du cas de la spécialité Diane 35[®], composée d'acétate de cyprotérone (progestatif anti-androgénique) associé à l'éthinyl-estradiol. Cette pilule fortement anti-androgénique a donc une influence très bénéfique sur l'acné. Elle ne possède d'ailleurs pas l'A.M.M. pour la contraception orale, mais pour le traitement de l'acné.

En conclusion, les effets indésirables cutanés à type d'acné sont induits par certaines associations trop androgéniques. Le remplacement par une pilule plus estrogénique ou comportant un progestatif moins androgénique (3^{ème} génération, acétate de cyprotérone) améliore souvent la situation.

3.2 – Chloasma

3.2.1 – Epidémiologie

Le chloasma, classique au cours de la grossesse, est fréquent sous estro-progestatifs. Il s'agit d'une pigmentation irrégulière du visage, d'intensité variable et habituellement symétrique. Il correspond à un dépôt de mélanine.

Cependant, on a remarqué que le chloasma survenait surtout chez les femmes qui en ont déjà souffert lors d'une grossesse.

3.2.2 – Physiologie

Sur le plan physiologique, le chloasma résulte d'un double mécanisme :

- stimulation mélanocytaire d'origine hormonale où seuls les estrogènes semblent être impliqués,
- stimulation par les ultraviolets.

3.2.3 – Prévention

Le chloasma disparaît en général à l'arrêt du traitement. C'est pourquoi, la suppression ou le remplacement du contraceptif oral estro-progestatif par un contraceptif sans estrogènes doit être envisagée.

Si la suppression de la contraception estro-progestative est impossible, une photoprotection extrême est indispensable, ainsi que l'utilisation de cosmétiques sans parfum. D'autre part, la plupart des chloasmas peuvent être traités par certains topiques dépigmentants.

4 – Modification du bilan lipidique

L'ensemble des études conduites dans les 20 dernières années s'accordent à dire que les contraceptifs oraux modifient les taux des lipides plasmatiques. Ces modifications, dont certaines entraînent un risque athérogène accru, pourraient contribuer à l'augmentation de l'incidence des accidents thrombotiques, bien que ceux-ci soient surtout influencés par l'âge des utilisatrices (supérieur à 35 ans), ainsi que par d'autres facteurs de risque (tabagisme, hypertension artérielle).

4.1 – Influence des différentes molécules sur le bilan lipidique

4.1.1 – Estrogènes de synthèse

L'éthinyl-estradiol est le seul estrogène de synthèse utilisé en contraception orale. Les variations observées sont dose-dépendantes. Elles correspondent à une augmentation des triglycérides de 20 à 70 %, du cholestérol total (CT), du cholestérol LDL (C.LDL), ainsi que du cholestérol VLDL et HDL (C.HDL). Le rapport CT/C.HDL est généralement inchangé. Pour de faibles doses d'éthinyl-estradiol (20 ou 30 µg), on observe une élévation des TG et du C.VLDL d'environ 20 % et une élévation modérée du C.HDL, les valeurs du CT et C.LDL n'étant pas modifiées.

Ces modifications sont dues à une augmentation de la synthèse hépatique des lipides VLDL, ainsi qu'à une augmentation de la synthèse des lipides HDL et à une diminution de leur dégradation par inhibition de l'activité triglycéride lipasique hépatique.

4.1.2 – Progestatifs

● **Progestatifs de 1^{ère} génération (noréthistérone...)**

Très utilisés en contraception, ces progestatifs très androgéniques sont responsables de modifications délétères du bilan lipidique. Ces modifications sont toujours dose-dépendantes.

Ils tendent à : - élever le CT et le C.LDL,
 - diminuer le C.HDL.

Les TG et le C.VLDL restent généralement inchangés, mais le rapport CT/C.HDL est augmenté et évolue donc vers une augmentation du risque d'athérome.

● **Progestatifs de 2^{ème} génération (norgestrel, lévonorgestrel)**

Ils entraînent : - une forte baisse du C.HDL dose-dépendante,
 - une légère baisse du CT, du C.LDL et C.VLDL.

Le rapport CT/C.HDL est peu modifié. La baisse du C.HDL est due à une augmentation de l'activité triglycéride lipasique hépatique.

● **Progestatifs de 3^{ème} génération (désogestrel, gestodène, norgestimate)**

Ces progestatifs, moins androgéniques, semblent avoir une bonne tolérance vis-à-vis du bilan lipidique puisque ne modifiant pas ou non-significativement les taux plasmatiques.

Il semblerait même que le désogestrel (Varnoline*) augmente légèrement le C.HDL. En effet, une étude menée par le laboratoire *Organon*, lors de la révision de

l'AMM en 1997, a montré que le rapport C.LDL/C.HDL est diminué et donc que le risque thrombo-embolique est réduit.

4.1.3 – Associations estro-progestatives

Les effets sur le bilan lipidique des associations estro-progestatives varient en fonction :

- des doses d'estrogènes et de progestatifs,
- de l'activité de l'association : progestative plus ou moins forte, estrogénique ou antiestrogénique, et surtout androgène.

En résumé, on peut dire qu'actuellement, les pilules faiblement dosées en estrogènes et utilisant des progestatifs de 2^{ème} ou 3^{ème} générations modifient peu, voire parfois favorablement, le bilan lipidique.

	<i>Stéroïdes</i>	<i>CT</i>	<i>TG</i>	<i>C. HDL</i>	<i>C. LDL</i>	<i>C. VLDL</i>	<i>Apo A1</i>	<i>Apo B</i>
FD (EE > 50 µg)	EE ou mestranol et progestatif	↑	↑	↑	↑	↑	↑	≠
MD (EE = 50 µg)	+ norstéroïdes (estrane)	↑	↑	↑ 0 ou ↓	↑	↑	↑	≠
	+ norgestrel	↑ 0 ou ↓	↑	↑ 0 ou ↓	↑	↑		
MiD	+ norstéroïdes	↑ ou 0	↑ ou 0	↓ ou 0	↑ ou 0	↑ ou 0	↑ ou 0	↑
(EE < 50 µg)	norgestrel	↑ 0 ou ↓	↑ ou 0	↓ ou 0	↑ ou 0	↑ ou 0	0	↑
	désogestrel	0?	0?	↑ ou 0	0?	↑ ou 0	↑	0
	gestodène	0?	0?	0?	0?	0?	0?	0?
	norgestimate	0?	0?	0?	0?	0?	0?	0?

EE = éthinyli-estradiol; FD = fortement dosés; MD = moyennement dosés; MiD : minidosés.

Tableau n° 4 : *Modifications lipidiques induites par les associations estro-progestatives*

4.2 – Prévention : Contrôle et surveillance du bilan lipidique

La mise en place d'une contraception orale doit être précédée d'un bilan lipidique complet (CT, C.HDL et TG). Il permet d'établir le rapport CT/C.HDL qui

doit être inférieur à 5. Rappelons que les hyperlipidémies (hypertriglycéridémies et hypercholestérolémies) constituent une contre-indication relative à la prise d'une contraception orale estro-progestative.

Au cours du traitement, le suivi du bilan lipidique a une importance majeure. Les dosages lipidiques seront répétés à un rythme variable de 3 mois à 1 an selon l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaires associés. La constatation de valeurs supérieures aux normales doit conduire à une discussion du rapport bénéfice/risque et éventuellement à envisager une autre option.

5 – Troubles de la circulation veineuse, jambes lourdes, varices

Peu fréquents avec les estro-progestatifs minidosés, ils surviennent surtout chez des femmes prédisposées. Cependant, les estrogènes peuvent avoir des effets néfastes sur le système circulatoire veineux : les varices s'aggravent, des varicosités ou des symptômes de jambes lourdes apparaissent.

Dans ces cas, on préférera la prise d'une pilule le plus faiblement dosée en estrogènes, à laquelle on pourra associer des veinotoniques.

6 – Perturbation du bilan glucidique

Il est difficile de déterminer si une détérioration de la tolérance au glucose associée à une prise au long cours d'une contraception orale représente un danger pour la santé, particulièrement pour le système vasculaire. C'est pourquoi, la prudence doit être recommandée.

La contraception orale est, par contre, souvent le révélateur ou le déclencheur d'un état pré-diabétique.

6.1 – Effet des estrogènes

Les estrogènes de synthèse altèrent le métabolisme du glucose par plusieurs mécanismes :

- altération des récepteurs à l'insuline,
- baisse du taux de la vitamine B6.

Ces perturbations se traduisent par une diminution de la résistance aux hydrates de carbone, une augmentation de la glycémie ou au minimum par un hyperinsulinisme.

6.2 – Effets des progestatifs

Les études avec les progestatifs ont montré une baisse de la tolérance orale au glucose et l'existence d'un hyperinsulinisme avec insulino-résistance ainsi qu'une diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs à l'insuline.

L'effet des progestatifs sur le bilan glucidique varie aussi en fonction des molécules et notamment en fonction de leur androgénicité.

6.2.1 – Progestatifs de 1^{ère} génération

Les estranes, représentés dans les pilules actuelles par la noréthistérone, ont des effets modérés sur le métabolisme glucidique. Cependant, de fortes doses sont nécessaires pour être antigonadotropes.

6.2.2 – Progestatifs de 2^{ème} génération

Les gonanes, représentés par le norgestrel et le lévonorgestrel, sont très actifs et, à doses égales, ils entraînent des modifications métaboliques plus importantes que les estranes. Mais, leur efficacité est telle qu'ils sont utilisés à plus faibles doses que les estranes, avec donc des effets comparables.

6.2.3 – Progestatifs de 3^{ème} génération

La mise au point de pilules bi- ou triphasiques, mimant de façon la plus physiologique possible les sécrétions endogènes, utilisant outre des doses modérées d'estrogènes, des doses minimales de progestatifs beaucoup moins androgéniques (gestodène, désogestrel, norgestimate), a fait diminuer notablement les perturbations glucidiques de la pilule.

On peut dire que les altérations du métabolisme glucidique constatées en contraception orale minidosée, à base de ces progestatifs de 3^{ème} génération, sont sans effet clinique pour une femme non prédisposée au diabète.

6.3 – Associations estro-progestatives

Pour résumer, les associations estro-progestatives induisent globalement une insulino-résistance avec hyperinsulinisme et une augmentation des glycémies sous stimulation. Ces effets sont liés au progestatif et sont dose-dépendants.

6.4 – Contrôle et surveillance

Une exploration du métabolisme glucidique, comprenant au moins une glycémie à jeun, doit être réalisée avant le début d'une contraception orale. Un contrôle à 6 mois et un an reste justifié pour vérifier l'absence d'effets indésirables.

En cas de diabète patent, phénomène rare, la contraception orale devient contre-indiquée. Devant l'apparition d'une intolérance au glucose, il est justifié, soit d'arrêter la contraception, soit au minimum d'effectuer une surveillance très attentive du bilan glucidique.

7 – Troubles du cycle

7.1 – Métrorragies

Des métrorragies de faible abondance sont banales pendant les premiers cycles de traitement et elles disparaissent en général spontanément. Dans tous les autres cas, il faudra éliminer les autres causes possibles de saignements (une infection génitale, un polype ou une lésion organique) avant de penser à une atrophie de l'endomètre.

Si les métrorragies persistent au delà des premiers cycles ou si elles apparaissent bien longtemps après le début du traitement (un an voire deux ou trois ans), il peut s'agir d'une atrophie de l'endomètre. Cette atrophie est due à la prédominance du climat progestatif et à l'hypoestrogénie qui en découle. La muqueuse utérine qui tapisse le col de l'utérus devient si fine qu'elle saigne. Il va falloir assurer une repousse de l'endomètre, soit en prescrivant momentanément une pilule plus dosée en estrogènes, voire une pilule séquentielle, soit en continuant la même pilule mais en y adjoignant, pendant une courte période, une faible dose d'estrogènes.

7.2 – Aménorrhées

7.2.1 – Aménorrhée sous pilule

Elle peut être constatée pendant l'intervalle d'arrêt entre deux plaquettes. Il faut, tout d'abord, éliminer une grossesse accidentelle par oubli ou prise irrégulière des comprimés avant de penser à une atrophie importante de l'endomètre, surtout observée avec des associations à prédominance fortement progestative. Dans ce cas, il faudra assurer une régénération de l'endomètre.

7.2.2 - Aménorrhée post-pilule

C'est l'absence de retour de règles spontanées, soit trois mois soit six mois selon les auteurs, après l'arrêt de la contraception orale.

L'aménorrhée post-pilule, bien que peu expliquée physiologiquement, est un trouble du cycle très fréquent puisqu'il constitue l'une des causes les plus fréquentes de consultations gynécologiques. Cet effet indésirable touche 1,43 % des femmes en période d'activité reproductive. Selon une étude de Evrard, après l'arrêt de la pilule,

30,9 % des femmes sont réglées après le premier mois d'arrêt et 93,3 % le sont après 3 mois. Seules, 2 % demeurent aménorrhéiques après 6 mois.

L'aménorrhée post-pilule pourrait être expliquée :

- par un freinage hypothalamique par les stéroïdes naturels,
- par une hyperprolactinémie.

Il convient d'attendre au moins trois menstruations manquantes avant d'entreprendre des explorations plus approfondies à la recherche de défaillance ovarienne ou de dystrophie ovarienne.

7.3 – Douleurs pelviennes

Rares, elles peuvent être le témoin d'une dystrophie ovarienne en rapport avec un effet antigonadotrope insuffisant, possible chez certaines femmes utilisant des estro-progestatifs minidosés.

IV – ACCIDENTS DE LA CONTRACEPTION ORALE

Les véritables accidents de la contraception estro-progestative sont très rares mais leurs conséquences sont catastrophiques et souvent mortelles. Ils sont généralement dus aux estrogènes.

Il faut noter que les accidents sont d'autant plus rares que les contre-indications à la contraception orale sont respectées et que la surveillance est correcte. Il semble donc nécessaire de rappeler, avant tout autre propos, les contre-indications à la contraception estro-progestative.

● **Contre-indications absolues :**

- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral),

- Accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) avec ou sans facteur déclenchant,
- Affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, cardiopathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes,
- Pathologies oculaires d'origine vasculaires,
- Diabète compliqué de micro ou de macro-angiopathie,
- Tumeurs malignes du sein ou de l'utérus,
- Affections hépatiques sévères ou récentes,
- Tumeurs hypophysaires,
- Hémorragies génitales non diagnostiquées,
- Connectivites,
- Porphyrries,
- Association au ritonavir.

● **Contre-indications relatives :**

- Tabagisme,
- Affections métaboliques : diabète non-complicé, hyperlipidémie (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie),
- Obésité,
- Otosclérose,
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines,
- Hyperprolactinémie,
- Insuffisance rénale,
- Cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure,
- Herpès gestationis,
- Associations aux inducteurs enzymatiques,
- Femme qui allaite.

1 – Accidents cardio-vasculaires de la contraception

Le risque cardiovasculaire de la contraception hormonale est connu depuis 40 ans. C'est l'effet secondaire le plus connu et le plus médiatisé de la pilule. Depuis 40 ans, la recherche n'a eu de cesse de tendre à réduire ce risque par des baisses de posologie et par l'utilisation de nouvelles molécules.

Cependant, ces accidents ne peuvent être, aujourd'hui, exclus de toute contraception orale et il n'existe aucun examen biologique qui permette de prévoir la survenue d'une thrombose sous pilule.

Dans ces accidents, le rôle des estrogènes est éloquent. En effet, ils semblent porter à eux seuls la responsabilité des effets indésirables thrombo-emboliques, puisque les contraceptifs utilisant un progestatif seul ne présentent pas ces mêmes effets.

Ils agissent sur plusieurs métabolismes :

- Perturbation de l'hémostase (augmentation de la coagulation) :
 - augmentation du taux de fibrinogène,
 - augmentation des facteurs de la coagulation, en particulier les facteurs VII, X, et II,
 - diminution de certains inhibiteurs de la coagulation (protéine S, antithrombine),
 - résistance anormale à la protéine C activée,
- Perturbation du bilan lipidique :
 - augmentation du cholestérol total et du cholestérol VLDL,
- Augmentation de la tension artérielle.

L'ensemble de ces effets délétères des estrogènes est en grande partie responsable des accidents cardiovasculaires observés sous pilule.

Ces accidents sont souvent multifactoriels et il est nécessaire de connaître les variations de ces accidents en fonction des facteurs de risque individuels (tabagisme,

hypertension, obésité, perturbations lipidiques...). Les connaissances en la matière reposent essentiellement sur de nombreuses études épidémiologiques plus ou moins anciennes, et non sur des essais randomisés. C'est pourquoi, l'évaluation de ces risques reste imprécise.

Malgré cela, il est possible de dresser un tableau des principaux accidents attribués à la contraception :

- infarctus du myocarde,
- accidents vasculaires cérébraux,
- thromboses veineuses profondes,
- embolies pulmonaires.

1.1 – Accidents vasculaires cérébraux

La plupart des études épidémiologiques montrent que les accidents vasculaires cérébraux sont plus fréquents chez les femmes prenant une contraception estroprogestative que chez les autres (16, 18, 19, 24). Cependant, selon trois des sept études effectuées depuis moins de dix ans, la relation entre accidents vasculaires cérébraux et contraception hormonale n'a pas été formellement établie. De plus, selon les études récentes menées en Europe et en Amérique du Nord, le risque d'accidents vasculaires cérébraux semble plus faible que dans les études plus anciennes (13, 15).

En 1996, l'OMS a réalisé une étude, en Europe, qui montre que le risque d'A.V.C. est multiplié par 2,7 lors de la prise d'une contraception normodosée en estrogène (16). Cette étude établit que, pour les femmes jeunes et avec des contraceptifs minidosés, le risque est encore plus faible (16).

Hormis deux anciennes études, il ne semble pas qu'il y ait de risque d'accidents cérébro-vasculaires liés à la prise passée d'une contraception hormonale après son arrêt (13, 21).

1.1.1 – Accidents neurologiques, hémorragiques et ischémiques

Les accidents neurologiques et ischémiques sont corrélés avec la prise d'une contraception orale dans deux études de 1979 (21). Mais, les études faites récemment en Europe et en Amérique du Nord ne retrouvent pas cette relation en ce qui concerne les accidents à type d'hémorragies méningées et d'hématomes intra-cérébraux qui représentent la plupart des A.V.C. fatals chez les femmes jeunes.

La diminution des accidents cérébro-vasculaires sous contraception orale peut s'expliquer par :

- le respect des contre-indications et notamment de l'hypertension artérielle,
- la diminution des doses d'estrogènes utilisées, bien que l'aspect dose-dépendant des accidents cardio-vasculaires ne soit pas prouvé (13, 14, 16).

Les accidents neurologiques par thrombose veineuse cérébrale sont beaucoup plus rares et peu étudiés (13, 22, 23).

1.1.2 – Les facteurs de risque

● **L'hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle est le principal facteur de risque des accidents cérébro-vasculaires chez les jeunes femmes. De nombreuses études montrent que le risque d'accidents vasculaires cérébraux lié à la contraception estro-progestative est nettement plus élevé chez les femmes présentant une hypertension artérielle (13, 14, 16, 17, 24).

L'étude de l'OMS, réalisée en 1996, considère que le risque d'accident vasculaire cérébral est multiplié par 10 en cas d'association des facteurs de risque hypertension artérielle et contraception orale (16, 17). De plus, le risque d'AVC augmente aussi avec l'âge (16, 17).

- **Le diabète**

L'étude conduite en 1995 par O. LIDEGAARD montre que le risque d'AVC est multiplié par 6 chez une femme diabétique sans contraception et par 10 chez une femme diabétique suivant une contraception hormonale (25).

- **Les antécédents d'accidents thrombo-emboliques non cérébraux**

Cette même étude trouve que le risque d'accident cérébrovasculaire, chez une femme ayant déjà eu un problème thrombo-embolique, est multiplié par 16 lorsqu'elle prend une contraception estro-progestative (25).

- **Tabagisme**

Les études de PETITTI (1996) et HANNAFORD (1994) ont noté que l'intoxication tabagique associée aux contraceptifs oraux multiplierait par 2 le risque d'AVC hémorragique en comparaison avec les femmes non-fumeuses (13, 18).

- **Migraines**

C. TZOURIO a étudié, en 1993, l'influence des migraines dans les accidents vasculaires cérébraux chez la femme. Son travail montre que le risque d'AVC est multiplié par 13,9 chez une femme qui prend une contraception orale et qui souffre de migraines avérées (20). Mais, l'étude de LIDEGAARD (1995) ne retrouve pas de différence significative entre les femmes migraineuses et les non-migraineuses (25).

Les femmes migraineuses ont donc probablement un risque d'accident cérébrovasculaire plus élevé et la contraception majeure certainement encore ce risque, surtout si les migraines se sont aggravées sous pilule.

- **Tabac, pilule et migraine : un mélange explosif...(26)**

L'étude de C. TZOURIO a poussé les investigations plus loin en analysant le rôle de trois facteurs de risque d'AVC associés : les migraines, le tabagisme et la prise de contraceptifs oraux (20).

Une consommation supérieure à 15 cigarettes par jour chez une migraineuse multiplie par 10 le risque par rapport à une femme non-migraineuse qui ne fume pas. Par ailleurs, le risque est multiplié par 15 chez une femme migraineuse qui prend la pilule par rapport à une femme non-migraineuse qui ne prend pas la pilule. Ces deux statistiques nous permettent d'apprécier quel peut être le risque pour une femme qui cumulerait les trois facteurs de risque.

1.1.3 – Rôle des différents composants

Les estrogènes semblent être responsables du risque d'accident vasculaire cérébral lié à la contraception orale. Dans plusieurs études, le risque d'accident neurologique ischémique est plus faible lorsque les doses d'éthinyl-estradiol diminuent (inférieures à 50 µg), mais le risque reste présent même avec des contraceptifs minidosés (17, 19).

Les progestatifs semblent peu impliqués dans le risque cérébro-vasculaire. En effet, les contraceptions progestatives microdosées comportent très peu de risque (17, 19, 16, 20). Dans les associations avec l'éthinyl-estradiol, le dosage et le type de progestatif (1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} générations) utilisé ne semblent pas modifier le risque d'accident vasculaire cérébral (24).

1.1.4 – Conclusion

Les pilules estroprogestatives augmentent sans aucun doute le risque d'accident vasculaire cérébral. Les pilules minidosées sont moins incriminées. Les progestatives pures comportent très peu de risques. L'existence d'antécédents (hypertension artérielle, diabète) ou de facteurs de risques vasculaires personnels ou familiaux n'encouragent pas à la prise de contraceptifs hormonaux. Certains d'entre eux constituent même une contre-indication. Les femmes ayant des migraines, ou dont la migraine s'est aggravée sous pilule, doivent interrompre toute contraception orale estro-progestative. L'association pilule-tabac est fortement déconseillée.

Comme le dit Baltimore : « L'usage des contraceptifs oraux contenant de l'estrogène, même dans des préparations à basse teneur, demeure associé à une augmentation du risque cérébrovasculaire. L'amplitude du risque étant faible, vous pouvez en donner à vos femmes, vos sœurs et vos filles, mais éradiquer celles qui sont à la fois migraineuses et tabagiques ».

1.2 – Complications thrombo-emboliques veineuses

1.2.1 – Introduction

Ce sont des accidents qui sont souvent moins graves que les accidents coronariens et cérébraux.

Depuis les premières publications, dans les années 60, de cas d'embolies pulmonaires sous contraception orale, de nombreuses études épidémiologiques ont été entreprises, permettant d'établir de façon claire l'existence d'une relation entre les maladies thrombo-emboliques veineuses et l'utilisation de la contraception orale.

1.2.2 – Etudes épidémiologiques

Le risque thrombo-embolique veineux chez les utilisatrices de contraception hormonale est multiplié par trois à onze selon les études, la réalité se situant certainement entre quatre et cinq. L'incidence de la thrombose veineuse profonde (phlébite, embolie pulmonaire) chez les femmes utilisant une contraception orale semble être entre 50 et 100 pour 100 000 années-femme. La majorité des cas (75 %) serait directement imputable à la pilule. Le risque de thrombose veineuse superficielle (varices) est multiplié par deux.

La diminution de la posologie en estro-progestatifs et la modification de la nature des progestatifs utilisés justifiaient la réalisation de nouvelles études. Trois études récentes (30, 32, 38), réalisées par l'OMS en 1995 et par SPITZER en 1996, ont confirmé les données antérieures. Le risque thrombo-embolique veineux est, dans ces études, multiplié par quatre chez les utilisatrices.

Il est étonnant de remarquer que ces études mettent en évidence une augmentation du risque avec les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération. Cependant, cette observation pourrait être la conséquence d'éléments méthodologiques. En effet, les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération sont plus largement prescrits lors de l'initiation d'un traitement. Or, les accidents thrombo-emboliques veineux surviennent le plus souvent au cours des premiers mois du traitement. De plus, la sélection des patientes traitées par ces contraceptifs de 3^{ème} génération a pu être moins rigoureuse en raison d'une plus grande innocuité supposée de ces nouvelles pilules.

Étude (année)	Odds Ratio
Non-utilisatrice (NU)	1,0
Oxford Family Planning (1968)	10,0
Sartwell (1969)	4,4
Boston Collaborative Drug Surveillance Program (1973)	11,0
Stolley (1975)	7,2
Royal College of General Practitioner's (1978)	4,2
Walnut Creek (1978)	7,6
Maguire (1979)	4,7
OMS (1995)	4,0
Progestatifs de 1 ^{re} génération vs NU	3,4
Progestatifs de 2 ^e génération vs NU	3,5
Progestatifs de 3 ^e génération vs NU	9,1
Progestatifs de 3 ^e génération vs lévonorgestrel (P. 2 ^e G.)	2,6
Transnational Research Group on oral contraceptives (1996)	
Progestatifs de 1 ^{re} génération vs NU	2,0
Progestatifs de 2 ^e génération vs NU	3,0
Progestatifs de 3 ^e génération vs NU	4,4
Progestatifs de 3 ^e génération vs lévonorgestrel (P. 2 ^e G.)	1,5

P. 2^e G. = progestatif de 2^e génération.

Tableau n° 5 : Risque relatif de thrombose veineuse associée à la prise d'une contraception estroprogestative

1.2.3 – Les facteurs favorisants

Très tôt, certaines données ont permis de suspecter le rôle de la composition estro-progestative, et plus particulièrement de la dose d'estrogène de synthèse. Le risque des pilules dosées à 100 µg d'éthinyl-estradiol est multiplié par 2,5 par rapport à celui des pilules dosées à 50 µg. Les données plus récentes ne permettent pas d'établir de façon indiscutable si ce risque a encore été réduit par l'arrivée des pilules dosées à 30 µg et moins d'éthinyl-estradiol, mais nous pouvons tout de même le supposer.

Le risque thrombo-embolique veineux, chez les femmes atteintes d'affections médicale, chirurgicale ou traumatique, est multiplié par deux. Il ne dépend ni de l'âge des utilisatrices, ni de la parité et il n'est pas aggravé, non plus, par le tabagisme. En revanche, le rôle aggravant de l'excès pondéral, suspecté dans certaines études est confirmé par la dernière enquête de l'OMS de 1995 (30, 38), qui montre, chez les femmes ayant un indice de masse corporelle (poids / taille²) supérieur à 25, un risque deux fois plus important d'accidents thrombo-emboliques veineux.

Le risque de maladies thrombo-emboliques veineuses évolue de façon synchronisée avec l'utilisation de la contraception hormonale. Il apparaît dès les premiers mois, persiste pendant toute la durée du traitement et disparaît à l'arrêt. Cette évolution suggère un rôle direct des estro-progestatifs sur les facteurs d'hémostase. Des études récentes ont montré que la résistance à la protéine C activée représentait un terrain à hauts risques thrombo-emboliques veineux sous contraceptifs oraux (15, 40).

1.2.4 – Conclusion

Bien qu'il n'existe aucun test prédictif de la survenue de complications thrombo-emboliques veineuses sous contraceptifs oraux, il paraîtrait nécessaire d'écarter les patientes ayant des antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse, un excès pondéral important et certaines anomalies de la coagulation acquises ou congénitales, en particulier la résistance à la protéine C activée.

1.3 – Les accidents coronariens

1.3.1 – Etudes épidémiologiques

Une augmentation du nombre d'infarctus du myocarde ou de décès coronariens chez les utilisatrices de contraception estro-progestative, par rapport aux autres femmes, a été notée par neuf études épidémiologiques dont celle de l'OMS réalisée en 1996. Ces études montrent une différence significative, même en tenant compte des autres facteurs de risque (11, 49).

Les données épidémiologiques plaident donc pour une élévation modérée du risque d'accident coronarien par la contraception orale. L'étude réalisée en Europe en 1996, par l'OMS, trouve que le risque d'infarctus du myocarde est multiplié par 4,9 en cas de contraception hormonale. Ceci correspond, par rapport à la prévalence des infarctus du myocarde, à un risque attribuable à la contraception estro-progestative de 0,003 pour 1000 années femmes avant 35 ans et à 0,03 pour 1000 années femmes après 35 ans, en l'absence d'autres facteurs favorisants. Le risque d'accidents coronariens est donc très faible avant 35 ans et il ne semble pas persister après l'arrêt du traitement (11, 49, 50).

1.3.2 – Facteurs de risque

La plupart des études montrent la grande influence de divers facteurs favorisants sur le risque d'accidents coronariens comme le tabagisme, l'hypertension artérielle et l'âge supérieur à 35 ans (11, 49, 51).

● **Tabagisme**

L'intoxication tabagique représente le principal facteur de risque d'infarctus du myocarde chez les femmes jeunes (11, 49). Selon l'étude de l'OMS, le risque d'accident coronarien est multiplié par 11 en cas de tabagisme sans contraception orale. L'association tabagisme et contraception hormonale, quant à elle, multiplie par 87 le risque d'infarctus. Cela correspond à un risque annuel d'infarctus du myocarde imputable à l'association tabagisme-contraception de 0,03 pour 1000 avant 35 ans et de 0,4 pour 1000 après 35 ans (11).

● **Hypertension artérielle**

Toujours dans cette même étude, le risque d'infarctus du myocarde a été multiplié par 68 en cas d'association du facteur de risque hypertension artérielle à la contraception orale. On note aussi que le risque d'infarctus est multiplié par 9 lors de

la prise d'une contraception orale sans surveillance de la tension artérielle, d'où l'importance de celle-ci (11).

- **Autres facteurs de risque**

On ne dispose pas de données fiables sur le risque coronarien lié à la contraception orale en cas de diabète ou d'hypercholestérolémie. On connaît, par contre, l'action néfaste des estrogènes sur les métabolismes glucidiques ou lipidiques.

De même, on ne dispose pas d'étude comparant le risque d'accidents coronariens avec différents contraceptifs hormonaux (dose d'estrogènes, type de contraceptif).

1.3.3 – Conclusion

Les études épidémiologiques montrent une augmentation modérée du risque d'infarctus du myocarde chez les femmes suivant une contraception orale. Ce risque attribuable à la contraception orale augmente en cas d'association à d'autres facteurs de risque tels que l'intoxication tabagique, l'hypertension artérielle ou l'âge supérieur à 35 ans. Il n'est pas possible de distinguer le niveau de risque d'accidents coronariens en fonction du dosage des contraceptifs ou du type de progestatif.

2 – Les accidents hépatiques (52, 53, 54)

Le foie subit l'influence des estrogènes et donc forcément du puissant estrogène qu'est l'éthinyl-estradiol.

Sans constituer un accident grave, les troubles de la fonction biliaire, que nous avons déjà évoqués dans le chapitre « Incidents dus à la contraception orale », constituent tout de même des complications hépatiques de la contraception hormonale.

2.1 – Les hémangiomes

Les hémangiomes sont d'une grande fréquence : 2 à 3 % de la population générale. Ils ne semblent pas avoir de rapport avec la contraception orale et il n'y a normalement pas de raison de contre-indiquer celle-ci dans ce cas.

2.2 – L'hyperplasie nodulaire focale

Aucune relation étroite n'a été prouvée entre l'hyperplasie et la prise de contraception hormonale. Cependant, chez des femmes présentant une hyperplasie nodulaire focale et prenant la pilule, on a observé une régression spontanée ou une stabilisation à l'arrêt de la contraception. C'est pourquoi, il reste préférable d'interrompre la contraception estro-progestative en cas de découverte d'une hyperplasie nodulaire focale.

2.3 – L'adénome hépatocellulaire

Une très forte corrélation entre la prise d'une contraception hormonale et la survenue d'adénome hépatocellulaire a été observée. Le risque est multiplié par 2,5 après cinq ans et par 25 après dix ans de contraception. Cependant, ce risque semble avoir considérablement été réduit avec l'utilisation de doses plus faibles d'estrogènes (53).

La découverte d'un adénome est une contre-indication à la contraception et doit entraîner son arrêt. Même après exérèse chirurgicale de l'adénome, cette contre-indication reste formelle.

2.4 – Cancer du foie

L'hépatocarcinome est rarissime chez la femme jeune. Cependant, l'étude SCHLESSELMANN (54), réalisée en 1995, montre une augmentation de fréquence chez la femme sous contraception orale. Le risque serait augmenté après cinq ans

d'utilisation et, à fortiori, après dix ans. Le risque de cancer du foie serait alors multiplié par 4.

L'hépatocarcinome est bien évidemment une contre-indication formelle à la contraception orale. Il n'est pas impossible que ce cancer se développe à partir d'un adénome sur lequel une dysplasie maligne s'est elle même développée. C'est pourquoi, comme nous l'avons vu précédemment, l'adénome hépatocellulaire est lui aussi une contre-indication formelle à la contraception hormonale.

La diminution des doses de stéroïdes dans les pilules récentes a un effet bénéfique sur les réactions hépatiques indésirables, particulièrement les plus graves (tumeurs hépatiques). Par contre, cette diminution ne modifie pas l'incidence des troubles biliaires (cholestases). C'est ce que montre l'étude réalisée par LINDGREEN et OLSSON (53).

2.5 – Conclusion

Il n'existe aucune preuve en faveur d'une augmentation réelle du risque de maladies sérieuses chez les utilisatrices de pilules microdosées. Par contre, une élévation des tumeurs bénignes ou malignes du foie a été observée essentiellement avec des contraceptifs normodosés (supérieurs à 50 µg d'éthinyl-estradiol). Il s'agit néanmoins d'une complication exceptionnelle.

3 – Cancers gynécologiques et contraception

La contraception peut-elle augmenter ou réduire les risques de cancers gynécologiques ? C'est l'une des questions qui a sans doute été la plus posée ces dix dernières années. Pourtant, les tests *in vitro* sur lignées cellulaires ou *in vivo* effectués sur l'animal ne donnent pas, pour l'instant, la réponse. Ils montrent cependant que c'est, en fait, en tant que facteur, de croissance ayant un rôle promoteur dans la croissance de cancers infra-cliniques préexistants, que les hormones semblent agir et non comme agent initialisateur de cancérogenèse.

C'est donc actuellement sur les données épidémiologiques que s'appuient les diverses publications sur les risques de cancer liés à la contraception estro-progestative.

3.1 – Cancer du sein (56)

Le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant. La majorité des études publiées ne retrouve pas globalement d'élévation du risque de cancer du sein lié à la contraception orale. Si un risque existe, il est certainement faible et lié à une longue durée d'utilisation d'estro-progestatifs avant une première grossesse et pour des sous-groupes particuliers.

Plusieurs études se sont particulièrement intéressées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans. Certaines ont retrouvé une légère élévation dans le cas d'une utilisation de longue durée avant la première grossesse. La méta-analyse de ROMIEU (55) trouve un risque relatif de 1,4 en cas de prise de longue durée chez les femmes jeunes. Cette augmentation peut être expliquée par le fait que, dans ces études plus récentes, les utilisatrices étaient plus surveillées et leurs tumeurs diagnostiquées plus tôt. En tous cas, il semble que la mortalité par cancer du sein n'ait pas augmenté depuis l'apparition de la contraception orale, mais cette donnée n'a pas, non plus, une grande valeur, compte tenu des progrès de la médecine dans le même temps. Chez les femmes plus âgées, aucune élévation du risque de cancer du sein lié à la contraception hormonale n'a été retrouvée.

COLDITZ (50) ne retrouve pas d'augmentation de la mortalité par cancer du sein chez les utilisatrices de pilule, même pour de longues durées. Il montre aussi que les antécédents familiaux de cancer du sein ne sont pas un facteur favorisant du risque de cancer du sein sous contraception orale.

Le risque n'a pas encore été étudié en fonction des différents types de contraceptifs oraux et de leur composition.

3.2 – Cancer de l’ovaire (57)

Les études épidémiologiques réalisées sur l’évolution du risque de cancer de l’ovaire lié à la contraception orale vont toutes dans le sens d’une réduction de ce risque. Cette diminution est d’environ 40 % et elle augmente avec la durée d’utilisation, 50 % après 4 ans et 60 à 80 % après plus de 7 ans. Cette réduction semble exister quels que soient l’âge et la parité. L’effet persiste quinze ans après l’arrêt de l’utilisation.

Cette protection conférée par la contraception estro-progestative peut s’expliquer par deux mécanismes :

- l’absence d’ovulation évite les micro-traumatismes ovariens,
- la suppression de l’élévation des gonadotrophines dont le rôle carcinogène a été démontré chez l’animal.

Il semble donc que la contraception orale soit en fait un facteur sur lequel on peut intervenir dans la prévention du cancer de l’ovaire. Il reste à étudier l’influence des différentes compositions et dosages pour obtenir la meilleure prévention de ce cancer.

3.3 – Cancer de l’endomètre (58)

Le cancer de l’endomètre est estrogéno-dépendant. Son développement semble être le résultat d’un excès d’estrogènes non compensé par une quantité de progestatif suffisante. C’est pourquoi, le type de contraception utilisé semble déterminant dans l’évolution du risque de cancer de l’endomètre.

Les pilules séquentielles (Ovanon*, Physiostat*) fortement dosées, qui comportent une phase d’administration d’estrogènes seuls sans progestatif associé, engendrent, en effet, une augmentation du taux de cancer de l’endomètre par rapport aux femmes n’utilisant pas de contraception orale, mais ce type de pilules n’est qu’extrêmement peu utilisé aujourd’hui.

Au contraire, une étude réalisée par le CASH (58) avec des pilules combinées estro-progestatives, trouve une diminution du risque de cancer de l'endomètre de 50 % en cas d'utilisation pendant au moins douze mois. Cet effet augmente avec le temps d'utilisation et persiste au moins quinze ans après l'arrêt de la contraception. On note aussi une baisse de la mortalité par cancer de l'ovaire ces vingt dernières années, probablement liée à l'essor de l'utilisation de la pilule, même si cela n'a pas été prouvé.

3.4 – Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus n'est pas un cancer hormono-dépendant. Certaines études ont montré une élévation du cancer du col de l'utérus liée à une prise de contraception orale, mais ces résultats peuvent être discutables car ils ne prennent pas en compte différents facteurs et notamment le changement des habitudes sexuelles des utilisatrices avec une fréquence accrue de rapports, voire de partenaires, et une plus grande fréquence d'infections génitales associées.

Néanmoins, quelques études récentes et plus fiables ont noté un risque relatif imputable à la contraception de 1,5 chez les femmes ayant utilisé la contraception pendant une longue durée.

En conclusion, même si la contraception orale augmente légèrement le risque de cancer de l'utérus, celui-ci reste l'un des cancers les plus prévisibles (à condition qu'une surveillance régulière avec la réalisation de frottis soit effectuée) mais également l'un des plus traitables. C'est pourquoi, la mortalité par cancer du col de l'utérus ne cesse de chuter et ceci malgré l'essor de la contraception orale.

2^{EME} PARTIE

PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE,
METHODE D'ANALYSE

I – PRESENTATION DE L'ENQUETE

1 – Objectif du questionnaire

Tout d'abord, il me paraît nécessaire d'expliquer le but recherché par l'élaboration du questionnaire.

Plus qu'un but à atteindre, le questionnaire est le fondement même de mon travail. En effet, c'est grâce à cette enquête que j'ai pu asseoir ma thèse sur des bases solides et fiables.

J'attendais de cette enquête les résultats suivants :

- un état des lieux du rôle du pharmacien d'officine dans la contraception hormonale,
- déterminer quelles sont les questions les plus posées au pharmacien par les utilisatrices,
- connaître les informations que donnent spontanément les pharmaciens sur cette thérapeutique,
- évaluer l'essor de la contraception d'urgence, depuis la mise sur le marché en vente libre de Norlevo*, et l'importance du rôle tenu dans cette thérapeutique par le pharmacien d'officine.

Par ailleurs, le questionnaire m'a apporté quelque chose que je n'attendais pas. En effet, du fait de la distribution personnelle du questionnaire dans toutes les pharmacies enquêtées, il s'est souvent établi un dialogue très enrichissant avec les pharmaciens, au cours duquel ils m'ont donné leur sentiment profond et personnel (en dehors de tout aspect professionnel) sur la contraception orale ou, plus souvent, puisqu'il en a beaucoup été question récemment, sur Norlevo* et la mise en vente libre de la contraception d'urgence. Ce dialogue constructif m'a rappelé que derrière chaque pharmacien, en tant que professionnel de santé, il y a un homme ou une femme avec ses propres opinions sur une thérapeutique et, même si elles doivent rester

personnelles derrière le comptoir de la pharmacie, ces opinions influent sans aucun doute sur leur façon de délivrer la thérapeutique et sur le rôle qu'ils vont tenir dans celle-ci.

2 – Elaboration du questionnaire

L'élaboration de ce questionnaire a consisté à regrouper les diverses questions qui peuvent être posées au pharmacien, au comptoir de son officine, dans le domaine de la contraception orale.

J'ai donc cherché toutes les questions que pouvaient se poser les utilisatrices de pilules en termes :

- d'effets secondaires,
- de modalités d'emploi,
- de contraception d'urgence.

Je me suis aidé pour cela de diverses publications relatives à la contraception orale, ainsi que des précieux conseils de mon Président de thèse et des membres de mon jury, dont certains sont pharmaciens titulaires d'une officine.

L'ensemble de ces recherches m'a permis de constituer un questionnaire composé de 24 questions, dont certaines sont sous-divisées en plusieurs points. Etant donné que nous ne pouvons jamais prétendre avoir pensé à toutes les éventualités, j'ai bien sûr invité les pharmaciens enquêtés à me faire part de certaines questions qui leur avaient été posées et qui ne figuraient pas dans mon questionnaire, ainsi qu'à me proposer leurs remarques et suggestions sur le sujet.

L'élaboration de ce questionnaire a été un travail important et primordial, à l'image de sa position centrale et fondamentale dans ma thèse.

3 – Les pharmacies sondées

La zone géographique sur laquelle mon enquête a été effectuée est composée de la ville de Limoges, qui constitue la majorité des pharmacies enquêtées, et des villages environnants tels que Saint-Léonard de Noblat, Nexon, Isle, Feytiat, etc... Mon questionnaire a également été distribué dans les pharmacies de Guéret (Creuse).

Le nombre total de pharmacies sondées est d'environ **100 pharmacies** (un peu plus), afin d'obtenir des chiffres statistiquement significatifs.

La majorité des pharmacies sondées se trouve en zone urbaine ou périurbaine. Par contre, leur emplacement (centre ville, quartier périphérique...) est variable. Mon enquête comprend tout de même un tiers de pharmacies rurales. Par ailleurs, des pharmacies de diverse importance en terme de superficie et de nombre d'employés ont été sondées. Il y a donc, dans mon enquête, des "grosses" pharmacies et des "petites" pharmacies. L'âge des titulaires est également très variable.

Il sera donc intéressant de voir si ces paramètres (emplacement, taille de la pharmacie, etc...) ont une incidence sur le rôle joué par les pharmaciens sur la contraception hormonale.

Comme je l'ai déjà mentionné, le questionnaire n'a pas été envoyé par courrier. En effet, je l'ai apporté et présenté personnellement à toutes les pharmacies enquêtées ; je suis également revenu le chercher dans chacune de ces pharmacies.

Ce travail, bien que particulièrement long, n'a pas été du temps perdu. En effet, ces contacts directs avec mes futurs confrères ont été de nombreuses fois l'occasion d'un dialogue très enrichissant sur la contraception ou la contraception d'urgence. D'ailleurs, lors des commentaires des résultats du questionnaire, j'essaierai de mettre en évidence les fruits de ces discussions.

Ma démarche m'a également permis de me rendre compte de l'accueil intéressé et encourageant que recevait, dans la majorité des cas, le sujet de ma thèse.

Enfin, les rencontres et discussions avec tous ces pharmaciens ont été pour moi un réel plaisir, et je leur suis reconnaissant de m'avoir accueilli si chaleureusement.

4 – Le questionnaire

Le questionnaire, qui sera l’outil de travail et le fondement même de ma thèse, est présenté ci-dessous.

LA CONTRACEPTION ORALE : EFFETS SECONDAIRES, ROLE DU PHARMACIEN ET CONSEILS A L'OFFICINE

Nom de la pharmacie :

Nom du titulaire :

Code postal et ville :

Année de thèse du titulaire :

Nombre d'employés de la pharmacie :

Milieu : Urbain
 Rural

QUESTIONNAIRE

1 - Les femmes vous demandent-elles conseil avant la prescription d'une contraception orale, pour elles-mêmes ou pour leur fille ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

2 - a) Vos clientes se renseignent-elles d'elles-mêmes sur les effets secondaires possibles de la contraception orale ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

b) Ou donnez-vous spontanément des conseils lors de la première délivrance d'une contraception orale ?

- OUI
- NON

3 - Pour quelles raisons vos clientes viennent-elles vous consulter ?

◆ Nausées, vomissements :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
- NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ Prise de poids :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
- NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ Modification du cycle menstruel :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ Intolérance aux estrogènes
(tensions mammaires, douleurs pelviennes) :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
NON

Conseil du pharmacien _____

◆ Céphalées, migraines :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ Troubles de la libido :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

◆ Perturbation du bilan lipidique (cholestérol, triglycérides) :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

◆ Autres : _____

4 - En dehors de tout effet secondaire signalé, vous arrive-t-il de rappeler aux femmes suivant une contraception orale qu'un suivi médical ou gynécologique est nécessaire ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

5 - Êtes-vous amené à donner à vos clientes des conseils en ce qui concerne la prévention des accidents cardio-vasculaires (thrombotiques) ?

◆ Suivi biologique :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
- NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ Tabagisme :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ Surveillance de la tension artérielle :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ Autres : _____

6 - Êtes-vous consulté ou donnez-vous des conseils sur :

◆ L'horaire des prises :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
- NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ La régularité des prises :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
- NON

Conseil du pharmacien: _____

◆ La grossesse après contraception orale :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

7 – Certaines de vos clientes sont-elles venues vous voir pour des problèmes de fécondité après l'arrêt de la pilule ?

- Jamais
 - Rarement
 - Parfois
 - Souvent
 - Très souvent
- Conseil spontané : OUI
- NON

Conseil du pharmacie : _____

8 – Les clientes vous demandent-elles quel jour elles doivent commencer leur contraception ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
NON

Conseil du pharmacien: _____

9 - Etes-vous consulté, ou donnez-vous spontanément des conseils, sur les interactions médicamenteuses liées à la contraception orale ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

- Conseil spontané : OUI
NON

Conseil du pharmacien: _____

10 - Vient-on vous consulter suite à un ou des oublis de prise d'un contraceptif oral ?

◆ Contraception estroprogestative :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien : _____

◆ Contraception microprogestative :

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

11 - La question "j'ai vomi ma pilule, dois-je en prendre une autre ?" vous est-elle posée par certaines de vos clientes ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

12 – Vos clientes vous posent-elles des questions sur les relations entre les risques de cancer et la contraception orale ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

13 – Vos clientes vous demandent-elles si la pilule peut rendre stérile ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacie : _____

14 – Vos clientes vous demandent-elles si il faut qu'elles arrêtent de temps en temps leur contraception orale ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien : _____

15 – Vos clientes vous demandent-elles si elles peuvent prendre la pilule pendant plus de 20 ans sans danger ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

16 – Vous arrive-t-il que vos clientes vous demandent si la pilule est efficace dès le premier jour de traitement ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

17 – Vos clientes vous demandent-elles ce qu'elles doivent faire lorsqu'elles ont oublié de reprendre leur pilule le bon jour ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

18 – Vos clientes se renseignent-elles sur le moment auquel elles peuvent changer de pilule ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

19 – Vos clientes vous demandent-elles quelle est la conduite à tenir avec leur contraception orale avant une intervention chirurgicale ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

20 – Vous a-t-on déjà demandé s'il était possible de décaler ses règles grâce à la pilule ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

21 – Vos clientes vous questionnent-elles sur l'efficacité de la contraception dans le traitement de l'acné ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

22 – Vous arrive-t-il "d'avancer" la pilule sans ordonnance ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

23 - Les conseils sur la contraception orale et la prévention de ses effets indésirables vous paraissent-ils être un rôle du pharmacien à développer ?

- OUI
- NON

24 – Contraception d’urgence (ou pilule du lendemain)

a) Depuis la commercialisation en vente libre de la contraception d’urgence progestative NORLEVO[®], des clientes sont-elles venues se procurer ce médicament et posent-elles des questions à son sujet ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

b) Vous pose-t-on des questions lors de la délivrance de la contraception d’urgence estroprogestative TETRAGYNON[®] (Uniquement sur prescription médicale) ?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent
- Très souvent

Conseil du pharmacien: _____

25 – Autres questions et remarques :

II – METHODES D'ANALYSES DE L'ENQUETE

1 – Les logiciels utilisés

Le dépouillement de mon enquête a été réalisé informatiquement grâce à deux logiciels :

- Microsoft EXCEL 2000,
- LE SPHINX Plus version 1.21.

Microsoft EXCEL 2000 est un simple tableur alors que LE SPHINX est un logiciel professionnel plus spécialisé dans la réalisation et le dépouillement d'enquêtes dans le but d'obtenir des résultats statistiques. Microsoft EXCEL 2000 m'a permis d'obtenir des résultats simples tels que des pourcentages bruts, mais une étude statistique plus poussée n'a été possible que grâce à un logiciel plus spécialisé comme « LE SPHINX ».

2 – Le travail d'analyse

Mon travail a tout d'abord été de saisir l'ensemble des 101 enquêtes dans les logiciels d'analyse.

Une fois ce travail effectué, j'ai d'ores et déjà obtenu des renseignements fondamentaux comme le pourcentage de « jamais », « rarement », « parfois », « souvent » ou « très souvent » à chaque question posée. Ces premiers résultats m'ont donc déjà permis d'avoir une idée globale des questions les plus posées aux pharmaciens sur la contraception orale par leurs clientes ainsi que des thèmes qui ne sont pas ou peu abordés à l'officine.

Il a ensuite été intéressant d'étudier si des critères tels que l'emplacement de la pharmacie ou le nombre d'employés (ce qui revient à évaluer sa taille), influent sur les

résultats. Cette étude a été possible grâce au logiciel « Le Sphinx » qui permet de croiser les variables.

Il faut, par exemple, croiser la variable « Emplacement de la pharmacie » qui a trois modalités (Centre, Périphérie et Rural) avec toutes les autres questions pour obtenir les résultats répartis en fonction de l'emplacement de la pharmacie. Ensuite, un test de χ^2 , réalisé par le logiciel, permet de montrer s'il existe une différence statistiquement significative entre les réponses données par les pharmacies en centre ville, en quartier périphérique et en milieu rural.

Nous pouvons faire de même avec la variable « Nombre d'employés » et étudier si il y a une différence entre les réponses en fonction de la taille de la pharmacie.

3^{EME} PARTIE :

PRESENTATION DES RESULTATS,
COMMENTAIRES ET ANALYSES

DISCUSSION ET CONFRONTATION A LA
LITTERATURE

I – PRESENTATION DES RESULTATS, COMMENTAIRES ET ANALYSES

La présentation des résultats ne va pas suivre l'ordre chronologique des questions de l'enquête, mais elle se déroulera en trois parties distinctes :

- les tableaux à plat qui permettront de présenter sous forme d'un graphique à sectoriels, les différentes réponses apportées à la question posée. Ce mode de présentation a été choisi pour les questions dont les réponses ne diffèrent pas en fonction du nombre d'employés ou de la localisation de la pharmacie,

- les tableaux et histogrammes en fonction de l'emplacement de la pharmacie, réservés à certaines questions dont les réponses sont significativement différentes selon le milieu où se trouve la pharmacie,

- les tableaux et histogrammes en fonction du nombre d'employés, élaborés pour quelques questions dont les réponses varient en fonction du nombre d'employés de la pharmacie.

Chaque résultat sera également accompagné d'un commentaire ou d'une tentative d'explication qui est le fruit des commentaires et remarques qui m'ont été notifiés sur le questionnaire, ainsi que des discussions très enrichissantes que j'ai eu le plaisir d'avoir avec de nombreux titulaires enquêtés.

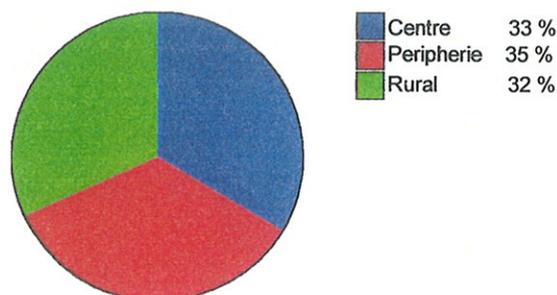
Par ailleurs, il semble indispensable de faire apparaître dans cette thèse les réponses aux diverses questions évoquées car de nombreux pharmaciens enquêtés avouent ne pas toujours être très à l'aise pour y répondre.

C'est pourquoi, chaque problème posé sera suivi de sa solution, dans le but d'éclaircir certaines réponses qui pourraient paraître évidentes mais qui ne le sont pas forcément pour quelques pharmaciens, éloignés de leur formation depuis longtemps, et qui ne se sont pas toujours préparés aux questions de leurs patientes vis-à-vis de la contraception orale.

1 – Tableaux à plat

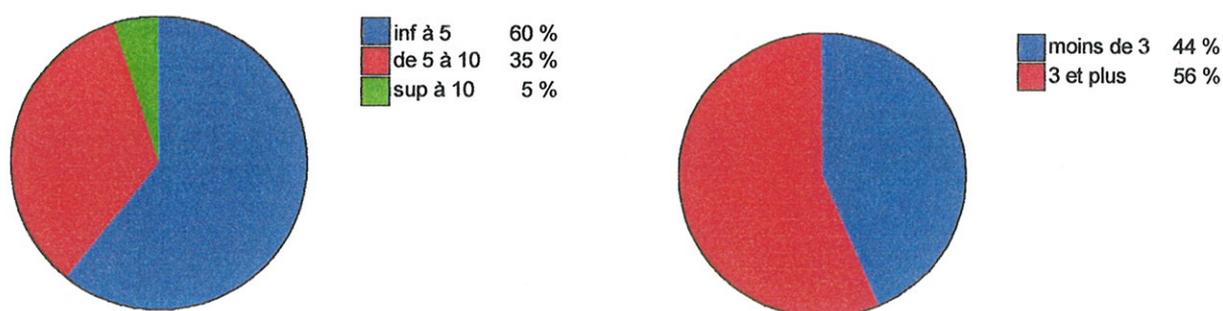
1.1 – Introduction

1.1.1 – Localisation des pharmacies



La répartition des pharmacies de centre ville, de quartier périphérique et de milieu rural est volontairement égale. Elle est destinée à obtenir des résultats plus révélateurs lors des analyses comparatives.

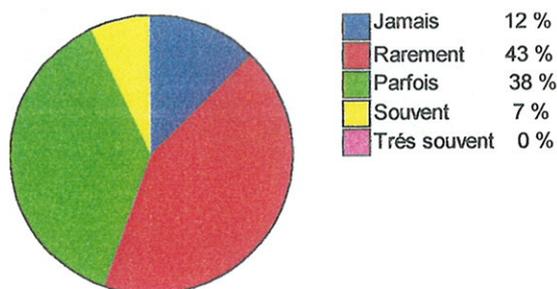
1.1.2 – Nombre d'employés des pharmacies



Du fait de la répartition très inégale du nombre d'employés, révélée par le premier graphique sectoriel, j'ai été obligé de redéfinir les classes afin d'en obtenir deux à peu près égales (graphique n° 2), ceci dans le but de faire des études comparatives en fonction du nombre d'employés.

1.1.3 – Généralités

A la question « les femmes se renseignent-elles d'elles-mêmes sur les effets secondaires liés à la contraception orale », les résultats obtenus sont les suivants :

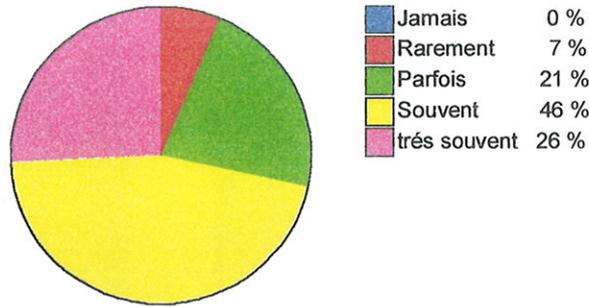


D'après le graphique, nous remarquons que les clientes parlent peu des effets secondaires de la pilule à l'officine, « jamais » et « rarement » totalisant plus de la moitié des réponses alors que « souvent » et « très souvent » n'atteignent pas 10 %. La réponse « parfois » représente cependant 38 %, ce qui signifie que les effets secondaires de la contraception orale ne sont tout de même pas un sujet totalement absent dans les officines. Cette répartition des réponses est sensiblement identique quel que soit l'emplacement de l'officine et son nombre d'employés.

Ces résultats peuvent s'expliquer par plusieurs hypothèses :

- le caractère "intime" de cette thérapeutique,
- le manque de confidentialité de nombreuses officines,
- l'intervention en amont d'un interlocuteur privilégié qu'est le médecin généraliste ou le gynécologue prescripteur.

Face à ce peu de demandes, le pharmacien d'officine ne reste pas insensible ni inactif, comme le montrent ci-dessous les réponses à la question : « En dehors de tout effet secondaire signalé, vous arrive-t-il de rappeler qu'un suivi médical ou gynécologique est nécessaire ? »

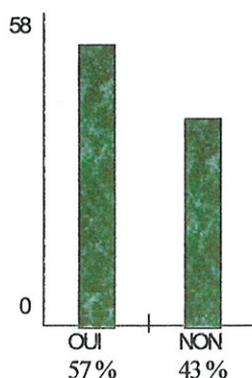


Ces résultats montrent qu'une grande majorité des pharmaciens rappelle régulièrement à leurs patientes que la contraception orale nécessite un suivi médical.

Ces résultats peuvent être expliqués de deux manières :

- le souci du pharmacien de rappeler que la pilule est un médicament à part entière et qu'il n'est pas anodin,
- lors de la délivrance d'une plaquette de contraceptif sans ordonnance ou à partir d'une ordonnance "périmée" (pratique courante : cf. 1.6.1), les pharmaciens rappellent le caractère exceptionnel de cette délivrance ainsi que la nécessité du suivi médical.

Par ailleurs, lors de la première délivrance de la contraception orale à une patiente, de nombreux pharmaciens donnent spontanément des conseils, comme le montrent les résultats à la question « Donnez-vous des conseils lors de la première délivrance d'une contraception orale ? ».



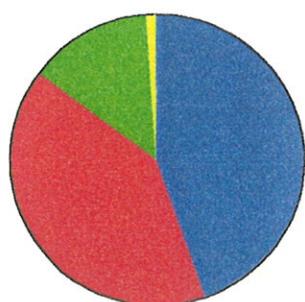
1ère délivrance : conseil	Nb. cit.	Fréquence
OUI	58	57%
NON	43	43%
TOTAL OBS.	101	100%

1.2 – Les effets secondaires

Comme nous l'avons vu précédemment, les effets secondaires de la contraception orale sont peu abordés à l'officine. C'est pourquoi nous traiterons rapidement ce sujet, mais il est tout de même intéressant de voir quels sont les effets secondaires les plus évoqués.

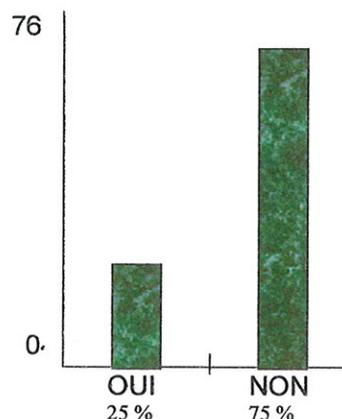
1.2.1 – Nausées, vomissements

A la question « Etes-vous consulté ou donnez-vous spontanément des conseils sur les nausées et vomissements liés à la pilule ? », les réponses obtenues sont les suivantes :



Jamais	44 %
Rarement	41 %
Parfois	14 %
Souvent	1 %
Très souvent	0 %

Conseil spontané :

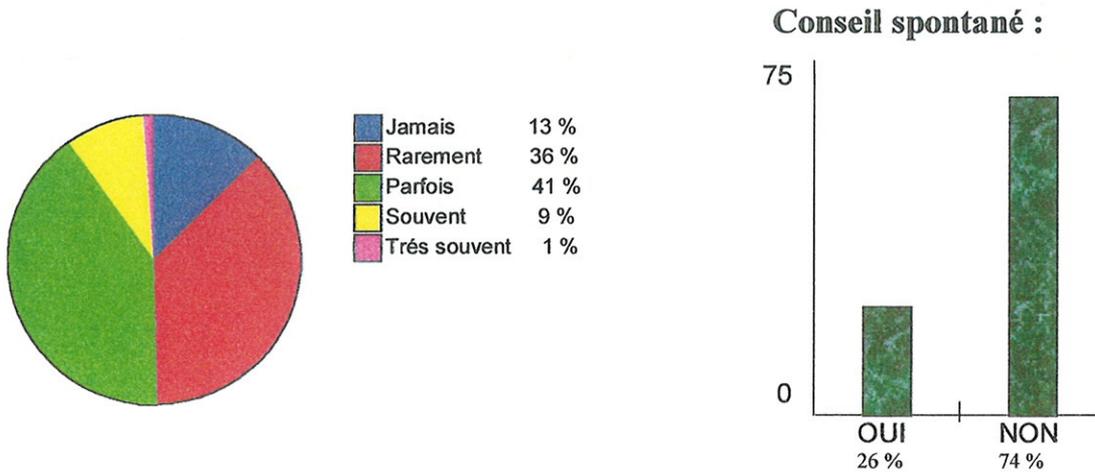


Les questions concernant les nausées et vomissements liés à la contraception sont donc très rares, puisque « jamais » et « rarement » rassemblent 85 % des réponses. Ces résultats peuvent s'expliquer par plusieurs arguments :

- les nausées et vomissements ont beaucoup diminué avec les nouveaux contraceptifs faiblement dosés,
- les nausées et vomissements, quand ils surviennent, disparaissent souvent spontanément après quelques cycles,
- quand ils persistent, ces effets secondaires font l'objet d'une nouvelle consultation médicale.

1.2.2 – Prise de poids

Le problème de la prise de poids est, comme nous allons le voir avec les réponses à la question « Etes-vous consulté ou donnez-vous spontanément des conseils sur la prise de poids liée à la pilule ? », beaucoup plus abordé à l'officine par les utilisatrices de contraceptifs oraux.



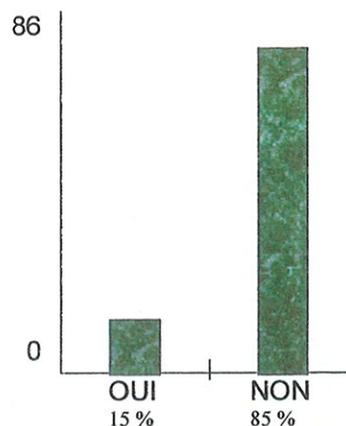
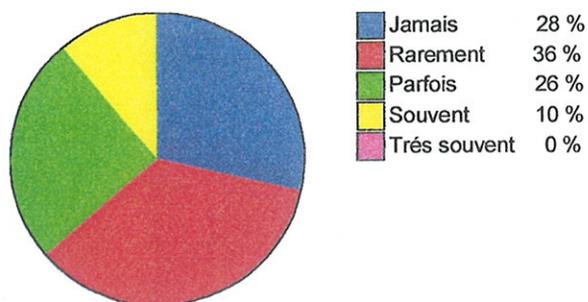
Le graphique sectoriel nous montre donc que la prise de poids liée à la pilule est un sujet assez fréquent à la pharmacie. Nous pouvons avancer quelques hypothèses pour expliquer ce résultat :

- de nombreuses femmes sont très préoccupées par leur poids en général, et c'est souvent en parlant de poids qu'elles viennent à demander si la pilule n'en serait pas la responsable,
- il existe une idée préconçue que la pilule fait systématiquement prendre du poids.

1.2.3 – Intolérance aux estrogènes

On entend par "intolérance aux estrogènes" les effets secondaires à type de mastodynies, de tensions mammaires ou de douleurs pelviennes. L'ensemble de ces effets secondaires est dû à un état d'hyperestrogénie relative.

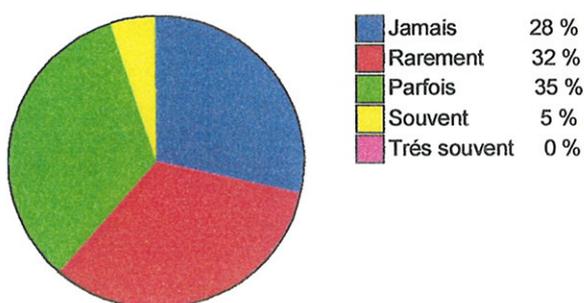
Les réponses à la question les concernant sont les suivantes :



Avec « jamais » et « rarement » totalisant plus de 60 % des réponses, nous pouvons dire que les utilisatrices parlent très rarement de ces effets secondaires. Nous pouvons retenir plusieurs arguments pour expliquer ces résultats :

- les mastodynies et les tensions mammaires ne sont pas systématiques avec les pilules minidosées et elles disparaissent le plus souvent spontanément après quelques cycles d'utilisation,
- le médecin ou le gynécologue constitue un interlocuteur privilégié pour parler de ces effets secondaires fortement liés à l'intimité.

1.2.4 – Perturbation du bilan lipidique



Même si « jamais » et « rarement » totalisent 60 % des réponses, le problème de modification du bilan lipidique par la pilule n'est pas totalement absent à l'officine puisque la réponse « parfois » rassemble tout de même 35 % des réponses et la réponse « souvent » 5 %.

Ce nombre assez important de questions, posées par les utilisatrices de pilules, sur un sujet que l'on pourrait croire réservé au médecin, peut s'expliquer par plusieurs hypothèses :

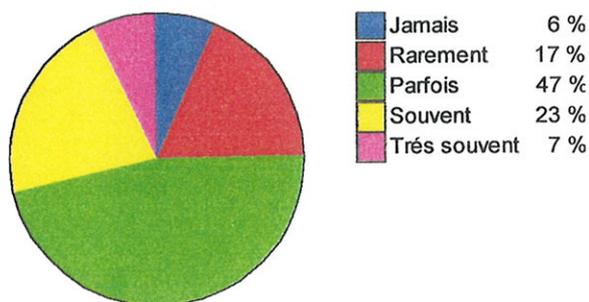
- l'utilisation d'une contraception hormonale entraîne dans la quasi-totalité des cas une modification du bilan lipidique,
- les clientes n'hésitent pas à parler de l'ensemble de leurs bilans biologiques au comptoir de l'officine.

1.3 – Modalités de prise

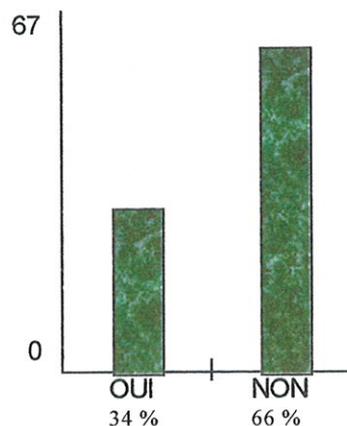
Les modalités de prise et d'administration de la pilule sont, comme nous allons pouvoir le constater, beaucoup plus que les effets secondaires, le domaine privilégié du pharmacien.

1.3.1 – Début de contraception orale

Voici les réponses obtenues à la question : « Vos clientes vous demandent-elles quel jour elles doivent commencer leur pilule ? »



Conseil spontané :



Répondons tout d'abord à la question par quelques rappels :

- si la patiente n'a jamais pris la pilule ou si elle l'a arrêtée, il faut débiter le traitement le premier jour des règles,
- si la patiente est déjà en cours d'une plaquette de 21 comprimés, elle devra respecter un arrêt de 7 jours à la fin de sa plaquette avant de débiter la plaquette suivante,
- si la patiente est déjà en cours d'une plaquette de 28 comprimés, il faut débiter la nouvelle plaquette dès le lendemain de la prise du 28^{ème} comprimé.

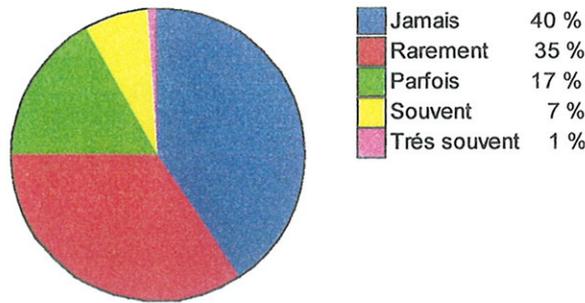
Nous constatons que cette question survient très fréquemment à l'officine. C'est d'ailleurs une des questions les plus posées au pharmacien en ce qui concerne la contraception orale.

La fréquence de cette question peut avoir plusieurs explications :

- le médecin ne l'a pas expliqué ou la patiente l'a oublié ou souhaite l'entendre confirmer,
- le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié pour ce type de questions car il ne comporte pas la contrainte d'une consultation médicale.

Nous notons cependant que le conseil spontané reste faible, ce qui est dommage car la fréquence de la question montre bien une attente d'information de la part des utilisatrices sur ce sujet. Les pharmaciens pourraient donc donner plus souvent spontanément ce conseil, au moins lors de la première délivrance d'une contraception orale.

Nous allons maintenant nous intéresser, toujours dans le cadre des débuts de contraception, à la réponse à la question intitulée : « Vous arrive-t-il que vos clientes vous demandent si la pilule est efficace dès le premier jour ? »



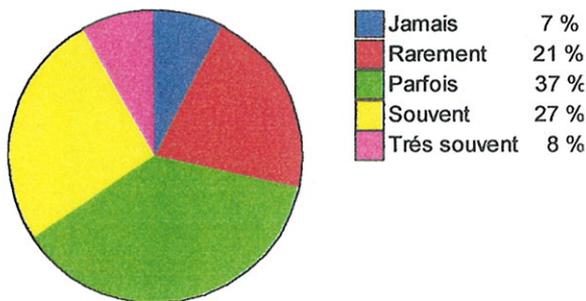
Contrairement à la précédente, cette question dont la réponse n'est pourtant pas toujours bien connue, est très peu posée au pharmacien puisque « jamais » et « rarement » totalisent les trois quarts des réponses.

La réponse à la question est OUI. La pilule est efficace dès le premier jour si la première plaquette a bien été débutée le premier jour des règles ou si l'arrêt n'a pas excédé 7 jours quand la cliente prenait déjà une pilule de 21 comprimés.

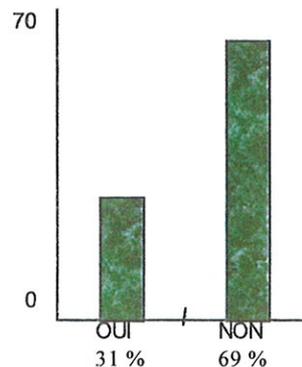
Nous pouvons avancer deux hypothèses pour tenter d'expliquer ce résultat :

- il est peut-être gênant pour une femme de demander si les avantages apportés par la pilule sont immédiats,
- la pilule n'est pas prise à une fin contraceptive, mais pour régulariser le cycle menstruel ou pour tout autre problème gynécologique, et la patiente n'est, par conséquent, pas intéressée de savoir si l'activité contraceptive s'exerce dès le premier jour. Mais ce cas reste rare.

1.3.2 – Régularité des prises



Conseil spontané :



Le problème de la régularité de l'heure de prise de la pilule est, comme le montre ce graphique, fréquemment abordé à l'officine. Rappelons que la prise à heure régulière de la pilule est importante pour l'efficacité de la contraception, surtout quand il s'agit d'une pilule microprogestative.

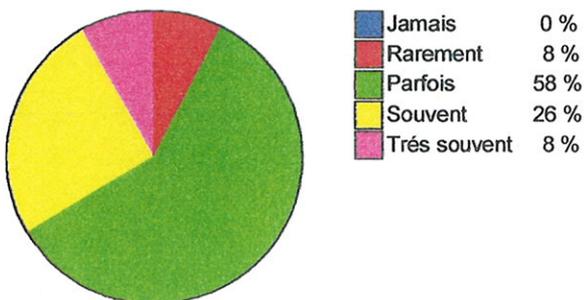
La fréquence des questions sur ce sujet peut s'expliquer par diverses raisons :

- le médecin ne l'a pas expliqué ou la patiente l'a oublié ou souhaite l'entendre confirmer,
- les clientes ne savent pas si elles prennent une pilule microprogestative (pour laquelle la régularité de l'heure de prise est très importante) ou une pilule estroprogestative (qui permet plus de liberté),
- le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié pour ce type de questions car il ne comporte pas la contrainte d'une consultation médicale.

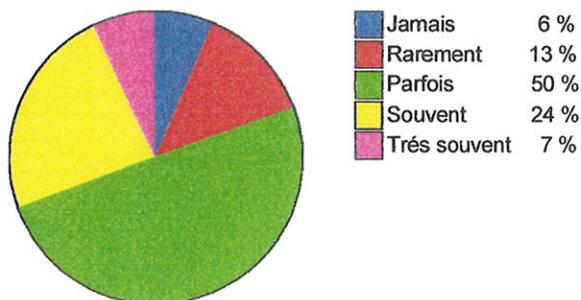
1.3.3 – Oubli de prise de la pilule

A la question « Vient-on vous consulter suite à un oubli de prise d'un contraceptif oral », les réponses obtenues sont les suivantes :

Pilule estroprogestative :



Pilule microprogestative :



Il est intéressant de remarquer que les réponses sont sensiblement identiques que la contraception soit estroprogestative ou microprogestative ; ceci est dû au fait que la plupart des utilisatrices ne savent pas quel type de contraception hormonale elles utilisent. C'est pourquoi, il est indispensable avant de répondre à la question, de demander quelle pilule la patiente utilise et de bien suivre le raisonnement indiqué ci-dessous pour donner les bons conseils.

La conduite à tenir en cas d'oubli de prise de pilule est donc au vue de ces graphiques une question très fréquemment posée au pharmacien. C'est même la question la plus posée à l'officine en ce qui concerne la contraception orale.

Il est donc important de rappeler les réponses à cette question de l'oubli de la pilule qui n'est pas aussi évidente qu'il n'y paraît.

⇒ PILULE ESTROPROGESTATIVE

■ *Depuis moins de 12 heures*

- Pas de problème, **prendre le comprimé oublié.**

■ *Depuis plus de 12 heures*

● Dans tous les cas

- **Prendre le dernier comprimé oublié.**
- Utiliser une autre **méthode contraceptive locale** jusqu'aux prochaines règles.
- **Continuer à prendre les autres comprimés à l'heure habituelle.**

● Si oubli dans les deux premières semaines de la plaquette

- A la fin de la plaquette, s'arrêter 7 jours normalement.
- Si rapport sexuel datant de moins de trois jours avant l'oubli, **recourir à la contraception d'urgence.**

● Si oubli dans la troisième semaine de la plaquette

- Commencer la plaquette suivante **sans arrêt entre les deux plaquettes** (l'absence de règles doit être spécifiée).

➔ PILULE PROGESTATIVE MICRODOSEE

■ *Depuis moins de 2 heures*

- Pas de problème, prendre le comprimé oublié.

■ *Depuis plus de 2 heures*

- Prendre le dernier comprimé oublié, continuer à prendre les autres comprimés à l'heure habituelle. Utiliser une contraception locale pendant 28 jours.

- Si rapport sexuel depuis le moment de l'oubli (heure à laquelle aurait dû être pris le comprimé) : recourir à la contraception d'urgence.

➔ PILULE PROGESTATIVE MACRODOSEE

■ *Depuis moins de 72 heures*

- Pas de problème, prendre le dernier comprimé oublié, continuer à prendre les autres comprimés à l'heure habituelle.

■ *Depuis plus de 72 heures*

- Prendre le dernier comprimé oublié, continuer à prendre les autres comprimés à l'heure habituelle.

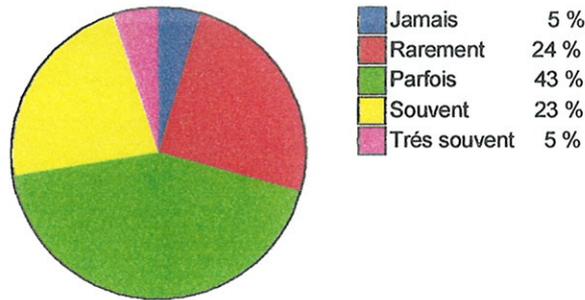
- Utiliser une contraception locale pendant 28 jours.

- Si rapport sexuel datant de moins de trois jours avant l'oubli, recourir à la contraception d'urgence

Il est intéressant de se demander pourquoi c'est cette question qui est la plus posée à l'officine en ce qui concerne la contraception orale. Plusieurs hypothèses peuvent être retenues :

- l'oubli de prise de pilule est un incident fréquent,
- les utilisatrices ne sont pas renseignées par le médecin sur ce sujet,
- l'oubli de prise de la pilule entraîne souvent une situation de panique et donc un sentiment d'urgence pour lequel le pharmacien d'officine est souvent l'interlocuteur qualifié le plus rapidement disponible,
- les femmes savent qu'elles trouveront rapidement la solution à ce problème auprès du pharmacien d'officine qui apparaît comme le professionnel de santé le plus habilité à y répondre.

Toujours dans le registre des oublis, nous allons voir si les utilisatrices se renseignent à l'officine sur la conduite à tenir quand elles ont oublié de commencer leur nouvelle plaquette le bon jour, avec les réponses à la question : « Vos clientes vous demandent-elles ce qu'elles doivent faire lorsqu'elles ont oublié de reprendre leur pilule le bon jour ? »



De même que pour l'oubli en cours de plaquette, le problème de l'oubli de reprise de plaquette le bon jour et de ses conséquences est fréquemment abordé à l'officine, puisque « jamais » et « rarement » ne totalisent pas 30 % des réponses.

Les raisons qui peuvent être évoquées pour justifier ce résultat sont identiques à celles déjà développées pour l'oubli de prise en cours de plaquette.

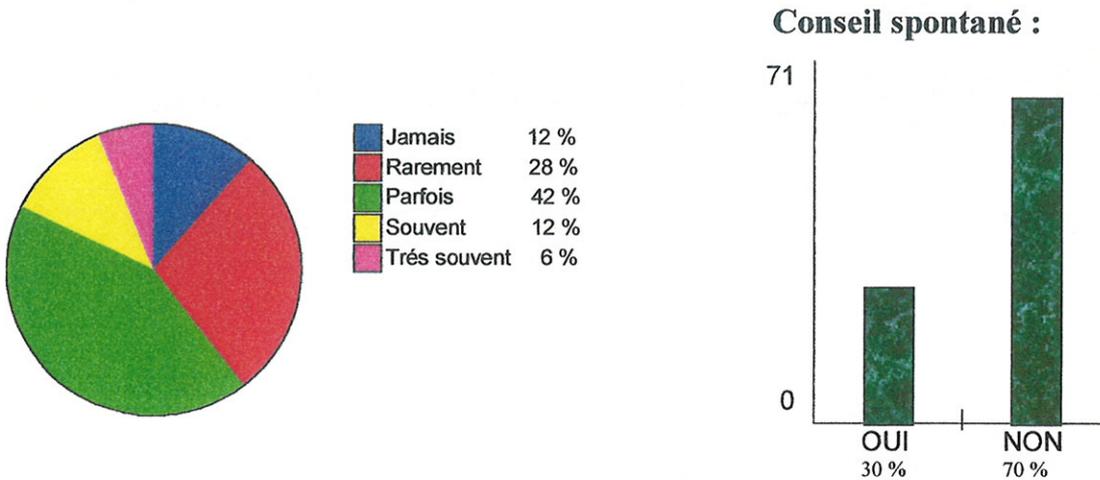
Répondons maintenant à la question posée :

- Si l'arrêt entre les deux plaquettes est de moins de 7 jours, l'utilisatrice est normalement protégée.
- Si l'arrêt a été supérieur à 7 jours, l'efficacité contraceptive de la pilule n'est plus assurée et il faudra utiliser une contraception locale jusqu'aux prochaines règles.

En conclusion, nous pouvons dire que l'oubli de pilule, (en cours de plaquette ou à la reprise d'une nouvelle plaquette) est la question principale, pour laquelle les utilisatrices de pilule s'adressent préférentiellement au pharmacien d'officine. Aussi, celui-ci doit être apte à y répondre.

1.3.4 – *Interactions médicamenteuses*

Voici les résultats à la question intitulée : « Etes-vous consulté, ou donnez-vous spontanément des conseils, sur les interactions médicamenteuses liées à la contraception orale ? »



La question des interactions médicamenteuses est un thème assez rarement abordé à l'officine, comme nous le montre ce graphique largement dominé par la réponse « parfois » mais où les réponses « jamais » et « rarement » totalisent tout de même 40 % des réponses.

Ces résultats peuvent se justifier par plusieurs hypothèses :

- les utilisatrices de pilule sont des femmes jeunes qui se renseignent peu sur les interactions des médicaments en général,
- les interactions liées à la contraception sont peu nombreuses et elles impliquent des médicaments peu utilisés,
- le pharmacien d'officine n'intervient spontanément que lorsqu'il sait qu'une cliente prend un médicament entraînant une interaction avec la pilule, alors qu'il pourrait demander au moins lors de la première délivrance d'une contraception orale si la cliente ne prend pas d'anticonvulsivants ou de Norvir*.

Les interactions médicamenteuses liées à la contraception sont en général bien connues par les pharmaciens. Cependant il est important de les rappeler succinctement.

- **Association contre-indiquée**

- Ritonavir : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogènes. Utiliser une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

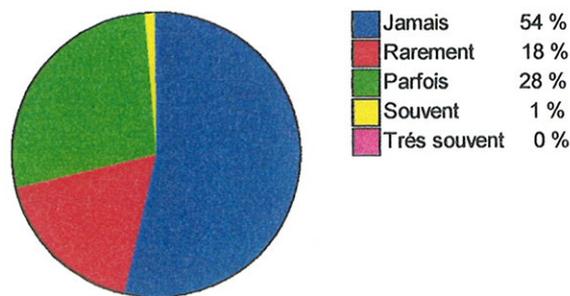
- **Associations déconseillées**

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine); rifabutine, rifampicine, griséofulvine, modafinil : diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.

1.3.5 – Cas particuliers

Nous allons maintenant découvrir les réponses à deux questions un peu particulières concernant la contraception orale.

Tout d'abord, pour la question intitulée : « Vous a-t-on déjà demandé s'il était possible de décaler ses règles grâce à la pilule ? ».



Rappelons maintenant la réponse à cette question, que de nombreux pharmaciens ont avoué ignorer.

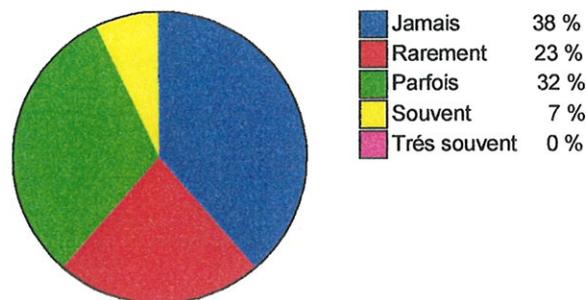
La demande de décaler les règles est souvent souhaitée lors d'une compétition pour les femmes sportives et, pour les autres, par des vacances ou un événement particulier tel qu'un mariage.

Avec une contraception orale monophasique, il suffit de prendre 2 plaquettes sans interruption pour obtenir l'absence de règles.

Avec une pilule biphasique ou triphasique, il faut continuer à prendre des comprimés de la même couleur (donc de la même composition) que ceux de la dernière rangée de la plaquette en cours. La plaquette qui a servi à prolonger la prise de comprimés sera inutilisable car incomplète.

Il est important de préciser, lorsque cette demande est formulée, que cette manipulation doit rester exceptionnelle, ce qui semble être le cas au vu du graphisme.

La deuxième question que je voulais évoquer ici concerne la conduite à tenir en cas de vomissement après la prise de la pilule.



Compte tenu du fait qu'il doit être assez rare de vomir sa pilule, cette question est tout de même une question assez souvent posée au pharmacien, à l'officine, puisque 32 % des pharmaciens interrogés disent avoir parfois à y répondre et 7 % souvent. Compte tenu de la rareté de cet incident, le pharmacien semble donc être l'interlocuteur privilégié des utilisatrices pour répondre à cette question.

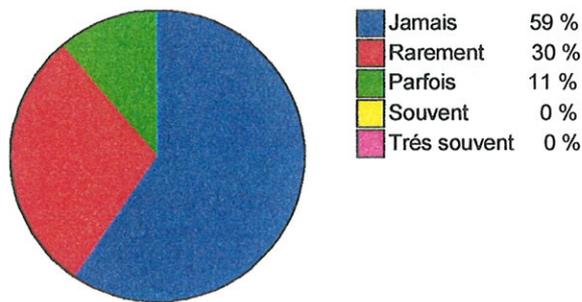
Il est donc important de connaître la réponse à cette question. Si le vomissement suit de moins de 4 heures la prise du contraceptif, on considère que celle-ci n'a pas eu

le temps d'agir et il est donc prudent d'en prendre une autre. La plaquette se terminera alors un jour plus tôt et il faudra débiter la plaquette suivante un jour plus tôt également.

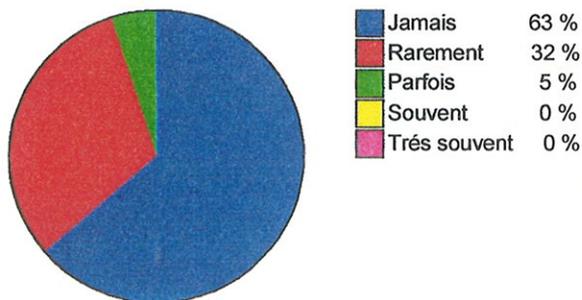
1.4 – Les femmes ont-elles peur de la pilule ?

Nous allons essayer de voir dans ce chapitre, à travers trois questions, si les femmes ressentent un danger à prendre une contraception hormonale.

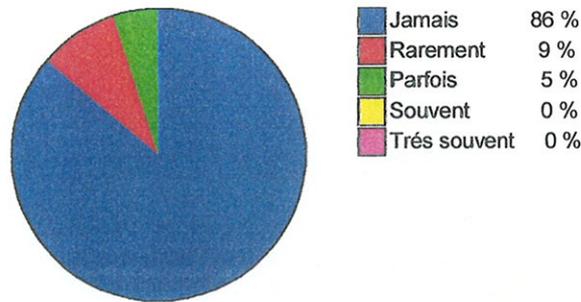
- Réponses à la question : « Vos clientes se renseignent-elles sur les relations entre les risques de cancer et la contraception orale ? ».



- Réponses à la question : « Vos clientes vous demandent-elles si elles peuvent prendre la pilule pendant plus de 20 ans sans danger ? »



● Réponses à la question : « Vos clientes vous demandent-elles si la pilule peut rendre stérile ? ».



Ces trois graphiques aux profils presque identiques se commentent d'eux-mêmes : les utilisatrices de pilule ne se renseignent pas ou très peu auprès du pharmacien d'officine sur les conséquences de la prise d'un contraceptif au long cours.

Pour expliquer ces résultats, nous pouvons dégager plusieurs hypothèses, la vérité étant vraisemblablement un mélange de celles-ci :

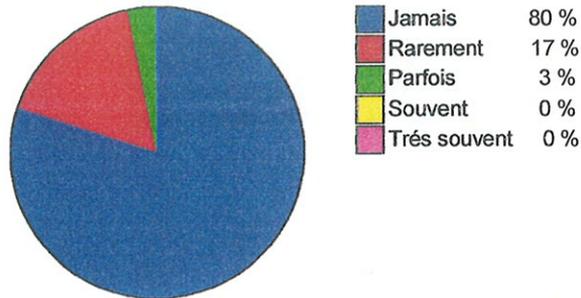
- certaines utilisatrices sachant qu'elles ne prennent une contraception orale que pour une courte période ne se préoccupent en rien des conséquences à long terme de celle-ci,
- les utilisatrices ont une grande confiance en l'innocuité de la pilule et ne se posent pas ces questions,
- les femmes sont informées sur ce genre de questions par les médias et notamment par la presse féminine,
- les utilisatrices de contraception hormonale parlent de ces sujets avec un autre interlocuteur qui pourrait être le prescripteur.

La contraception orale, maintenant disponible sur le marché français depuis près de 40 ans, est une thérapeutique sûre qui a largement fait ses preuves.

Cependant, il semble important de rappeler qu'il existe à l'heure actuelle un consensus au niveau mondial qui est de ne pas faire prendre une pilule plus de dix ans dans la vie d'une femme.

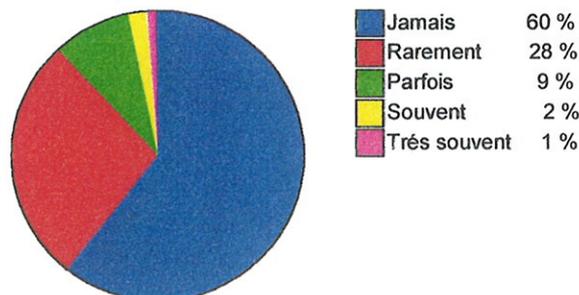
1.5 – Questions diverses

Nous allons maintenant analyser les réponses à la question intitulée : « Vos clientes vous demandent-elles quelle est la conduite à tenir avec leur contraception orale avant une intervention chirurgicale ? ».



La quasi-absence de cette question à l'officine, peut s'expliquer par une raison principale. Après avoir pris des renseignements auprès du CHU de Limoges, il s'avère que le problème de la contraception orale est systématiquement abordé avec l'anesthésiste ou le chirurgien lors de la consultation pré-opératoire. Rappelons, à ce sujet, que l'arrêt de la pilule n'est systématique qu'avec les pilules normodosées.

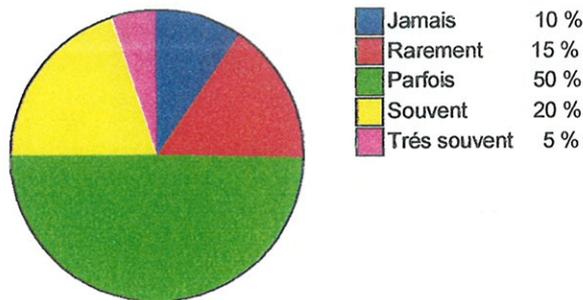
Analysons maintenant les réponses à la question intitulée : « Vos clientes se renseignent-elles sur le moment auquel elles peuvent changer de pilule ? ».



Cette question, bien qu'un peu plus fréquente à l'officine que la précédente, reste rare. Il faut dire que le médecin ou le gynécologue est, pour répondre à cette question, un interlocuteur privilégié.

1.6 – Délivrer la pilule sans ordonnance

Nous allons maintenant étudier un sujet qui est très lié à la contraception orale. Puisque la demande de "délivrer la pilule sans ordonnance" est très fréquente à l'officine, nous allons voir quelle est la position des pharmaciens à ce sujet.



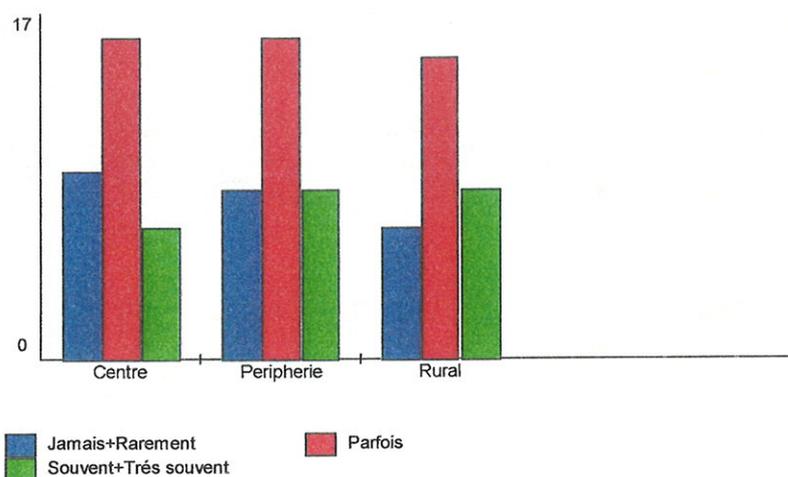
Ce résultat prouve bien que "délivrer la pilule sans ordonnance" est une pratique courante, puisque seuls 10 % des pharmaciens disent ne jamais "avancer la pilule", alors que « parfois », « souvent » et « très souvent » rassemblent 75 % des réponses.

Si la grande majorité des pharmaciens d'officine avouent donc qu'il leur arrive de délivrer la pilule sans ordonnance, tous précisent qu'ils ne le font que dans certaines conditions :

- pour la plupart des pharmaciens, la cliente doit être une cliente fidèle et "connue" de la pharmacie,
- la délivrance se limite à un mois de traitement (boîte de 1 plaquette et non de 3),
- la délivrance n'est jamais faite sans rappeler qu'il s'agit là d'un geste exceptionnel, que la pilule n'est pas un médicament anodin et qu'un suivi médical est indispensable.

Il est intéressant d'étudier si les résultats varient en fonction de la localisation de la pharmacie et de son nombre d'employés.

Voici l'histogramme des réponses en fonction de l'implantation de la pharmacie, « jamais » et « rarement » ainsi que « souvent » et « très souvent » ont dû être regroupés afin d'avoir des effectifs suffisants pour réaliser des tests de χ^2 .

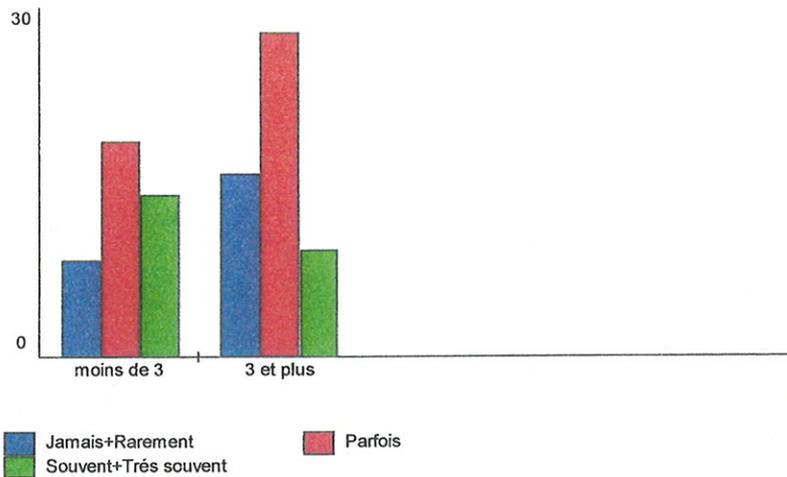


Avancer pilule / Emplacement	Jamais+Rarement	Parfois	Souvent+Très souvent	TOTAL
Centre	10	17	7	34
Périphérie	9	17	9	35
Rural	7	16	9	32
TOTAL	26	50	25	101

La dépendance n'est pas significative ($\chi^2 = 0.8$, degré de liberté = 4, p erreur = 5.7%).
Les valeurs du tableau sont les nombres de citations de chaque couple de modalités.

Comme le montre l'histogramme, les réponses à la question sont sensiblement identiques quel que soit l'emplacement de la pharmacie, ceci est confirmé par le test de χ^2 .

Analysons maintenant les réponses en fonction du nombre d'employés de la pharmacie.

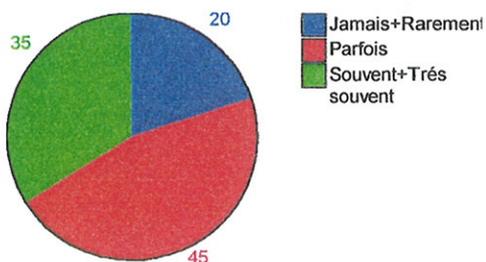


Avancer pilule \ Nb Employés	Jamais+Rarement	Parfois	Souvent+Très souvent	TOTAL
moins de 3	9	20	15	44
3 et plus	17	30	10	57
TOTAL	26	50	25	101

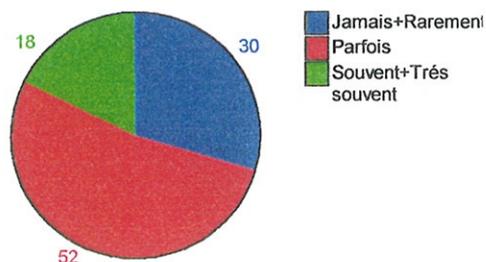
La dépendance est peu significative ($\chi^2 = 3.9$, degré de liberté = 2, p erreur = 14.6%).
 Les valeurs du tableau sont les nombres de citations de chaque couple de modalités.

Cet histogramme et ce test de χ^2 prouvent qu'il y a peu de différences des réponses en fonction du nombre d'employés. Mais il existe tout de même quelques différences qu'il convient d'étudier plus en détail.

Moins de 3 employés



Plus de 3 employés



La réponse « souvent+très souvent » est deux fois plus fréquente dans les pharmacies de moins de trois employés que dans celles de plus de trois employés. La

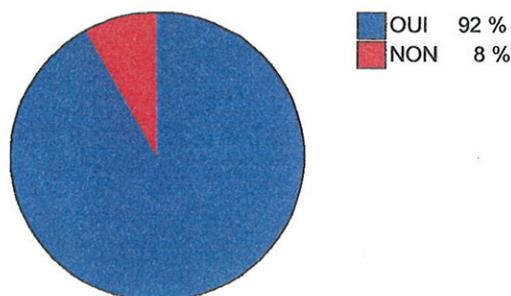
réponse « jamais » est plus rare dans les pharmacies de moins de trois employés que dans celles de plus de trois employés.

Cette étude très poussée des résultats statistiques montre que la pilule est un peu plus souvent délivrée sans ordonnance dans les pharmacies de moins de trois employés que dans celles de plus de trois employés. Ceci peut peut-être s'expliquer par une meilleure connaissance de la clientèle dans les petites officines.

En conclusion, nous pouvons dire que le fait de "délivrer la pilule sans ordonnance" est une pratique courante, quel que soit le type de pharmacie, et un peu plus fréquente dans les officines de moins de 3 employés.

1.7 – Conclusion

Pour conclure sur les tableaux à plat, c'est-à-dire sur les questions dont les réponses sont identiques quel que soit l'emplacement et le nombre d'employés de la pharmacie, nous allons voir si les pharmaciens pensent qu'il faut développer leur rôle dans la contraception orale et la prévention de ses effets secondaires.



L'immense majorité des pharmaciens interrogés pensent donc que le rôle du pharmacien d'officine dans la contraception orale doit être développé, comme c'est déjà le cas, nous le verrons par la suite, avec la contraception d'urgence depuis sa mise en vente libre.

2 – Résultats variant en fonction de la localisation

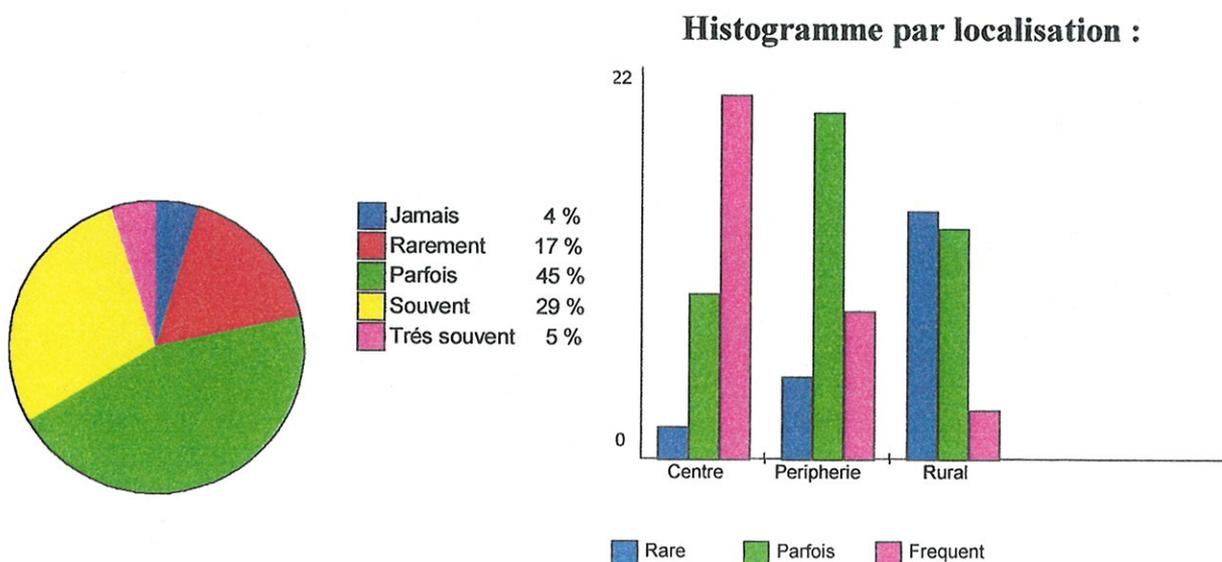
2.1 – La contraception d'urgence

La contraception d'urgence est un sujet d'actualité, avec la mise sur le marché, en janvier 1999, de Tétragynon® (Liste I), association estroprogestative, et surtout avec la mise sur le marché, en vente libre, en mai 1999 dans les pharmacies d'officine, de la contraception d'urgence Norlevo®.

Ce nouveau rôle qui est donné aux pharmaciens dans la lutte contre les grossesses non désirées et les IVG, semble être, comme nous le verrons ultérieurement, pris très au sérieux par la plupart des pharmaciens enquêtés.

2.1.1 – Norlevo®

Voici les résultats obtenus au sujet de la question concernant Norlevo® (vente et conseils associés) :



Les réponses « jamais » et « rarement » ont dû être regroupées ainsi que les réponses « souvent » et « très souvent », ceci afin d'avoir des effectifs suffisants pour faire l'analyse statistique suivante par le test de χ^2 .

Emplacement \ Norlevo	Rare	Parfois	Frequent	TOTAL
Centre	2	10	22	34
Peripherie	5	21	9	35
Rural	15	14	3	32
TOTAL	22	45	34	101

La dépendance est significative ($\chi^2 = 33.7$, degré de liberté = 4, p erreur < 1 %).

Les valeurs du tableau sont les nombres de citations de chaque couple de modalités.

Le graphique sectoriel nous donne une première information de grande importance : Norlevo® est en plein essor, puisque « jamais » et « rarement » totalisent à peine 20 % des réponses. Le message de la mise en vente libre de cette thérapeutique semble donc avoir été reçu et de nombreuses femmes ou jeunes filles sont déjà venues se procurer ce médicament.

Mais le plus intéressant est d'étudier les différences des réponses selon l'implantation de la pharmacie. En effet, le test de χ^2 réalisé ci-dessus prouve qu'il existe une différence significative (avec une probabilité d'erreur inférieure à 1 %) entre les réponses en fonction de la localisation de la pharmacie.

L'histogramme sur ce résultat est d'ailleurs éloquent puisque les profils obtenus en centre ville, en quartier périphérique et en milieu rural sont radicalement différents. La réponse « fréquent » domine nettement en centre ville. La réponse « parfois » domine pour les pharmacies de quartier périphérique. Quant au milieu rural, la réponse « rare » arrive en tête. Les ventes de Norlevo® semblent donc être nettement plus fréquentes en milieu urbain et notamment en centre ville.

Plusieurs arguments peuvent expliquer ces résultats :

- la présence étudiante et lycéenne en ville. D'ailleurs, de nombreux pharmaciens situés à proximité d'établissements scolaires pensent que leur emplacement est en grande partie responsable de leurs ventes de Norlevo®,
- la population rurale est plus âgée et moins informée sur la contraception d'urgence,

- la confidentialité, beaucoup moins importante en milieu rural, rend plus difficile la démarche d'aller se procurer Norlevo®. A ce sujet, de nombreux pharmaciens de centre ville disent vendre souvent Norlevo® à des clientes qui ne sont pas des clientes habituelles, pouvant ainsi rester anonymes.

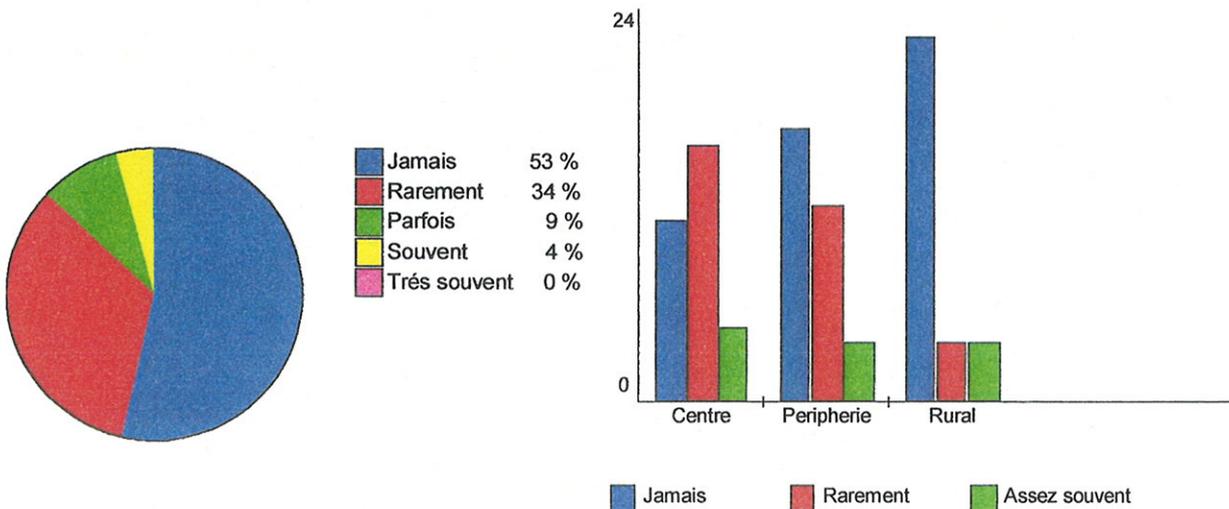
Par ailleurs, la plupart des pharmaciens m'ont notifié qu'ils ne délivrent jamais ce médicament sans donner un minimum de conseils tels que :

- rappeler que le traitement n'est efficace que si le rapport date de moins de 72 heures,
- rappel de la posologie et du mode d'administration,
- rappel du caractère exceptionnel du traitement,
- rappels sur le cycle menstruel, souvent nécessaires dans certains quartiers (ZUP...), où le niveau socioculturel est faible et où la population immigrée est très importante.

2.1.2 – Tétragynon®

Etudions maintenant le cas de Tétragynon®, autre contraceptif d'urgence uniquement disponible sur prescription médicale.

Histogramme par localisation :



Les réponses « parfois », « souvent » et « très souvent » ont été regroupées afin d'avoir des effectifs suffisants pour faire l'analyse statistique suivante par le test de χ^2 .

Tétragynon	Jamais	Rarement	Assez souvent	TOTAL
Emplacement				
Centre	12	17	5	34
Peripherie	18	13	4	35
Rural	24	4	4	32
TOTAL	54	34	13	101

La dépendance est significative ($\chi^2 = 12.1$, degré de liberté = 4, p erreur < 5%).

Les valeurs du tableau sont les nombres de citations de chaque couple de modalités.

Le premier enseignement de ces résultats est que, contrairement à Norlevo[®], la contraception d'urgence Tétragynon[®] reste marginale et très rare, puisque « jamais » et « rarement » totalisent plus de 85 % des réponses. Nous pouvons donc dire que Tétragynon[®] n'est presque jamais vendue. L'explication est évidente. L'obligation de la consultation médicale en est l'unique cause.

La contraception d'urgence avait donc besoin pour se développer d'être affranchie de la contrainte de la consultation médicale. C'est le cas, comme nous l'avons vu, avec Norlevo[®].

L'étude comparative en fonction de l'implantation de la pharmacie montre, comme pour Norlevo[®], une différence significative prouvée par le test de χ^2 effectué.

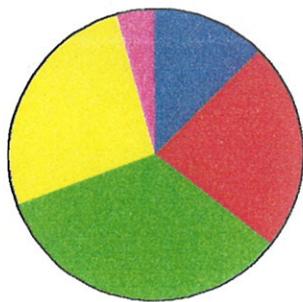
La contraception d'urgence Tétragynon[®] se développe plus en ville qu'en milieu rural. Les raisons qui peuvent être évoquées pour expliquer cela sont les mêmes que pour Norlevo[®].

2.2 – Prévention des accidents thrombo-emboliques

2.2.1 – Tabagisme

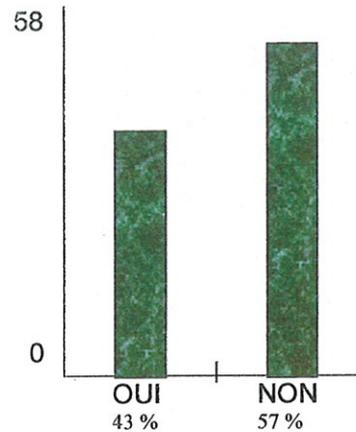
Le tabagisme associé à la contraception hormonale est, nous le savons, un facteur de risque cardiovasculaire très important.

Nous allons voir si le pharmacien d'officine est amené à donner des conseils en ce qui concerne le tabagisme dans la prévention des accidents cardiovasculaires.



Jamais	12 %
Rarement	23 %
Parfois	34 %
Souvent	27 %
Très souvent	4 %

Conseil spontané :



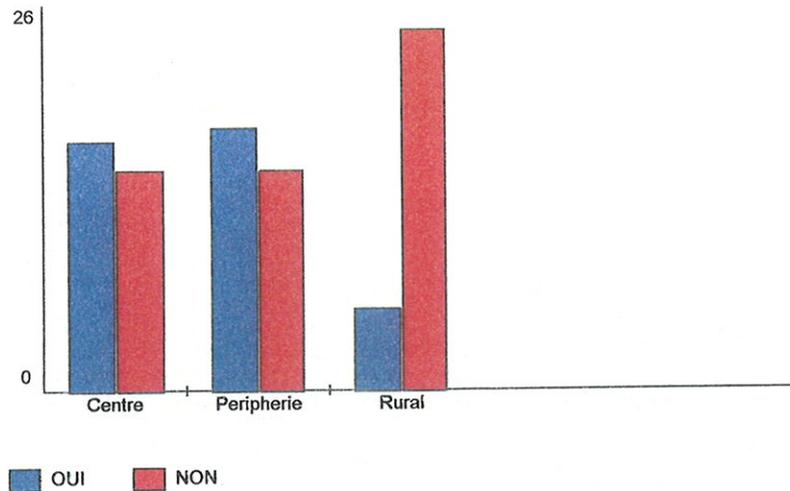
Le danger du tabagisme est donc assez fréquemment abordé à l'officine puisque « parfois » et « souvent » rassemblent plus de 60 % des réponses. De même, le pharmacien informe spontanément ses clientes sur les dangers du tabac associé à la contraception hormonale, dans près de 50 % des enquêtes.

L'étude par test du χ^2 montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les réponses « jamais », « rarement », « parfois », « souvent », et « très souvent » selon l'emplacement de la pharmacie. Par contre, comme le montrent le tableau et l'histogramme suivants, le conseil spontané est significativement différent selon l'emplacement de la pharmacie.

Tabagisme:Cons spon Emplacement	OUI	NON	TOTAL
Centre	18	16	34
Peripherie	19	16	35
Rural	6	26	32
TOTAL	43	58	101

La dépendance est significative ($\chi^2 = 10.9$, degré de liberté = 2, p erreur < 5 %).

Les valeurs du tableau sont les nombres de citations de chaque couple de modalités.



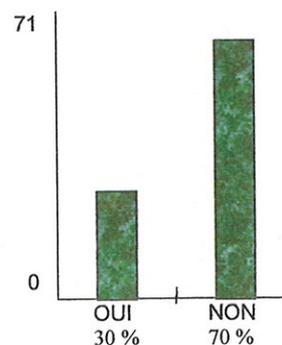
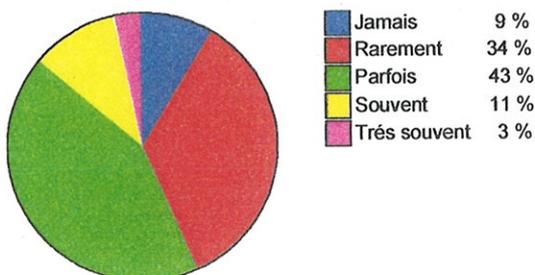
En effet, nous constatons qu'en ville la réponse « oui » arrive en tête alors qu'en milieu rural le « non » est très largement majoritaire.

Nous pouvons retenir quelques hypothèses pour expliquer ce résultat :

- l'association tabac-pilule est plus fréquente en ville, notamment avec la population jeune (étudiantes, lycéennes),
- il est plus facile au pharmacien de donner ce genre de conseil dans une grande ville, que dans un petit village où tout le monde se connaît quasiment personnellement.

2.2.2 – Suivi biologique

Nous allons voir maintenant si le pharmacien d'officine est amené à donner des conseils en ce qui concerne le suivi biologique dans la prévention des accidents cardiovasculaires.



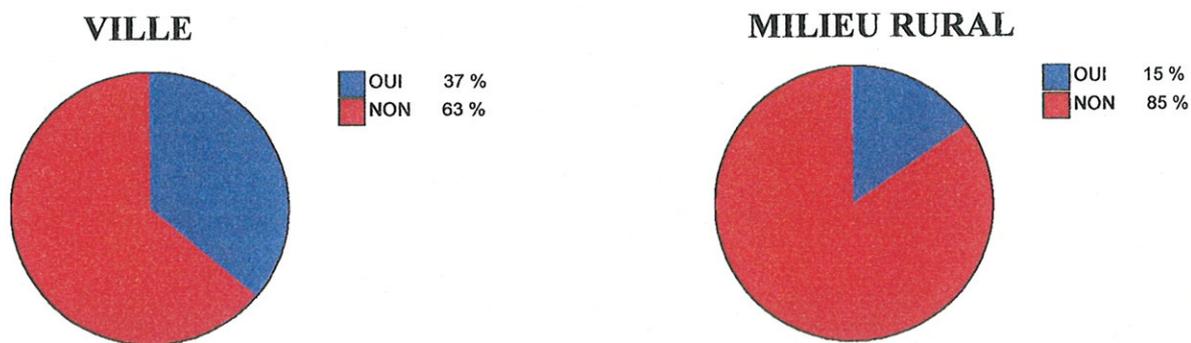
Même si les résultats sont plus partagés que pour le tabagisme, l'importance d'un suivi biologique pour prévenir les accidents cardiovasculaires est tout de même assez souvent évoquée à l'officine.

L'étude par test du χ^2 montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les réponses « jamais », « rarement », « parfois », « souvent » et « très souvent », selon l'emplacement de la pharmacie. Par contre, comme le montrent le tableau et les graphiques suivants, le conseil spontané est significativement différent selon l'emplacement de la pharmacie.

Suivi biolo:Cons sp Emplacement	OUI	NON	TOTAL
Ville	25	44	69
Rural	5	27	32
TOTAL	30	71	101

La dépendance est significative ($\chi^2 = 4.4$, degré de liberté = 1, p erreur < 5%).

Les valeurs du tableau sont les nombres de citations de chaque couple de modalités.

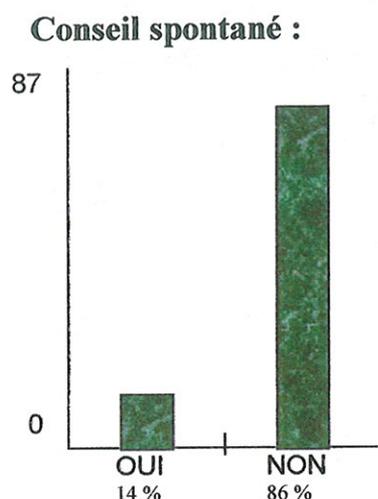
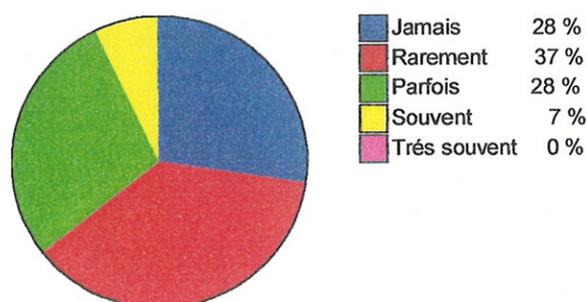


Comme pour le tabagisme, le conseil spontané est beaucoup plus fréquent en ville qu'en milieu rural.

La raison principale que nous pouvons suggérer pour expliquer ce résultat est, comme pour le tabagisme, que dans un petit village où tout le monde se connaît quasiment personnellement, il est difficile d'aborder des sujets personnels tels que le suivi biologique.

2.2.3 – Surveillance de la tension artérielle

Voyons maintenant si le pharmacien d'officine est amené à donner des conseils en ce qui concerne la surveillance de la tension artérielle dans la prévention des accidents cardiovasculaires.



Ces deux graphiques nous montrent que, contrairement au tabagisme et au suivi biologique, la nécessité d'un suivi de la tension artérielle dans la contraception hormonale n'est pas un thème abordé à l'officine ; « jamais » et « rarement » totalisant 65 % des réponses recueillies.

Deux hypothèses permettent d'expliquer ce résultat :

- les utilisatrices qui sont suivies régulièrement par un médecin, même généraliste, bénéficient d'une surveillance de la tension,
- les pharmaciens pensent que la surveillance de la tension est le domaine du médecin. Les quelques résultats « parfois » et « souvent » sont donnés par des titulaires possédant un auto-tensiomètre dans leur officine et qui en font bénéficier leurs clientes, afin d'assurer un suivi régulier de leur tension artérielle.

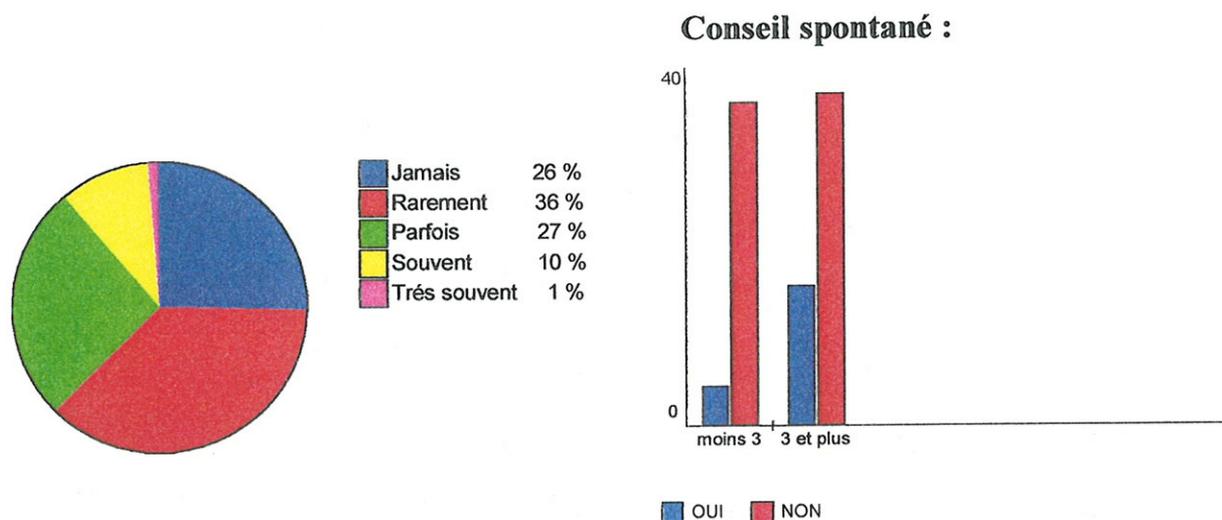
Les tests de χ^2 effectués ont montré qu'il n'y a pas de différence entre les réponses selon l'emplacement de la pharmacie.

3 – Résultats variant en fonction du nombre d'employés

Nous allons, dans cette partie, étudier quelques questions pour lesquelles les réponses sont différentes en fonction du nombre d'employés.

3.1 – Les céphalées et migraines

A la question « Etes-vous consulté ou donnez-vous spontanément des conseils sur les céphalées et migraines liées à la pilule ? », les réponses obtenues sont les suivantes :



Comme le montre le graphique sectoriel, les céphalées et migraines, comme tous les effets secondaires de la pilule d'ailleurs, sont peu abordés à l'officine. Mais, avec tout de même 27 % de « parfois » et 10 % de « souvent », ce sujet n'est pas totalement absent des discussions sur la contraception orale à l'officine.

L'étude par test du χ^2 montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les réponses « jamais », « rarement », « parfois », « souvent », et « très souvent » selon le nombre d'employés de la pharmacie. Par contre, comme le prouvent l'histogramme ci-dessus et le tableau suivant, le conseil spontané est significativement différent selon le nombre d'employés de la pharmacie.

Cépha,migrai:Cons S Nb Employés	OUI	NON	TOTAL
moins 3	5	39	44
3 et plus	17	40	57
TOTAL	22	79	101

La dépendance est significative ($\chi^2 = 5.0$, degré de liberté = 1, p erreur < 5 %).

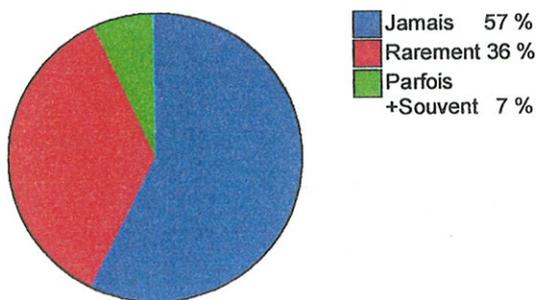
Les valeurs du tableau sont les nombres de citations de chaque couple de modalités.

Nous remarquons donc que le conseil spontané est beaucoup plus important sur ce sujet dans les grosses pharmacies (plus de 3 employés), que dans les petites pharmacies (moins de 3 employés).

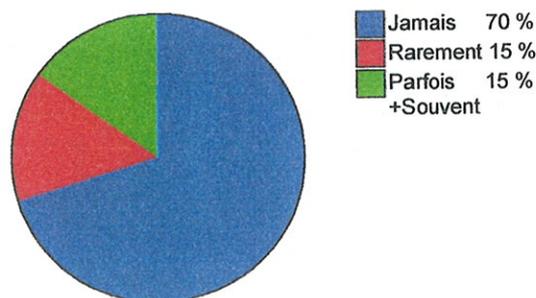
3.2 – Arrêt de la contraception de temps en temps

Nous allons maintenant analyser les réponses à la question intitulée : « Vos clientes vous demandent-elles s'il faut qu'elles arrêtent leur contraception de temps en temps ? ».

Moins de 5 employés



Plus de 5 employés



Il est important de répondre à cette question, aujourd'hui très rare, mais qui était beaucoup plus fréquente il y a quelques années, car il s'était développé une théorie

selon laquelle il fallait arrêter la contraception de temps en temps pour laisser un cycle se dérouler normalement.

On considère aujourd'hui que ces arrêts ne sont pas nécessaires si la pilule convient bien à la patiente. Par contre, il convient de rappeler le consensus mondial qui est de ne pas faire prendre une pilule plus de dix ans dans la vie d'une femme.

Comme le montrent les graphiques ci-dessus, ainsi que le test de χ^2 suivant, il existe une différence statistiquement significative entre les réponses.

Arret tps en tps \ Nombre d'employés	Jamais	Rarement	Parfois+Souvent	TOTAL
inf à 5	35	22	4	61
Sup à 5	28	6	6	40
TOTAL	63	28	10	101

La dépendance est significative ($\chi^2 = 6.2$, degré de liberté = 2, p erreur < 5 %).

Les valeurs du tableau sont les nombres de citations de chaque couple de modalités.

Dans les pharmacies de moins de 5 employés, cette question est significativement plus fréquente que dans des pharmacies plus grandes. Ce résultat peut s'expliquer par le fait qu'il est plus facile pour une patiente d'aborder ce sujet si elle s'adresse chaque fois à la même personne, car il se crée une certaine intimité. Cette intimité entre la patiente et la personne qui la conseille s'installe certainement plus facilement dans une officine où le nombre d'employés est peu important.

Nous en terminons ici avec la présentation et l'analyse des résultats de l'enquête. Quelques questions posées dans le questionnaire mais dont l'analyse détaillée n'avait que peu d'intérêt n'ont pas été présentées, mais leur résultat a été intégré aux commentaires et aux analyses du thème auquel elles étaient rattachées.

II – DISCUSSION ET CONFRONTATION A LA LITTERATURE

1 – La contraception conventionnelle

1.1 – Les effets secondaires de la contraception orale

Le rôle du pharmacien dans les effets secondaires de la contraception hormonale et dans leur prévention paraît peu important.

En effet, comme nous l'avons vu, les utilisatrices de pilule posent peu de questions au pharmacien d'officine à ce sujet. Celui-ci est donc rarement amené à donner des conseils, et ses connaissances sur l'aspect médical des effets secondaires de la contraception orale sont d'ailleurs parfois limitées.

Il est, par contre, souvent amené à rappeler la nécessité de consulter le médecin traitant ou un gynécologue, d'autant plus si la pilule est "avancée" sans ordonnance.

Ces constatations peuvent être comparées avec l'article de STEADMAN (65) qui constitue un plaidoyer pour plus d'informations des patientes utilisatrices de contraceptifs, STEADMAN dénonce un mauvais état des connaissances des pharmaciens américains en 1985 sur la contraception orale.

Par contre, il constatait une forte demande d'informations des utilisatrices de pilule sur les effets secondaires de cette thérapeutique, que nous ne retrouvons pas dans mon enquête ; il faut dire que cet article est de 1985, date à laquelle les femmes commençaient tout juste à être renseignées sur la contraception orale.

1.2 – Modalités d'emploi

Contrairement aux effets secondaires, le pharmacien d'officine a un rôle déterminant pour ce qui concerne toutes les modalités d'emploi de la pilule, telles que :

- jour de commencement,
- conduite à tenir en cas d'oubli de prise,
- conduite à tenir en cas de vomissement,
- cas particuliers.

Le pharmacien d'officine semble être un interlocuteur privilégié dans ce domaine, sa compétence étant reconnue par les utilisatrices de pilule qui n'hésitent pas à poser ce type de questions à l'officine.

Ces constatations sont tout à fait concordantes avec de nombreux articles publiés sur le sujet (60,62,63), et notamment avec celui de COLEY (64).

De nombreux pharmaciens enquêtés m'ont dit être également amenés, parfois, à donner des explications sur la physiologie du cycle menstruel. Ceci est également en accord avec COLEY (64).

1.3 – Les différents facteurs influençant le conseil en contraception orale

Les différences entre les réponses, selon la localisation ou le nombre d'employés de la pharmacie, paraissent peu importantes et ne portent que sur des points très particuliers, tout du moins, en ce qui concerne la contraception conventionnelle, et non pas la contraception d'urgence.

Il apparaît toutefois une importante similitude entre mon enquête et les constatations faites par BEAL (66) dans l'Etat de Washington en 1993, puisque celui-ci constate qu'il y a dans les petites villes et en campagne une image négative, dans le public, du pharmacien qui fait du conseil en contraception, d'où une tentation des pharmaciens en campagne à donner moins de conseil sur la contraception. Nous retrouvons ce même phénomène entre la ville de Limoges et les campagnes environnantes.

Certains critères tels que l'âge, le sexe ou l'ancienneté de la pratique du titulaire de la pharmacie n'ont pas pu être pris en compte dans mon enquête, car le questionnaire a bien souvent été rempli par l'ensemble de l'équipe officinale.

Par contre, BEAL (66), a pu analyser le rôle de ces variables sur l'activité de conseil du pharmacien sur la contraception orale. Nous allons étudier ci-dessous ses principaux résultats.

- Sexe du pharmacien : Paradoxalement, les pharmaciens hommes semblent avoir une plus grande aisance dans le conseil sur la contraception, mais un petit niveau de connaissance. C'est le contraire pour les pharmaciens femmes, qui ont moins d'aisance mais plus de connaissances. Cela veut dire que les pharmaciens hommes seraient plus à l'aise dans le conseil, mais qu'ils pourraient donner une information moins précise, voire erronée. Les pharmaciens femmes, surtout les jeunes, sont à l'inverse une bonne ressource pour le conseil sur la contraception, mais leur faible expérience professionnelle peut les empêcher d'engager le contact avec la patiente.

- Age : Plus l'âge augmente, plus le pharmacien est à l'aise dans le conseil en général, et notamment dans le conseil sur la contraception orale.

- Temps de pratique : Contrairement à ce que l'on pourrait penser, le temps de pratique n'augmente pas le niveau de confort du pharmacien sur le conseil en contraception orale. BEAL explique cela par une certaine lassitude de la pratique professionnelle.

Par ailleurs, mon enquête m'a rappelé que, en marge du pharmacien en tant que professionnel de santé, il y a un homme ou une femme, avec ses propres convictions sur cette thérapeutique, et même si elles doivent rester personnelles derrière le comptoir de l'officine, ces opinions influent certainement sur leur façon de délivrer et de s'impliquer dans cette thérapeutique.

BEAL (66) met l'accent sur le rôle du sentiment religieux. Selon lui, les pharmaciens ayant de grandes convictions religieuses font essentiellement du conseil sur la contraception orale pour certains usagers, en particulier les couples mariés, et évitent justement de renseigner ceux qui en auraient le plus besoin, notamment les populations jeunes et les populations marginales.

Si j'ai pu ressentir le poids de convictions personnelles dans le discours de certains pharmaciens enquêtés, je n'ai, dans mon travail, pas, ou dans de rares exceptions, rencontré de pharmaciens rejetant la contraception en tant que telle. Ce n'est pas le cas de STEADMAN (65), qui notait de fortes réticences idéologiques vis-à-vis de cette thérapeutique et de la libération sexuelle en général. Mais ce travail a été réalisé aux Etats-Unis (Caroline du Sud) il y a quinze ans, et la mentalité des pharmaciens d'officine a pu changer depuis.

Les opinions personnelles du dispensateur de la contraception restent néanmoins une variable importante, qui influe sans aucun doute sur l'implication que celui-ci souhaite avoir dans cette thérapeutique.

2 – La contraception d'urgence

La contraception d'urgence est en vente libre dans les pharmacies sous le nom commercial Norlevo[®] depuis mai 1999. Ce nouveau statut juridique de la contraception d'urgence, destiné à faire baisser le nombre de grossesses non désirées et d'IVG (Interruption Volontaire de Grossesse), était prévisible compte tenu du nombre d'articles parus sur la possibilité de rendre cette thérapeutique disponible sans ordonnance (67, 68, 69).

Au vu des résultats de mon enquête, la contraception d'urgence est donc un sujet d'actualité qui intéresse particulièrement les pharmaciens d'officine.

Mis à part quelques rares pharmaciens qui n'étaient pas renseignés sur la mise en vente libre de cette thérapeutique et de l'arrivée sur le marché de Norlevo[®], tous étaient au courant de cette nouveauté et souhaitaient en discuter plus longuement.

Les pharmaciens d'officine se sentent plus impliqués dans cette thérapeutique, et dans son succès, du fait de l'absence d'obligation d'une consultation médicale.

Les pharmaciens d'officine sont donc placés, par la distribution directe de cette thérapeutique, au premier plan de la lutte contre les grossesses non désirées, de l'augmentation des IVG et bien souvent également au premier plan de l'éducation sexuelle des jeunes patientes. Ceux-ci prennent ce nouveau rôle très au sérieux, en témoigne l'abondance de leurs demandes d'informations sur le sujet, ainsi que les nombreuses parutions destinées au pharmacien d'officine qui ont suivi l'arrivée sur le marché de Norlevo[®] (4, 61).

Les sentiments personnels des pharmaciens sur Norlevo[®] et sur sa dispensation en pharmacie sont très variables et très divers, selon leur expérience personnelle dans la vente de ce médicament, mais ils peuvent être regroupés en quelques grandes classes :

- quelques rares pharmaciens pensent que cette thérapeutique n'aurait pas du être "délistée" et que sa mise en vente libre constitue une incitation, pour les jeunes, à prendre moins de précautions,
- une grande majorité des pharmaciens interrogés ont eu une expérience positive avec ce médicament, les patientes ayant accepté les conseils du pharmacien et cette délivrance a souvent été l'occasion de débiter un entretien confidentiel sur la contraception en général,
- Une minorité de pharmaciens se plaint de ne pas pouvoir toujours faire son travail correctement vis-à-vis de ce médicament pour diverses raisons : refus de la cliente de communiquer sur le sujet, achat par un tiers (parfois un homme)...

Les positions des pharmaciens sont également très variables sur la possibilité de délivrance de cette thérapeutique dans les infirmeries scolaires, celles-ci pouvant se résumer en trois grands groupes :

- ceux qui pensent que cela constitue une nouvelle incitation à moins de prudence,
- ceux qui pensent que cette délivrance devrait être réservée à un professionnel de santé tel que le pharmacien ou le médecin,
- ceux qui pensent que cette mesure est indispensable si l'on veut réellement faire baisser le nombre de grossesses non désirées et d'IVG.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu précédemment, il existe d'énormes disparités en ce qui concerne la contraception d'urgence entre le milieu urbain et le milieu rural. Si la contraception d'urgence prend un réel essor en ville, celle-ci reste très rare en campagne.

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces constatations :

- la présence étudiante et lycéenne en ville constitue une population favorable à la vente de contraceptifs d'urgence,
- la population rurale est plus âgée et moins informée sur la contraception d'urgence,
- la confidentialité, beaucoup moins importante en milieu rural, rend plus difficile la démarche d'aller se procurer la contraception d'urgence. J'entends par là qu'il est plus difficile d'aller chercher une contraception d'urgence dans un petit village où tout le monde se connaît quasiment personnellement, que dans une grande ville où l'on peut rester anonyme.

Pour conclure, nous pouvons dire que la contraception d'urgence, depuis sa mise en vente sans ordonnance dans les pharmacies, est un sujet qui aura fait l'objet de nombreuses discussions. C'est là son premier succès.

CONCLUSION

La contraception orale, quarante ans après son introduction dans l'arsenal thérapeutique français, reste plus que jamais une thérapeutique d'actualité. La preuve en est donnée par les campagnes, sans cesse renouvelées, du ministère de la Santé en faveur de la contraception.

La « pilule » est donc aujourd'hui devenue une thérapeutique très largement utilisée et trop souvent banalisée. Cependant, celle-ci reste un médicament à part entière, classé dans la liste I des substances vénéneuses, qui peut être responsable, comme nous l'avons rappelé, de nombreux effets délétères. A ce titre, le pharmacien d'officine aura toujours un devoir de surveillance des interactions médicamenteuses et de prévention de ses effets secondaires.

L'enquête effectuée a permis de mieux cerner quelles sont les demandes d'information des utilisatrices de contraceptifs oraux à la pharmacie. Si elles semblent s'adresser à leur médecin en cas de survenue d'effets secondaires, elles se tournent préférentiellement vers leur pharmacien d'officine pour toutes les modalités d'emploi relatives à la « pilule ». Le pharmacien d'officine jouit là d'une confiance qu'il se doit de conserver par la réactualisation régulière de ses connaissances.

Par ailleurs, la contraception d'urgence et son affranchissement de consultation médicale apporte au pharmacien un nouveau rôle dans la contraception et la prévention des I.V.G., que celui-ci semble avoir pris d'emblée très au sérieux.

Les pharmaciens localisés en milieu urbain se sentent d'autant plus concernés que les questions posées par les patientes sont plus nombreuses qu'en milieu rural.

Le pharmacien a donc un rôle central et reconnu dans l'utilisation et la prévention des effets secondaires de la contraception. A lui de savoir le préserver et le développer afin de jouer au mieux son rôle d'acteur de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – **D SERFATY**. La Contraception. *Doin* 1952.
- 2 – Dictionnaire **VIDAL**. *O.V.P Editions* 2000.
- 3 – **EMC** Thérapeutique. Page 25-749 A 10
- 4 – **JL BRERAULT, J FIET**. La contraception hormonale. *Fiche technique du CESSPF (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française)* décembre 1999.
- 5 – **S SILBERNAGL, A DESPOPOULOS**. Atlas de poche de physiologie. *Médecine-Sciences-Flammarion* 1995.
- 6 – **BONTEMPS F**. Pilules et stérilets. *Le moniteur des pharmacies* 1998,2283,31-42.
- 7 – **U GASPARD**. Contraception orale, métabolisme glucidique et critères de surveillance. *Contraception fertilité sexualité* 1988;16;113-118.
- 8 – **VAN DER VANGE N, KLOOSTERBOER HJ, HASPELS AA**. Effect of seven low-dose combined oral contraceptive preparations on carbohydrate metabolism. *Am J Obstet Gynécol* 1987;156;918-922.
- 9 – **WYSS RH, BOURRIT B**. L'aménorrhée postpilule. *Gynaekol Rundsch* 1986.
- 10 – **DUMOND E**. Accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale. *Prescrire* 1998,48,n°182,204-217.

11 – **WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception.** Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives :results of an international multicenter case-control study. *Lancet* 1997,349,1202-1209.

12 – **VANDENBROUCKE JP.** Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994,344,1453-1457.

13 – **PETTITI DB.** Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996,335(1),8-15.

14 – **THOROGOOD M.** Fatal stroke and use of oral contraceptives : findings from a case-control study. *Am J Epidemiol* 1992,136(1),35-45.

15 – **HIRSCH DR.** Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use : prevalence of factor V Leiden. *American Heart Journal* 1996,131,1145-1148.

16 – **WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception.** Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives : results of an international multicenter case-control study. *Lancet* 1996,348,505-510.

17 – **WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception.** Ischaemic stroke and combined oral contraceptives : results of an international multicenter case-control study. *Lancet* 1996,348,498-505.

18 – **HANNAFORD PC.** Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Stroke* 1994,25(5),935-942.

- 19 – **LIDEGAARD O.** Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack : result of a case-control study. *BMJ* 1995,306,956-963.
- 20 – **TZOURIO C.** Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995,310,830-833.
- 21 – **PETTITI DB.** Risk of vascular disease in women. Smoking, oral contraceptives, non contraceptive estrogens, and other factors. *Jama* 1979,242(11),1150-1154.
- 22 – **PINI M.** Risk of venous thromboembolism and stroke associated with oral contraceptives. Role of congenital thrombophilias. *Recenti Progressi Medicina* 1996,87(7-8),331-337.
- 23 – **NATER B, REGLI F.** Thrombose veineuse cérébrale : maladie méconnue. *Med Hyg* 1995,53,1125-1128.
- 24 – **HEINEMANN LAJ.** Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke : results from international study on oral contraceptives and health of young women. *BMJ* 1997,315,1502-1504.
- 25 – **LIDEGAARD O.** Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism : the influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thromboembolic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1995,102,153-159.
- 26 – **Anonyme.** Tabac, pilule et migraine. *Les actualités pharmaceutiques* 1995,331,49.
- 27 – **MAC GREGOER EA.** Migraine and combined oral contraceptives- a response to the joint statement. *Br J Family Planning* 1995,21,5-17.

28 – **VESSEY M.** Oral contraceptives and venous thromboembolism : findings in a large prospective study. *BMJ* 1996,292,526.

29 – **PABINGER I.** Thromboembolic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C and protein S deficiency taking oral contraceptive medication. *Throm Haemost* 1994,71(5),548-552.

30 – **WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception.** Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives : results of an international case-control study. *Lancet* 1995,346,1575-1582.

31 – **FARMER RDT, PRESTON TD.** The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. *J Obstet Gynaecol* 1995,15(3),195-200.

32 – **SPITZER WO.** Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism disorders :an international case-control study. *BMJ* 1996,312,83-88.

33 – **LEWIS MA.** The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestagens : role of bias in observational research. *Contraception* 1996,54,5-13.

34 – **DOUKETIS JD.** A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1997,157,1522-1530.

35 – **JICK H.** Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1996,346,1589-1593.

- 36 – **GRODSTEIN F.** Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996,348,983-987.
- 37 – **VESSEY MP.** Mortality among oral contraceptive users : 20 years follow up women in a cohort study. *BMJ* 1989,299,1487-1491.
- 38 – **WHO collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception.** Effect of different progestagens in low oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995,346,1582-1588.
- 39 – **VANDENBROUCKE JP.** Mortality from venous thromboembolism and myocardial infarction in young women in the Netherlands. *Lancet* 1996,348,401-402.
- 40 – **BLOEMENKAMP KWM.** Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation oral progestagen. *Lancet* 1995,346,1593-1596.
- 41 – **THOMAS DP, ROBERTS HR.** Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis. *Ann Intern Med* 1997,126(8),638-644.
- 42 – **NACHMAN RL, SILVERSTEIN R.** Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993,119(8),819-827.
- 43 – **FARMER RDT.** Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives. *Lancet* 1997,349,83-88.
- 44 – **J.V GOULMY.** L'estrogénothérapie : la ménopause et la contraception. *Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie* 1998.

45 – **ROSING J.** Oral contraceptives and venous thrombosis : different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation oral contraceptives. *Br J Haematology* 1997,97,233-238.

46 – **Anonyme.** Les contraceptifs oraux dits de troisième génération augmentent le risque thromboembolique. *Revue Prescrire* 1996,16(160),215-217.

47 – **BELAISCH J.** Pilule et phlébite. *Le concours médical* 1998,120(25),1826.

48 – **GOMPEL A, ONARD JC, POITOUT Ph.** Thromboses veineuses et estroprogestatif de troisième génération. *La Revue du Praticien* 1997,47,5-7.

49 – **CROFT P, HANNAFORD PC.** Risk factors for acute myocardial infarction in women : evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1989,298,165-168.

50 – **COLDITZ GA, ROSNER WC, SPEIZER F.** Risk factor for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996,88,365-371.

51 – **COLDITZ GA** for the nurses'health study research group. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up : the Nurses'health study. *Ann Intern Med* 1994,120(10),821-826.

52 – **BENHAMOU JP, ERLINGER S.** Maladies du foie et des voies biliaires. *Flammarion*, 1995.

53 – **LINDGREN A, OLSSON R.** Liver damage from low dose oral contraceptives. *Journal of inter medicine* 1993,234,287-292.

54 – **SCHLESSELMANN JJ.** Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995,85,793-801.

55 – ROMIEU I, BERLIN J.A, COLDITZ G. Oral contraceptives and breast cancer : review and metaanalysis. *Cancer* 1990,66,2253-2263.

56 – **Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development.** Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986,315,405-411.

57 – **Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development.** The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Engl J Med* 1989,316,650-655.

58 – **Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development.** Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *Jama* 1987,257,796-800.

59 – D SERFATY. Contraception. *Abrégés Masson* 1998.

60 – MARECHAUD M. Contraception orale. *La revue du praticien-Médecine générale* 1998,438(12),27-42.

61 – LEFORT L. La contraception sans ordonnance. *Cahier pratique-Le Moniteur des Pharmacies* 1999,2320,1-16.

62 – Anonyme. Adolescence et contraception. *Info Santé* Fev 1999,222,1-4.

63 – DAGOUSSET I. La contraception orale. *Impact Médecin Hebdo* 1999,468,1-16.

64 – COLEY K. Contraception : What pharmacists should tell their patients. *American pharmacy* sept 1993,NS33(9),55-64.

65 – **STEADMAN S.** Counseling on contraceptives : an unfilled need. *American pharmacy* Sept 1985,NS25(9),42-46.

66 – **BEAL JF.** The comfort level of pharmacists who counsel contraceptive patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 1993,18(5),317-324.

67 – **POTTS M, DENNY C.** Safety implications of transferring the oral contraceptive from prescription-only to over-the-counter status. *Drug safety* 1995,13(6),333-337.

68 – **LANDIS NT.** Seattle pilot project makes emergency contraception available directly from pharmacists. *American Journal of health* 15 mars 1998,55(6)520-523.

69 – **MATHESON CI.** Over-the -counter emergency contraception : a feasible option. *Fam Pract* 1998,15(1),38-43.

70 – **DOROSZ Ph.** Guide pratique des médicaments. *Maloine* 1999.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION..... Page 16

PREMIERE PARTIE : LES EFFETS SECONDAIRES DE LA

CONTRACEPTION ORALE Page 17

I – RAPPELS SUR LA CONTRACEPTION ORALE Page 18

1 – La contraception hormonale continue Page 18

1.1 – Epidémiologie..... Page 18

1.2 – Mode d'action..... Page 19

1.3 – Composition des différentes pilules..... Page 20

1.3.1 – Principes actifs Page 20

1.3.2 – Les différentes méthodes utilisées Page 21

1.3.2.1 – *Les méthodes d'association estro-
progestatives* Page 21

1.3.2.2 – *La contraception progestative* Page 23

2 – <u>La contraception d'urgence</u>	Page 23
2.1 – <u>Mécanisme d'action</u>	Page 24
2.2 – <u>Indications et principe d'utilisation</u>	Page 24
2.3 – <u>Modalités thérapeutiques</u>	Page 24
2.3.1 – Contraception d'urgence estro-progestative :	
Tétragynon*	Page 25
2.3.2 – Contraception d'urgence progestative :	
Norlevo*	Page 26

II – INCONVENIENTS DE LA CONTRACEPTION

ORALE..... Page 28

1 – <u>Nausées et vomissements</u>	Page 28
1.1 – <u>Epidémiologie</u>	Page 28
1.2 – <u>Physiologie</u>	Page 28
1.3 – <u>Prévention</u>	Page 28
2 – <u>Prise de poids</u>	Page 29
2.1 – <u>Epidémiologie</u>	Page 29
2.2 – <u>Physiologie</u>	Page 29
2.3 – <u>Prévention</u>	Page 29

3 – <u>Mastodynies et tensions mammaires</u>	Page 29
3.1 – <u>Epidémiologie</u>	Page 29
3.2 – <u>Physiologie</u>	Page 30
3.3 – <u>Prévention</u>	Page 30
4 – <u>Céphalées et migraines</u>	Page 30
4.1 – <u>Epidémiologie</u>	Page 30
4.2 – <u>Physiologie</u>	Page 31
4.3 – <u>Prévention</u>	Page 31
5 – <u>Mycoses</u>	Page 31
5.1 – <u>Epidémiologie</u>	Page 31
5.2 – <u>Physiologie</u>	Page 32
5.3 – <u>Prévention</u>	Page 32
6 – <u>Spotting</u>	Page 32
7 – <u>Baisse de la libido</u>	Page 32

III – INCIDENTS DE LA CONTRACEPTION ORALE Page 33

1 – <u>Hypertension artérielle</u>	Page 33
1.1 – <u>Epidémiologie</u>	Page 33
1.2 – <u>Physiologie</u>	Page 34
1.3 – <u>Prévention</u>	Page 34
2 – <u>Troubles de la fonction biliaire</u>	Page 34
3 – <u>Troubles cutanés</u>	Page 35
3.1 – <u>Acné</u>	Page 35
3.2 – <u>Chloasma</u>	Page 36
3.2.1 – Epidémiologie	Page 36
3.2.2 – Physiologie	Page 36
3.2.3 – Prévention.....	Page 37
4 – <u>Modification du bilan lipidique</u>	Page 37
4.1 – <u>Influence des différentes molécules sur le bilan lipidique</u> ... Page 37	
4.1.1 – Estrogènes de synthèse.....	Page 37
4.1.2 – Progestatifs	Page 38
4.1.3 – Associations estro-progestatives.....	Page 39
4.2 – <u>Prévention : Contrôle et surveillance du bilan lipidique</u>	Page 39
5 – <u>Troubles de la circulation veineuse, jambes lourdes, varices</u>	Page 40

6 – <u>Perturbation du bilan glucidique</u>	Page 40
6.1 – <u>Effets des estrogènes</u>	Page 41
6.2 – <u>Effets des progestatifs</u>	Page 41
6.2.1 – Progestatifs de 1 ^{ère} génération	Page 41
6.2.2 – Progestatifs de 2 ^{ème} génération	Page 41
6.2.3 – Progestatifs de 3 ^{ème} génération	Page 42
6.3 – <u>Associations estro-progestatives</u>	Page 42
6.4 – <u>Contrôle et surveillance</u>	Page 42
7 – <u>Troubles du cycle</u>	Page 42
7.1 – <u>Métrorragies</u>	Page 42
7.2 – <u>Aménorrhées</u>	Page 43
7.2.1 – Aménorrhée sous pilule.....	Page 43
7.2.2 – Aménorrhée post-pilule.....	Page 43
7.3 – <u>Douleurs pelviennes</u>	Page 44

IV – ACCIDENTS DE LA CONTRACEPTION ORALE..... Page 44

1 – <u>Accidents cardio-vasculaires de la contraception</u>	Page 46
1.1 – <u>Accidents vasculaires cérébraux</u>	Page 47

1.1.1 – Accidents neurologiques, hémorragiques et ischémiques	Page 48
1.1.2 – Les facteurs de risques	Page 48
1.1.3 – Rôle des différents composants	Page 50
1.1.4 – Conclusion	Page 50
1.2 – <u>Complications thromboemboliques veineuses</u>	Page 51
1.2.1 – Introduction	Page 51
1.2.2 – Etudes épidémiologiques	Page 51
1.2.3 – Les facteurs favorisants	Page 52
1.2.4 – Conclusion	Page 53
1.3 – <u>Les accidents coronariens</u>	Page 53
1.3.1 – Etudes épidémiologiques	Page 53
1.3.2 – Facteurs de risque	Page 54
1.3.3 – Conclusion	Page 55
2 – <u>Les accidents hépatiques</u>	Page 55
2.1 – <u>Les hémangiomes</u>	Page 56
2.2 – <u>L’hyperplasie nodulaire du foie</u>	Page 56
2.3 – <u>L’adénome hépatocellulaire</u>	Page 56
2.4 – <u>Cancer du foie</u>	Page 56
2.5 – <u>Conclusion</u>	Page 57

3 – <u>Cancers gynécologiques et contraception</u>	Page 57
3.1 – <u>Cancer du sein</u>	Page 58
3.2 – <u>Cancer de l’ovaire</u>	Page 59
3.3 – <u>Cancer de l’endomètre</u>	Page 59
3.4 – <u>Cancer du col de l’utérus</u>	Page 60

DEUXIEME PARTIE : PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE,

<u>METHODE D’ANALYSE</u>	Page 61
---------------------------------------	---------

I – PRESENTATION DE L’ENQUETE..... Page 62

1 – <u>Objectif du questionnaire</u>	Page 62
2 – <u>Elaboration du questionnaire</u>	Page 63
3 – <u>Les pharmacies sondées</u>	Page 64
4 – <u>Le questionnaire</u>	Page 65

II – METHODE D'ANALYSE DE L'ENQUETE..... Page 82

1 – Les logiciels utilisés Page 82

2 – Le travail d'analyse Page 82

TROISIEME PARTIE : PRESENTATION DES RESULTATS,

COMMENTAIRES ET ANALYSES. DISCUSSION ET

CONFRONTATION A LA LITTERATURE..... Page 84

I – PRESENTATION DES RESULTATS, COMMENTAIRES ET

ANALYSES..... Page 85

1 – Tableaux à plats..... Page 86

1.1 – Introduction..... Page 86

1.1.1 – Localisation des pharmacies Page 86

1.1.2 – Nombre d'employés des pharmacies..... Page 86

1.1.3 – Généralités..... Page 87

1.2 – <u>Les effets secondaires</u>	Page 89
1.2.1 – Nausées, vomissements	Page 89
1.2.2 – Prise de poids	Page 90
1.2.3 – Intolérances aux estrogènes	Page 90
1.2.4 – Perturbation du bilan lipidique	Page 91
1.3 – <u>Modalités de prise</u>	Page 92
1.3.1 – Début de contraception orale	Page 92
1.3.2 – Régularité des prises	Page 94
1.3.3 – Oubli de prise de la pilule	Page 95
1.3.4 – Interactions médicamenteuses	Page 99
1.3.5 – Cas particuliers	Page 100
1.4 – <u>Les femmes ont-elles peur de la pilule ?</u>	Page 102
1.5 – <u>Questions diverses</u>	Page 104
1.6 – <u>Délivrer la pilule sans ordonnance</u>	Page 105
1.7 – <u>Conclusion</u>	Page 108
2 – <u>Résultats variant en fonction de la localisation</u>	Page 109
2.1 – <u>La contraception d'urgence</u>	Page 109
2.1.1 – Norlevo®	Page 109
2.1.2 – Tetragynon®	Page 111

2.2 – <u>Prévention des accidents thrombo-emboliques</u>	Page 112
2.2.1 – Tabagisme	Page 112
2.2.2 – Suivi biologique	Page 114
2.2.3 – Surveillance de la tension artérielle	Page 116

3 – <u>Résultats variant en fonction du nombre d'employés</u>	Page 117
3.1 – <u>Céphalées et migraines</u>	Page 117
3.2 – <u>Arrêt de la contraception de temps en temps</u>	Page 118

II – DISCUSSION ET CONFRONTATION A LA LITTERATURE

Page 120

1 – <u>La contraception conventionnelle</u>	Page 120
1.1 – <u>Les effets secondaires de la contraception orale</u>	Page 120
1.2 – <u>Modalités d'emploi</u>	Page 120
1.3 – <u>Les différents facteurs influençant sur le conseil en contraception orale</u>	Page 121

2 – La contraception d'urgence Page 123

CONCLUSION Page 126

BIBLIOGRAPHIE Page 127

SERMENT DE GALIEN

JE JURE EN PRESENCE DE MES MAITRES DE LA FACULTE ET DE MES CONDISEIPLES :

D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRECEPTES DE MON ART ET DE LEUR TEMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT FIDELE A LEUR ENSEIGNEMENT ;

D'EXERCER DANS L'INTERET DE LA SANTE PUBLIQUE, MA PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON SEULEMENT LA LEGISLATION EN VIGUEUR, MAIS AUSSI LES REGLES DE L'HONNEUR, DE LA PROBITE ET DU DESINTERESSEMENT ;

DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITE, MES DEVOIRS ENVERS LE MALADE ET SA DIGNITE HUMAINE, DE RESPECTER LE SECRET PROFESSIONNEL.

EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI A UTILISER MES CONNAISSANCES ET MON ETAT POUR CORROMPRE LES MOEURS ET FAVORISER LES ACTES CRIMINELS.

QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDELE A MES PROMESSES.

QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MEPRISE DE MES CONFRERES, SI J'Y MANQUE.

BON A IMPRIMER N° 311.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

VERGUET (Nicolas). — La contraception orale : Effets secondaires, rôle du pharmacien et conseil à l'officine. — 145 f. ; ill. ; tabl. (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2001).

RESUME :

La contraception orale ou « pilule », introduite dans l'arsenal thérapeutique français dans les années 60, est devenue aujourd'hui un médicament très utilisé et souvent largement banalisé.

Pourtant, cette thérapeutique n'est pas sans danger et nous rappelons dans une première partie les effets secondaires, les incidents et les accidents imputables à la pilule.

Nous présentons ensuite l'enquête réalisée au cours de l'année 2000 auprès de pharmaciens de Limoges et des environs (urbains et ruraux), afin de déterminer quelles sont les demandes des utilisatrices de pilule à l'officine et quel est le rôle de conseil du pharmacien dans cette thérapeutique.

Enfin, dans une dernière partie, nous présentons les résultats et les travaux analytiques réalisés à partir de cette enquête. Ceux-ci montrent que le pharmacien d'officine a un rôle central à jouer dans la contraception orale, qu'elle soit conventionnelle ou d'urgence, mais également que les questions sur la contraception orale sont plus fréquentes en ville qu'en milieu rural.

MOTS CLES :

- Contraception orale.
 - Effets secondaires.
 - Pharmacien d'officine.
 - Conseil.
 - Enquête.
-

JURY : Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques.
Directeur de Thèse : Monsieur COMBY Francis.
Juges : Monsieur BONNIN Jean-Jacques.
Monsieur GLOMOT Alain.
