

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2004



THESE N°

21811

Les complications artérielles de l'association pilule-tabac et le rôle du pharmacien

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2004

par

Guylaine BREUIL

Née le 18 novembre 1979 à Villeneuve Saint-Georges (Val de Marne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BUXERAUD Jacques
Monsieur COMBY Francis, *Maître de conférences*
Madame le Docteur SORIA Pascale, *Praticien hospitalier*
Monsieur le Docteur ABOYANS Victor, *Praticien hospitalier*
Monsieur BONNIN Jean-Jacques, *Pharmacien d'officine*

PRESIDENT
JUGE
DIRECTEUR de THESE
JUGE
JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOSGIRAUD Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACIE GALENIQUE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

GHESTEM Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE

HABRIOUX Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

LOUDART Nicole

PHARMACODYNAMIE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy
BASLY Jean-Philippe
BATTU Serge
CALLISTE Claude
CARDI Patrice
CLEDAT Dominique
COMBY Francis
DELEBASSEE Sylvie
DREYFUSS Marie-Françoise
EA KIM Leng (CLM)
FAGNERE Catherine
FROISSARD Didier
FOURNIER Françoise
JAMBUT Anne Catherine
LAGORCE Jean-François
LARTIGUE Martine
LIAGRE Bertrand
LOTFI Hayat
MARION-THORE Sandrine
MOREAU Jeanne
PARTOUCHE Christian
ROUSSEAU Annick
SIMON Alain
TROUILLAS Patrick
VIANA Marylène
VIGNOLES Philippe

ASSISTANT

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

ATER

BELLET Virginie
DUCHIRON Cécile

PHARMACOGNOSIE
CHIMIE ANALYTIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BIOPHYSIQUE
PHYSIOLOGIE
CHIMIE ANALYTIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
PHARMACODYNAMIE
CHIMIE ORGANIQUE
BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BIOCHIMIE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHIMIE ORGANIQUE
PHARMACODYNAMIE
SCIENCES BIOLOGIQUES
TOXICOLOGIE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
IMMUNOLOGIE
PHYSIOLOGIE
BIOMATHEMATIQUE
CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
INFORMATIQUE

ANGLAIS

Remerciements

A Madame le Docteur SORIA, pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour m'avoir laissé une grande liberté de travail.

A Monsieur le Docteur ABOYANS et à Monsieur COMBY, pour avoir accepté d'être membre de ce jury et pour avoir consacré de leur temps à la lecture du présent document.

A Monsieur BONNIN, pour avoir accepté d'être membre de ce jury.

A Monsieur le Professeur BUXERAUD, pour avoir accepté de présider ce jury.

A David, pour son aide et sa patience tout au long de mes études et au cours de la préparation de cette thèse. Avec tout mon amour.

A mes parents, pour m'avoir soutenue durant ces années d'études.

A toute ma famille, dont la fierté est ma plus belle récompense.

A Stéphanie et olivier, pour leur aide.

A tous mes amis.

Liste des abréviations

Ach : acétylcholine

ADN : adénosine triphosphate

AMM : autorisation de mise sur le marché

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AT-III : antithrombine III

AVC : accident vasculaire cérébral

C-total : cholestérol total

CO (masculin) : monoxyde de carbone

CO (féminin) : contraception orale

CO EP : contraception orale estroprogestative

DIU : dispositif intra-utérin

EE : éthinylestradiol

Hb : hémoglobine

HbCO : carboxyhémoglobine

HDL : lipoprotéine de haute densité

HDL-C : cholestérol des HDL

HTA : hypertension artérielle

IDL : lipoprotéine de densité intermédiaire

IDM : infarctus du myocarde

IgG : immunoglobuline type G

IMC : indice de masse corporelle

LDL : lipoprotéine de densité faible

LDL-C : cholestérol des LDL

MST : maladies sexuellement transmissibles

NA : noradrénaline

PAI-1 : inhibiteur du t-PA et de l'urokinase

PDF : produits de dégradation de la fibrine

t-PA : activateur tissulaire du plasminogène

VLDL : lipoprotéine de très faible densité

SOMMAIRE

INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LA CO EP	8
1 COMPOSANTS ET MECANISME D’ACTION	9
1.1 COMPOSANTS	9
1.2 MECANISME D’ACTION	13
1.3 NOTION DE CLIMAT	15
2 CLASSIFICATION.....	17
2.1 LES PILULES COMBINEES	17
2.2 EVOLUTION DANS LE TEMPS	19
3 CONTRE-INDICATIONS.....	22
3.1 CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES.....	22
3.2 CONTRE-INDICATIONS RELATIVES	22
4 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	23
4.1 ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUEES	23
4.2 ASSOCIATIONS DECONSEILLEES.....	23
4.3 ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE.....	24
5 EFFETS BENEFIQUES	24
6 CONSEILS D’UTILISATION.....	25
6.1 DEBUTER UN TRAITEMENT CONTRACEPTIF	25
6.2 CHANGEMENT DE PILULE	25
6.3 OUBLI D’UN COMPRIME	25
6.4 TROUBLES DIGESTIFS.....	26
6.5 DECALAGE DE LA DATE DES REGLES.....	26
7 BILAN AVANT PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE	26
7.1 BILAN AVANT PRESCRIPTION	26
7.2 SURVEILLANCE.....	28
8 CAS PARTICULIERS.....	28
8.1 POST-ABORTUM.....	28
8.2 POST-PARTUM	29
8.3 L’ADOLESCENTE.....	29
8.4 FEMME DE PLUS DE 35 ANS	29
8.5 FEMME DIABETIQUE	30

8.6	FEMME HYPERLIPIDEMIQUE.....	30
8.7	FEMME AYANT UNE PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE.....	31
8.8	FEMME MIGRAINEUSE.....	31
8.9	FEMME EPILEPTIQUE.....	31
DEUXIEME PARTIE : GENERALITES SUR LE TABAC		32
1	LE TABAC.....	33
1.1	COMPOSITION DU COURANT PRINCIPAL.....	33
1.2	PHARMACOLOGIE DE LA NICOTINE.....	37
2	AFFECTIONS LIEES A LA CONSOMMATION DE TABAC.....	41
2.1	LES CANCERS.....	42
2.2	LES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES.....	43
2.3	LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES.....	44
2.4	LES EFFETS SUR LA REPRODUCTION.....	44
2.5	LES EFFETS SUR LE FŒTUS.....	45
2.6	AUTRES.....	45
2.7	CAS PARTICULIER DU TABAGISME PASSIF.....	46
3	LE TABAGISME FEMININ.....	48
3.1	L'INSTALLATION ET L'EVOLUTION DU TABAGISME FEMININ.....	48
3.2	LA FEMME.....	49
3.3	L'ADOLESCENTE.....	51
4	EFFETS POSITIFS DE L'ARRET DU TABAC.....	52
5	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	53
TROISIEME PARTIE : LES COMPLICATIONS ARTERIELLES		57
1	L'ATHEROSCLEROSE.....	58
1.1	FACTEURS DE RISQUE.....	58
1.2	FORMATION DE LA PLAQUE D'ATHEROME : ATHEROGENESE.....	63
1.3	EVOLUTION DE LA PLAQUE : ATHEROTHROMBOSE.....	69
1.4	DIFFERENCES EN FONCTION DES TERRITOIRES.....	73
2	INFLUENCE DE LA CO EP ET DU TABAC SUR LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES.....	74
2.1	LES LIPIDES.....	74
2.2	LA PRESSION ARTERIELLE.....	77
2.3	LA GLYCEMIE.....	78
2.4	LES FACTEURS DE LA COAGULATION.....	79
2.5	LES CELLULES SANGUINES.....	83

3	MECANISME D’ACTION.....	83
3.1	LA CO EP.....	83
3.2	LE TABAC	86
3.3	CONCLUSION	90
4	L’INFARCTUS DU MYOCARDE	90
4.1	CO EP ET IDM.....	90
4.2	TABAC ET IDM.....	94
4.3	IDM ET ASSOCIATION PILULE-TABAC	95
5	L’ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL	98
5.1	CO EP ET AVC	98
5.2	TABAC ET AVC	102
5.3	AVC ET ASSOCIATION PILULE-TABAC	102
6	CONCLUSION.....	104
QUATRIEME PARTIE : PREVENTION ET ROLE DU PHARMACIEN D’OFFICINE		106
1	LE SEVRAGE TABAGIQUE.....	107
1.1	EVALUATION DU TABAGISME	107
1.2	LES DIFFERENTES METHODES	110
1.3	CONSEILS	124
1.4	LES RECHUTES.....	125
1.5	CAS PARTICULIER	125
2	LES AUTRES METHODES DE CONTRACEPTION	127
2.1	CONTRACEPTION PROGESTATIVE.....	128
2.2	CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE NON ORALE.....	129
2.3	CONTRACEPTION LOCALE	129
2.4	METHODES NATURELLES	134
2.5	CONCLUSION	136
CONCLUSION		137

Introduction

La contraception orale, utilisée par la majorité des femmes, constitue une méthode sûre et efficace du contrôle des naissances. Malgré des modifications de formulation depuis la mise sur le marché des contraceptifs oraux, la survenue d'effets indésirables n'a pas été totalement résolue, en particulier les accidents cardiovasculaires.

Parallèlement au développement de l'utilisation de la contraception orale, les femmes se sont mises à fumer afin d'affirmer leur émancipation. Le tabagisme féminin est de plus en plus fréquent et débute de plus en plus tôt dans leur vie. Seulement, le tabagisme a des effets néfastes sur la santé. En 1998, 4 000 femmes mouraient à cause de leur tabagisme. Il est estimé que ce chiffre sera multiplié par 10 en 2025 (8). Le tabagisme féminin doit donc être une préoccupation de premier ordre en terme de santé publique.

L'association de ces deux facteurs fait partie de la vie des femmes d'aujourd'hui. Cette association est responsable d'accidents artériels chez des jeunes femmes jusque là exemptes de ce type de pathologie avant la ménopause. De plus, la présence de facteurs de risque cardiovasculaire accentue le risque de survenue de ces accidents.

Après l'exposé de généralités concernant la contraception orale estro-progestative et le tabac, les risques artériels de chacun et de leur association seront approfondis. Face à ce risque, le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer pour leur prévention en tant qu'acteur de la santé publique.

Première partie :
Généralités sur
la contraception orale
estroprogestative

La contraception orale estroprogestative (CO-EP) est la méthode contraceptive la plus utilisée en France (36,8 % des femmes de 20 à 49 ans). C'est la méthode la plus efficace lorsqu'elle est correctement utilisée. La fabrication et la diffusion de produits contraceptifs ont été légalisées en France en 1967 par la loi Neuwirth. Ils sont accessibles aux mineures depuis décembre 1974 (151).

Une contraception satisfaisante doit répondre aux quatre critères suivants :

- Efficacité : elle est appréciée par l'indice de Pearl. Il se définit par le nombre de grossesses survenues chez 100 femmes exposées pendant 12 cycles. Il est exprimé pour cent années-femme.

Indice de Pearl = (nombre de grossesses x 100 x 12) / nombre de cycles d'expositions)

L'indice de Pearl des CO EP est compris entre 0,15 et 0,45 (12).

- Innocuité : La CO ne doit pas exposer à des risques supérieurs aux bénéfices attendus.
- Réversibilité : La CO ne doit pas avoir de répercussions sur la fécondité ultérieure et sur la descendance. Une grossesse doit être possible à l'arrêt de la pilule.
- Acceptabilité : La CO doit être simple d'utilisation et bien acceptée pour obtenir une meilleure observance. De plus, le coût doit être abordable.

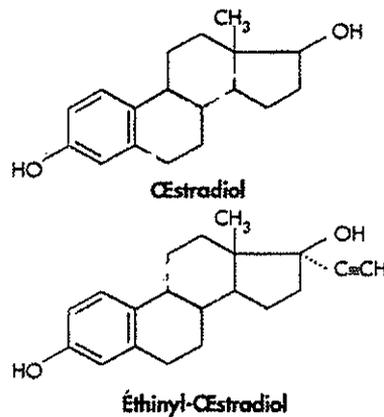
1 Composants et mécanisme d'action

1.1 Composants

1.1.1 Estrogènes (151)

Le seul estrogène utilisé en France dans les pilules estroprogestatives est l'éthinylestradiol (EE), produit de synthèse dérivé du 17 β -estradiol (figure 1).

Figure 1 : Structure de l'estradiol et de l'éthinylestradiol



L'éthinylestradiol a une meilleure biodisponibilité et une puissance biologique 100 fois supérieure à celle du 17 β -estradiol. Il est rapidement absorbé et subit un effet de premier passage hépatique puis un cycle entéro-hépatique. Les taux plasmatiques sont variables en fonction des individus. Il se lie à l'albumine mais pas à la SHBG (Sex Hormone Binding Globuline). Pourtant il induit une augmentation des concentrations de SHBG.

1.1.2 Progestatifs

Les progestatifs utilisés en CO-EP sont tous des dérivés synthétiques de la 19-nortestostérone (figure 2). Ils sont alkylés en 17, ce qui leur confère une activité par voie orale et un effet 5 fois supérieur à celui de la progestérone.

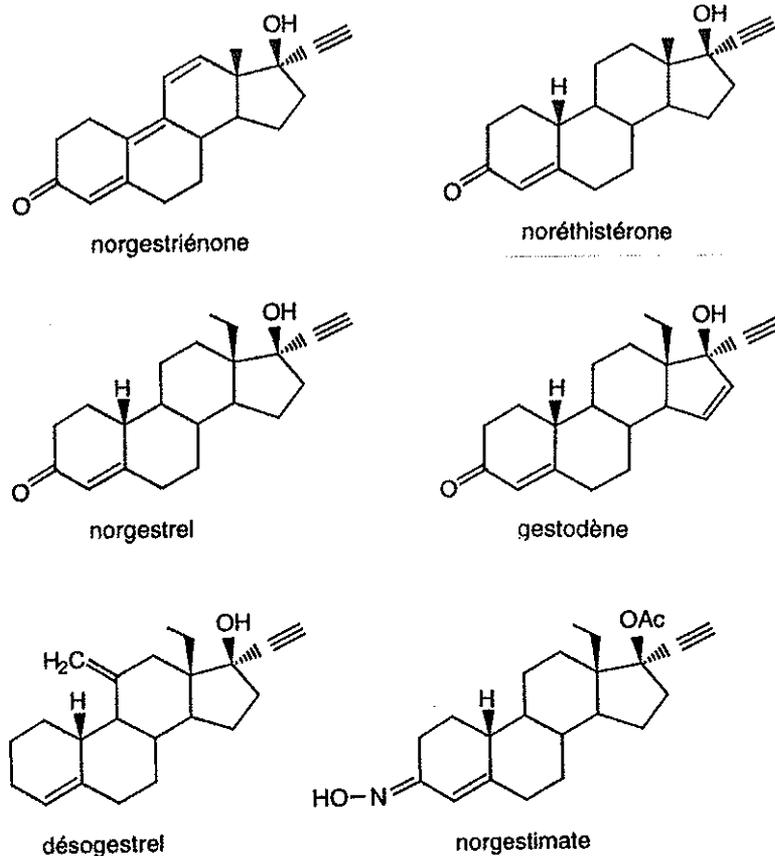
On retrouve, par ordre chronologique de mise sur le marché, dans les pilules estroprogestatives disponibles actuellement :

- norgestriénone ✧
- noréthistérone ✧
- norgestrel ⚡
- lévonorgestrel ⚡
- désogestrel ⚡
- norgestimate ⚡
- gestodène ⚡

◇ Groupe estrane (méthyle en C13)

⊛ Groupe gonane (éthyle en C13)

Figure 2 : Structure des différents progestatifs



Ces dérivés ont une activité antigonadotrope supérieure à celle de la progestérone. Leur affinité pour le récepteur de la progestérone n'est pas exclusive. Ils peuvent aussi se lier, à divers degrés, au récepteur des androgènes. Ceci confère une originalité à chaque progestatif mais aussi certains effets délétères (151).

Au cours du temps, on a cherché à diminuer l'androgénicité, ce qui a permis de classer les progestatifs en générations (133) :

- 1^{ère} génération : noréthistérone, acétate de noréthistérone, norgestriénone. Ils ont une certaine activité androgénique et des effets métaboliques délétères dose-dépendants.

- 2^{ème} génération : norgestrel, lévonorgestrel. Ils ont une activité antigonadotrope forte ; ils sont actifs à plus faible dose mais ils ont une activité androgénique.
- 3^{ème} génération : désogestrel, gestodène, norgestimate. Ils ont une très faible activité androgénique et une forte activité antigonadotrope.

Il existe aujourd'hui deux progestatifs qui se différencient des précédents, autant par leur structure que par leur action.

L'acétate de cyprotérone est un dérivé de la 17 α -hydroxyprogestérone. Il exerce une action anti-androgène réversible et un effet antigonadotrope. Il est indiqué pour le traitement de l'acné chez les femmes. Diane 35® n'est donc pas classé dans les contraceptifs oraux car l'inhibition de l'ovulation est considérée comme un effet secondaire (151,15).

La drospirénone est un dérivé de la 17 α -spironolactone. Elle ressemble à la progestérone naturelle et possède une activité anti-androgénique (= 1/3 de celle de l'acétate de cyprotérone) et une activité anti-minéralocorticoïde. Ces propriétés permettent une stabilité pondérale voire une légère perte de poids liée à une rétention hydrosodée limitée (119).

Les progestatifs peuvent se lier à la SHBG et à l'albumine dans des proportions variables en fonction de la molécule (tableau 1) (151).

Tableau 1 : Pourcentage de liaison des progestatifs à l'albumine et à la SHBG

	% du progestatif lié à la SHBG	% du progestatif lié à l'albumine
Noréthistérone	35.5	60.8
Lévonorgestrel	47.5	50
Gestodène	75.3	24.1
Désogestrel	31.6	65.9

Le progestatif, en se liant à la SHBG, déplace la progestérone. L'importance de ce phénomène définit l'androgénicité de la molécule. Un progestatif pro-androgénique peut diminuer le taux de SHBG (d'où une augmentation de la fraction libre de

progestérone et donc l'apparition d'effets androgéniques) alors que l'éthinylestradiol l'augmente. Il s'établit alors un équilibre complexe variant selon les différentes associations estroprogestatives.

La pharmacocinétique des progestatifs est variable car beaucoup de molécules ont des métabolites actifs après biotransformation hépatique. Par exemple, le désogestrel n'est actif qu'après transformation en 3 céto-désogestrel ; le norgestimate se transforme en différents métabolites actifs dont le lévonorgestrel.

1.2 Mécanisme d'action

Les pilules estroprogestatives agissent par 3 mécanismes.

1.2.1 Inhibition de l'ovulation

Elle constitue le mécanisme d'action essentiel. L'EE freine la sécrétion de FSH (Follicle Stimulating Hormone). Le progestatif freine la sécrétion de LH (Luteinizing Hormone) (4). Ces inhibitions se font par un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus (figure 3). On obtient de ce fait l'absence du pic pré-ovulatoire des gonadostimulines et l'ovulation ne peut donc pas s'effectuer. Parmi les progestatifs, seul le désogestrel permet de diminuer la fréquence de sécrétion pulsatile de LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) par l'hypothalamus, ce qui bloque la synthèse des gonadostimulines par l'hypophyse (12).

L'arrêt de prise de 7 jours entre chaque plaquette de pilules provoque la chute de l'imprégnation hormonale ; ceci est en partie responsable de la menstruation (4).

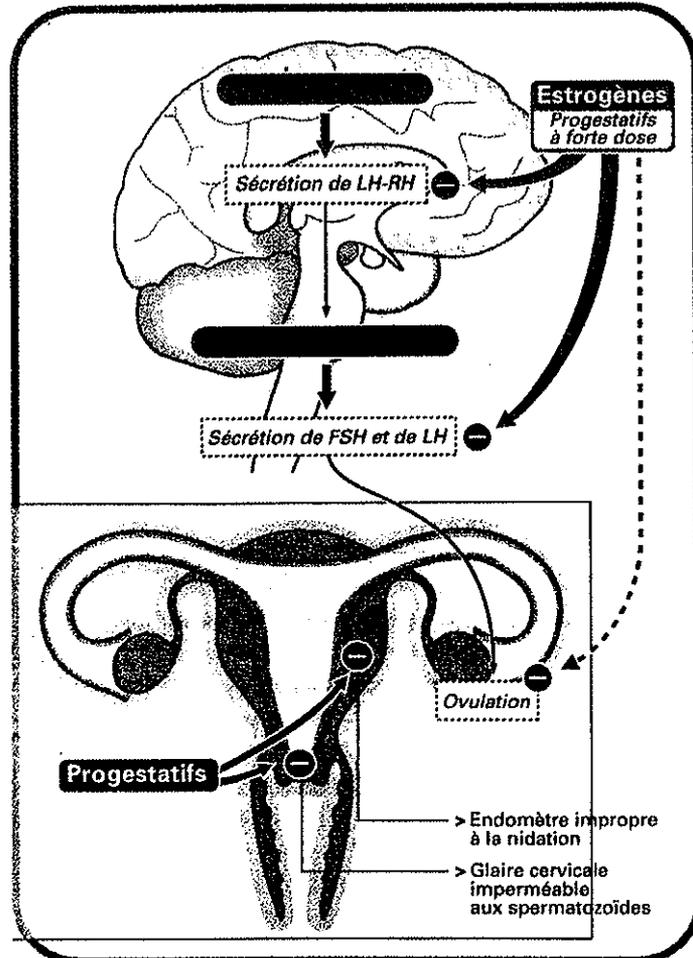
1.2.2 Hypotrophie de l'endomètre

Le progestatif confère à l'endomètre un aspect sécrétoire précoce au lieu d'un aspect prolifératif. Il s'ensuit une atrophie de l'endomètre qui ne permet pas la nidation de l'œuf (145, 12).

1.2.3 Modification de la glaire cervicale

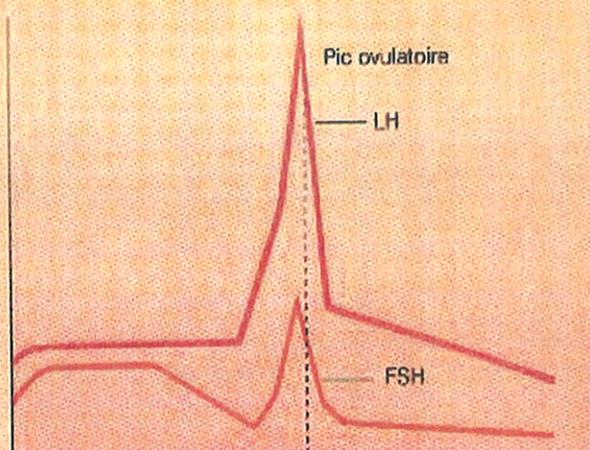
Le progestatif entraîne une augmentation de la viscosité et une diminution de l'abondance de la glaire cervicale. Les mailles glycoprotéiques constituant la glaire cervicale se resserrent et empêchent le passage des spermatozoïdes (145, 12).

Figure 3 : Niveau d'action de l'EE et du progestatif (12)

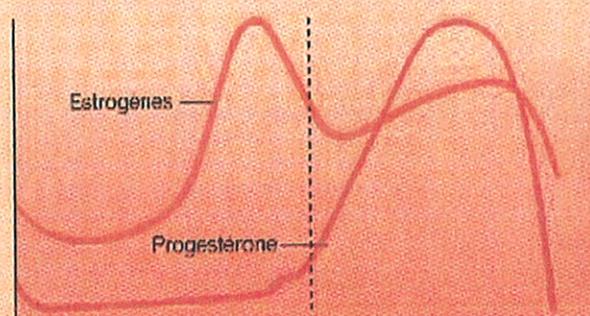


TRANSFORMATIONS AU COURS DU CYCLE HORMONAL DE LA FEMME EN PÉRIODE D'ACTIVITÉ GÉNÉTALE

Sécrétions hormonales
hypotalamo-hypophysaires



Sécrétions
ovariennes

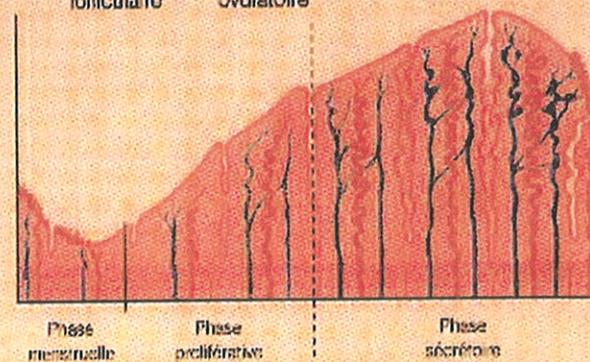


Croissance folliculaire

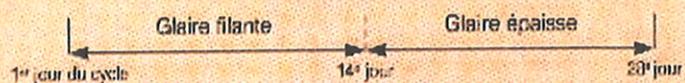


Phase folliculaire Phase ovulatoire Phase lutéale

Croissance de l'endomètre

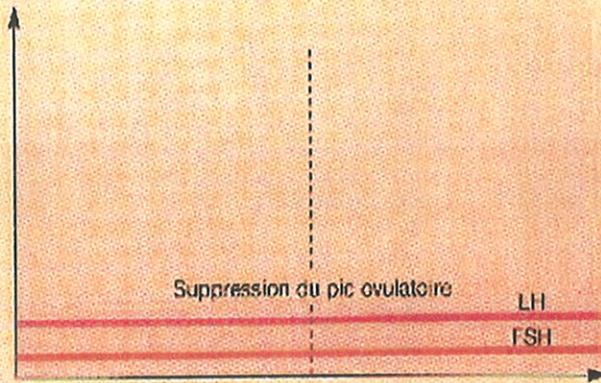


Glaire cervicale

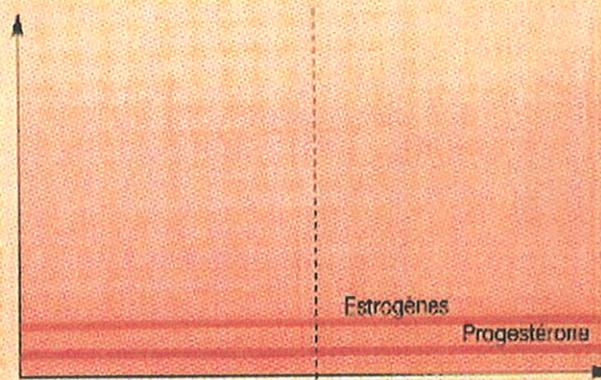
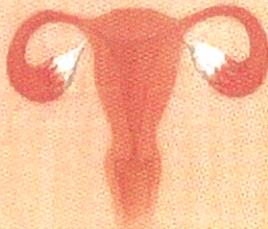


TRANSFORMATIONS AU COURS DU CYCLE HORMONAL DE LA FEMME SOUS CONTRACEPTION ORALE ESTROPROGESTATIVE

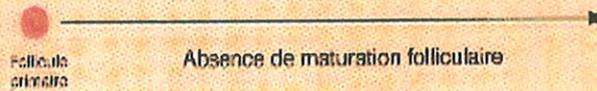
Sécrétions hormonales hypothalamo-hypophysaires



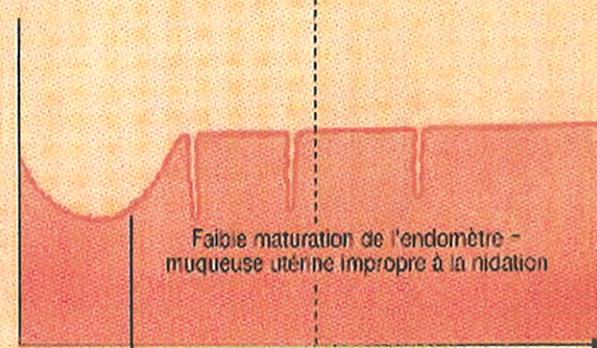
Sécrétions ovariennes



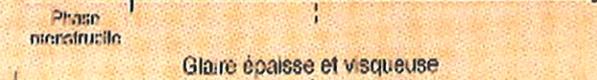
Croissance folliculaire



Croissance de l'endomètre



Glaire cervicale



1^{er} jour du cycle 14^e jour 21^e jour 28^e jour

1.3 Notion de climat (145)

- Climat progestatif dominant (\searrow SHBG) : Ce sont surtout des pilules normodosées comme Stediril®. Elles conviennent aux femmes dont le terrain clinique est estrogénique dominant (règles abondantes, fréquentes ou douloureuses, syndrome prémenstruel, mastodynie). Mais, on peut avoir certains effets indésirables comme une prise de poids, de l'acné, une séborrhée.
- Climat estrogénique dominant (\nearrow SHBG) : Ce sont principalement les pilules minidosées. Les pilules séquentielles faisaient partie de cette catégorie. Elles sont plus adaptées aux femmes à terrain progestatif dominant (hyperménorrhée, acné, séborrhée). Elles ont comme effets indésirables principaux des mastodynies et des troubles veineux.
- Climat mixte (\approx SHBG) : Il existe un équilibre entre les effets de l'estrogène et du progestatif.

Le climat d'une pilule dépend du dosage, du rapport estrogène/progestatif de la pilule, de la molécule et de la patiente. De toutes façons, la pilule est à adapter par la suite en fonction de la tolérance, d'où l'importance de la surveillance clinique et biologique.

2 Classification

Les pilules séquentielles, Ovanon® et Physiostat®, ont été supprimés en 2002 (54). Ainsi, il ne reste que les pilules combinées parmi la contraception orale estroprogestative.

2.1 Les pilules combinées

Tous les comprimés comportent l'association EE et progestatif mais les concentrations des composants peuvent changer au cours du cycle.

2.1.1 Les monophasiques

L'EE et le progestatif sont administrés pendant 21 jours à la même dose. Ce sont les plus faciles à utiliser car il n'y a pas d'ordre de prise.

Elles sont subdivisées en fonction du dosage en EE.

2.1.1.1 Les normodosées

La dose d'EE est de 50 µg. La seule encore sur le marché est Stediril® ; elle contient du norgestrel à 0,5 mg.

2.1.1.2 Les minidosées (6)

La dose d'EE est inférieure à 40 µg. Ce sont les pilules les plus fréquentes.

EE = 35 µg : Cilest®, Effiprev®, Ortho-novum® ...

EE = 30 µg : Moneva®, Minulet®, Cycléane 30®, Varnoline®, ...

EE = 20 µg : Harmonet®, Cycléane 20®, Méliane®, Mercilon® ...

EE = 15 µg : Melodia®, Minesse®

Les plaquettes contiennent toutes 21 comprimés sauf les pilules à 15µg qui en contiennent 28. Pour ce faible dosage en EE, 24 comprimés sont nécessaires afin d'avoir une bonne efficacité contraceptive ; les 4 comprimés placebo évitent l'arrêt entre 2 plaquettes et permettent une meilleure observance. Ces dernières pilules permettraient d'obtenir un taux plus stable en EE et donc une diminution des effets secondaires comme les troubles digestifs ou les céphalées. Par contre, la tolérance à l'oubli pourrait être inférieure aux pilules à 20 µg (6).

Les laboratoires ont mis sur le marché des plaquettes contenant 28 comprimés qui se prennent sans arrêt : Varnoline continu®. Les 7 jours d'arrêt nécessaire sont remplacés par la prise de comprimés placebo. Dans ce cas, il faut bien respecter l'ordre de prise et prendre un comprimé tous les jours pendant chaque cycle. Ceci permet d'améliorer l'observance car souvent la reprise d'une nouvelle plaquette ne se fait pas le bon jour.

2.1.2 Les biphasiques (54)

Elles sont toutes minidosées. La posologie des deux composés augmente en 2^{ème} partie du cycle. Ce sont des plaquettes de 21 comprimés qui nécessitent un arrêt de 7 jours.

Adépal® : 1^{ère} phase de 7 jours avec 30 µg d'EE et 0,15 mg de lévonorgestrel ; 2^{ème} phase de 14 jours avec 40 µg d'EE et 0,2 mg de lévonorgestrel.

Miniphase® : 1^{ère} phase de 11 jours avec 30 µg d'EE et 1 mg d'acétate de noréthistérone ; 2^{ème} phase de 10 jours avec 40 µg d'EE et 2 mg d'acétate de noréthistérone.

2.1.3 Les triphasiques (54, 39)

Elles sont toutes minidosées. La posologie des composés varie en 3 paliers pendant le cycle.

La posologie du progestatif est croissante au cours du cycle afin de simuler le pic de progestérone suivant l'ovulation (3^{ème} phase). La posologie de l'EE peut être identique dans les 3 phases ou seulement dans la première et la dernière ; dans ce dernier cas, la posologie est supérieure pendant la 2^{ème} phase afin d'avoir une dose maximale d'EE au moment du pic de LH (2^{ème} phase).

Les principales pilules sont Triella®, Phaeva®, Tri-minulet®, Trinordiol®

NB : L'intérêt des bi et triphasiques est d'être plus proches des phases du cycle physiologique. On observe alors une diminution des troubles trophiques de l'endomètre. Elles ont un intérêt surtout en cas de ménométrorragies ou d'aménorrhées (12).

2.2 Evolution dans le temps

Au cours des différentes générations de progestatifs, on a cherché à diminuer leur androgénicité tout en augmentant leur effet antigonadotrope. Ceci a permis de diminuer leurs doses ainsi que celle d'EE sans diminuer l'efficacité contraceptive et en réduisant les effets délétères. Ces modifications ont pour but de diminuer les troubles

métaboliques et les accidents cardiovasculaires observés avec les pilules de 1^{ère} génération.

On a également cherché à améliorer la tolérance endométriale par les pilules bi et triphasiques en réduisant la dose totale de composés administrés par cycle. Par exemple, le lévonorgestrel est utilisé à partir de 1974 dans Minidril® à 0,15 mg/comprimé, puis en 1975 dans Adépal®, biphasique à 0,15 et 0,2 mg/comprimé et en 1985, dans Trinordiol®, triphasique à 0,05, 0,075 et 0,125 mg/comprimé.

La sortie de Varnoline continu® en 1995 permet de ne pas arrêter la prise des comprimés pendant 7 jours. Ces plaquettes comportent 7 comprimés placebo. Ceci démontre le souci d'améliorer l'observance, cause principale d'échec de cette méthode contraceptive.

La mise sur le marché en 1999 de Minesse® et Mélodia® avec 24 comprimés et 4 comprimés placebo permet d'avoir des pilules mieux tolérées et d'améliorer l'observance sans période d'arrêt.

Tableau 2 : Les pilules combinées

	Année d'AMM	Norgestriénone	Norgestrel	Lévonorgestrel	Noréthistérone	Désogestrel	Norgestimate	Gestodène	Drospirénone	Ethinyl- estradiol
Stédiril®	1973		0,5 mg							50µg
Minidril®	1974			150 µg						30 µg
Adepal®	1975			150- 200 µg						30- 40 µg
Miniphase®	1976				1-2mg					30- 40 µg
Ortho- novum®	1980				1mg					35 µg
Triella®	1982				0,5- 0,75-					35 µg

	Année d'AMM	Norgestriénone	Norgestrel	Lévonorgestrel	Noréthistérone	Désogestrel	Norgestimate	Gestodène	Drospirénone	Ethinyl- estradiol
					1mg					
Varnoline®	1982					150 µg				30 µg
Cycleane 30®	1984					150 µg				30 µg
Trinordiol®	1985			50-75- 125 µg						30- 40 µg
Cilest®	1988						250 µg			35 µg
Mercilon®	1988					150 µg				20 µg
Moneva®	1988							75 µg		30 µg
Minulet®	1988							75 µg		30 µg
Phaeva®	1988							50-70- 100 µg		30- 40 µg
Tri-minulet®	1988							50-70- 100 µg		30- 40 µg
Cycléane 20®	1991					150 µg				20 µg
Effiprev®	1995						250 µg			35 µg
Harmonet®	1995							75 µg		20 µg
Meliane®	1995							75 µg		20 µg
Varnoline continu®	1995					150 µg				30 µg
Minesse®	1999							60 µg		15 µg
Melodia®	1999							60 µg		15 µg
Jasmine®	2001								3 mg	

3 Contre-indications (54)

3.1 Contre-indications absolues

- Accidents thromboemboliques ou antécédents thromboemboliques artériels (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).
- Accidents thromboemboliques ou antécédents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) avec ou sans facteur déclenchant.
- Affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes.
- Pathologie oculaire d'origine vasculaire.
- Diabète compliqué de micro- ou de macro-angiopathie.
- Tumeurs malignes du sein et de l'utérus.
- Affections hépatiques sévères ou récentes.
- Tumeurs hypophysaires.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Connectivites.
- Porphyries.
- Ritonavir, nelfinavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, millepertuis (cf Interactions).

3.2 Contre-indications relatives

- Tabagisme.
- Affections métaboliques : diabète non compliqué, hyperlipidémies (hypertriglycémie, hypercholestérolémie).
- Obésité (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²).
- Otosclérose.
- Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome).
- Hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée.
- Insuffisance rénale.

- Cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure.
- Herpes gestationis.
- Inducteurs enzymatiques, modafinil, topiramate (cf Interactions).
- Allaitement (cf Grossesse/Allaitement).

4 Interactions médicamenteuses (54)

4.1 Associations contre-indiquées

- Éfavirenz, névirapine, nelfinavir, ritonavir, bosentan : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogènes. Utiliser une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.
- Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif par effet inducteur enzymatique, avec baisse de l'efficacité, voire annulation de l'effet, dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (grossesse). En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis.

4.2 Associations déconseillées

- Inducteurs enzymatiques : anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine), rifabutine, rifampicine, griséofulvine : 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.
- Modafinil : risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.

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

4.3 Associations à prendre en compte

- Ciclosporine : augmentation possible des taux circulants de ciclosporine, de la créatininémie et des transaminases par diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.
- Flunarizine : risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine.

5 Effets bénéfiques (164, 60)

- Meilleure surveillance clinique et biologique permettant le dépistage précoce de nombreuses pathologies (infections, cancers ...).
- Diminution de l'incidence du cancer de l'endomètre et du cancer de l'ovaire.
- Régularisation du cycle menstruel surtout en période préménopausique.
- Diminution des dysménorrhées et du syndrome prémenstruel.
- Prophylaxie des affections bénignes du sein (mastodynies, fibroadénomes).
- Baisse de l'incidence des anémies ferriprives par diminution du flux menstruel.
- Effet protecteur sur certaines pathologies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et les affections thyroïdiennes.
- Diminution des endométrioses, des salpingites, des grossesses extra-utérines et des kystes de l'ovaire.
- Protection contre le cancer colorectal (41).
- Préservation de la densité minérale osseuse et donc diminution du risque de fracture (41).
- Amélioration de la qualité de vie.

6 Conseils d'utilisation

6.1 Débuter un traitement contraceptif (54)

A l'instauration d'un traitement contraceptif, le premier comprimé est pris le 1^{er} jour des règles puis tous les jours à la même heure pendant 21 jours (ou 28 jours). Au cours de l'arrêt de 7 jours (ou pendant la prise des comprimés placebo), les règles surviennent. Le 8^{ème} jour après l'arrêt, il faut commencer une nouvelle plaquette même si la période des règles n'est pas terminée, et ainsi de suite.

Si les règles ne sont pas apparues au 7^{ème} jour d'arrêt, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de grossesse avant de commencer la nouvelle plaquette.

6.2 Changement de pilule (9)

- Passage d'une CO-EP à une autre : le premier comprimé de la nouvelle plaquette est pris après l'arrêt de 7 jours (ou sans arrêt si c'est une plaquette de 28 comprimés), comme pour un cycle normal. Le passage d'une pilule fortement dosée à une plus faiblement dosée peut entraîner la survenue de métrorragies.
- Passage d'une CO-EP à une pilule progestative microdosée : il existe un risque de diminution de l'effet contraceptif qui nécessite un moyen contraceptif complémentaire le 1^{er} mois. Le premier comprimé doit être pris après la période d'arrêt de 7 jours.

6.3 Oubli d'un comprimé (54)

L'oubli d'un comprimé expose au risque de grossesse.

Avec les CO EP, si l'oubli est constaté dans les 12 h suivant l'heure de prise habituelle, il faut prendre le comprimé oublié tout de suite et les suivants à l'heure habituelle.

Si l'oubli est constaté plus de 12 h après l'heure habituelle, la sécurité contraceptive n'est plus assurée. Il faut prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement, tout en utilisant une autre méthode

contraceptive jusqu'au commencement de la prochaine plaquette (y compris pendant les règles).

L'oubli d'un ou de plusieurs comprimés en début de plaquette expose à un risque maximum de grossesse. Il ne faut pas dépasser un arrêt de plus de 7 jours entre 2 plaquettes. Une autre méthode contraceptive (type mécanique) sera nécessaire jusqu'à la plaquette suivante.

6.4 Troubles digestifs (54)

La survenue de vomissements ou de diarrhées dans les 4 h suivant la prise de la pilule peut entraîner une inefficacité. Il faut alors prendre un autre comprimé : il faut « sacrifier » une plaquette. Cette plaquette pourra alors servir de « plaquette de dépannage » au cas où d'autres troubles apparaîtraient. D'où la nécessité de toujours avoir une plaquette d'avance. Sinon, il est possible d'utiliser le comprimé suivant de la plaquette en cours. Elle sera donc finie un jour plus tôt et la suivante sera débutée un jour plus tôt.

6.5 Décalage de la date des règles (81)

Lorsqu'une femme souhaite décaler la survenue des règles pour des raisons professionnelles ou sportives, il suffit d'enchaîner 2 plaquettes sans respecter l'arrêt de 7 jours, mais uniquement avec une pilule monophasique. La 2^{ème} plaquette peut être interrompue lorsque la femme désire avoir ses règles.

Pour les pilules bi ou triphasiques, il faut continuer avec des comprimés de la même couleur. A la fin de la prise supplémentaire, il faut faire un arrêt de 7 jours.

7 Bilan avant prescription et surveillance

7.1 Bilan avant prescription (151, 104)

7.1.1 Interrogatoire

Il est primordial afin de détecter les contre-indications et les facteurs de risque.

- Antécédents contraceptifs : nature, durée, tolérance, efficacité, motif de l'arrêt

- Antécédents gynécologiques : longueur et régularité des cycles, durée et abondance des règles, syndrome prémenstruel, métrorragies, mastodynie, dysménorrhée ...
- Antécédents obstétricaux : nombre de grossesses, césarienne, poids de naissance des enfants, allaitement, hypertension gravidique, diabète gestationnel, avortement spontané ou provoqué, grossesse extra-utérine, menace ou accouchement prématuré ...
- Antécédents médicaux : terrain migraineux, épilepsie, affection psychiatrique ... et la recherche des contre-indications à la CO-EP et des situations où leur emploi est déconseillé.
- Antécédents familiaux : troubles thromboemboliques artériels et veineux, troubles de l'hémostase, affection cardio-vasculaire, hyperlipidémie, diabète, cancer du sein, exposition de la mère au diéthylstilbestrol (Distilbene®).
- Tabagisme

7.1.2 Examen clinique

Poids, taille, tension artérielle, auscultation cardiaque, palpation du foie, acné, hirsutisme, varices, palpation des seins.

7.1.3 Examen gynécologique

Palpation de l'utérus et des ovaires. Examen du vagin, du col et de la glaire cervicale avec un spéculum. Frottis cervicovaginal pour le dépistage du cancer du col de l'utérus.

7.1.4 Examen biologique

Glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol total et cholestérol HDL.

S'il existe des soupçons de risque vasculaire : bilan d'hémostase

Si la jeune fille a des cycles irréguliers : prolactine plasmatique

NB : A l'issue de cette première consultation, la prescription d'une CO EP sera de 3 mois.

7.2 Surveillance

Une deuxième consultation est prévue à l'issue des 3 mois d'essais afin d'évaluer la tolérance : survenue de saignements intermenstruels, aménorrhée, nausée, céphalée, modification de l'appétit, tension mammaire, jambes lourdes, troubles de l'humeur, baisse de la libido (104).

Une troisième consultation peut être prévue si besoin 3 à 6 mois plus tard. Sinon, la prescription peut être faite pour une durée maximale de 12 mois.

Une consultation annuelle est nécessaire avec interrogatoire sur la tolérance et les effets indésirables, examens clinique et gynécologique.

Le frottis cervicovaginal sera fait tous les 3 ans s'il est normal et s'il n'y a pas d'évolution de l'examen gynécologique annuel (165).

L'examen biologique, chez la femme de moins de 35 ans, doit être fait 3 mois et 12 mois après le premier bilan. S'il n'y a pas d'anomalies et en l'absence de faits nouveaux, un examen de contrôle sera fait une fois tous les 2 ans (165).

La surveillance doit être accrue en cas d'épilepsie, d'asthme, de migraine, de céphalée, de troubles métaboliques, d'antécédents vasculaires familiaux, de varices et chez la femme de plus de 35 ans (104).

8 Cas particuliers

La prescription sera différente en fonction de l'âge de la patiente et de sa situation pathologique.

8.1 Post-abortionum

On préconisait la prise de pilule séquentielle après un curetage pour favoriser la repousse de l'endomètre dès le jour de l'avortement, pour une durée de 3 mois (9). Aujourd'hui, il est préférable d'utiliser une pilule EP à climat estrogénique (2). Les progestatifs seuls sont à éviter car ils ont tendance à atrophier la muqueuse utérine (151).

8.2 Post-partum (104)

Les pilules EP sont déconseillées jusqu'au retour de couche ou jusqu'à 21 jours après l'accouchement : les risques thromboemboliques seraient augmentés. Elles sont également déconseillées pendant l'allaitement. Si la mère souhaite allaiter, les progestatifs microdosés seront proposés à partir du 7^{ème} ou du 10^{ème} jour après l'accouchement. Sinon, il est possible d'utiliser une pilule EP faiblement dosée : elle devra être débutée quand la montée de lait est bien établie (15^{ème}-20^{ème} jour) et devra être prise après la tétée du soir.

8.3 L'adolescente (151)

L'adolescente recherche une contraception d'utilisation peu contraignante, qu'elle tolère bien, qui n'a pas d'influence sur son poids et qui a une bonne efficacité. La pilule EP répond bien à cette attente : l'efficacité est proche de 100 % si elle est correctement utilisée et les contre-indications sont peu fréquentes. On propose plutôt des pilules à 20 ou 30 µg d'EE pour une bonne tolérance. Celles de 2^{ème} génération peuvent être préférées car elles sont remboursées par la sécurité sociale. Par contre, il est nécessaire, pour ce type de population où les partenaires sont souvent différents, de sensibiliser l'adolescente sur les maladies sexuellement transmissibles (MST) : l'utilisation d'une pilule n'empêche en aucun cas d'utiliser des préservatifs. S'il existe des problèmes d'observance, on préférera une pilule monophasique continue.

8.4 Femme de plus de 35 ans

En général, cette population présente une diminution de fertilité qui permet d'utiliser d'autres moyens de contraception moins efficaces que la pilule. La contraception choisie doit être relativement efficace compte tenu que les grossesses, à cet âge, sont souvent non désirées (6 % des IVG en 1998) et posent des problèmes médicaux pour la mère et l'enfant (104). Le dispositif intra-utérin (DIU) répond le mieux à ces critères. Son efficacité est suffisante et il n'a pas de contrainte de prise. L'utilisation d'une pilule EP minidosée est possible chez des femmes en bonne santé, sans facteur de risque cardio-vasculaire tout en évaluant le rapport bénéfice/risque.

Elle peut même être privilégiée en cas d'oligoménorrhée, de ménopause précoce ou de troubles fonctionnels de la préménopause, à visée préventive ou curative (151).

8.5 Femme diabétique (151, 10, 60)

La contraception d'une femme diabétique ne doit pas aggraver le diabète, tout en étant très efficace puisque l'hyperglycémie chronique peut avoir des répercussions graves sur la mère et le fœtus. En premier lieu, on propose un DIU ou une autre méthode mécanique. Si le choix se dirige vers une CO-EP, il faudra privilégier les minidosées de 3^{ème} génération en tenant compte des contre-indications formelles : diabète mal équilibré, diabète compliqué, HTA associée, surpoids, tabagisme associé. Sinon, on peut aussi utiliser les pilules progestatives mais elles présentent l'inconvénient d'un risque important de grossesse en cas d'oubli (en cas d'oubli supérieur à 2 h, l'efficacité contraceptive n'est plus assurée). D'une façon générale, si la femme diabétique présente des complications vasculaires de sa maladie, la contraception hormonale est contre-indiquée ; on utilisera une contraception mécanique en tenant compte du risque infectieux des DIU. Si la femme diabétique ne présente pas de complication vasculaire, elle pourra utiliser les contraceptifs hormonaux sous surveillance.

8.6 Femme hyperlipidémique (104, 60)

Une hyperlipoprotéïnémie préexistante à la contraception contre-indique l'utilisation d'une CO-EP. On favorise alors une contraception mécanique ou progestative.

Chez une femme sans dyslipidémie évidente, la prise d'une CO-EP peut déclencher une augmentation du cholestérol et/ou des triglycérides : ce phénomène est, le plus souvent, la révélation d'une pathologie d'origine familiale. Si l'anomalie persiste avec une CO-EP à 20 µg d'EE, on préférera une contraception mécanique ou progestative.

8.7 Femme ayant une pathologie cardio-vasculaire (151)

La CO-EP est contre-indiquée en cas d'antécédents thromboemboliques, de cardiopathie ischémique ou d'AVC. Ces femmes pourront utiliser des progestatifs ou un DIU. Pour celles qui sont sous anticoagulants avec un DIU, on préférera les DIU qui libèrent du lévonorgestrel.

Les femmes avec valvulopathies peuvent utiliser une CO-EP à condition qu'elles n'aient pas eu de complications. Elles peuvent utiliser sans restriction les progestatifs.

Les femmes légèrement hypertendues sans autre facteur de risque cardio-vasculaire peuvent utiliser une CO-EP faiblement dosée. En cas d'HTA modérée ou sévère ou d'une HTA légère avec facteurs de risque, la CO-EP est contre-indiquée. On conseille les DIU ou les progestatifs.

8.8 Femme migraineuse (104, 10, 60)

Les migraines ne constituent pas une contre-indication à la CO-EP sauf si elles sont associées à des signes neurologiques (migraine avec aura en particulier). Elles peuvent être diminuées par une baisse de la dose d'EE. Si les migraines surviennent lors de la période d'arrêt, on peut les diminuer par l'application d'estrogène par voie cutanée.

8.9 Femme épileptique (10)

Certains anticonvulsivants (cf. interactions médicamenteuses) réduisent l'efficacité d'une contraception hormonale ; dans ce cas, il est préférable d'utiliser une méthode mécanique.

Deuxième partie :
Généralités sur le tabac

La consommation de tabac se fait principalement sous la forme de cigarettes. Les autres méthodes de consommation de tabac sont mineures : cigares, pipe, tabac à priser et tabac à mâcher. On distingue différents types de tabac en fonction de la nature du plan et du mode de séchage :

- Tabac brun : il est séché à l'air naturel. Sa consommation diminue de plus en plus. C'est le tabac traditionnel français.
- Tabac blond : il est séché à l'air chaud. Sa consommation prend des proportions de plus en plus importantes. C'est le tabac anglais et américain.
- Tabac clair : celui au « goût américain » est séché à l'air naturel ou au feu ; celui « d'Orient » est séché au soleil.

Les fabricants sélectionnent les plans afin de contrôler au mieux la teneur en nicotine vers des valeurs hautes. De plus, un grand nombre d'additifs comme des arômes, des adoucissants, des agents de texture, des exhausteurs de goût et de l'ammoniaque sont ajoutés au tabac lors de la préparation des cigarettes.

La fumée inhalée par le fumeur est appelée courant principal ou primaire. La fumée dégagée par la cigarette se consumant seule est appelée courant latéral ou secondaire. La fumée exhalée par le fumeur est appelée courant tertiaire. Le tabagisme passif est l'inhalation du courant latéral et tertiaire (101).

La consommation totale de tabac est évaluée en paquet-année : cette valeur se calcule en multipliant le nombre de paquets fumés par jour et le nombre d'années de tabagisme. Par exemple, un paquet-année correspond à la consommation de 1 paquet par jour pendant 1 an ou ½ paquet par jour pendant 2 ans. Un paquet correspond à 20 cigarettes (123).

1 Le tabac

1.1 Composition du courant principal

La fumée de tabac contient plus de 4000 éléments chimiques différents, à l'état gazeux ou solide. Les substances les plus connues sont la nicotine, les goudrons et le



monoxyde de carbone mais il en existe bien d'autres qui sont tout aussi dangereuses (123).

La région proximale de la cigarette est le siège d'une combustion incomplète, liée au manque en oxygène et à une température plus faible, qui conduit à la formation de monoxyde de carbone (= CO) et de goudrons. Le courant secondaire est aussi issu d'une combustion incomplète. Sa composition est donc différente du courant principal. Les substances toxiques sont à des taux supérieurs : le CO est multiplié par 2,5, la nicotine par 3, l'ammoniac par 4 et le benzopyrène par 2,5 par exemple. L'inhalation du courant latéral est plus dangereuse que celle du courant principal (123, 51).

Le type de tabac, son mode de séchage, les additifs utilisés, son mode de consommation, la façon de fumer et le type de courant considéré conduisent à des compositions différentes de la fumée (123).

Lorsqu'on décrit la composition de la fumée, on parle du courant principal car ces valeurs sont obtenues par des machines à fumer standardisées selon des normes internationales (123).

La fumée est constituée d'une phase gazeuse et d'une phase particulaire.

1.1.1 La phase gazeuse

1.1.1.1 Dioxyde de carbone (CO₂)

Il représente 12 à 15 % de la fumée (123, 101).

1.1.1.2 Monoxyde de carbone (CO)

Il représente 3 à 6 % de la fumée (101). Il est issu de la combustion incomplète du tabac par manque d'oxygène. Ce gaz se lie à l'hémoglobine (Hb) à la place de l'oxygène, entraînant une hypoxie : l'affinité du CO pour l'Hb est 200 fois supérieure à celle de l'oxygène. Chez un fumeur, le taux de carboxyhémoglobine (HbCO) se situe entre 5 et 10 % alors qu'il n'est que de 1 à 2 % chez un non-fumeur. L'HbCO est un facteur de risque d'ischémie et favorise probablement la survenue de lésions endothéliales (123). De plus, le CO se lie aussi à la myoglobine présente dans tous les muscles dont le cœur. Ce phénomène est responsable de la diminution des capacités sportives (51).

Le taux de CO dans l'air expiré constitue un marqueur de l'intoxication tabagique. Ce taux varie chez un fumeur entre 20 et 70 ppm (parties par million) alors qu'il est inférieur à 10 ppm chez un non-fumeur. Cette mesure permet d'évaluer la consommation de tabac des quelques heures précédentes (123).

1.1.1.3 Acide cyanhydrique (HCN)

Il représente 0,1 à 0,2 % de la fumée (123). L'ion cyanure se lie au fer ferrique de la cytochrome oxydase des mitochondries. Cette liaison bloque la chaîne respiratoire cellulaire entraînant une anoxie (86).

1.1.1.4 Composés organiques volatils

Ce terme regroupe principalement des aldéhydes, des cétones et de l'ammoniac, ce qui correspond à 1 à 3 % de la fumée (101). L'ammoniaque est un additif utilisé pour augmenter le pH de la fumée et donc favoriser l'absorption de la nicotine par l'endothélium alvéolaire (123).

1.1.1.5 Autres

L'oxygène représente 10 à 15 % et l'azote 60 % de la phase gazeuse. On trouve également des oxydes d'azote dont le monoxyde d'azote et le dioxyde d'azote (101). L'exposition de courte durée à ces oxydes d'azote entraîne une toux et une irritation de la gorge (86).

1.1.2 La phase particulaire

1.1.2.1 Les substances cancérigènes

Ces substances sont nombreuses et variées. Elles sont regroupées sous la notion de goudrons : benzopyrène (hydrocarbure aromatique), pyridine (dérivé nitré hétérocyclique), nitrosamines, composés phénoliques, aldéhydes, cétones ... En fait, ce sont des hydrocarbures qui deviennent cancérigènes lorsqu'ils sont métabolisés par l'organisme. En effet, les métabolites issus de réactions de phase I, principalement par l'action des cytochromes P450, vont pouvoir se combiner à l'ADN et être à l'origine de mutations. Au début, l'organisme répare ces mutations mais il arrive un moment où il est saturé. Les mutations vont se transmettre au fil des mitoses à toutes les cellules

filles. Les métabolites qui ne se sont pas fixés à l'ADN vont subir des réactions de phase II, surtout par l'action de la N-acétyl-transférase et de la glutathion-S-transférase, afin de les rendre hydrosolubles et donc éliminables par l'organisme. Le polymorphisme enzymatique conduit à la synthèse de produits de détoxification différents en fonction des individus, d'où une toxicité variable du tabac (123).

Ces substances cancérigènes vont agir à différents niveaux. Certains, comme le benzopyrène, sont des agents initiateurs, c'est-à-dire qu'ils transforment la cellule saine en cellule maligne par modification du génome. D'autres comme les dérivés phénoliques et les naphthalènes sont des agents promoteurs qui stimulent la prolifération cellulaire (102).

On retrouve également des éléments radioactifs comme le polonium (102).

1.1.2.2 Les métaux

Ce sont principalement du nickel, du cadmium (123) et de l'arsenic (51).

1.1.2.3 Les substances irritantes

Les acroléines, l'acide cyanhydrique et les aldéhydes induisent des lésions de l'épithélium bronchique et des cils tout en favorisant la sécrétion de mucus. Le mucus, mais aussi les poussières et les microorganismes, sont alors moins bien évacués (123). Ces produits irritants sont responsables de la toux du nouveau fumeur (51) et de la bronchite chronique de l'ancien fumeur (102). Ces substances activent les globules blancs alvéolaires, ce qui aboutit à une destruction du parenchyme pulmonaire par la libération d'enzymes protéolytiques (123), se manifestant à long terme par de l'emphysème (102).

1.1.2.4 Les radicaux libres

Les époxydes, les peroxydes et les quinones, en plus des radicaux libres libérés par les leucocytes, détruisent les cellules bronchiques (123).

1.1.2.5 Les alcaloïdes

La nicotine est le principal alcaloïde du tabac. C'est elle qui est responsable de la dépendance du fumeur au tabac (123).

Les autres alcaloïdes présents dans le tabac sont :

- Les pyridil-pyrolidines : cotinine, myosmine, nornicotine,
- Les pyridil-pipéridines : anabasine, anatabine,
- Les β -carbolines : harmane, norharmane.

Leurs effets organiques sont moindres que ceux de la nicotine. Cependant, certains comme l'anabasine seraient mutagènes (123).

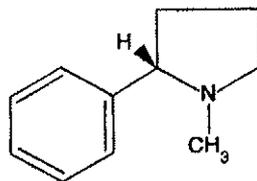
1.2 Pharmacologie de la nicotine

La nicotine, principal alcaloïde du tabac, est responsable du phénomène de dépendance tabagique.

1.2.1 Structure

Cette amine tertiaire (figure 4) est, dans la fumée de tabac, à 90 % sous forme lévogyre et à 10 % sous forme dextrogyre. La L-nicotine a une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs nicotiques que la D-nicotine (123).

Figure 4 : Structure de la nicotine (123)



1.2.2 Pharmacocinétique

1.2.2.1 Absorption

L'absorption de la nicotine dépend du pH mais aussi du type de tabac (les tabacs blonds ont une fumée acide qui ne facilite pas le passage des membranes, les tabacs bruns ont une fumée neutre ou basique qui permet l'absorption par les muqueuses), du volume de la bouffée, de la profondeur de l'inhalation, de la dilution du courant primaire par l'air ambiant, du nombre et de la fréquence des bouffées (123).

En milieu acide, la nicotine est ionisée et ne peut donc pas traverser les membranes ou très faiblement. C'est pour cette raison que les fabricants ajoutent de l'ammoniaque dans les cigarettes. Un pH basique permet une meilleure diffusion de la nicotine à travers les membranes pour atteindre la circulation. La nicotine est surtout absorbée au niveau des alvéoles pulmonaires (123). La concentration de nicotine dans le sang augmente alors rapidement.

1.2.2.2 Distribution

La distribution de la nicotine dans les différents organes est rapide : elle atteint le cerveau en environ 10 secondes, c'est-à-dire en deux fois moins de temps qu'après une injection intraveineuse (123). On obtient alors un effet « shoot » similaire à celui d'autres drogues comme la cocaïne. La concentration en nicotine est maximale dans un premier temps au niveau artériel et cérébral puis cette concentration diminue pendant 20 à 30 minutes alors que la nicotine est distribuée vers le reste de l'organisme (20).

1.2.2.3 Métabolisme

Le métabolisme de la nicotine, principalement hépatique par le cytochrome P-450, aboutit à la formation de N-oxyde de nicotine (1 %) et de cotinine (70 %), elle-même partiellement hydroxylée par le foie (123). Le reste de nicotine demeure sous forme inchangée (129).

1.2.2.4 Elimination

La cotinine et l'hydroxycotinine ainsi que la nicotine inchangée sont éliminées par les urines. La demi-vie d'élimination de la cotinine est d'environ 16 h alors que celle de la nicotine est de 2 h. Le dosage urinaire de cotinine permet d'estimer la consommation de tabac des 3 jours précédents. Chez le fumeur, on peut observer des taux pouvant atteindre 1500 ng/mL alors qu'il est inférieur à 5 chez le non-fumeur. C'est également un bon moyen d'évaluer le tabagisme passif (taux supérieur à 10 ng/mL) (123).

1.2.3 Effets de la nicotine

La nicotine, proche de l'acétylcholine par sa structure tridimensionnelle, agit sur les récepteurs nicotiques cholinergiques des ganglions du système nerveux autonome et du cerveau. La liaison d'un agoniste sur ce type de récepteurs entraîne un changement de conformation du récepteur qui permet l'ouverture d'un canal ionique (123) laissant entrer du sodium et du calcium dans la cellule, créant ainsi une légère dépolarisation (4).

1.2.3.1 Action sur le système nerveux autonome (SNA)

A faible dose, la nicotine stimule les récepteurs ganglionnaires entraînant la libération d'acétylcholine (= Ach) par les fibres parasympathiques et de noradrénaline (= NA) par les fibres sympathiques. A forte dose, la nicotine a l'effet inverse : elle inhibe la transmission ganglionnaire (4).

1.2.3.1.1 Action cardiovasculaire

L'action cardiovasculaire de la nicotine se fait en deux temps. Dans un premier temps, la libération d'acétylcholine par stimulation du ganglion parasympathique entraîne une hypotension par diminution de la fréquence cardiaque et de la force de contraction. Dans un deuxième temps, la libération de catécholamines par stimulation du ganglion sympathique entraîne une hypertension par vasoconstriction et tachycardie. De plus, la nicotine agit sur la médullosurrénale en induisant la libération de catécholamines dans la circulation générale (4, 123).

Lors d'administrations répétées et rapprochées de nicotine, l'effet parasympathique hypotenseur s'atténue puis disparaît alors que l'effet sympathique hypertenseur perdure plus longtemps (4).

1.2.3.1.2 Action sur les muscles lisses

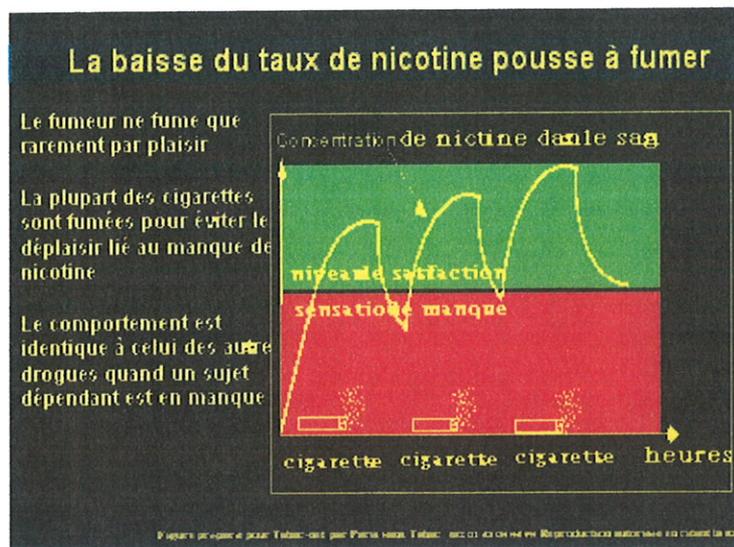
La nicotine induit un relâchement des muscles lisses qui est à l'origine d'un ralentissement de la vidange gastrique. Ceci s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion acide lors d'une utilisation chronique (123).

1.2.3.2 Action sur le système nerveux central

La nicotine semble avoir des propriétés stimulantes, anxiolytiques, antinociceptives tout en facilitant la mémorisation et l'attention. Ces propriétés psychoactives sont responsables de la dépendance psychique car le fumeur se sent mieux, plus performant (106).

Lorsque la nicotémie passe en-dessous d'un certain seuil, le fumeur est en manque ce qui le pousse à prendre une nouvelle cigarette (figure 5). Si la période d'abstinence se prolonge au-delà de 24 h, on voit apparaître les signes d'un syndrome aigu de sevrage qui témoignent d'une dépendance physique. Ces signes sont principalement une irritabilité et une nervosité (106).

Figure 5 : Evolution de la concentration sanguine de nicotine avec le temps (21)



La nicotine, en agissant sur les récepteurs nicotiques du système mésocorticolimbique, stimule la libération de dopamine qui génère la sensation de plaisir : c'est le système de récompense. Cette sensation de plaisir est responsable de la dépendance psychique du fumeur. Cependant, le fumeur, en essayant de garder des taux constants en nicotine, inactive et diminue le nombre des récepteurs nicotiques centraux induisant alors une baisse du plaisir (123). L'effet psychotrope de la nicotine est donc plus faible, ce qui incite le fumeur à fumer plus afin de retrouver l'effet initial : c'est le phénomène de tolérance (123).

1.2.3.3 Action sur la plaque motrice

L'effet sur la synapse neuromusculaire de la nicotine est faible. A faible dose, la nicotine peut entraîner des contractions involontaires des muscles squelettiques (4). Cependant, on note un effet myorelaxant par l'intermédiaire des neurones de Renshaw (123).

1.2.3.4 Effets métaboliques

D'une façon générale, les fumeurs ont un poids plus faible de 3 à 5 kg que les non-fumeurs. Cet effet serait dû à l'augmentation des dépenses énergétiques pour un même effort par rapport à un non-fumeur, à la mobilisation des réserves énergétiques du tissu adipeux (par l'inhibition de la lipogenèse et de la sécrétion d'insuline) et à la diminution des apports alimentaires (par la sécrétion de leptine) (123). La nicotine est responsable de cette perte de poids chez le fumeur.

2 Affections liées à la consommation de tabac

Le tabac entraîne 3 millions de morts par an dans le monde et 60 000 morts prématurées par an en France (50).

Il existe une variabilité interindividuelle face à l'apparition d'une affection liée au tabac pour une même quantité consommée pendant une durée identique. L'origine de cette différence est encore mal connue mais quelques facteurs interviennent :

- L'âge de début du tabagisme : plus on fume jeune, plus le risque de cancer bronchique est important.
- Certains phénotypes : un certain phénotype du gène codant pour l' α 1-antitrypsine induit un emphysème précoce.
- La profession : l'exposition à l'amiante ou au radon.
- Les médicaments associés : le tabac a des effets inducteurs enzymatiques sur certains cytochromes par l'intermédiaire du benzopyrène par exemple et des effets inhibiteurs enzymatiques sur d'autres cytochromes par le biais du monoxyde de carbone. Ces effets peuvent induire des modifications pharmacocinétiques des

médicaments en diminuant leurs demi-vies, ce qui les rend inefficaces, ou en les augmentant, ce qui expose au risque de surdosage (123).

Les complications induites par la consommation de tabac n'apparaissent qu'après un long temps de latence, entre 15 et 40 ans et parfois plus. Le risque de complications est proportionnel à la quantité de toxiques absorbés, c'est-à-dire à l'intensité du tabagisme (101).

En 1995, la mortalité due au tabac en France était répartie de la façon suivante (8) :

- 31 500 morts par cancer,
- 13 700 morts par maladies cardiovasculaires,
- 11 000 morts par maladies respiratoires,
- 3 800 morts par autres causes.

2.1 Les cancers

Le risque de cancers est lié à la présence et à la teneur des goudrons dans la fumée.

La baisse de teneur en goudrons induirait une diminution du risque de cancer des bronches. Cependant, les cigarettes « légères » contenant moins de goudrons seraient responsables d'un nouveau type de cancer très grave touchant les bronchioles distales (101). Sur le plan histologique, les cancers bronchiques liés au tabac sont des carcinomes épidermoïdes et des cancers anaplasiques microcellulaires dont la fréquence est directement corrélée à la quantité totale de tabac fumé (106). Le cancer du poumon tue, en France, plus de 20 000 personnes par an, dont 90 à 95 % de fumeurs (50). En effet, il est exceptionnel chez les non-fumeurs : il touche 7 personnes sur 100 000 par an (50). Ce type de cancer met une trentaine d'années à apparaître, ce qui explique l'âge de prédilection entre 45 et 60 ans. Mais cet âge tend aujourd'hui à diminuer car la consommation de tabac débute de plus en plus jeune (106). Les métastases les plus fréquentes se localisent dans le cerveau, les os et le foie mais elles peuvent atteindre tous les organes (51). Environ 90 % des malades décèdent dans les 5 ans suivant le diagnostic car ce dernier est souvent tardif. Le diagnostic est souvent fait

sur une radiographie pulmonaire systématique ou sur des symptômes liés aux développements des métastases : douleurs osseuses, troubles moteurs, troubles du comportement ou crises d'épilepsie, jaunisse ou amaigrissement massif (51).

Les cancers du larynx, de la vessie et des bronches sont liés essentiellement à l'inhalation de la fumée lors d'utilisation de cigarettes.

Les cancers du pharynx, de la bouche et de l'œsophage (tous les cancers des voies aéro-digestives supérieures) sont favorisés lorsque le tabac est associé à l'alcool. Les cancers de la cavité buccale et des lèvres sont moins fréquents car favorisés par l'utilisation de la pipe, du cigare ou du tabac à chiquer (106, 101). Le cancer de l'œsophage se rencontre principalement chez les fumeurs de pipe (50).

Le tabac peut jouer un rôle de facteur favorisant dans l'apparition de cancers de la vessie, des voies urinaires, des reins, du col de l'utérus, de l'estomac et du pancréas entre autres (101) : 1/3 des 4 500 décès par cancer de la vessie en France est attribuable au tabac (50).

2.2 Les pathologies respiratoires

Les substances irritantes sont à l'origine de ce type de pathologies.

L'emphysème est la conséquence d'une destruction des fibres élastiques autour des bronchioles par des élastases activées par la fumée (101).

La fumée favorise la survenue d'infections bronchiques et pulmonaires par altération des réponses immunitaires (101).

Les bronchites chroniques chez les fumeurs représentent 2 millions de cas en France et 15 000 morts de bronchites chroniques sont liés au tabac (50).

Toutes ces affections peuvent conduire à long terme à la survenue d'une insuffisance respiratoire chronique ayant des conséquences socio-économiques importantes : plus de 2 millions de cas, 10 à 12 000 morts par an (101) et 40 000 insuffisants respiratoires graves ayant une pression partielle en oxygène inférieure à 55 mmHg (50).

2.3 Les pathologies cardiovasculaires

Globalement, le risque de surmortalité cardiovasculaire lié au tabac est de 1,3 (50). Outre son influence sur le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC, pathologies détaillées par la suite, le rôle du tabagisme est majeur sur les gros troncs artériels. Cela se manifeste par l'artérite des membres inférieurs (101).

Le tabac est le principal facteur de risque de survenue et d'évolution de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), avec le diabète (163), l'hypertension artérielle systolique et le cholestérol (74). Le risque de développer une claudication intermittente des membres inférieurs chez une personne de plus de 45 ans fumant plus de 15 cigarettes/jour est 9 fois supérieur à celui d'un non-fumeur (163). Le risque est proportionnel à l'ancienneté et à l'intensité du tabagisme (103). Il est plus important chez les hommes que chez les femmes, bien qu'actuellement cette différence tende à diminuer à cause de l'augmentation du tabagisme féminin (163). De plus, le tabagisme augmente davantage le risque d'AOMI que celui de maladies cardiaques (74).

Le tabac joue un rôle majeur dans la maladie de Buerger qui survient presque uniquement chez les fumeurs (163).

Le tabagisme augmente également le risque d'anévrisme de l'aorte abdominale. En effet, le risque de décès par anévrisme de l'aorte abdominale est 2 à 3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (163).

Le tabac favorise l'athérosclérose de l'aorte abdominale pouvant être à l'origine de l'impuissance chez l'homme (103).

La fréquence de mort subite par troubles du rythme ventriculaire est multipliée par 10 chez le fumeur de plus de 15 cigarettes/jour (103).

De plus, l'effet vasoconstricteur périphérique de la nicotine induit un retard de cicatrisation par défaut d'irrigation ainsi qu'une aggravation du syndrome de Raynaud (101).

2.4 Les effets sur la reproduction

La durée nécessaire à la conception d'un enfant augmente lorsque les parents fument. Cet effet est plus marqué lors d'un tabagisme maternel mais aussi avec son

intensité et avec l'âge des parents (146). La diminution de la fertilité et une ménopause plus précoce sont liées à l'effet anti-estrogène du tabac (106). Une multiplication du risque de grossesse extra-utérine par 1,3 à 2,5 a été observée chez les fumeuses en fonction de l'intensité du tabagisme et de la présence d'une inflammation pelvienne elle-même favorisée par le tabac (146).

2.5 Les effets sur le fœtus

Aujourd'hui, 25 % des femmes enceintes françaises fument et cette proportion ne cesse d'augmenter : elles n'étaient que 10 % en 1972 et 17 % en 1981 (167).

La vasoconstriction périphérique décrite précédemment est également responsable d'une altération de la circulation placentaire avec une hypoxie majorée par la présence de monoxyde de carbone. Chez le fœtus, cette hypoxie se manifeste par un retard de croissance *in utero* avec augmentation de la mortalité périnatale et des avortements spontanés. Les naissances prématurées sont liées à une rupture prématurée des membranes (146). On peut également observer un décollement prématuré du placenta et un placenta praevia (insertion du placenta dans la partie inférieure de l'utérus entraînant l'obstruction du col utérin) (65).

Le tabagisme maternel pendant la grossesse est identifié comme un facteur de risque important du syndrome de mort subite du nourrisson. Il existe une relation effet-dose puisque ce risque est multiplié par un facteur allant de 2 à 6 en fonction de la consommation de tabac (146). On observe aussi une augmentation des troubles cardiaques et respiratoires (106), une augmentation du risque de malformations congénitales (surtout cardiaques), un risque de retard de développement psychologique et somatique, et même la survenue de pathologies malignes pendant l'adolescence, comme un lymphome ou une leucémie (101).

2.6 Autres

Le tabagisme est un facteur aggravant des ulcères gastroduodénaux. L'efficacité des traitements anti-ulcéreux est diminuée par le tabac et la nicotine favorise la sécrétion de l'acidité gastrique (101). La nicotine a également un rôle dans la maladie de Crohn et dans la rectocolite hémorragique (106).

Le risque d'ostéoporose est également augmenté ; il se manifeste principalement par des fractures du col du fémur (106, 65).

L'impact du tabac sur la peau est important. Le vieillissement cutané, et donc l'apparition des rides, est avancé de 5 à 10 ans. De plus, la cicatrisation est ralentie (101).

Le tabagisme peut être à l'origine d'une perte du goût et de l'odorat (106).

2.7 Cas particulier du tabagisme passif

L'exposition d'un non-fumeur dans une atmosphère close, où des personnes fument, pendant 2 heures équivaut à la consommation de 2 à 3 cigarettes, bien que la composition de la fumée inhalée soit différente (figure 6). Les conséquences du tabagisme passif sont, en général, une gêne ressentie par le non-fumeur mais elles peuvent être plus graves (106).

Figure 6 : Comparaison des teneurs en produits du courant secondaire (CS) et du courant principal (CP) (166)

	CS/CP
Phase gazeuse	
monoxyde de carbone	2,5
dioxyde de carbone	8,1
diméthylnitrosamine	52
Phase particulaire	
goudrons	1,7
nicotine	2,7
toluène	5,6
benzo(a)pyrène	2,8

2.7.1 Effets sur le fœtus

Le tabagisme passif subi par une femme enceinte est responsable d'un retard de croissance *in utero* du fœtus équivalent à un tabagisme actif peu important de la mère (moins de 5 cigarettes par jour) (167).

2.7.2 Effets sur l'enfant

Le tabagisme passif de l'enfant dans ses deux premières années de vie est responsable d'une augmentation des infections respiratoires aiguës (trachéites,

bronchites, pneumonies), des infections ORL comme des otites moyennes chroniques et aiguës (166), des angines (106) et des rhino-pharyngites (167). On estime qu'environ 60 à 100 000 infections graves en France et 100 décès sont attribués à cette cause (167).

L'exposition à la fumée de tabac de l'enfant plus grand et de l'adolescent est plutôt responsable de symptômes respiratoires chroniques comme une toux et des expectorations (166). De même, l'apparition d'un asthme est augmentée et les crises sont plus fréquentes et plus sévères chez les enfants dont les parents fument (166, 167).

2.7.3 Effets sur l'adulte

Il est actuellement établi que le tabagisme passif est à l'origine des mêmes effets néfastes que le tabagisme actif mais dans des proportions plus faibles (55).

2.7.3.1 Les cancers

Le risque de cancer du poumon est multiplié par 1,3. Le nombre de décès annuel par cancer du poumon chez les non-fumeurs est estimé à 2 000 cas en Europe (55), à 3 000 cas aux Etats-Unis et à plus de 100 cas en France (167). Une augmentation du risque de cancer du poumon de 35 % est observée chez le conjoint non-fumeur d'un fumeur par rapport à un couple de non-fumeurs (167). Le risque relatif de décès par cancer bronchique est de 1,35 pour un non-fumeur vivant avec un fumeur (166). Ce risque relatif augmente avec la consommation de cigarettes et la durée du tabagisme du conjoint. Il augmente encore si le non-fumeur est exposé à la fumée de tabac au travail (167).

Aucune relation n'a encore été démontrée entre le tabagisme passif et la survenue de certains cancers associés au tabac (vessie, voies aéro-digestives supérieures) (167).

2.7.3.2 Les pathologies respiratoires

L'exposition à la fumée de tabac est responsable d'irritation des muqueuses du nez, de la gorge et des voies aériennes supérieures alors que l'apparition d'une toux, d'expectorations et d'une dyspnée semble plus difficile à affirmer. L'association entre

BPCO et tabagisme passif paraît être possible bien qu'elle soit difficile à confirmer (166).

Le tabagisme passif est un facteur aggravant de l'asthme et des symptômes respiratoires (55).

2.7.3.3 Les pathologies cardiovasculaires

Le tabagisme passif est responsable de plusieurs perturbations sur le système cardiovasculaire (167) :

- augmentation du risque de thrombose artérielle,
- baisse de la capacité de transport du sang en oxygène (présence de carboxyhémoglobine),
- baisse du HDL-C,
- modifications fonctionnelles et structurelles des parois artérielles,
- baisse de la capacité à l'effort.

Le risque de décès par maladies cardiovasculaires est multiplié par 1,2. On estime que 20 000 morts annuels par accidents cardiaques en France sont attribuables au tabagisme passif (55). Cette valeur est comprise entre 30 et 60 000 aux Etats-Unis (167). L'augmentation du risque est différente en fonction du sexe : un homme non-fumeur marié avec une fumeuse a un risque de décès par maladies cardiovasculaires augmenté de 20 % alors qu'il n'est que de 10 % pour une non-fumeuse mariée à un fumeur (167).

3 Le tabagisme féminin

3.1 L'installation et l'évolution du tabagisme féminin (123)

L'augmentation du tabagisme chez la femme est liée à une modification de son comportement.

Jusqu'à la première guerre mondiale, le tabagisme des femmes et des jeunes était considéré comme vulgaire et immoral. Puis, l'émancipation des femmes a débuté en Amérique du Nord et en Europe. Elles commencent à fumer en public dans les

années 20. Fumer devient à la mode dans les années 30, mais ce phénomène reste cantonné à la ville. La fumeuse cherche une distinction sociale et affiche son émancipation, la cigarette étant un signe de luxe et d'élégance. Ce phénomène est contemporain d'une mode vestimentaire qui témoigne de la libération des moeurs : c'est l'époque de « la garçonne » avec les cheveux courts et les vêtements raccourcis. Afin de paraître plus élégantes en fumant, les femmes utilisent des porte-cigarettes. Au cours de la 2^{ème} guerre mondiale, les femmes ont travaillé comme des hommes et adoptent aussi leurs comportements, dont le tabagisme. La prévalence du tabagisme féminin atteint 40 % au Royaume-Uni, 25 % aux Etats-Unis et 20 % en France. La cigarette blonde, importée des Etats-Unis donc associée à un symbole de liberté, se répand à toutes les classes sociales en même temps que les femmes acquièrent le droit de vote et l'accès au travail. Les années 70, celles de la révolution sexuelle, voient les femmes gagner d'autres droits dont la contraception et l'avortement : la cigarette devient un accessoire de séduction. Les femmes font de plus en plus d'études supérieures, accédant aux professions intellectuelles. La consommation de cigarettes a suivi cette évolution : la cigarette devient une marque de distinction intellectuelle. De ce fait, les femmes des années 70 qui ont un niveau d'études plus élevé fument davantage. La génération actuelle (années 90 à 2000) est caractérisée par l'indifférenciation sexuelle : filles et garçons s'habillent de la même façon, écoutent la même musique, pratiquent les mêmes sports et les mêmes loisirs et fument les mêmes marques de cigarettes.

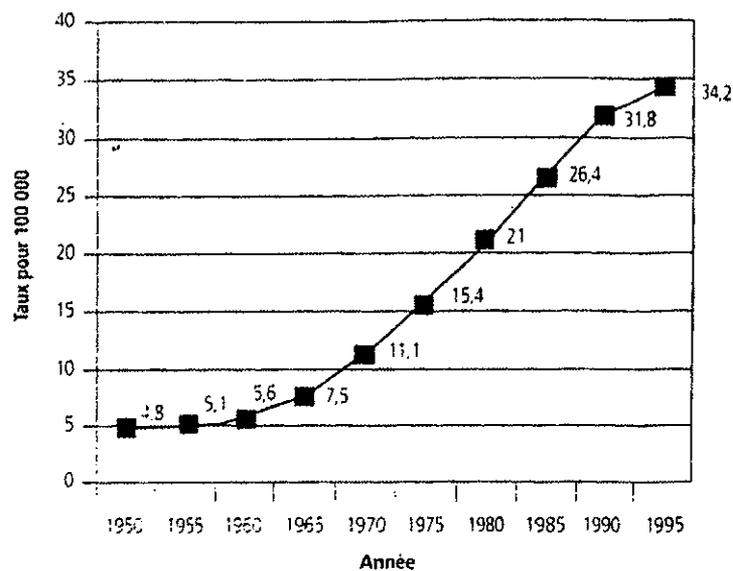
3.2 La femme

L'OMS estime au niveau mondial que dans les années 90, 47 % des fumeurs étaient des hommes et 12 % des femmes. Or, dans certains pays, la prévalence du tabagisme féminin est supérieure : plus de 20 % aux Etats-Unis et en Europe, 30 % au Brésil, au Danemark et en Norvège. Dans les pays en développement, le tabagisme des femmes est en progression (65).

Entre 1950 et 1995, les taux de mortalité par cancer du poumon ont augmenté constamment chez les femmes américaines (figure 7). En 1990, le cancer du poumon est devenu le 3^{ème} cancer de la femme dans le monde (65). On estime que vers 2010-

2020, en France, la mortalité par cancer du poumon chez la femme dépassera celle du cancer du sein, ce qui est déjà le cas aux Etats-Unis (65), et que l'incidence des cancers des voies aéro-digestives supérieures sera en augmentation. Cette élévation de mortalité prévue est telle que les femmes vont perdre une part de leur espérance de vie actuellement supérieure à celle des hommes (123).

Figure 7 : Taux de mortalité par cancer du poumon ajustés sur l'âge pour 100 000 femmes, Etats-Unis d'Amérique, 1950-1995



Depuis une vingtaine d'années, la proportion d'adultes fumeurs reste constante autour de 35 %. Cette stabilité masque la baisse du nombre des fumeurs et l'augmentation des fumeuses. Le tabagisme masculin diminue actuellement alors que celui des femmes augmente (18). En France, en 1950, 66 % des hommes et 20 % des femmes fumaient, contre 42 % et 27 % en 1998 (123) et 36,6 % et 28 % en 2000 (18). La proportion de fumeuses diminue avec l'âge : 46 % des femmes de 18 à 24 ans fument alors qu'elles ne sont plus que 25 % au-delà de 40 ans (123).

Les femmes instruites et de milieu social aisé sont les premières à avoir fumé mais elles sont aussi les premières à arrêter. Les femmes qui continuent à fumer actuellement sont celles dont les revenus sont modestes, dont le travail est non-valorisant, qui sont au chômage ou inactives, divorcées ou célibataires et qui ont fait peu d'études (123).

Les femmes d'aujourd'hui doivent conjuguer vie familiale et vie professionnelle, ce qui génère des tensions et un stress important apaisés par la cigarette.

3.3 L'adolescente

Dans beaucoup de pays industrialisés, le taux de tabagisme des filles de 14 à 19 ans est comparable, voire supérieur, à celui des garçons. Chez les 12-14 ans, 11,6 % des filles fument contre 5,3 % des garçons. Cette augmentation de filles fumeuses est, entre autres liée à la « vertu amincissante » du tabac (65). Chez les filles de 12-19 ans, la prévalence augmente encore puisque 29,8 % fumaient en 1997 et 32,9 % en 2000. Une enquête (28) montre que 78,9 % des filles de 17 ans et 81 % des filles de 18 ans ont déjà fumé et que l'usage quotidien est fortement répandu dans les 2 sexes. La prévalence du tabagisme, sexes confondus, est plus importante chez les 12-25 ans que chez les 26-75 ans avec un maximum pour les 20-25 ans (18). La première cigarette est fumée à 13,7 ans et l'entrée dans le tabagisme quotidien se fait vers 14,7 ans pour les filles. Entre 1993 et 1999, l'expérimentation et l'usage quotidien de tabac ont augmenté, surtout pour les filles, alors qu'ils ont diminué entre 2000 et 2002. Presque 6 % des filles de 18 ans disent être d'anciennes fumeuses et près d'un quart ont seulement essayé (28).

Pour les jeunes, le tabagisme est un rite de passage à l'âge adulte (51) et une transgression de l'interdit parental (123). La première cigarette est souvent fumée avec un copain ou une copine, pour faire comme les autres et ne pas se sentir exclu (51). Une partie des adolescents abandonne d'emblée et ne refumera jamais. Certains adolescents vont fumer une deuxième cigarette bien que la première leur laisse un mauvais souvenir (irritation de la gorge, toux ou nausées si elle est fumée trop vite). Leur motivation est de vaincre ce dégoût pour se prouver quelque chose ou pour s'intégrer dans un groupe de fumeurs (51). Au fur et à mesure qu'il va fumer, la cigarette commencera à lui procurer plus de plaisir que de sensations désagréables et l'adolescent va acquérir une tolérance. L'habitude de fumer s'installe alors sans volonté particulière du jeune qui se laisse porter par les événements et les influences extérieures (51).

4 Effets positifs de l'arrêt du tabac

L'arrêt du tabac est toujours bénéfique, que ce soit en prévention primaire ou en prévention secondaire, même si un accident est déjà survenu (103). Ces effets bénéfiques sont identiques, quels que soient l'âge et le sexe (138).

On peut établir une chronologie des effets bénéfiques (16) :

- 8 h après : la quantité de nicotine et de monoxyde de carbone dans le sang diminue de moitié et l'oxygénation des cellules redevient normale.
- 24 h après : la quantité de monoxyde de carbone est revenue à la normale, les poumons commencent à éliminer le mucus et les résidus de fumée.
- 48 h après : la nicotine est totalement éliminée, l'odorat et le goût s'améliorent.
- 72 h après : les bronches commencent à se relâcher et l'énergie augmente.
- 2 à 12 semaines après : la circulation s'améliore.
- 3 à 9 mois après : les problèmes respiratoires et la toux s'apaisent, la voix est plus claire et le fonctionnement des poumons augmente de 10 %.
- 5 ans après : le risque d'infarctus du myocarde est deux fois moins élevé que celui d'un fumeur.
- 10 ans après : le risque de cancer du poumon est deux fois moins élevé que celui d'un fumeur et le risque d'infarctus du myocarde est au même niveau qu'une personne qui n'a jamais fumé.

L'arrêt du tabac induit une augmentation du HDL-C mais ne modifie pas les taux de cholestérol total, de LDL-C et de triglycérides (121). Cette modification du profil lipidique, qui semble en partie revenir à la normale, s'amorce 2 semaines après l'arrêt du tabac (32).

Le nombre de polynucléaires neutrophiles diminue rapidement après l'arrêt du tabac (32).

Le risque d'IDM diminue de 50 % après un an et il rejoint celui des non-fumeurs en 5 à 20 ans (35). L'arrêt du tabac immédiatement après un IDM diminue de 40 % le risque de décès et, 5 ans après, le taux de survie des anciens fumeurs est le même que celui des non-fumeurs (123). Le risque d'AVC rejoint celui des non-fumeurs en un an (35), 5 ans dans une autre source (1). Le risque d'artérite des membres inférieurs et d'anévrisme de l'aorte diminue progressivement. Ces bénéfices cardiovasculaires sont liés à une réversibilité précoce de la thrombose, du spasme coronarien, de l'arythmie et des anomalies du transport de l'oxygène (123).

Le risque de BPCO, c'est-à-dire la baisse de la fonction ventilatoire des poumons, et le risque de surinfection diminuent lentement pour atteindre une baisse de 50 % après 20 ans (35), bien que la fréquence et l'intensité des symptômes (toux, expectoration et dyspnée) diminuent en quelques semaines (123).

Le risque de cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx baisse rapidement pour atteindre celui des non-fumeurs en 10 ans. Le risque de cancer du poumon ne diminue qu'après 5 ans et baisse de 50 à 90 % après 15 à 20 ans. Le risque de cancer du pancréas rejoint celui des non-fumeurs seulement après 28 ans (35).

Le risque d'ulcère gastroduodéal est diminué et le taux de guérison est augmenté lorsque l'ulcère était présent pendant le tabagisme (138). Les problèmes de fertilité et de ménopause prématurée sont diminués (123, 138). La baisse du risque d'ostéoporose débute 10 ans après l'arrêt (138). L'arrêt du tabac avant la grossesse protège le fœtus.

5 Interactions médicamenteuses

Le tabac peut interagir sur la pharmacocinétique et/ou sur la pharmacodynamie des médicaments (158).

Sur la pharmacocinétique, le tabac peut diminuer la résorption (insuline en sous-cutanée) par vasoconstriction périphérique.

Chez les fumeurs, la concentration d'albumine sérique peut être diminuée et celle d'orosomucoïde augmentée et le benzopyrène déplace certaines substances fixées sur les protéines. Cela induit donc des modifications de liaisons des médicaments aux

protéines plasmatiques : on observe une baisse de la fraction libre de lidocaïne et de propranolol.

Le tabac est un inducteur enzymatique qui va entraîner des baisses de concentrations sériques des médicaments par diminution de leur demi-vie. Ce phénomène est observable avec beaucoup de médicaments : théophylline, caféine, neuroleptiques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, phénylbutazone. Cependant, le tabac n'a pas d'action sur certains médicaments : phénytoïne, warfarine, éthanol, codéine, prednisone, prednisolone.

Sur le plan pharmacodynamique, le tabac peut diminuer l'effet pharmacologique d'un médicament en induisant un effet contraire : antalgiques (baisse du seuil de la douleur), anti-ulcéreux (augmentation de la sécrétion acide), anti-angoreux (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle induisant une augmentation de consommation en oxygène), antihypertenseurs (augmentation de la pression artérielle), anticoagulants (état d'hypercoagulabilité). De plus, le tabac peut modifier la fréquence des effets indésirables observés avec certains médicaments. La fréquence des effets indésirables peut être diminuée : vertiges et hypotension orthostatique sous chlorpromazine, ébriété et somnolence sous diazepam et chordiazepoxide, freination de la corticosurrénale sous dexaméthasone. On peut aussi observer une augmentation de la fréquence des effets indésirables sous estroprogestatifs.

Médicaments	Pharmacocinétique	Pharmacodynamie	Conséquences thérapeutiques
<u>Anti-coagulants</u> Warfarine Héparine	Augmentation de la clairance Augmentation de la clairance	Pas d'effet sur le temps de prothrombine	Augmentation de la posologie
<u>Antalgiques</u> Paracétamol, codéinés, dextropropoxyphène Anti-ulcéreux	Induction cytochrome 2 E1	Abaissment du seuil de tolérance à la douleur Augmentation de la sécrétion gastrique Retard à la cicatrisation	Augmentation de la posologie Augmentation de la posologie et de la durée du traitement
Quinidine Béta-bloquants Flécainide	Non Glucuronidation (induction cytochrome 1A, 2C, 2 E), augmentation de l'élimination rénale Augmentation de la clairance	Non Augmentation de la libération des catécholamines	Aucune Prescription de bêta-bloquants hydrosolubles ou peu métabolisés Augmentation des doses
Estradiol	Augmentation du métabolisme (hydroxylation)	Augmentation du risque d'infarctus du myocarde et du risque thrombo-embolique	Précaution d'emploi chez la femme fumeuse de plus de 40 ans
Insulines	Diminution de l'absorption sous-cutanée		Ajustement de la posologie
Antidépresseurs tricycliques	Augmentation de la clairance		Sans conséquences cliniques
IRS	Induction du cytochrome 1A2		Sans conséquences cliniques
Benzodiazépines		Baisse de la sédation	Surveillance clinique

Médicaments	Pharmacocinétique	Pharmacodynamie	Conséquences thérapeutiques
Neuroleptiques	Induction du cytochrome 1A2, 2D6	Baisse de la sédation et de l'hypotension orthostatique	
Théophylline	Induction du cytochrome 1A2 Augmentation de la clairance		Dosage thérapeutique
Alcool	Induction du cytochrome 2D6, 2E1	Augmentation des effets subjectifs	Risque de nombreuses interactions si on associe des médicaments
Caféine	Induction du cytochrome 1A2, augmentation de la clairance	Potentialisation des effets cardiaques	Risque d'hypervigilance en cas de sevrage tabagique

En cas de sevrage tabagique, les conséquences en termes de pharmacocinétique, de pharmacodynamie et d'effets thérapeutiques sont inverses (109).

Troisième partie :
Les complications artérielles

1 L'athérosclérose

L'athérosclérose se caractérise par un dépôt lipidique, jaunâtre et grumeleux qui se forme sur la paroi interne des artères. L'athérosclérose peut toucher toutes les artères, de moyens et de gros calibres.

Au niveau des coronaires, cette pathologie se manifeste par de l'angor, un infarctus du myocarde (IDM) ou une mort subite (23).

L'atteinte des artères cérébrales se traduit par des accidents cérébraux transitoires ou constitués. Le plus souvent, ces accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont liés à une embolie dont l'origine se trouve en amont (souvent au niveau de la bifurcation des carotides). La thrombose *in situ* est rare ; elle est alors liée à une sténose de l'artère (23).

1.1 Facteurs de risque (23, 105)

1.1.1 Facteurs de risque non modifiables

- L'âge : il existe une dégénérescence naturelle de la paroi artérielle.
- Le sexe : les hommes ont plus de risque d'avoir un IDM et un AVC que les femmes.
- Les antécédents familiaux de maladie vasculaire : cela serait lié à un environnement commun et à une susceptibilité génétique.
- Les antécédents personnels de maladie vasculaire.

1.1.2 Facteurs de risque modifiables

- Le cholestérol : il existe une relation linéaire entre le taux de cholestérol total et surtout du LDL-cholestérol (Low Density Lipoprotein) et le risque cardiovasculaire. Une augmentation de 1 % du taux de LDL-cholestérol correspond à une augmentation de 2 à 3 % du risque coronarien.
- Le HDL-cholestérol : un taux élevé de HDL-cholestérol (High Density Lipoprotein) est protecteur.

- L'hypertension artérielle : la mortalité cardiovasculaire est multipliée par 3 en cas de pression systolique supérieure à 160 mm de mercure ; une augmentation de la pression diastolique est surtout corrélée au risque d'IDM et d'AVC. Une pression pulsée importante (différence entre la pression systolique et diastolique) est aussi un facteur de risque.
- Le diabète : ce facteur de risque, défini par une glycémie supérieure à 1,26 g/L, multiplie par 2 à 3 le risque cardiovasculaire. Le diabète de type 2 est souvent associé à d'autres facteurs de risque comme une augmentation des triglycérides, une hypertension artérielle, une obésité androïde ou une baisse du HDL-C. L'hyperglycémie favorise les maladies cardiovasculaires par l'intermédiaire de la glycosylation des protéines, de la toxicité du glucose et de la génération de radicaux libres. Les protéines glyquées augmenteraient la perméabilité endothéliale (84).
- Le tabac : le risque cardiovasculaire est proportionnel au nombre de cigarettes fumées par jour ; il est multiplié par 5 si la consommation de tabac atteint un paquet par jour (20 cigarettes). L'arrêt du tabac induit une diminution rapide du risque vasculaire.

1.1.3 Autres facteurs de risque

Les facteurs de risque suivants ne sont pas considérés comme majeurs car leur lien est inconstant. La force de l'association entre certains de ces facteurs et le risque cardiovasculaire est modérée ou l'indépendance avec un autre facteur de risque n'est pas certaine.

- L'obésité : elle est définie par un indice de masse corporelle (IMC = poids/taille²) supérieur à 30. L'obésité androïde (tour de taille supérieur à 90 cm pour la femme et 100 cm pour l'homme) est aussi un éventuel facteur de risque. L'obésité est souvent associée à des facteurs de risque majeurs comme le diabète, l'hypertension artérielle ou l'hypercholestérolémie.
- La sédentarité : elle multiplie le risque par 2 à 3, mais elle est souvent associée à une surcharge pondérale et au tabac.

- L'alcool : la consommation de 2 verres d'alcool standard par jour (20 g d'alcool) aurait plutôt un effet protecteur. Cet effet serait lié à une augmentation du HDL-C, à un effet antiagrégant plaquettaire et à une action sur les facteurs fibrinolytiques. Cependant, au-delà de 30 g d'alcool par jour, le risque cardiovasculaire augmente.
- Le stress : son impact est impossible à évaluer car il est difficile à quantifier et son retentissement est différent selon les individus.
- L'hypertriglycémie : son impact est moindre que celui du cholestérol. D'autre part, elle est souvent associée à des taux faibles de HDL et interfère avec les LDL en augmentant la proportion des LDL petites et denses athérogènes.
- La lipoprotéine (a) : cette lipoprotéine proche du plasminogène est athérogène ; elle est associée à un risque accru d'atteinte coronaire, surtout en cas de taux de LDL élevé.
- L'homocystéinémie : cette pathologie génétique est associée à une athéromatose accélérée avec augmentation des accidents thrombotiques. Le risque cardiovasculaire augmente de façon linéaire avec le taux d'homocystéine sanguin.
- L'hyperuricémie : son indépendance n'est pas établie car elle est souvent associée à une obésité, à une consommation excessive d'alcool, à un diabète ou à une dyslipidémie.
- Les facteurs thrombogènes intrinsèques : augmentation du fibrinogène, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1), de l'activité du facteur VII et de l'agrégation plaquettaire.
- L'hypertrophie ventriculaire gauche : l'augmentation du risque cardiovasculaire est élevée mais aucune étude n'a été conduite pour démontrer que la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche induisait une réduction des complications vasculaires.
- L'inflammation : l'augmentation de la CRP, de l'interleukine-6, du TNF- α , du nombre de leucocytes et des molécules d'adhésion serait associée à une augmentation du risque coronaire.

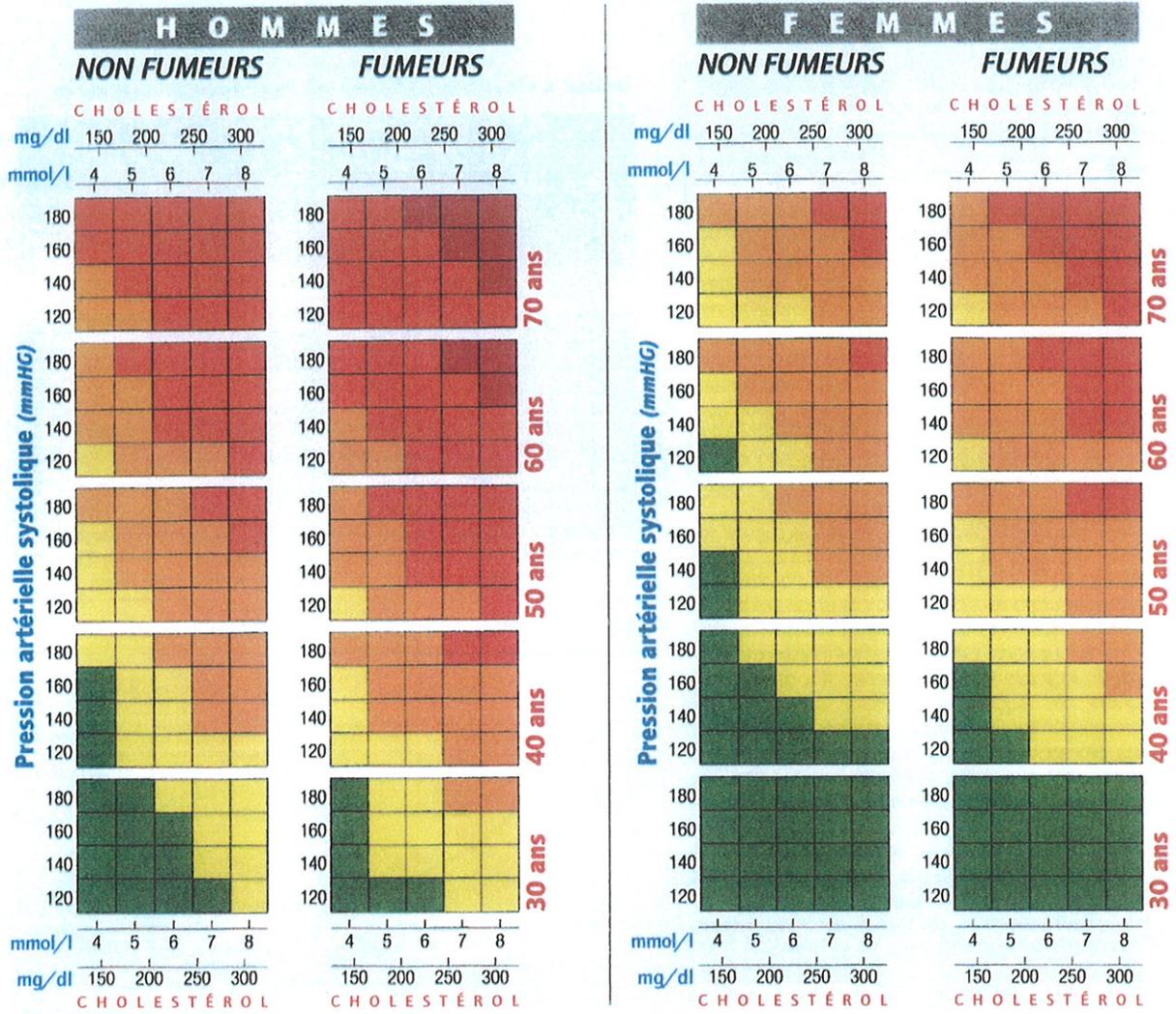
L'âge est un facteur de risque majeur quel que soit le territoire artériel étudié. En ce qui concerne les AVC, l'hypertension artérielle est le facteur de risque le plus important, suivi du tabac et du diabète. Concernant les IDM, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le diabète et le tabac sont des facteurs de risque importants.

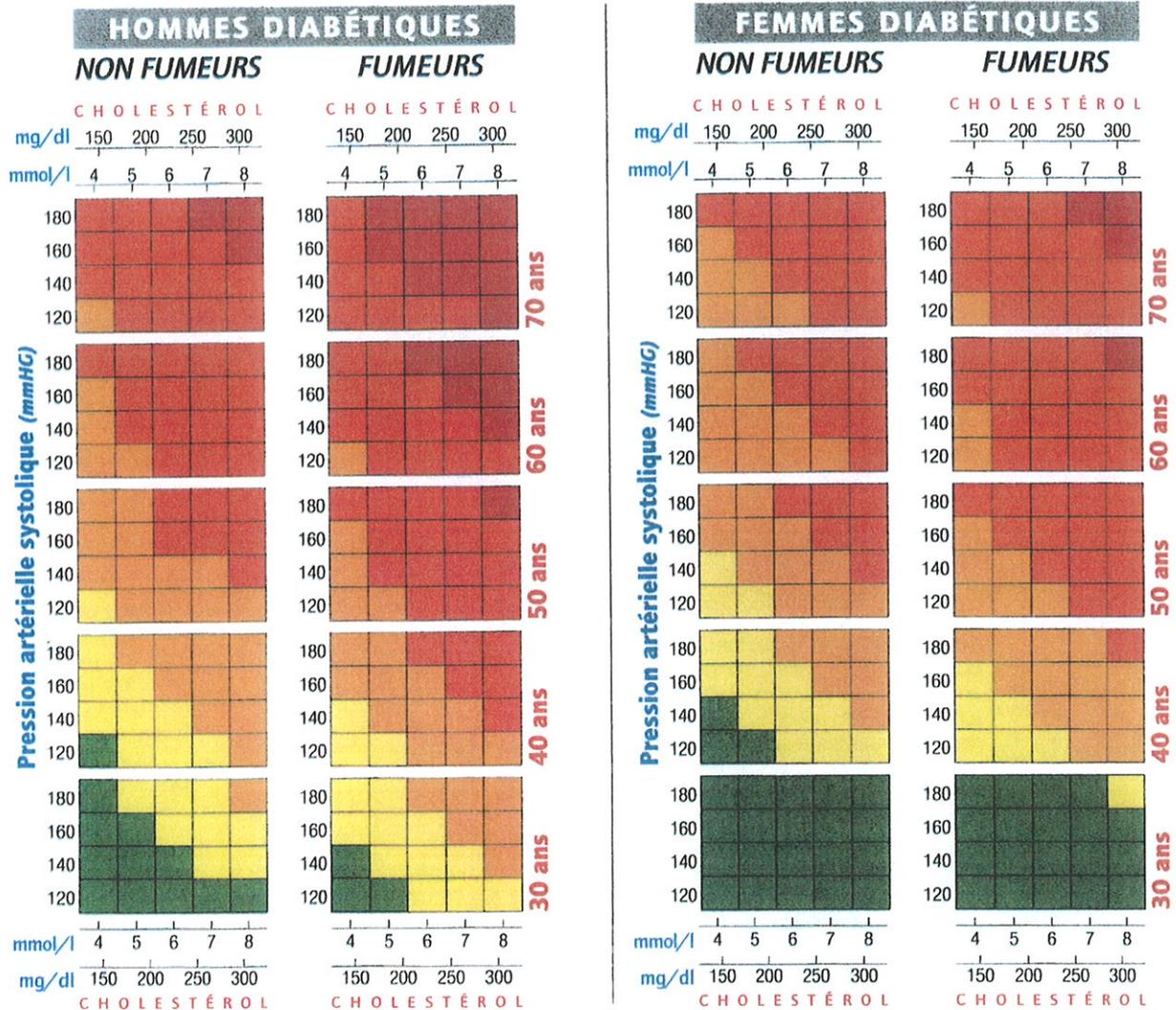
1.1.4 Risque cardio-vasculaire global

Le risque cardiovasculaire global peut se définir comme la probabilité de développer un événement vasculaire, dans un temps donné, en fonction des facteurs de risque considérés simultanément.

Il est important de ne pas considérer chaque facteur de risque isolément. Les effets de ces facteurs de risque sont multiplicatifs plutôt qu'additifs. Un diagramme d'estimation du risque vasculaire global permet d'obtenir une fourchette de risque (tableau 3). On peut avoir une idée du degré d'exposition d'un patient par le nombre de facteurs de risque majeurs qu'il présente (tabac, diabète, HTA, taux élevé de LDL et taux faible de HDL cholestérol). Dans les études prospectives, on utilise des équations de risque intégrant la part respective de chaque facteur de risque (23).

Tableau 3 : Grilles d'évaluation du risque coronaire





Niveau de risque à 10 ans :

Très élevé (plus de 40 %)	■
Élevé (de 20 à 40 %)	■
Modéré (de 10 à 20 %)	■
Faible (de 5 à 10 %)	■
Bas (moins de 5 %)	■

1.2 Formation de la plaque d'athérome : athérogenèse

1.2.1 Anatomie de l'artère (105, 62)

La paroi artérielle est constituée de 3 tuniques :

- L'intima : c'est la partie interne de l'artère. Elle est constituée de l'endothélium et de l'espace sous-endothélial. La couche de cellules endothéliales empêche l'agrégation plaquettaire et la coagulation qui

survient lorsque le sang entre en contact avec une cellule tissulaire. Cet endothélium permet cependant le passage des leucocytes sanguins. L'espace sous-endothélial est le lieu d'amarrage des cellules endothéliales. Il est thrombogène.

- La média : elle est constituée de cellules musculaires lisses, d'élastine et de collagène. La stimulation des cellules musculaires lisses de sa partie externe par les terminaisons nerveuses permet la vasomotricité des artères.
- L'adventice : c'est la partie la plus externe de l'artère. Elle est constituée de tissu conjonctif et de fibroblastes. Elle permet la fixation de l'artère aux tissus. Les vaisseaux sanguins la parcourant apportent les nutriments à l'adventice et à la partie externe de la média.

1.2.2 Athérogenèse (23, 105, 59)

L'athérogenèse, phénomène progressif, débute dès la vie *in utero*. On distingue 6 stades d'athérosclérose (tableau 4) (62).

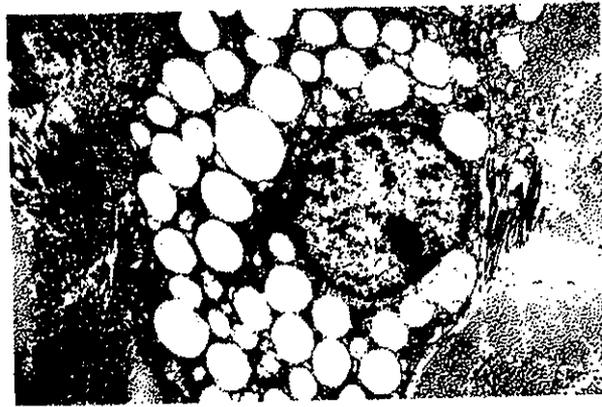
Tableau 4 : Différents stade de l'athérosclérose

Nomenclature	Mécanismes évolutifs	Âges d'apparition	Clinique
Type I Macrophages spumeux isolés	Accumulation de lipides intracellulaires	A partir des premières semaines de la vie	Asymptomatique
Type II Stries lipidiques			
Type III Stries lipidiques et dépôts lipidiques extracellulaires	puis intra et extracellulaires	Transformation progressive de stries lipidiques en plaques à partir de la puberté	Apparition possible de manifestations cliniques
Type IV Cœur lipidique	et formation d'un cœur lipidique		
Type V Plaque athéroscléreuse Va : cœur lipidique entouré de fibrose Vb : Va + calcifications Vc : plaque fibreuse sans cœur lipidique	Développement d'une fibrose entourant le centre lipidique et l'isolant de la lumière artérielle	A partir de 30-40 ans	
Type VI Plaque athéroscléreuse compliquée VIa : rupture de la chape fibreuse VIb : hémorragie intraplaque VIc : thrombose	Croissance de la plaque par thromboses et hématomes organisés et incorporés dans la plaque		

Une lésion de l'endothélium favorise le passage des LDL (Low Density Lipoprotein) dans l'intima. Les LDL sont oxydées dans l'espace sous-endothélial. Les molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales captent les monocytes et les lymphocytes circulants. Ces monocytes-macrophages phagocytent les

LDL oxydées par les récepteurs scavenger (récepteur éboueur) et forment alors des cellules spumeuses (cellules gorgées de particules lipidiques) (figure 8).

Figure 8 : *Cellule spumeuse vue en microscopie électronique (62)*

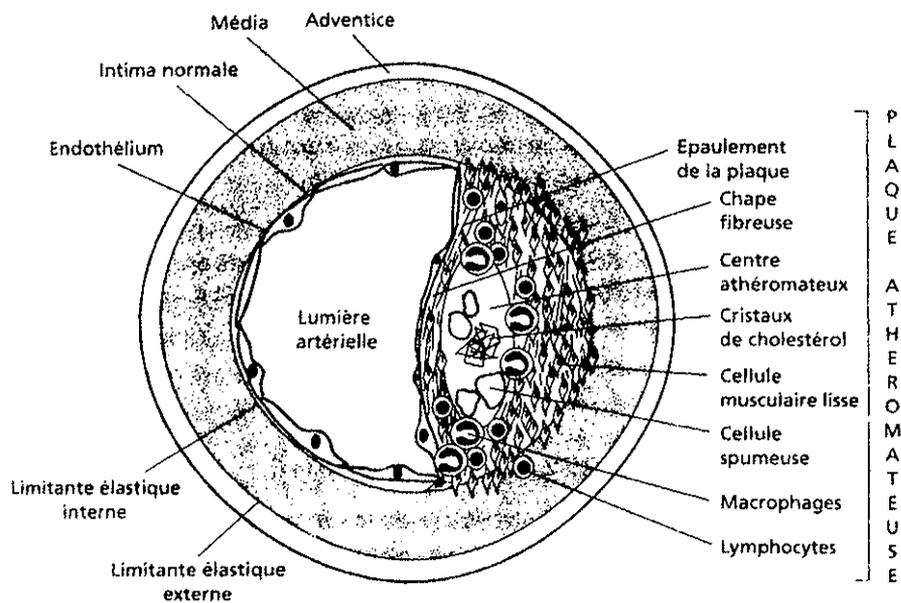


La production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages, dans l'intima, induit une réaction inflammatoire. Ces cytokines augmentent également l'activation endothéliale qui favorise l'adhésion de nouveaux monocytes : on aboutit à un phénomène d'auto-amplification. Simultanément, les cellules musculaires lisses de la média prolifèrent et migrent vers l'intima sous l'influence de facteurs de croissance et de cytokines. Ces cellules musculaires deviennent sécrétoires et synthétisent de la matrice extracellulaire (collagène, élastine, protéoglycanes).

Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) et les IDL (Intermediate Density Lipoprotein) peuvent aussi gagner l'espace sous-endothélial. Les lipoprotéines, en fusionnant, forment des vésicules lipidiques qui sont hydrolysées par les macrophages. Après la mort cellulaire de ces macrophages, il y a libération de cholestérol libre.

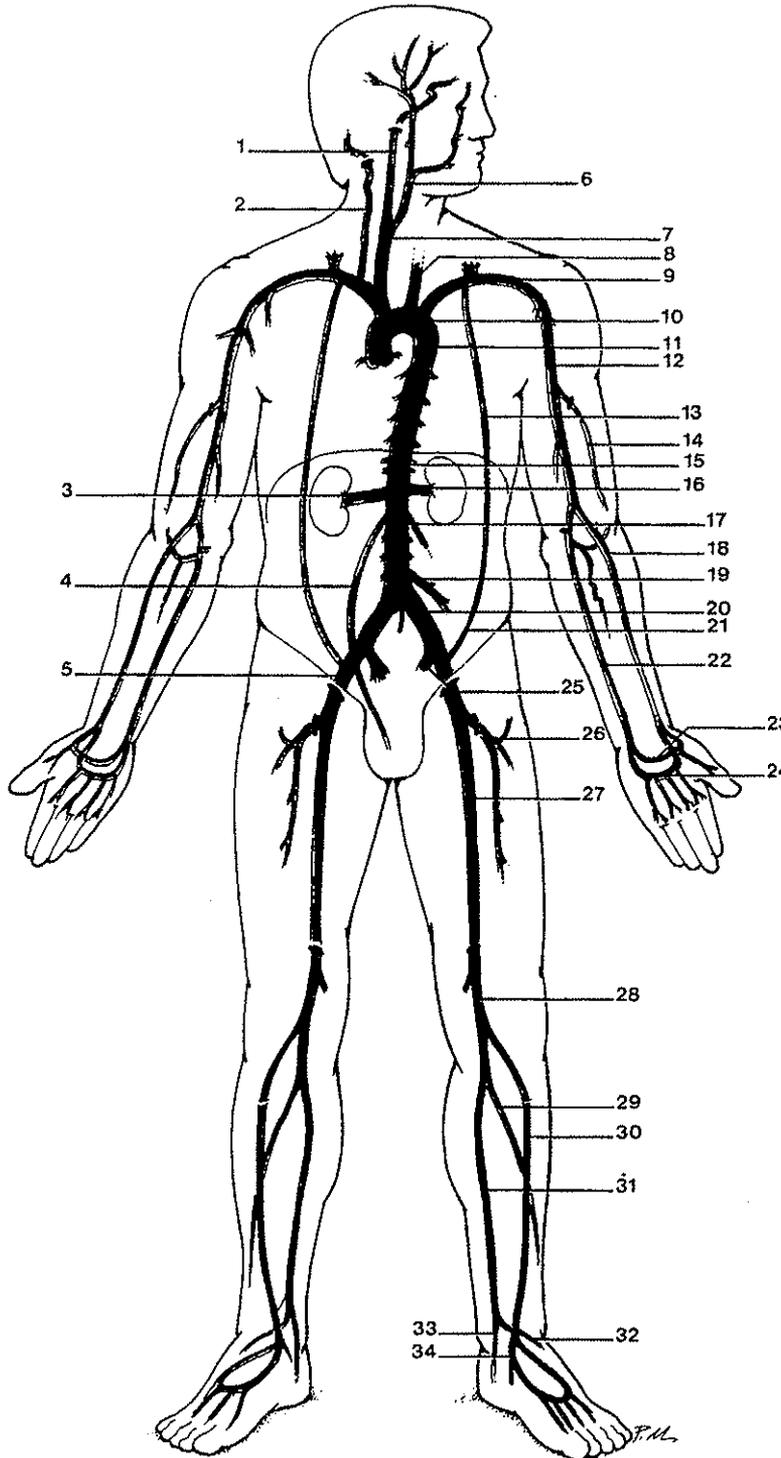
Les lipides extracellulaires se regroupent et forment le cœur lipidique ou centre athéromateux (60 % de cholestérol libre). Les cellules musculaires lisses et les cellules inflammatoires s'organisent autour et forment une chape fibreuse (figure 9). Par la suite, les macrophages et les cellules musculaires lisses sécrètent des protéines à activité ossifiante qui vont entraîner la calcification des plaques (62).

Figure 9 : Organisation d'une plaque d'athérosclérose non compliquée (36)



Ces plaques d'athérome se forment préférentiellement au niveau des courbures ou des bifurcations des artères : bifurcation de la carotide primitive, premiers centimètres de la carotide interne, segments proximaux des coronaires, bifurcation des fémorales, crosse de la tibiale antérieure, tronc cœliaque, artères mésentériques et artères rénales (figure 10).

Figure 10 : Les principales artères



Grande circulation artérielle

- 1 - a. carotide int. droite
- 2 - a. vertébrale droite
- 3 - a. rénale
- 4 - a. testiculaire (ovarienne)
- 5 - a. iliaque externe droite
- 6 - a. carotide externe droite
- 7 - a. carotide commune droite
- 8 - a. carotide commune gauche
- 9 - a. sub-clavière
- 10 - arc aortique
- 11 - aorte thoracique
- 12 - a. brachiale
- 13 - a. thoracique interne
- 14 - a. brachiale profonde
- 15 - tronc cœliaque
- 16 - a. mésentérique sup.
- 17 - aorte abdominale
- 18 - a. radiale
- 19 - a. mésentérique inf.
- 20 - a. iliaque commune
- 21 - a. épigastrique inf.
- 22 - a. ulnaire
- 23 - arcade palmaire profonde
- 24 - arcade palmaire superficielle
- 25 - a. iliaque interne
- 26 - a. fémorale profonde
- 27 - a. fémorale
- 28 - a. poplitée
- 29 - a. fibulaire
- 30 - a. tibiale ant.
- 31 - a. tibiale post.
- 32 - a. plantaire latérale
- 33 - a. plantaire médiale
- 34 - a. dorsale du pied

1.3 Evolution de la plaque : athérombose

Les plaques d'athérome croissent progressivement, sur de nombreuses années, avant l'expression de signes cliniques. Les manifestations ischémiques sont ressenties lorsque la sténose réduit le diamètre intra-luminal de plus de 50 %.

Certaines plaques peuvent croître brutalement en incorporant du matériel thrombotique formé lors d'une rupture de plaque.

1.3.1 Rupture de la plaque d'athérome

L'athérombose est la conséquence d'une érosion superficielle de l'endothélium (40 % des cas) ou d'une rupture profonde de la plaque (60 % des cas) : du matériel lipidique thrombogène entre alors en contact avec le sang circulant. (59)

Une plaque sujette à la rupture sera dite instable. Plusieurs facteurs interviennent sur la stabilité de la plaque. Une quantité importante de lipides diminue la résistance de la plaque. Les macrophages dégradent la matrice extracellulaire, ce qui rend la chape fibreuse plus fragile. Au contraire, une quantité importante de cellules musculaires, par la synthèse de la matrice extracellulaire, stabilise la plaque. La circulation sanguine sous pression favorise la rupture par les contraintes mécaniques qu'elle exerce sur la plaque (161). Des facteurs extrinsèques, comme une poussée hypertensive ou un effort important, peuvent concourir à la rupture d'une plaque (105).

L'inflammation et l'apoptose jouent un rôle important dans la rupture et l'érosion de la plaque. Les macrophages synthétisent des cytokines pro-inflammatoires qui stimulent l'activité de métalloprotéinases dégradant la matrice extracellulaire : on aboutit à la fragilisation de la plaque. L'apoptose touche tous les types de cellules présents dans la plaque et surtout les macrophages. L'apoptose augmente l'activité du facteur tissulaire favorisant ainsi la coagulation. Les microparticules apoptotiques contenues dans le cœur lipidique sont riches en facteur tissulaire activé, d'où la forte activité procoagulante de cette partie de la plaque. L'apoptose serait donc un catalyseur de l'athérombose (161).

1.3.2 Hémostase primaire : l'agrégation plaquettaire

Lorsque le contenu de la plaque entre en contact avec le sang, les plaquettes se lient au collagène du sous-endothélium par leurs récepteurs GPIa. Le facteur Willebrand se lie au récepteur plaquettaire GPIb et à l'espace sous-endothélial. Cette adhésion plaquettaire induit l'activation des récepteurs GPIIb/IIIa qui, en se liant au fibrinogène, favorise l'agrégation plaquettaire (formation de ponts de fibrinogène entre les plaquettes). Cette activation plaquettaire est également stimulée par la libération de différentes substances contenues dans les granules plaquettaires (ADP, sérotonine, calcium, thromboxane A₂ ...) (36). Il y a formation du thrombus plaquettaire ou thrombus blanc (figure 11) (23).

Figure 11 : L'agrégation plaquettaire (4)

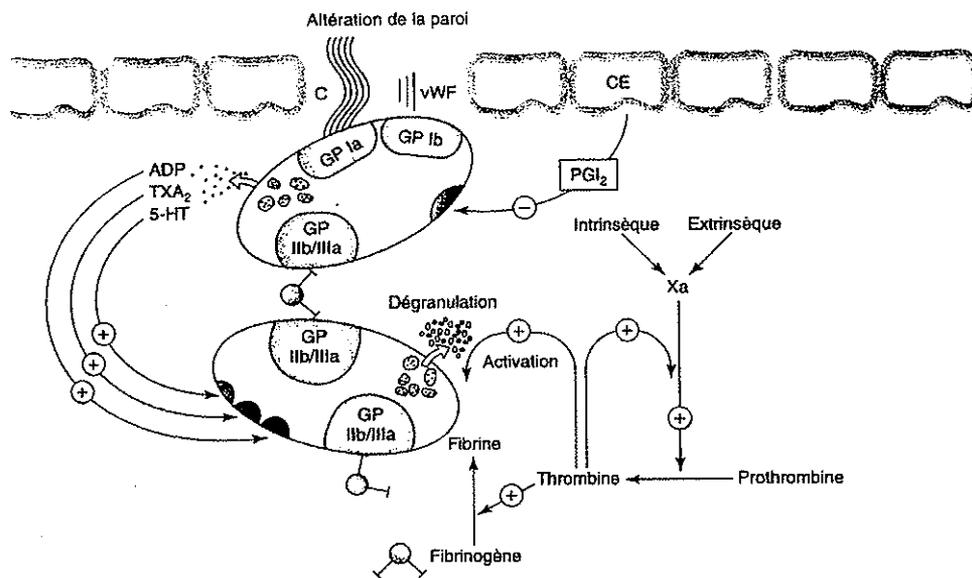


Figure 34-1. Formation du thrombus au site de la paroi vasculaire endommagée (CE, cellule endothéliale) et rôle des plaquettes et des facteurs de la coagulation. Les récepteurs membranaires de la plaquette portent le récepteur glycoprotéique (GP) Ia auquel se lie le collagène (C), le récepteur GPIb auquel se lie le facteur de von Willebrand (vWF) et le récepteur GPIIb/IIIa auquel se lie le fibrinogène et d'autres macromolécules. Une prostaglandine antiplaquettaire (PGI₂) est libérée par l'endothélium. Les substances agrégantes libérées par la plaquette au cours de sa dégranulation incluent l'ADP, le TXA₂ et la 5-HT. La production du facteur Xa est détaillée dans la figure 34-2. (Redessiné et reproduit, avec autorisation, de Simoons ML, Decker JW : New directions in anticoagulant and antiplatelet treatment [Editorial] *Br Heart J*, 1995 ; 74 : 337).

La stimulation de certains récepteurs des plaquettes augmente l'agrégation plaquettaire : le récepteur de la thrombine, le récepteur adrénergique α_2 , le récepteur de l'ADP, le récepteur sérotoninergique 5HT₂, le récepteur du PAF et le récepteur des thromboxanes. Par contre, la stimulation d'autres récepteurs réduit l'agrégation plaquettaire : le récepteur de la prostaglandine PGI₂ et le récepteur A₂ de l'adénosine (23).

Les plaquettes sont beaucoup plus consommées dans la thrombose artérielle que dans la thrombose veineuse. Leur concours est primordial dans la survenue d'IDM et d'AVC (23).

1.3.3 La coagulation

La coagulation comporte une cascade de réactions enzymatiques qui aboutit à la formation du thrombus rouge. Les facteurs de la coagulation sont présents dans le sang sous forme de précurseurs inactifs désignés chacun par un chiffre romain. Leurs formes activées sont désignées par la lettre a (tableau 5).

Tableau 5 : *Les facteurs de la coagulation (5)*

Facteurs	Synonymes
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
IIa	Thrombine
III	Facteur tissulaire
IV	Calcium
V	Proaccélélerine
VI	Accélélerine
VII	Proconvertine
VIII	Facteur antihémophilique A
IX	Facteur de Christmas ou Facteur antihémophilique B
X	Facteur Stuart
XI	Antécédent plasmatique de la thromboplastine (PTA)
XII	Facteur Hageman
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine (FSF)

Il existe deux voies : la voie intrinsèque (ou endogène) met en jeu les facteurs circulants alors que la voie extrinsèque (ou exogène) est déclenchée par la libération de facteur tissulaire après une lésion vasculaire.

existe des activateurs de la fibrinolyse par action sur la formation de plasmine à partir du plasminogène : le facteur XIIa, l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et l'urokinase. Il existe aussi des inhibiteurs de la fibrinolyse : l'anti-XIIa ou C1 inhibiteur et l'inhibiteur du t-PA et de l'urokinase (PAI-1) qui inhibent la formation de la plasmine et l' α 2 antiplasmine qui neutralise la plasmine circulante (4).

Souvent, la thrombose régresse spontanément sans symptôme ischémique. Sinon, le thrombus réduit de façon importante la lumière artérielle, ce qui se manifeste par un angor instable au niveau des coronaires. Parfois, le thrombus obstrue totalement l'artère et conduit à une ischémie aiguë, type infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral ischémique lorsque la circulation collatérale est insuffisante (23). Il est possible que des fragments du thrombus se détachent et migrent dans des artères de plus petits calibres, aboutissant à leur obstruction : c'est l'embolie.

L'évolution de la thrombose peut se faire vers une régression de la lésion par la thrombolyse physiologique ou vers l'incorporation du thrombus par la plaque conduisant à sa croissance brutale.

1.3.4 Le vasospasme (95)

Les réactions de l'endothélium et des plaquettes au phénomène de thrombose qui s'installe induisent la libération de substances qui vont agir sur le tonus vasculaire. La sérotonine et le thromboxane A₂, libérés par les plaquettes, sont des substances vasoconstrictrices alors que la prostacycline et le monoxyde d'azote (il est aussi appelé EDRF : Endothelium Derivated Relaxing Factor), libérés par l'endothélium, sont vasodilatateurs. La prédominance des substances vasoconstrictrices provoque un spasme artériel qui amplifie la sténose induite par la plaque d'athérome. Ceci produit une augmentation des forces de cisaillement. Ce spasme artériel et les modifications rhéologiques du flux sanguin favorisent alors la rupture de la plaque.

1.4 Différences en fonction des territoires

Au niveau des coronaires, les manifestations ischémiques surviennent lorsque les besoins en oxygène dépassent les apports. Une sténose partielle de l'artère est responsable d'angor stable. La formation d'un thrombus obstruant partiellement

l'artère est responsable d'angor instable. L'apparition d'une embolie est possible en cas d'angor instable. Si l'occlusion est totale, un infarctus du myocarde survient.

Au niveau des artères cérébrales, l'occlusion totale *in situ* semble beaucoup moins fréquente que l'embolie dans la genèse des accidents cérébraux ischémiques transitoires ou constitués.

2 Influence de la CO EP et du tabac sur les facteurs de risque cardiovasculaires

2.1 Les lipides

2.1.1 Effet des pilules

L'EE augmente l'activité des récepteurs des LDL, ce qui stimule l'élimination des LDL, aboutissant à la réduction du nombre de LDL dans le sang. Le même phénomène existe avec les IDL (99). L'augmentation de l'apoprotéine B (156) conduit à la fabrication de LDL différentes : elles sont plus petites et plus denses, ce qui leur confère des propriétés athérogènes plus marquées (91).

L'EE augmente la quantité d'apoprotéine A1 des HDL en stimulant sa synthèse et/ou en inhibant son catabolisme (99) et bloque la lipase hépatique (91), ce qui aboutit à l'augmentation du nombre des HDL et du taux de HDL-C.

On observe également une augmentation du cholestérol total et des triglycérides (73, 156) liés aussi au blocage de la lipase hépatique (129).

L'effet des pilules est différent en fonction de l'association étudiée puisque la nature du progestatif et la dose d'EE interviennent. Les progestatifs ont plutôt l'effet inverse de l'EE. Mais leur action est fonction de leur structure et de leur dose. Ils entraînent plutôt une augmentation des LDL et une diminution des HDL (26).

Une étude (72) montre que l'action des progestatifs est fonction de leur structure et de leur dosage. La dose d'EE diffère peu dans les différentes pilules étudiées puisqu'elle varie de 20 à 30 µg. Le taux de triglycérides augmente graduellement avec le lévonorgestrel, la noréthistérone, le désogestrel puis le gestodène alors qu'il n'augmente avec le norgestimate (72, 100, 169, 172).

Les pilules contenant du gestodène et du désogestrel induisent une augmentation du HDL-C (72). Cette augmentation est plus importante avec le désogestrel qu'avec le gestodène (172). Le lévonorgestrel à faible dose ne semble pas modifier les taux de HDL-C (7). Le gestodène et le désogestrel semblent avoir des propriétés anti-estrogènes beaucoup plus discrètes que le lévonorgestrel.

On observe une augmentation faible des triglycérides et du LDL-C ainsi qu'une diminution du HDL-C avec des pilules de 1^{ère} et 2^{ème} génération. Ceci serait dû à une atténuation, par le progestatif, des modifications métaboliques hépatiques induites par l'EE (91, 100).

Une étude (116) a montré qu'une association EE + noréthistérone à dose élevée induit une augmentation du LDL et une baisse du HDL. Ces modifications sont minimisées par une dose plus faible de progestatif. En effet, l'utilisation de noréthistérone à la dose de 0,5 mg provoque une augmentation du HDL car l'effet de l'EE est prédominant (82).

Une association EE + lévonorgestrel induit une augmentation du LDL et des triglycérides et une baisse du HDL (82). Cependant, ces changements sont atténués lors d'utilisation de pilules triphasiques. Une élévation significative du HDL-C avec une pilule triphasique a également été constatée avec une élévation du rapport HDL-C/C-total (130). On peut en déduire un effet bénéfique des pilules triphasiques puisque avec une monophasique contenant les mêmes constituants, il n'y a pas d'augmentation du HDL-C. Cependant, une pilule triphasique (EE + lévonorgestrel) a mis en évidence une augmentation significative du taux de la lipoprotéine (a) par rapport aux non utilisatrices de CO (153), ce qui constitue un facteur de risque cardiovasculaire.

Une augmentation plus importante des triglycérides et une augmentation du HDL-C sont observées avec les pilules de 3^{ème} génération (91, 72), ainsi qu'une légère diminution du LDL-C (117) : ces progestatifs atténueraient légèrement les effets hépatiques de l'EE. L'association EE 20 µg + désogestrel a moins d'effet sur les lipoprotéines que la même association avec 30 µg d'EE (83). Une étude (48) a montré une augmentation de 12 % du cholestérol total, sans effet sur les LDL, de 79 % sur la concentration en triglycérides et de 14 % du HDL-C sous contraception monophasique contenant 30 µg d'EE et 150 µg de désogestrel. Les pilules à base de gestodène

auraient les mêmes effets que celles au désogestrel tout en ayant un impact plus faible sur les HDL (49). Les pilules contenant du norgestimate aurait des effets très proches de ceux du gestodène (171).

L'effet d'une pilule est plutôt fonction de son climat qui fait intervenir aussi bien les doses des deux constituants que la nature du progestatif. Les modifications lipidiques induites par les pilules sont en général exprimées dans les 3 mois suivants le début de l'utilisation et n'évoluent pas lors d'une exposition prolongée. Ces modifications sont réversibles à l'arrêt de la prise (71). Cependant, les valeurs individuelles restent le plus souvent dans des limites proches de la normale. Dans quelques cas, la CO EP peut révéler une hyperlipoprotéinémie latente, d'où l'importance du bilan en début de contraception.

2.1.2 Effet du tabac

Chez les fumeurs, on observe une baisse du HDL-C et de l'apoprotéine A1, une augmentation des triglycérides et des VLDL (103, 66). La libération de catécholamines stimule la lipolyse et la libération d'acides gras libres provoquant une augmentation des VLDL synthétisées par le foie (32).

2.1.3 Effet de l'association pilule-tabac

Il apparaît dans une étude (107) qu'il existe un effet cumulatif du tabac et de la CO sur les lipides impliqués dans l'athérosclérose : les triglycérides et le cholestérol total sont fortement élevés et le HDL-C est très diminué par rapport aux témoins mais aussi par rapport aux utilisatrices de pilule ou de tabac (tableau 6).

Tableau 6 : *Taux de triglycérides, de cholestérol et de HDL-C et rapport cholestérol total/HDL-C chez les différentes catégories de femmes.*

	Témoins	Contraception	Tabac	Contraception + tabac
n	29	27	22	26
Triglycérides	66 ± 5,9	82,7 ± 7,8	93,4 ± 8,8	118,4 ± 10,2
Cholestérol	188,2 ± 9,2	197,4 ± 10,4	202,3 ± 14,4	223,3 ± 18,2
HDL cholestérol	56,8 ± 4,2	51,3 ± 3,9	44,2 ± 3,8	42,4 ± 3,8
Cholestérol HDL	3,31	3,85	4,58	5,26

2.2 La pression artérielle

2.2.1 Effet de la CO EP

L'EE entraîne une augmentation dose-dépendante de la synthèse hépatique d'angiotensinogène (91, 52) 200 à 600 fois supérieure à celle induite par le 17 β -estradiol (144), d'où une augmentation d'angiotensine II qui agit sur divers récepteurs. La stimulation des récepteurs AT1 entraîne une vasoconstriction responsable d'une augmentation de la pression artérielle. De plus, l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone qui entraîne une rétention hydrosodée, elle-même responsable d'une augmentation de la pression artérielle (4). Cet effet hypertenseur est lié à la dose en EE puisque le passage des pilules de 100 μ g à 50 μ g d'EE est corrélé à un moindre effet hypertenseur. Cependant, les pilules à 30 μ g d'EE n'entraînent pas une baisse de pression artérielle par rapport à celles à 50 μ g (118, 160).

Le progestatif participe aussi à l'élévation de la pression artérielle car il n'a pas d'effet anti-aldostérone comme la progestérone naturelle et il atténue l'effet vasodilatateur de l'EE (52). De plus, il peut avoir un effet minéralocorticoïde qui favorise la rétention hydrosodée (56). Le rôle des progestatifs n'est pas à exclure car une étude (142) a mis en évidence la relation entre la dose d'acétate de noréthistérone ou de lévonorgestrel et la pression artérielle.

L'élévation de pression artérielle induite par la CO EP est minime mais non négligeable : 4 à 5 mmHg pour la pression systolique et 1 mmHg pour la pression diastolique (26, 118). L'utilisation de CO EP induirait une hypertension artérielle chez 5 % des femmes (26, 52) et pourrait aggraver une HTA préexistante (84). Cette HTA, réversible à l'arrêt de la prise de contraceptifs, serait favorisée par des antécédents familiaux (26) ou une HTA gravidique (56).

2.2.2 Effet du tabac

L'inhalation de fumée, par l'action de la nicotine, entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique, respectivement de 11 et 9 mmHg, durant 20 à 40 minutes, aussi bien chez les sujets normotendus que chez les hypertendus (163, 124). Cependant, les fumeurs ont une pression artérielle statistiquement plus basse que

les non-fumeurs, mais l'origine est inconnue (163). De plus, le tabac peut induire de façon indirecte une augmentation de la pression artérielle par sténose athéroscléreuse de l'artère rénale et par diminution de l'efficacité d'un traitement anti-hypertenseur par bêtabloquants (163).

2.2.3 Effet de l'association pilule-tabac

Le nombre de nouveaux cas d'hypertension maligne a été étudié chez les femmes de 15 à 44 ans hospitalisées dans les 15 hôpitaux affiliés pour cette étude (131). Il y a eu 15 nouveaux cas durant la période, soit une incidence de 0,5 cas pour 100 000 femmes par an. Parmi ces 15 cas, 11 femmes étaient sous CO EP et/ou fumaient et 4 avaient une pathologie rénale sous-jacente. La moitié de ces femmes avaient une tension normale dans les 24 mois avant l'hospitalisation. Ces résultats démontrent bien une relation entre l'utilisation de CO EP et le tabagisme et l'augmentation du risque d'hypertension maligne chez la jeune femme.

2.3 La glycémie

2.3.1 Effet de la CO EP

La CO EP induit une insulino-résistance. Cette dernière peut favoriser une prise de poids, une HTA et une hypertriglycéridémie, qui sont des facteurs de risque cardiovasculaires, et une réduction de l'activité fibrinolytique (84). La résistance à l'insuline se manifeste par une augmentation de l'insulinémie et de la glycémie lors de l'hyperglycémie provoquée par voie orale (7). Ces modifications ont pour origine la présence de l'EE, mais l'impact de ce dernier peut être modulé par le type et la dose de progestatif associé (26, 100). L'altération de la tolérance au glucose est plus importante avec les pilules contenant des fortes doses d'EE et de progestatifs qu'avec les pilules plus faiblement dosées (168). Les progestatifs ayant une activité androgénique, c'est-à-dire ceux de 1^{ère} et 2^{ème} générations, ont tendance à augmenter de façon assez importante l'insulinémie et la glycémie (174, 100). Les progestatifs de 3^{ème} génération augmentent l'insulinémie, sans action sur la glycémie à jeun (30, 100). Les pilules triphasiques faiblement dosées semblent avoir un effet minime sur le métabolisme du glucose.

De plus, une étude (98) conduite chez des femmes ayant eu un diabète gestationnel a montré que la prise de pilule progestative était associée à une augmentation du risque de développer un diabète de type 2. Ceci révèle bien qu'il existe un impact des progestatifs sur le métabolisme des hydrates de carbone. Cependant, la survenue d'un diabète dans cette population à risque n'est pas uniquement imputable à la prise de pilule.

Aucune pilule n'induit une modification de l'hémoglobine glyquée (100, 84), ce qui confirme que la CO EP n'entraîne pas la survenue d'un diabète (100, 172). Cependant, la pilule peut révéler un diabète préexistant.

2.3.2 Effet du tabac

Le tabac est responsable d'une résistance à l'insuline et d'une hyperinsulinémie induisant une augmentation du risque cardiovasculaire (66). Le tabagisme, par l'augmentation des concentrations de catécholamines, pourrait contrecarrer les effets de l'insuline sur le métabolisme glucidique, ce qui expliquerait cette résistance à l'insuline (124).

2.4 Les facteurs de la coagulation

2.4.1 Effet de la CO EP

Les estrogènes augmentent les facteurs I, II, VII, VIII, IX, X, le fibrinogène et le plasminogène et diminuent les taux d'antithrombine III et de protéine S (73). L'augmentation des facteurs de la coagulation est de 30 % pour les pilules fortement dosées alors qu'elle n'est que de 10 % pour les pilules faiblement dosées mais les variations interindividuelles sont importantes. La diminution des taux d'AT-III et de protéine S est de 5 à 20 % (84). De plus, l'élévation des triglycérides diminue l'activité fibrinolytique et active le facteur VII (52).

Les progestatifs ne semblent pas avoir d'effet direct sur les facteurs de la coagulation mais ils modifieraient l'impact de l'EE (73, 172).

Les pilules contenant du lévonorgestrel ainsi que celles contenant du désogestrel ou du gestodène augmentent le facteur V et favorisent la voie intrinsèque de la coagulation (100). Les pilules au gestodène, en plus, diminuent les taux de

protéine C (172). En fait, toutes les pilules augmentent certains facteurs de la coagulation et diminuent principalement l'AT-III : cela aboutit à un effet thrombogène plus important. La baisse d'AT-III peut s'observer dès le 1^{er} mois et persiste pendant la durée d'utilisation de CO. Cependant, cette baisse n'atteint jamais les valeurs observées lors de déficits congénitaux (26).

Les valeurs de fibrinogène et de fibrinopeptide A ont été mesurées chez des femmes ayant pris des pilules différentes pendant 6 mois (75). Les concentrations de fibrinogène sont significativement augmentées avec les formulations contenant 30 µg d'EE, ce qui n'est pas le cas avec les formulations contenant 20 µg d'EE. De même, les deux formulations contenant 30 µg d'EE ont induit une augmentation significative du fibrinopeptide A alors qu'il n'y avait pas de modification avec les pilules à 20 µg d'EE.

L'effet prothrombotique est en partie contrebalancé par un effet fibrinolytique des pilules en augmentant les taux de protéine C d'environ 30 %, l'effet étant plus important avec les pilules fortement dosées et sans différence entre celles à 20 et 30 µg d'EE. Mais, la CO EP induit une résistance à la protéine C activée (84). L' α 1-antitrypsine et le plasminogène sont également augmentés (84, 141). Les valeurs moyennes du PAI-1 et du t-PA sont significativement plus faibles chez les utilisatrices de CO (84, 147) : une diminution de 40 % est notée pour le PAI-1 (84).

Une étude (147) a montré, après ajustement de l'âge et de l'indice de masse corporelle, que les valeurs moyennes de l'activité des facteurs XIIa et VII, du fibrinogène, des D-dimères et de la capacité fibrinolytique globale étaient significativement augmentées chez les utilisatrices de CO par rapport aux non utilisatrices.

2.4.2 Effet du tabac

Les perturbations induites sur les facteurs de la coagulation vont dans le sens d'un effet prothrombotique. On observe une diminution de la production de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) et une augmentation de son inhibiteur (PAI-1). La génération de thrombine est un effet direct du tabac, visible par une augmentation du complexe thrombine-antithrombine III et du fibrinopeptide A (124).

L'augmentation du fibrinogène, directement corrélée à l'intensité du tabagisme, serait due à la présence de substances irritantes dans le tabac (103, 147).

2.4.3 Effet de l'association pilule-tabac

Le mécanisme cellulaire favorisant l'état d'hypercoagulabilité observé chez les fumeuses sous CO EP est encore mal connu. Cependant, plusieurs facteurs semblent intervenir.

Le taux de fibrinogène est augmenté lors de l'association pilule-tabac sans compensation sur le système fibrinolytique (70). Une étude (147) montre que les différences entre les taux moyens de fibrinogène et de D-dimères chez les utilisatrices de pilule et les non utilisatrices n'existent que pour celles qui fument. Le taux élevé de fibrinogène sanguin et les dépôts intravasculaires de fibrine semblent jouer un rôle dans la survenue de maladies artérielles thrombotiques chez les fumeuses sous CO EP (147).

L'inhibition de la prostacycline (PGI₂) pourrait être un mécanisme important de l'augmentation du risque de thrombose chez les fumeuses utilisatrices de pilule. Cette prostaglandine cause normalement une vasodilatation et inhibe l'agrégation plaquettaire par son action sur les cellules endothéliales et sur les plaquettes. L'excrétion urinaire de prostacycline est significativement diminuée chez les utilisatrices de CO EP qui ont fumé plus de 5 ans par rapport à celles qui n'ont pas fumé ou qui ont fumé moins de 5 ans (125). Les concentrations urinaires du métabolite de la prostacycline, le 6-keto-PGF_{1α}, ont été mesurées chez des fumeuses, avec ou sans CO EP, après une abstention de tabac et après avoir fumé 4 cigarettes. Les concentrations de 6-keto-PGF_{1α} ne sont diminuées que chez les femmes sous CO EP pendant qu'elles fument ou chez celles qui fument depuis plus de 5 ans. La diminution de libération de prostacycline, visible par cette diminution de 6-keto-PGF_{1α} urinaire, est associée à une augmentation de l'agrégation plaquettaire (125).

Une étude (92) a mis en évidence une augmentation de l'expression du facteur tissulaire monocyttaire. Les monocytes circulants sont de puissants activateurs de la coagulation grâce à leur capacité de synthèse du facteur tissulaire. Dans cette étude, l'expression du facteur tissulaire est augmentée chez les femmes sous CO EP par

rapport à celles qui n'en ont pas, mais aussi chez les femmes qui fument par rapport aux non fumeuses. L'expression du facteur tissulaire la plus importante se produit chez les femmes qui utilisent à la fois une CO EP et qui fument. Cette augmentation d'expression est consécutive à l'augmentation de la transcription du gène du facteur tissulaire. En effet, la présence d'estradiol sur une culture cellulaire de monocytes facilite la dégradation d'un inhibiteur de la transcription du gène du facteur tissulaire. Ceci suggère un effet direct des hormones sur l'augmentation d'expression du facteur tissulaire. Cette expression accentuée du facteur tissulaire peut favoriser la coagulation intravasculaire chez les fumeuses sous CO EP et atteste d'un effet synergique entre tabac et CO EP sur le risque vasculaire.

Les taux de fibrinogène et de fibrinopeptide A sont augmentés de façon significative chez les utilisatrices de pilule, qu'elles fument ou non (77). En revanche, les effets sur l'AT-III sont différents. Chez les utilisatrices de pilules qui ne fument pas, l'AT-III est augmentée, induisant une compensation de l'effet procoagulant alors que chez les fumeuses, il n'y a pas d'augmentation de l'AT-III. Les augmentations observées des taux de fibrinogène, de complexe thrombine-antithrombine et du fragment F1+2 de la thrombine ne diffèrent pas entre les fumeuses et les non fumeuses. Chez les fumeuses, le t-PA n'était pas augmenté et le PAI-1 n'était pas diminué. La CO EP induit des modifications de l'hémostase vers un état d'hypercoagulabilité qui est contrebalancé par une activation de la fibrinolyse. Or, si on associe le tabac, le contre-balancement par la fibrinolyse n'est plus observé et un état d'hypercoagulabilité apparaît.

Les effets négatifs sur le système de coagulation sont moindres quand la dose d'EE diminue. Par exemple, les taux de fibrinogène, des activateurs de la coagulation et du fibrinopeptide A sont significativement augmentés chez les fumeuses après 6 mois d'utilisation d'une pilule contenant 30 ou 35 µg d'EE alors qu'ils sont inchangés chez les fumeuses utilisant des pilules à 20 µg (147, 75). Seulement un paramètre, l'activité de la thrombine, est significativement augmenté chez les fumeuses qui utilisaient des formulations à 20 µg (147).

2.5 Les cellules sanguines

2.5.1 Les plaquettes

Sous contraception, les plaquettes ne sont pas modifiées quantitativement mais elles semblent avoir un pouvoir agrégant plus important (26, 100). Cette hyperagrégabilité plaquettaire serait due à une augmentation du thromboxane A2 et/ou à une réduction de la prostacycline ainsi qu'au déficit en anti-oxydants, surtout celui de la vitamine E (84).

Le tabac induit une hyperadhésivité et une hyperagrégabilité des plaquettes. Ces états plaquettaires seraient liés à des lésions endothéliales induites par la libération de médiateurs provenant des polynucléaires neutrophiles (163). Ils seraient aussi favorisés par les substances oxydantes de la fumée (124) et les prostaglandines libérées par l'action de la nicotine (103). De plus, le fibrinogène, par action sur des récepteurs spécifiques, entraîne l'activation des plaquettes (32).

2.5.2 Les autres cellules

La pilule ne semble pas avoir d'effets sur les autres éléments figurés du sang.

La diminution de l'oxygène disponible pour les cellules, liée à une exposition chronique au monoxyde de carbone, entraîne une polyglobulie (augmentation des globules rouges) (103). De plus, le tabac induit une polynucléose avec une augmentation des polynucléaires neutrophiles de 15 à 40 % (32).

3 Mécanisme d'action

3.1 La CO EP

3.1.1 Les anticorps anti-éthinyloestradiol

Les études conduites par Beaumont ont permis de mettre en évidence des anticorps anti-éthinyloestradiol chez 25 à 30 % des femmes sous contraception orale en bonne santé. On peut considérer que la présence de ces anticorps est fortement corrélée au risque vasculaire puisqu'ils sont présents dans 90 % des cas de thromboses sous CO (26).

L'apparition d'anticorps est possible avec différents types d'hormones stéroïdiennes synthétiques, que ce soit les estrogènes ou les progestatifs. Ce phénomène est également visible avec des estrogènes de synthèse non stéroïdiens comme le diéthylstilbestrol, et avec des hormones de synthèse à action anti-estrogène comme le clomifène et le tamoxifène. Les anticorps formés sont de types voisins (25).

Ce sont des IgG polyclonales ayant 2 sites de fixation portés par le fragment Fab. L'affinité de l'EE pour ces anticorps est inférieure à celle des récepteurs hormonaux. Ceci explique le fait que, malgré ces anticorps, l'efficacité contraceptive est conservée. La formation de ces anticorps est indépendante de la dose et de la durée d'utilisation puisqu'ils peuvent apparaître dès la 3^{ème} semaine d'utilisation (25).

Ces anticorps forment dans la circulation sanguine des complexes immuns avec l'hormone synthétique. En pénétrant dans la paroi artérielle, les complexes immuns induisent une lésion sous-endothéliale, tout en agissant sur les facteurs de la coagulation et sur l'activation plaquettaire (29, 25). Il y a également un effet spastique induit par la libération de thromboxane A₂ (128). Cette hypothèse est compatible avec le type de lésions observées : épaissement de l'intima sans infiltration lipidique induisant un rétrécissement plus ou moins important de la lumière vasculaire, pouvant aller jusqu'à l'obstruction totale, ou une thrombose organisée surmontant la lésion intimale (26, 25). Le type de lésion induite par ces anticorps ressemble à celui de certaines maladies auto-immunes : sclérodémie, périartérite noueuse ... (29).

Les hormones sexuelles synthétiques sont donc la cause d'une maladie vasculaire particulière, liée à un processus immunogène, distincte de l'athérosclérose.

3.1.2 Action sur l'athérosclérose

3.1.2.1 Rôle protecteur des estrogènes

L'effet vasculoprotecteur des estrogènes est bien établi. Avant la ménopause, l'incidence de l'athérosclérose est égale au tiers de celle retrouvée chez l'homme ; cette incidence devient égale dans les deux sexes à partir de 75 ans (24). Un déficit en estrogène augmente donc le risque cardiovasculaire.

Les estrogènes stimulent la prolifération de l'endothélium vasculaire quand il existe une lésion afin de le réparer. Ceci permet de diminuer la pénétration des

lipoprotéines dans l'espace sous endothélial. L'estradiol diminue la prolifération intimale des cellules musculaires lisses (24), ainsi que la production endothéliale de radicaux libres et il augmente la demi-vie du monoxyde d'azote. Ceci inhibe l'agrégation plaquettaire et favorise la relaxation des cellules musculaires lisses donc une vasodilatation (19). L'estradiol inhibe aussi la vasoconstriction induite par l'acétylcholine (91).

L'EE est expérimentalement capable d'exercer un effet anti-athérogène direct similaire à l'estradiol endogène (91). Une étude chez le lapin (3) montre que l'EE seul ou en association avec un progestatif diminue l'accumulation de cholestérol dans les vaisseaux par rapport à un placebo. Bien que les progestatifs de 2^{ème} et 3^{ème} générations seuls ne réduisent pas cette accumulation de cholestérol, ils n'atténuent pas l'effet anti-athérogène de l'EE.

3.1.2.2 Rôle des pilules EP

Les pilules ont, en fait, un faible impact quantitatif sur les lipides. Aussi, elles ne semblent pas favoriser le processus d'athérosclérose à court terme. La survenue d'accidents artériels étant souvent peu tardive par rapport à un début d'utilisation de CO EP, l'implication de l'athérosclérose peut être écartée. En revanche, il ne faut pas exclure un effet à long terme de la CO EP sur l'athérosclérose. Ceci pourrait avoir des répercussions sur les accidents artériels survenant chez des femmes d'âge plus élevé, qui n'ont pas les mêmes caractéristiques que chez les femmes plus jeunes. L'augmentation du nombre de particules HDL induite par la pilule semble ne pas avoir l'effet bénéfique attendu puisque une modification de leur composition confère aux HDL des fonctions différentes (52). Cette modification de fonction des HDL peut expliquer l'effet paradoxal d'une inhibition de l'athérosclérose induite par une CO EP de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération avec une diminution du HDL-C (143). D'autre part, la pilule induit la formation de LDL petites et denses qui ont un pouvoir athérogène important (91).

3.1.3 Action sur la thrombose

Les progestatifs contrecarrent la vasodilatation induite par l'EE et donc facilitent le spasme du vaisseau sanguin au niveau de la lésion endothéliale. Ils

modulent la libération des activateurs ou des inhibiteurs de l'hémostase et des facteurs déclenchants de la thrombose (prostacycline, monoxyde d'azote, thromboxane A2 et endothéline-1) (100).

Les pilules peuvent moduler la production du t-PA et du PAI-1 par une action sur l'endothélium (100).

Les modifications des facteurs de la coagulation peuvent favoriser la formation d'un thrombus sur un endothélium lésé.

3.1.4 Conclusion

Les accidents vasculaires observés sous CO EP ne sont pas liés à une accélération de l'athérosclérose mais plutôt à une thrombose. Aucun des éléments ne va dans le sens de l'implication d'un phénomène athéroscléreux. Les vérifications faites lors d'autopsies montrent que la thrombose est importante. En revanche, la thrombose se faisant sur une plaque d'athérome est de faible taille, voir absente. Le risque qu'une thrombose survienne est d'autant plus important que les perturbations de l'équilibre coagulation-fibrinolyse sont importantes (52). Mais ce risque sera majoré par des anomalies des facteurs de la coagulation préexistantes, des lésions vasculaires et des anomalies métaboliques.

Un meilleur dépistage des femmes à risques, comme les hypertendues, a permis de réduire les prescriptions de CO EP chez celles-ci et donc les complications vasculaires. L'utilisation passée de CO, même en usage prolongé, ne semble pas augmenter le risque de maladies cardiovasculaires (157). Ce risque est donc contemporain de l'utilisation de CO et il est plus important la première année d'utilisation (140).

3.2 Le tabac

Le tabac agit sur plusieurs facteurs pour favoriser les accidents cardiovasculaires. Il induit un état d'hypercoagulabilité, une augmentation du travail cardiaque, une diminution du transport d'oxygène par le sang, une vasoconstriction coronaire et une libération de catécholamines (32).

Plusieurs mécanismes interviennent dans l'augmentation de la survenue d'accidents cardiovasculaires liés au tabac.

3.2.1 Action du monoxyde de carbone

La formation de carboxyhémoglobine est un facteur d'hypoxie pouvant favoriser les lésions endothéliales et donc l'athérosclérose (101). En effet, le monoxyde de carbone se fixe sur l'hémoglobine de manière irréversible, ce qui conduit à des taux de carboxyhémoglobine pouvant atteindre 15 à 20 %. Cela se traduit par une baisse de la capacité de transport de l'oxygène du sang vers les tissus induisant une hypoxie, surtout en cas d'effort (102). Cette hypoxie augmente la perméabilité des parois vasculaires aux lipides avec apparition de lésions endothéliales (163).

3.2.2 Action des substances oxydantes

Les substances oxydantes contenues dans la fumée de tabac comme les radicaux libres, le monoxyde d'azote, le dioxyde d'azote, les phénols, les nitrosamines, ... induisent un stress oxydatif responsable d'un dysfonctionnement vasculaire, d'une activation plaquettaire, d'une activation des macrophages et de lésions endothéliales (124).

3.2.3 Action des hydrocarbures aromatiques polycycliques

Ces agents mutagènes peuvent activer des oncogènes impliqués dans la prolifération des cellules musculaires lisses (101, 102, 103). Il y aurait donc majoration de cette prolifération cellulaire participant à l'athérosclérose. De plus, le benzopyrène accélère le développement d'athérosclérose expérimentale (102, 103).

3.2.4 Action de la nicotine

La nicotine est le composant de la fumée de tabac le plus en cause dans les complications cardiovasculaires.

Elle agit d'abord sur le système nerveux autonome sympathique en stimulant la sécrétion de catécholamines. Ces dernières entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction coronaire ainsi qu'une augmentation de la

contractilité cardiaque, d'où une élévation de la pression artérielle et du travail cardiaque. Il y a donc augmentation des besoins en oxygène qui s'associe à une perte d'apport liée à la présence de carboxyhémoglobine et à une athérosclérose. Tous ces facteurs engendrent une hypoxie voire une ischémie (102, 103).

De plus, la nicotine agirait sur les prostaglandines, mais ces données sont controversées. La synthèse de prostacycline, substance vasodilatatrice et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire, est inhibée. La nicotine augmente par ailleurs la synthèse de thromboxane A2, une substance vasoconstrictrice et activant l'agrégation plaquettaire (103). Cela favorise alors une vasoconstriction et une augmentation de l'agrégabilité plaquettaire. Cette action sur les prostaglandines et la vasoconstriction sympathique explique la survenue d'un spasme artériel (103).

La nicotine favorise la survenue de fibrillation ventriculaire en abaissant son seuil et augmente l'automatisme du nœud sinusal d'où un risque de mort subite aggravé par l'ischémie (103).

L'augmentation de la pression artérielle modifie le flux sanguin et favoriserait les lésions endothéliales par action mécanique (32). Ces lésions favorisent l'activation plaquettaire (124).

La nicotine induit aussi une prolifération des cellules musculaires lisses, se manifestant par une hyperplasie intinale (43).

La nicotine a un rôle majeur sur le système cardiovasculaire, puisqu'elle favorise l'ischémie, le spasme artériel et l'athérosclérose.

3.2.5 Effets dont l'origine est inconnue

Lors de l'agrégation plaquettaire, les plaquettes libèrent du thromboxane A2 entraînant une vasoconstriction et une agrégation plaquettaire, en partie responsables d'un vasospasme. Les plaquettes activées libèrent le facteur plaquettaire qui favorise la migration des cellules musculaires lisses, favorisant l'athérosclérose (32).

Les modifications des facteurs de la coagulation favorisent la formation de fibrine, constituant alors un thrombus.

L'oxydation des LDL, due aux substances oxydantes présentes dans la fumée (103), favorise l'initiation et la progression de l'athérosclérose (124). De plus, on a

observé chez les fumeurs une augmentation des taux d'auto-anticorps anti-cardiolipine qui pourraient participer aux événements occlusifs par leur action prothrombotique et par une baisse des taux de vitamine C (124).

L'adhésion des monocytes à l'endothélium est augmentée chez le fumeur, par l'intermédiaire d'une élévation des molécules d'adhésion comme ICAM-1 et la E-selectin, ce qui conduit à une augmentation de la formation des cellules spumeuses et donc favorise la formation de la plaque d'athérome (124).

La polynucléose induit la libération de radicaux libres dérivés de l'oxygène, de protéases et de leucotriènes, favorisant les lésions endothéliales (32).

L'augmentation du fibrinogène, la polynucléose, la polyglobulie et la perte de déformabilité des érythrocytes sont des facteurs d'hyperviscosité sanguine, et donc d'ischémie (103).

Les lésions endothéliales seraient liées à un effet toxique direct. La fumée de tabac entraînerait la formation d'un œdème sub-endothélial par ouverture des jonctions cellulaires (32) et la combustion du tabac induirait la libération de glycoprotéines qui ont une toxicité immunologique (103).

Les fumeurs ont une vasoconstriction coronaire en réponse à l'acétylcholine, alors que la réponse normale est une vasodilatation. Cette vasodilatation altérée chez les fumeurs semble être liée à une libération détériorée du monoxyde d'azote. Normalement, l'acétylcholine stimule la libération de monoxyde d'azote. Ce monoxyde d'azote entraîne alors une vasodilatation coronaire, une inhibition de l'agrégation plaquettaire, une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses et une adhésion des monocytes à l'endothélium. Cette libération altérée chez le fumeur contribue aux accidents cardiovasculaires aigus et accélère l'athérosclérose (32).

Enfin, le tabagisme modifie l'alimentation par altération du goût et de l'odorat. Les fumeurs mangent de la viande cuisinée grasse ou en sauce, salent et sucent davantage, boivent plus de boissons alcoolisées et leur consommation en fruits et en légumes est faible : cette alimentation est athérogène (103).

3.2.6 Conclusion

Les effets du tabac sur le système cardiovasculaire sont expliqués par un effet toxique direct, une altération du profil lipidique, une vasoconstriction et un excès de catécholamines circulantes. Le risque cardiovasculaire augmente proportionnellement à l'intensité et à la durée du tabagisme et se manifeste par une accélération de l'athérosclérose et une augmentation du risque de thrombose et de spasme artériel (42).

3.3 Conclusion

Les accidents cardiovasculaires observés chez les fumeuses sous CO EP sont probablement liés à un spasme artériel conjugué à un état d'hypercoagulabilité. De plus, certains constituants du tabac agissant sur la perméabilité capillaire faciliteraient la pénétration de complexes immuns circulants induits par une CO EP, ce qui expliquerait le rôle potentialisateur du tabac (29).

4 L'infarctus du myocarde (IDM)

4.1 CO EP et IDM

4.1.1 Le risque d'IDM

La première publication mentionnant l'association entre la prise de CO et le risque d'IDM a été publiée en 1968 (38), puis d'autres publications de Man en 1975 et 1976 ont mis en évidence cette relation.

Le taux de mortalité par IDM varie en fonction de l'âge : il est de 0,4 cas pour 100 000 femmes de 15 à 24 ans et de 2 à 7 cas pour 100 000 femmes de 35 à 44 ans (67).

Le risque relatif d'IDM lors d'utilisation de CO EP est de 2,7 avant 40 ans et de 5,7 après 40 ans (29). Mais ces valeurs de risque relatif diffèrent d'une étude à l'autre en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires autres que le tabac (45). Une étude conduite par l'Organisation Mondiale de la Santé (136) est arrivée à plusieurs conclusions :

- Le risque d'IDM est multiplié par 5 chez les utilisatrices de CO EP.
- Le risque reste faible puisque l'incidence d'IDM chez la femme jeune non fumeuse utilisant une contraception orale combinée est faible : en Europe, le risque est estimé à 3 cas pour 1 000 000 femmes de moins de 35 ans par an. Cette faible incidence est liée au fait que les pilules sont prescrites à des femmes jeunes ayant peu de facteurs de risque comme un diabète, une HTA ou un indice de masse corporel élevé. En revanche, l'incidence d'IDM chez des femmes de plus de 35 ans est plus élevée avec une estimation à 40 cas pour 1 000 000 de femmes par an.
- L'incidence d'IDM sous CO EP est plus faible s'il y a une surveillance régulière de la tension artérielle.
- Les principaux facteurs de risque d'IDM chez une femme sous CO EP sont l'hypertension et le tabagisme.
- Le risque relatif d'IDM ne semble pas être lié à la dose en estrogène.
- L'utilisation passée ainsi que la durée d'utilisation de CO EP ne serait pas associée à une augmentation du risque d'IDM.

Les résultats d'une étude (114) diffèrent un peu des précédents. Le dosage en EE ainsi que la génération de la pilule semblent modifier le risque d'IDM. En effet, les risques relatifs d'IDM chez les utilisatrices de pilule de 1^{ère} génération avec 50 µg d'EE, de 2^{ème} génération avec 30 à 40 µg et de 3^{ème} génération avec 20 µg d'EE sont respectivement de 4,8, 1,8 et 1,1 par rapport aux non utilisatrices. Ceci signifie donc que le risque est significatif chez les femmes qui utilisent une pilule de 1^{ère} ou de 2^{ème} génération avec des doses élevées ou moyennes d'EE et que le risque n'est pas augmenté avec les pilules de 3^{ème} génération contenant moins de 30 µg d'EE.

Davantage de femmes meurent d'IDM quand elles sont sous CO EP et surtout sous pilule de 2^{ème} génération (57). Le risque relatif ajusté est de 2,8, 2,4 et 1,3 respectivement pour les pilules de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération (159). Ces résultats rejoignent l'étude précédente avec un risque supérieur avec les pilules de 2^{ème} génération par rapport à celles de 3^{ème} génération. L'utilisation de pilule de 3^{ème} génération n'augmente pas de façon significative le risque d'IDM (159). Le risque d'IDM diminue entre les pilules de 1^{ère} génération et de 2^{ème} puis de 3^{ème} génération

(112). L'étude MICA (58) ne trouve pas d'augmentation significative du risque d'IDM sous CO EP ni de différence significative entre les pilules de 2^{ème} et de 3^{ème} génération.

Une étude (47) confirme l'importance du tabagisme, du diabète et de l'hypertension artérielle comme facteurs de risque d'IDM chez les femmes. Il existe également un risque accru chez les femmes qui ont eu une hypertension gravidique. Cette étude ne trouve d'augmentation du risque d'IDM que si la prise de pilule est associée au tabagisme.

Une étude (112) illustre bien le rôle des facteurs de risque cardiovasculaire dans la survenue d'un IDM car la proportion de facteurs de risque est plus élevée chez les femmes qui ont eu un IDM que chez les témoins : tabac, hypertension, hypercholestérolémie, diabète, antécédents familiaux d'IDM, index de masse corporel supérieur à 25.

Le risque d'IDM non augmenté chez les utilisatrices de CO dans certaines études a comme explication le fait que la dose en EE est de plus en plus faible mais surtout que les prescriptions se restreignent de plus en plus à des femmes sans facteur de risque cardiovasculaire. Cependant, bien que ces études montrent une différence entre les générations de pilule, il est difficile de savoir si elle est attribuable à la dose en estrogène ou au type de progestatif.

4.1.2 Les caractéristiques

L'IDM lié à la prise de pilule chez la femme jeune survient souvent après une utilisation brève (29).

Une étude (37) mentionne 23 infarctus aigus au cours d'une utilisation de CO EP : 17 cas présentaient une occlusion totale de l'artère interventriculaire antérieure et 3 cas sur la coronaire droite proximale. Ces lésions monotronculaires se situaient sur le segment proximal de l'artère, sans circulation collatérale. Seulement 6 cas présentaient des plaques d'athérome sur une autre artère, la sténose n'étant supérieure à 70 % que dans 3 cas. En revanche, les autres cas sans CO EP présentaient des plaques d'athérome. Ces occlusions brutales chez les femmes de moins de 40 ans, sur des artères peu pathologiques, évoquent la formation d'un thrombus récent associé parfois

à des rétrécissements réguliers de la paroi artérielle liés à une prolifération intimale non athéromateuse.

Par ailleurs, 22 cas d'IDM chez des femmes ont été étudiés (128). Dans le groupe des non fumeuses et non utilisatrices de CO EP (n = 6), il existe une symptomatologie prémonitoire avec angor à l'effort alors que dans le groupe des fumeuses et/ou utilisatrices de CO EP (n = 16), la nécrose myocardique est inaugurale. Des atteintes monotronculaires sont retrouvées dans 12 cas avec une sténose isolée et proximale sur l'interventriculaire antérieure, l'artère coronaire droite ou le tronc commun de la coronaire gauche. La CO EP favoriserait l'occlusion subite d'un gros tronc coronaire par la formation d'un thrombus ou d'un spasme. Les anticorps anti-EE génèrent des lésions de l'endothélium vasculaire induisant une activation plaquettaire associée à un spasme puis à une thrombose.

La nécrose myocardique survenant chez une femme jeune avec peu ou pas de facteurs de risque apparaît après une utilisation brève et sans angor préalable. L'atteinte est le plus souvent monotronculaire, sans circulation collatérale et sans plaques d'athérome sur le réseau coronaire. Dans ce cas, l'occlusion touche le plus souvent l'interventriculaire antérieure proximale.

4.1.3 Conclusion

La survenue d'un IDM sous pilule semble être influencée par le type de pilule utilisée mais surtout par l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires tout en ayant une incidence faible. Le risque absolu d'IDM est faible chez les femmes de moins de 35 ans, non fumeuses, sans antécédent de pathologies cardiaques et ayant une pression artérielle normale (67). Ces accidents surviennent plutôt en début de traitement chez les femmes jeunes et ils sont indépendants de la durée d'utilisation. De plus, ils ont une caractérisation anatomique particulière. Dans l'ensemble, les études n'ont pas révélé d'augmentation significative du risque d'IDM chez les utilisatrices de pilules de 3^{ème} génération faiblement dosée par rapport aux non utilisatrices.

4.2 Tabac et IDM

On estime que le tabagisme est responsable de 30 à 40 % des 565 000 morts par maladies coronaires et cardiaques aux Etats-Unis (69). Les trois-quarts des cas d'IDM touchant les femmes hollandaises peuvent être attribués au tabagisme (159), valeur qui est confirmée dans une autre étude (58) puisque 73 % des IDM chez les jeunes femmes anglaises le sont aussi. Le risque relatif d'IDM est 1,5 à 3 fois plus élevé chez une fumeuse par rapport à une non fumeuse (124). Le risque relatif d'IDM et de mort subite est fortement augmenté et il peut atteindre 5,2 chez les fumeurs de plus de 20 cigarettes/jour (163). En revanche, le risque relatif d'angine de poitrine n'est pas significativement augmenté, ce qui laisse penser que le mécanisme des IDM liés au tabac est plutôt thrombogène et/ou spastique (163, 124).

En comparaison aux non fumeuses, les risques relatifs d'IDM chez les femmes européennes qui fument moins de 10 cigarettes par jour et plus de 10 cigarettes par jour sont respectivement de 4,7 et 11,1 (136).

Une étude (114) trouve des risques relatifs pour les IDM augmentant de 2,1, à 4,3 et à 6,4 chez des femmes fumant respectivement 1 à 10, 11 à 20 et plus de 20 cigarettes par jour, par rapport à des femmes qui n'ont jamais fumé. Une étude (173), conduite sur des infirmières, montre que le risque est corrélé au nombre de cigarettes fumées : le risque relatif d'IDM est de 5,8 pour une consommation de plus de 25 cigarettes/jour et il est significatif pour une consommation de 1 à 15 cigarettes/jour. Dans une autre étude (139), le risque relatif ajusté en fonction de l'âge passe de 1,4 chez les femmes fumant moins de 15 cigarettes/jour à 7 chez celles fumant 35 cigarettes/jour ou plus, par rapport à des non-fumeuses. Ce risque relatif est le plus élevé dans le groupe des plus jeunes : le risque relatif comparant les plus grosses fumeuses à des non-fumeuses est de 13 chez les femmes âgées de 25 à 39 ans, de 8,2 chez celles de 40 à 44 ans et de 5,2 chez celles de 45 à 49 ans. Cependant, le risque absolu est plus important chez les femmes de 45 à 49 ans que chez celles de 25 à 39 ans. Il est de 0,7 cas par an pour 100 000 femmes de 25 à 39 ans et de 42 cas par an pour 100 000 femmes de 45 à 49 ans (89).

Le tabagisme d'une femme lui ferait perdre sa protection naturelle puisque la survenue du premier IDM aurait lieu au même âge qu'un homme : en comparaison à

des non-fumeurs, le fait de fumer 15 cigarettes/jour anticipe la survenue d'un IDM de 9,57 ans pour un homme et de 15,48 ans pour une femme (124).

Chez les sujets fumeurs, la fréquence et la durée des épisodes ischémiques cardiaques augmentent proportionnellement à l'intensité du tabagisme : ces épisodes sont significativement plus nombreux et plus durables chez les fumeurs (22). L'incidence des maladies ischémiques cardiaques semble être directement associée aux concentrations plasmatiques en fibrinogène : cette association est plus prononcée qu'avec le taux de cholestérol (69). L'association à d'autres facteurs de risque comme une HTA, une hypercholestérolémie ou un diabète, a un effet synergique et peut multiplier de façon très importante le risque de complications coronaires (163). Par ailleurs, l'incidence des arythmies et des troubles de la conduction est plus importante dans les IDM survenant chez des fumeurs (124).

4.3 IDM et association pilule-tabac

Le risque d'IDM lié à l'association pilule-tabac résulte de la synergie d'action entre les facteurs de la coagulation, la prostacycline et le thromboxane A2 (53). Le tabagisme et la prise de CO EP sont associés dans 75 à 90 % des cas d'IDM chez la jeune femme (61). Le tabac induirait la survenue d'un spasme artériel entraînant alors une baisse du flux sanguin qui, associée aux modifications des facteurs de la coagulation induites par une CO EP, favorisent la formation d'une thrombose (61).

La CO EP a des effets sur le risque de mort par IDM chez les femmes qui fument plus de 15 cigarettes par jour (170) puisque le risque relatif est de 1,24 chez les fumeuses de 1 à 14 cigarettes par jour et de 2,14 chez celles qui en fument plus de 15 par jour. Les risques relatifs de l'étude de l'OMS sont de 4 chez les utilisatrices de pilules qui ne fument pas, de 5 chez les utilisatrices de pilules qui fument moins de 10 cigarettes par jour et de 87 chez les utilisatrices de pilules qui fument plus de 10 cigarettes par jour (136) : l'association entre la prise de pilule et de tabac a des effets synergiques qui conduisent à une augmentation importante du risque d'IDM. Les femmes qui fument au moins 25 cigarettes/jour et qui sont sous pilule ont un risque d'IDM multiplié par 23 par rapport aux non-fumeuses qui utilisent la pilule (139). Ce risque est multiplié par 39 par rapport à des femmes qui ne fument pas et qui

n'utilisent pas de pilule (89). Dans une autre étude (112), les risques relatifs sont de 9,7 chez les fumeuses européennes qui n'utilisent pas de CO EP, de 2,3 chez les utilisatrices de CO EP qui ne fument pas et de 22,3 chez les utilisatrices de CO EP qui fument. Chez les utilisatrices de progestatifs de 3^{ème} génération, le tabagisme multiplie le risque par 3,75 alors que ce risque est multiplié par 9,5 avec les progestatifs de 2^{ème} génération (112). Cependant, une étude (159) ne retrouve pas d'interaction entre le tabagisme et les nouvelles formulations de pilule.

Le risque relatif moyen est de 2,5 pour une consommation de 1 à 5 cigarettes/jour et il passe à 74,6 pour plus de 40 cigarettes/jour. Cela signifie que si les femmes anglaises de 16 à 44 ans arrêtaient de fumer, 400 IDM par an seraient évités au Royaume Uni (53). Ces données sont confirmées par l'étude de l'OMS (136) qui a établi un effet dose dépendant entre le tabagisme et le risque d'IDM. Chez les femmes plus âgées qui fument et prennent la pilule, l'incidence peut atteindre 500 cas pour 1 000 000 de femmes par an, soit un cas pour 2 000 femmes par an (136).

Une étude (47) estime qu'une femme qui fume plus de 15 cigarettes/jour a un risque d'IDM 4 fois plus important qu'une non-fumeuse et qu'une femme fumant moins de 15 cigarettes/jour a un risque 2 fois plus élevé.

Ce risque dépend également de l'âge. Il peut être multiplié jusqu'à plus de 100 chez les femmes de plus de 35 ans. Les fumeuses utilisant une CO EP ont un risque d'IDM multiplié par 10 avant 35 ans et par presque 50 après 35 ans. De même, chez les utilisatrices de pilules et non-fumeuses, le risque est multiplié par 10 chez les plus de 35 ans par rapport à celles de moins de 35 ans.

Les femmes non-fumeuses utilisant une CO EP ont un risque toujours plus faible que les fumeuses qui arrêtent la pilule (tableau 7) (136). Le risque d'IDM augmente de manière exponentielle après l'âge de 35 ans chez les patientes qui associent une CO EP, un tabagisme et une dyslipidémie : le risque est alors multiplié par 7,2 par rapport à des non fumeuses sans CO EP (37).

Tableau 7 : Risque d'IDM selon l'âge, le tabagisme et l'utilisation de CO EP

Risque d'IDM	Age	Tabac	CO EP
4/100 000	< 35 ans	Non	Non
4/100 000	< 35 ans	Non	Oui
8/100 000	< 35 ans	Oui	Non
43/100 000	< 35 ans	Oui	Oui
10/100 000	> 35 ans	Non	Non
40/100 000	> 35 ans	Non	Oui
88/100 000	> 35 ans	Oui	Non
485/100 000	> 35 ans	Oui	Oui

Le dosage en EE intervient aussi car, chez les fumeuses, le risque d'IDM est plus important avec les pilules dosées à 35 µg qu'avec celles à 20 µg (53).

Le cas d'une femme de 35 ans ayant fait un IDM a été décrit (108) : elle fumait 35 cigarettes par jour et était sous pilule contenant 0,125 mg de lévonorgestrel et 50 µg d'EE. Les bilans lipidique et glycémique étaient normaux. Elle est morte 4 jours après l'IDM. L'autopsie a révélée un infarctus transmural et un thrombus occlusif. Le cas d'une autre femme de 40 ans ayant fait un IDM avec fibrillation est également décrit : elle fumait 20 cigarettes par jour et ne prenait pas de CO EP. En revanche, elle avait un taux sanguin anormalement élevé de progestérone. Elle avait une hypercholestérolémie, des polynucléaires et une vitesse de sédimentation élevés. Le taux sérique de progestérone était de 33 ng/mL (valeurs normales entre 3 et 25 ng/mL). Ces deux cas attestent bien du rôle des hormones associées à un tabagisme important dans la survenue d'IDM.

Le risque absolu de mort par accidents cardiovasculaires chez les fumeuses sous pilule est de 25 cas pour 100 000 femmes de 35 à 39 ans et de 50 cas pour 100 000 femmes de 40 à 44 ans. Le moyen de diminuer ce risque est d'arrêter le tabac plutôt que la pilule car si elles arrêtent la pilule tout en continuant de fumer, le risque continue à augmenter (53).

Il a été estimé que si toutes les femmes danoises de 15 à 44 ans arrêtaient de fumer, 63 % des cas d'IDM seraient évités (114).

On peut conclure que la CO EP doit être contre-indiquée chez les fumeuses de plus de 35 ans au profit d'autres méthodes contraceptives comme le dispositif intra-utérin, une pilule progestative ou un implant progestatif (53). De toutes façons, il est impératif pour un professionnel de santé d'aider ces femmes à arrêter de fumer car le tabagisme est le premier facteur de risque de décès chez les utilisatrices de pilules (57).

Une jeune femme de 18 ans a fait un IDM alors que ses seuls facteurs de risque étaient un tabagisme depuis 18 mois à 10 cigarettes par jour et la prise d'une CO EP depuis environ un an (29). Aucune anomalie lipidique, glucidique ou hématologique n'a été retrouvée. En revanche, un taux élevé de complexes immuns circulants était noté.

5 L'accident vasculaire cérébral

5.1 CO EP et AVC

Le taux de mortalité par AVC augmente avec l'âge. Il est 3 à 5 fois supérieur à celui de l'IDM (67). Le risque de survenue d'un AVC sous contraception orale est multiplié par 4 à 9 selon les études mais il reste faible car il est évalué à 14 accidents pour 100 000 femmes par an (45). Le risque d'AVC est plus important avec les préparations fortement dosées et il n'est modifié ni par le type de progestatif (45) ni par une utilisation passée de CO EP (137).

Une étude (148) ne retrouve pas d'augmentation du risque d'AVC lié à la prise de pilules faiblement dosées. Cependant, l'association de la CO à d'autres facteurs de

risque comme l'âge, le tabagisme, l'obésité, l'HTA ou des antécédents migraineux peut avoir une influence sur ce risque.

Les modifications induites par la CO EP sur les lipides, la glycémie et la pression artérielle ne semblent pas être corrélées à la survenue d'AVC sous pilule. La survenue de ces accidents vasculaires indépendamment de la dose et de la durée d'utilisation du contraceptif va dans le sens d'un mécanisme d'action immunopharmacologique (137).

5.1.1 AVC ischémiques

La première publication faisant état d'un lien entre CO et AVC ischémique date de 1968 (94).

Il existe une corrélation clairement démontrée entre la survenue d'AVC et la prise de pilule (80). Ce risque, plus faible avec les pilules minidosées (80, 135), est multiplié par 2.75 sans différence selon l'âge et il ne persiste pas après l'arrêt de la contraception (80). En revanche, une étude ne trouve pas de différence, quelle que soit la dose en estrogène et le type de progestatif (96) alors que le type de progestatif peut modifier ce risque (80, 114). La dose en estrogène aurait également son importance car les femmes utilisant une CO EP à 30 µg ont un risque d'AVC ischémique diminué de un tiers par rapport à celles qui utilisent une CO EP à 50 µg (113). Des études trouvent un risque d'AVC plus important sous pilules de 2^{ème} génération que sous celles de 3^{ème} génération et que ce risque est corrélé à la dose en estrogène (115, 114). Une étude (88) ne trouve pas de différence de risque entre les pilules de 2^{ème} et de 3^{ème} génération. Seules celles de 1^{ère} génération sont associées à un risque supérieur. Les risques relatifs d'AVC ischémiques sont de 4,4, 3,4 et 3,9 pour une utilisation de pilules de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération. Ce risque est diminué par la prise de la pression artérielle avant la prescription de CO EP. Cependant, ces femmes ont encore un risque d'AVC deux fois plus important que les femmes qui ne prennent pas de CO EP (113).

Dans une étude (137), on trouve deux pics de fréquence d'AVC ischémiques : le premier entre 25 et 29 ans et le deuxième entre 38 et 42 ans. On peut donc penser qu'il existe deux mécanismes différents de ce type de complication. L'étiologie dans la survenue d'AVC chez les femmes de 40 ans (2^{ème} pic) serait liée à l'athérosclérose

alors que chez les femmes d'une vingtaine d'années, l'origine serait plutôt immuno-pharmacologique. Dans ce dernier cas, le mécanisme serait identique à celui évoqué pour les IDM : les complexes immuns formés par les anticorps anti-EE entraîneraient une prolifération intimale de la paroi artérielle suivie d'une thrombose. Dans cette étude, 51 % des AVC touchent la zone postérieure vertébro-basilaire de l'encéphale et 40 % sont carotidiens. Dans la moitié des cas, on a observé des sténoses et des lésions athéromateuses sans occlusion de l'artère. Sinon, les occlusions artérielles complètes étaient visibles sur la carotide, sur l'artère vertébrale et sur les artères cérébrales. Dans 30 % des cas, l'arbre artériel était normal. Ces AVC sont principalement des infarctus constitués et des accidents ischémiques transitoires et, dans la moitié des cas, il y a eu des céphalées prémonitoires.

Le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'obésité sont des facteurs augmentant le risque d'AVC ischémique sous pilule (80, 96). D'autres facteurs de risque comme les antécédents familiaux d'AVC, d'IDM et de mort subite, les migraines personnelles et familiales, la présence de complexes immuns et d'anticorps anti-EE et des dysplasies fibro-musculaires des gros vaisseaux interviennent aussi dans ce risque (137). Une hypertension artérielle multiplie le risque d'AVC par 5 (115) voire par 10 (135), la survenue de migraine plus d'une fois par mois multiplie ce risque par 3,2, un diabète par 5,6, une hyperlipidémie et des anomalies de la coagulation par 11 à 12 (115). L'âge semble être un facteur qui augmente le risque d'AVC mais il est difficile à séparer d'autres facteurs comme l'hypertension reconnue facteur aggravant par l'étude de l'OMS (135).

Une étude (135) estime l'incidence annuelle d'AVC de 1 à 3 pour 100 000 femmes de moins de 35 ans et de 10 pour 100 000 femmes de plus de 35 ans. L'incidence des AVC ischémiques chez des utilisatrices de CO est de 5,4 pour 100 000 femmes par an, après ajustement de facteurs de risque comme une HTA, un tabagisme et un diabète (132). Le risque relatif par rapport aux non-utilisatrices est de 1,18, donc non significatif dans une étude (132), alors que ce risque peut être multiplié par 3 par rapport aux non-utilisatrices (135).

5.1.2 AVC hémorragiques

La publication mentionnant pour la première fois le risque d'AVC hémorragiques sous CO remonte à 1973 (46).

Les complications hémorragiques ne concernent que 8 % des AVC sous CO EP (137). L'OMS estime que 13 % des AVC survenant chez des femmes européennes âgées de 20 à 44 ans sont attribuables à la contraception orale (134). L'utilisation passée de CO EP, la dose d'estrogène ainsi que la dose et le type de progestatif ne modifient pas significativement le risque qui est similaire pour les hémorragies sub-arachnoïdiennes et intracérébrales. Cependant, une utilisation de plus de 6 ans chez une femme âgée augmenterait le risque (134).

Deux hémorragies méningées ont été observées au cours d'une étude chez des femmes qui présentaient des anévrysmes, ce qui rend difficile la détermination du rôle de la CO EP (137).

Le risque d'AVC hémorragique ne semble pas être augmenté par la prise de pilule chez les femmes de moins de 35 ans et légèrement chez les femmes de plus de 35 ans dans l'étude de l'OMS car le risque relatif global est multiplié par 1,5 à 2 (134). Cette différence entre les âges peut être due à la prévalence plus importante d'une HTA chez les femmes plus âgées (134). En revanche, il existe des facteurs aggravants comme une hypertension artérielle, un tabagisme, des antécédents familiaux d'AVC (134, 155) et un diabète (155). Une étude récente (155) ne trouve pas d'augmentation du risque d'AVC chez les utilisatrices de pilules faiblement dosées par rapport aux non-utilisatrices. L'incidence des AVC hémorragiques est de 5,6 pour 100 000 femmes par an après ajustement des facteurs de risque comme une HTA, un diabète et un tabagisme et un risque relatif non significatif de 1,14 par rapport aux non-utilisatrices (132).

5.1.3 Conclusion

Le risque d'AVC lié à la prise de pilule doit être considéré avec la présence d'autres facteurs de risque. Ce risque est augmenté mais il ne faut pas oublier qu'il reste faible en valeur absolue et qu'il est favorisé par le tabagisme, l'HTA, l'âge, les antécédents familiaux et les migraines. En effet, le risque d'AVC attribuable à la CO

chez des femmes sans facteurs de risque est de 0,5 cas pour 100 000 femmes par an (93).

5.2 Tabac et AVC

Le rôle du tabagisme dans les AVC semble moins important que dans l'IDM. Le tabac est surtout à l'origine d'AVC ischémiques (103). Cependant, une étude (79) estime le risque relatif d'hémorragie sub-arachnoïdienne à 2,5, d'hémorragie intra-cérébrale à 1,3 et d'infarctus cérébral à 2,3 chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses. Le risque d'AVC dépend surtout du nombre de cigarettes fumées : il est multiplié par 2,5 pour une consommation de moins de 14 cigarettes/jour par rapport aux non-fumeuses, par 3,8 pour plus de 25 cigarettes/jour et par 4,7 pour plus de 40 cigarettes/jour (173). Le risque relatif d'AVC ischémiques est de 1,7 pour les femmes qui fument moins de 15 cigarettes par jour par rapport aux non fumeuses et de 4,3 pour celles qui fument plus de 15 cigarettes par jour (47). L'augmentation du risque relatif chez les fumeuses est estimé à 1,5 par tranche de 10 cigarettes fumées par jour (79). Le principal facteur de risque dans la survenue des AVC est l'HTA (103). Il a été estimé que si toutes les femmes danoises de 15 à 44 ans arrêtaient de fumer, 20 % des cas d'AVC ischémiques seraient évités (114).

5.3 AVC et association pilule-tabac

Le risque d'AVC chez une femme sous pilule est majoré par l'âge et le tabagisme (53). Une femme fumeuse sous CO EP a un risque relatif d'AVC de 7 alors qu'il n'est que de 2,75 pour les pilules (136, 80). Le tabagisme multiplie le risque d'AVC ischémique par 4 chez les utilisatrices de pilule contenant 50 µg d'EE et par 3 avec les préparations de 30 à 40 µg (113). Le risque relatif d'AVC ischémique chez une fumeuse qui n'a pas de CO EP est de 1,2, celui d'une non fumeuse prenant une CO EP est de 2,1 et celui d'une fumeuse sous CO EP est de 7,2 (135). Ces résultats démontrent bien l'effet synergique de l'association pilule tabac sur le risque d'AVC ischémique puisque le produit des risques d'AVC liés au tabac et à la CO EP est inférieur au risque de l'association de ces 2 facteurs. Le risque relatif d'AVC ischémique d'une utilisatrice de pilule qui ne fume pas est de 1,8. Il passe à 3,5 chez

une fumeuse de moins de 15 cigarettes par jour et grimpe à 20,8 chez une fumeuse de plus de 15 cigarettes par jour (47). Il apparaît que le risque d'AVC ischémique est plus faible chez les fumeuses sous CO EP auxquelles on a pris la tension que chez celles à qui on ne l'a pas prise (135).

Le risque d'AVC chez une femme sous CO EP, fumant plus de 10 cigarettes par jour et ayant des antécédents d'hypertension artérielle, est multiplié par 10 (136). La prise de pilule chez une femme migraineuse accentue le risque d'AVC, d'autant plus si c'est une fumeuse (53). Les AVC survenant chez des fumeuses migraineuses sous pilule sont surtout ischémiques et ils sont proportionnels au dosage en EE de la pilule (53). En effet, le risque d'AVC ischémique chez une femme migraineuse qui fume sous CO EP, surtout après 35 ans, est multiplié par 40 (106). Il est donc important d'évaluer l'intensité du tabagisme (mesure du CO dans l'air expiré) avant la prescription d'une pilule, surtout en cas de migraines mais aussi de facteurs de risque cardiovasculaires comme l'obésité, le diabète ou l'hypercholestérolémie (53).

Il a été décrit le cas de 5 femmes fumeuses sous CO EP ayant eus un AVC ischémique (110). Toutes avaient déjà fumé au moins 8 paquets-années. Des symptômes hémisphériques visuels, moteurs et sensitifs se sont développés chez toutes. Quatre des AVC ont été précédés par des attaques ischémiques transitoires et deux femmes ont présenté des maux de tête. L'angiographie cérébrale a mis en évidence chez 4 femmes une sténose bilatérale de l'artère carotide interne et chez la dernière une sténose de l'artère cérébrale postérieure proximale. Il n'existait pas de signes d'athérosclérose. Des descriptions cliniques et angiographiques ressemblant à la maladie moyamoya peuvent apparaître chez les fumeuses sous CO EP. Un processus immunologique peut expliquer ces syndromes cérébrovasculaires atypiques chez des jeunes femmes en bonne santé par ailleurs. Chez une femme, on a retrouvé également des anticorps antinucléaires, chez une deuxième femme une augmentation de la vitesse de sédimentation et des complexes immuns circulants élevés et chez une troisième femme une augmentation de protéine dans le LCR et un taux élevé d'IgG. Ces observations peuvent évoquer un mécanisme immunologique. Quatre de ces femmes sont revenues à un état stable après l'arrêt de la contraception orale et un arrêt ou une

baisse du tabagisme. Les symptômes ont perduré 10 ans chez la cinquième qui a continué à fumer.

Un autre cas d'occlusion progressive multifocale de la branche distale de l'artère intracrânienne a été rapporté chez une jeune femme sous CO EP qui fumait beaucoup (111). Les lésions angiographiques et les télangiectasies associées font penser à une maladie moyamoya excepté l'absence d'atteinte de l'artère carotide proximale. Ce type d'occlusion artérielle cérébrale distale multifocale semble être une très rare manifestation de l'association pilule-tabac. Les symptômes ont totalement disparu 3 ans après l'arrêt de la pilule et du tabac et sous traitement anticoagulant.

Le risque d'AVC hémorragique associé à une CO EP est plus important chez les fumeuses que chez les non fumeuses, indépendamment de la dose en estrogène, par rapport à des non fumeuses sans CO EP (134). Ce risque chez une femme qui fume et qui utilise une CO EP est multiplié par 21,9 par rapport à celui d'une femme qui ne fume pas (163).

6 Conclusion

L'association du tabac et de la CO EP augmente le risque de maladies cardiovasculaires. Le risque absolu de mort par maladies cardiovasculaires chez les fumeuses sous CO EP est de 1,73 pour 100 000 femmes entre 15 et 34 ans et passe à 19,4 pour 100 000 femmes entre 35 et 44 ans (150). L'influence de l'âge est nette puisque l'AVC et l'IDM représentent 80 % des morts cardiovasculaires chez les femmes de 20 à 24 qui fument et prennent la pilule et 97 % chez les femmes de 40 à 44 ans (68). Chez les fumeuses, la mortalité cardiovasculaire attribuable à la prise de CO EP est estimée à 1 cas pour 100 000 utilisatrices par an pour les femmes de moins de 35 ans et à 1 cas pour 10 000 pour celles de plus de 35 ans alors que ce même risque chez les non-fumeuses est de 1 pour 370 000 pour les 20-24 ans, 1 pour 170 000 pour les 30-34 ans et 1 pour 37 000 pour les 40-44 ans (68). Pour une jeune femme qui fume, on préférera une pilule faiblement dosée en EE de 3^{ème} génération car dans ce cas le risque est acceptable. En revanche, il faut être prudent lors de la prescription d'une contraception chez une femme de plus de 35 ans qui fume car le risque de mort

lié à la prise de pilule excède celui lié à la grossesse (150). La CO EP est doit être absolument évitée chez les femmes de plus de 35 ans qui fument plus de 15 cigarettes par jour (150, 11). Chez les femmes de plus de 35 ans qui fument moins de 15 cigarettes par jour, il faut considérer les autres facteurs de risque cardiovasculaires avant de prescrire une CO EP. Dans ce cas, on préférera une CO EP avec la plus faible dose en EE disponible ou une pilule progestative (11). Mais, l'essentiel est de convaincre la femme de s'arrêter de fumer et de l'encourager dans cette démarche.

Quatrième partie :
Prévention et rôle du
pharmacien d'officine

Face à une prescription de contraception orale, le pharmacien doit automatiquement demander si la personne fume. Si la réponse est positive, son rôle est de l'informer du risque qu'il existe d'associer une pilule au tabac. Afin de prévenir ce risque, l'arrêt du tabac est prioritaire car, en plus, il permet de diminuer les autres risques liés à sa consommation. L'arrêt du tabac doit être proposé à chaque patiente, quel que soit son âge car il est toujours bénéfique d'arrêter. Chez les jeunes filles qui ne fument pas, il faut les informer du risque de cette association et leur conseiller d'éviter de commencer à fumer car l'arrêt est ensuite difficile. Si la personne ne veut pas arrêter de fumer, il faut lui conseiller d'en parler avec son médecin généraliste ou son gynécologue afin de réévaluer la prescription de contraception orale. Cette suggestion est d'autant plus importante que la femme a plus de 35 ans. Le pharmacien se doit alors de proposer les différentes techniques de sevrage tabagique ou d'informer sur les autres méthodes de contraception.

1 Le sevrage tabagique

Le conseil minimal semble être un bon moyen pour favoriser le sevrage tabagique. Il consiste à poser systématiquement deux questions : « est-ce que vous fumez ? » et « souhaitez-vous arrêter de fumer ? ». Même si la réponse est négative, ces questions font réfléchir le patient et peuvent l'orienter vers un début d'intention de sevrage. Il est également important de dire à ce patient que si elle veut parler de son tabagisme, le pharmacien sera à son écoute. Dans le cas où le patient souhaite arrêter de fumer, il peut être intéressant de discuter de ses motivations et de lui donner une brochure pour l'aider dans le début de sa démarche avant de passer aux traitements médicamenteux. En effet, un sevrage forcé ou le manque de motivation du patient favorisera les rechutes, d'où l'importance de ne pas aller trop vite et de laisser le patient réfléchir.

1.1 Evaluation du tabagisme

Il existe différents tests praticables à l'officine afin d'orienter la prise en charge thérapeutique pour un sevrage tabagique.

1.1.1 Evaluation de la dépendance à la nicotine

Elle est évaluée par le test de Fagerström. Il existe différentes versions et traductions françaises. La version la plus récente de 1991 semble la plus adaptée (5) (figure 13). La première question de ce test peut être utilisée seule car plus le délai entre le réveil et la première cigarette est court, plus la dépendance est forte. Ce test doit être fait à toute personne qui souhaite arrêter de fumer afin d'adapter le mode de sevrage tabagique. Il peut être proposé au comptoir de l'officine car il est rapide et simple.

Figure 13 : *Test de Fagerström(1991)*

Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?	- moins de 5 minutes	3
	- 6 à 30 minutes	2
	- 31 à 60 minutes	1
	- après 60 minutes	0
Trouvez-vous difficile de ne pas fumer dans les endroits interdits ?	- oui	1
	- non	0
Quelle cigarette trouvez-vous la plus indispensable ?	- la première	1
	- une autre	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	- 10 ou moins	0
	- 11 à 20	1
	- 21 à 30	2
	- 31 ou plus	3
Fumez-vous de façon plus rapprochée dans la première heure après le réveil que pendant le reste de la journée ?	- oui	1
	- non	0
Fumez-vous même si une maladie vous oblige à rester au lit ?	- oui	1
	- non	0
Score total	
Interprétation	0-2	pas de dépendance
	3-4	dépendance faible
	5-6	dépendance moyenne
	7-8	dépendance forte
	9-10	dépendance très forte

1.1.2 Evaluation des chances de réussite

Cette évaluation (figure 14) permet d'évaluer la motivation du patient pour arrêter de fumer. La motivation est un élément essentiel dans la réussite du sevrage. De plus, les items proposés dans ce test peuvent donner lieu à réflexion chez la personne qui souhaite ou qui pense à l'arrêt du tabac et la reconforter dans cette décision.

Figure 14 : *Evaluation des chances de réussite*

ETES-VOUS PRÊT A ARRÊTER DE FUMER ?	
Auto-évaluation des chances de réussite (d'après Demaria-Grimaldi et Coll. 1987)	
1. Je veux arrêter de fumer suite à un avis médical	1
2. Je veux arrêter de fumer à la demande de ma famille	1
3. J'ai déjà arrêté de fumer pendant plus d'une semaine	1
4. Actuellement, mon activité professionnelle est sans problème	1
5. Actuellement, tout va bien sur le plan familial	1
6. Je veux me libérer de cet esclavage	2
7. Je fais du sport ou j'ai l'intention d'en faire	1
8. Je veux être en meilleure forme physique	1
9. Je veux préserver mon aspect physique	1
10. Je suis enceinte ou ma conjointe est enceinte	1
11. J'ai des enfants en bas âge	2
12. J'ai bon moral actuellement	2
13. J'ai l'habitude de réussir ce que j'entreprends	1
14. Je suis plutôt d'un tempérament calme, détendu	1
15. Mon poids est habituellement stable	1
16. Je veux accéder à une meilleure qualité de vie	2
Note sur 20 : <input type="text"/>	
16 points et plus	Très grandes chances de réussite
12 à 15 points	Grandes chances de réussite
6 à 11 points	Chances réelles mais des difficultés à prévoir
5 points et moins	Est-ce bien le moment de s'arrêter ?

1.1.3 Evaluation de la dépendance psychologique

Cette évaluation (figure 15) peut être importante pour différencier dépendance physique et psychologique.

Figure 15 : *Test de dépendance psychologique*

Donnez-vous une note de 0 à 3 pour les rubriques suivantes, en respectant la codification ci-dessous :

- | | | | |
|---------------|---|------------|---|
| - pas du tout | 0 | - un peu | 1 |
| - moyennement | 2 | - beaucoup | 3 |

Besoin du geste	0	1	2	3
Fumer est un plaisir	0	1	2	3
Fumer vous détend	0	1	2	3
Fumer vous stimule	0	1	2	3
Fumer est un soutien psychologique	0	1	2	3

Hôpital Albert Chenevier - 94000 Créteil - Centre de Tabacologie (Pr Lagrue)

Si elle est importante, il faudra trouver des compensations. Si le besoin du geste est important, les cigarettes sans tabac NTB® ou les bâtons de réglisse, par exemple, peuvent aider. Si le tabac entraîne une sensation de détente ou stimule la personne, il faudra préparer l'arrêt en trouvant d'autres modes de compensation dans le travail ou dans l'entourage familial. C'est le moment d'envisager des loisirs auxquels on avait peu de temps à consacrer auparavant.

1.2 Les différentes méthodes

1.2.1 Les substituts nicotiniques

Les substituts nicotiniques tiennent une place importante dans l'aide au sevrage tabagique mais ils ne sont pas adaptés à tous les cas. En effet, ils doivent être réservés aux personnes qui ont une dépendance pharmacologique. Ils ont comme objectifs de limiter les symptômes de manque, qui constituent un frein à l'arrêt et une cause de rechute. Leur efficacité est bien prouvée puisque le taux de réussite est multiplié par 2 par rapport à un placebo (36).

1.2.1.1 Les patchs

1.2.1.1.1 Description (162)

Nicopatch® : ce sont des patchs qui restent posés 24 h. L'absorption progressive permet d'atteindre des taux de nicotine détectables en 1 à 2 h et un plateau en 8 à 10 h après la première application. Il existe 3 dosages : 7 mg/24 h (soit 10cm²), 14 mg/24 h (soit 20 cm²) et 21 mg/24 h (soit 30 cm²). Ils se présentent en boîtes de 7 ou de 28 dispositifs.

Nicorette® dispositif transdermique : ce sont des patchs qui restent posés 16h. Il existe 3 dosages : 5 mg/16 h (soit 10 cm²), 10 mg/16 h (soit 20 cm²) et 15 mg/16 h (soit 30 cm²). Ils se présentent en boîtes de 7.

Nicotinell TTS® : ce sont des patchs qui restent posés 24 h. Les dosages, les conditionnements et la pharmacocinétique sont les mêmes que pour Nicopatch®.

NiQuitin® et NiQuitinClear® dispositif transdermique : il existe plusieurs dosages : 7 mg/24 h (soit 7 cm²), 14 mg/24 h (soit 15 cm²) et 21 mg/24 h (soit 22 cm²)

présentés en boîtes de 7 et 14. Les dispositifs transdermiques NiquitinClear® sont transparents. Les concentrations plasmatiques atteignent un plateau 2 à 4 h après la pose et restent constantes pendant 24 h.

1.2.1.1.2 Posologie et mode d'administration (162)

Il existe un protocole à suivre (tableau 8). En effet, il ne faut pas vouloir aller trop vite sous peine d'échec du traitement. Pour un score au test de Fagerström supérieur ou égal à 5 (ou un fumeur de 20 cigarettes ou plus par jour), le traitement sera débuté par un patch à 21 mg/24 h ou 15 mg/16 h. Si le score est inférieur à 5 (ou pour un fumeur de moins de 20 cigarettes/jour), on préférera un patch à 14 mg/24 h ou 10 mg/16 h.

Les patchs 16 h seront surtout proposés en cas de troubles du sommeil sous patchs 24 h ou si la première cigarette n'est pas trop proche du lever. En effet, les patchs 24 h permettent de maintenir un taux correct de nicotine dans le sang le matin et évitent l'envie de fumer au réveil.

Le dosage pourra être modifié en fonction de la réponse individuelle du patient à son traitement. Si l'abstinence tabagique n'est pas complète ou si des signes de sevrage apparaissent, le dosage devra être augmenté. En revanche, si des signes de surdosage surviennent, il faudra diminuer le dosage.

En pratique, on délivre pour l'initialisation du traitement une boîte de 7 et on évalue la tolérance après 7 jours d'utilisation pour adapter si besoin le dosage. Chaque étape doit durer au moins 4 semaines. Elles peuvent être prolongées chacune d'une semaine si la personne ne se sent pas prête à diminuer le dosage. Il est également possible d'associer les patchs à un substitut nicotinique par voie orale au cours de la journée et ponctuellement pour les personnes très dépendantes. En aucun cas le traitement ne peut dépasser une durée de 6 mois.

Tableau 8 : *Protocole de traitement par dispositif transdermique*

	Phase initiale 4 semaines	Suivi de traitement 4 semaines	Sevrage thérapeutique 4 semaines
Score \geq 5 ou Cig/jr \geq 20	21 mg/24 h ou 15 mg/16 h	14 mg/24 h ou 10 mg/16 h	7 mg/24 h ou 5 mg/16 h
Score $<$ 5 ou Cig/jr $<$ 20	14 mg/24 h ou 10 mg/16 h	7 mg/24 h ou 5 mg/16 h	7 mg/24 h ou 5 mg/16 h

Le dispositif doit être appliqué sur une peau glabre et sèche sans lésion cutanée (omoplate, hanche, face externe du bras ...). Le dispositif est enlevé après 24 h et le nouveau dispositif sera appliqué immédiatement sur une zone différente du précédent afin d'éviter des réactions cutanées locales. Pour un dispositif de 16 h, il sera retiré au moment du coucher et le nouveau dispositif sera posé le lendemain matin sur une zone différente. Il est recommandé d'attendre 3 ou 4 jours pour remettre un dispositif sur la même zone.

Il faudra éviter le contact avec les yeux et le nez et se laver les mains après la manipulation. Il ne faut pas couper les dispositifs transdermiques.

1.2.1.2 Les gommes

1.2.1.2.1 Description (162)

Nicogum® : ce sont des gommes à 2 mg sans sucre. Il existe des boîtes de 12, 36 et 96 gommes.

Nicorette® gomme à mâcher : les gommes à 2 mg sont sans arôme, goût menthe ou goût orange, et celles à 4 mg sont sans arôme ou goût menthe. Toutes ces présentations sont sans sucre et sont vendues par boîtes de 36 et 96.

Nicotinell gomme à mâcher® : les gommes à 2 mg ont un goût menthe ou fruit et celles à 4 mg ont uniquement un goût menthe. Ces gommes sont sans sucre et sont disponibles par boîtes de 48 ou 96.

1.2.1.2.2 Posologie et mode d'administration (162)

Les gommes à 2 mg sont adaptées aux patients moyennement dépendants (score ≤ 6) et celles à 4 mg aux patients fortement dépendants (score > 6).

Une gomme doit être mâchée chaque fois que la personne ressent l'envie de fumer. Le nombre de gommes à 2 mg et à 4 mg varie de 8 à 12 par jour et ne doit pas dépasser 30 pour celles à 2 mg et 15 pour celles à 4 mg. Quand l'envie de fumer est surmontée, espacer les prises jusqu'à une consommation de 1 à 2 gommes par jour. L'arrêt complet est alors possible.

Les gommes doivent être mâchées d'une certaine façon afin que la nicotine qu'elles contiennent soit efficace. En effet, la salive ne doit pas être avalée car la nicotine doit être absorbée par la muqueuse buccale pour être efficace. Il faut mâcher la gomme pendant un temps relativement court et la garder contre la joue pendant 10 minutes. La gomme se ramollit et permet à la nicotine d'être libérée progressivement pour une absorption buccale. Ensuite, la gomme doit être mâchée environ une fois toutes les minutes pendant 20 minutes. Au total, la gomme est gardée 30 minutes dans la bouche. Il n'est pas nécessaire de la garder plus longtemps car elle ne délivrera plus de nicotine.

La survenue d'effets indésirables au niveau de la bouche ou de l'estomac (brûlures d'estomac et pharyngées, hoquets) est liée à un mauvais usage des gommes (109).

1.2.1.3 Les inhaleurs

1.2.1.3.1 Description (162)

Nicorette® inhaleur : ce sont des cartouches pour inhalation buccale dosées à 10 mg. Il existe 2 conditionnements : une boîte comprenant le dispositif, son étui protecteur et 6 cartouches et une autre boîte contenant un dispositif et 18 cartouches.

1.2.1.3.2 Posologie et mode d'administration (162)

Une cartouche est utilisée chaque fois que l'envie de fumer apparaît. Prendre une bouffée de la même manière qu'avec une cigarette. La fréquence et l'intensité des

aspirations sont fonction des besoins du patient. Le temps d'utilisation d'une cartouche est d'environ 20 minutes.

Le nombre de cartouches utilisées par jour est en général de 6 à 12, mais il ne doit en aucun cas dépasser 12.

Aligner les repères de chaque partie du dispositif puis l'ouvrir. Insérer une cartouche dans le dispositif puis l'enfoncer dans la partie inférieure du dispositif jusqu'à ce que le film de protection se rompe. Replacer la partie supérieure du dispositif en alignant les repères et en forçant pour que la 2^{ème} protection de la cartouche se rompe. Tourner afin que les repères ne soient plus alignés pour verrouiller le système.

On observe parfois une irritation buccale, une toux ou une rhinite d'intensité faible qui disparaissent en quelques jours (109).

1.2.1.4 Les microtabs

1.2.1.4.1 Description (162)

Nicorette® microtab : ce sont des comprimés sublinguaux dosés à 2 mg. Il existe des boîtes de 30 et de 105 comprimés. Cette forme existe en 4 mg mais elle est réservée à l'usage hospitalier.

NiQuitin® comprimé à sucer : les comprimés sont dosés à 2 et 4 mg et sont sans sucre. Ils se présentent en boîtes de 36 et 72.

1.2.1.4.2 Mode d'administration et posologie (162)

Nicorette® microtab : le comprimé, placé sous la langue, fond lentement pendant environ 30 minutes. Le nombre de comprimés utilisés par jour varie de 8 à 12. Chez les sujets très dépendants, il est possible de prendre 2 comprimés à la fois jusqu'à 16 à 24 par jour. Il ne faut pas dépasser 30 comprimés par jour. Le nombre sera réduit jusqu'à 1 à 2 comprimés par jour puis l'arrêt complet sera possible.

NiQuitin® comprimé à sucer : le comprimé à sucer est placé dans la bouche où il se dissout. Il doit être déplacé d'un côté à l'autre de la bouche jusqu'à dissolution complète, en général de 20 à 30 minutes. 9 comprimés doivent être sucés par jour (soit toutes les 1 à 2 h) pendant les 6 premières semaines, puis un comprimé toutes les 2 à

4 h pendant 3 semaines puis un comprimé toutes les 4 à 8 h pendant 3 semaines. Il ne faut pas dépasser 15 comprimés à 2 mg et 11 à 4 mg par jour.

1.2.1.5 Signes cliniques à repérer

1.2.1.5.1 Signes de surdosage (162)

Un surdosage en nicotine se manifeste par une faiblesse générale, des sueurs, une hypersalivation, des nausées, des vomissements, une diarrhée, des douleurs abdominales, des troubles auditifs et visuels, des céphalées, une tachycardie et une arythmie cardiaque. A dose élevée, il peut apparaître une hypotension, un pouls faible et irrégulier, une dyspnée, une prostration, un collapsus cardio-vasculaire, un coma et des convulsions.

1.2.1.5.2 Signes du syndrome de sevrage tabagique (123)

Le manque de nicotine se manifeste par des besoins impérieux de nicotine, une irritabilité, une frustration, une agressivité, une anxiété, des difficultés de concentration, une agitation, une impatience, une insomnie, une diminution de la fréquence cardiaque, une augmentation de l'appétit et une prise de poids.

1.2.1.6 Les contre-indications (162)

- Non fumeur ou fumeur occasionnel
- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Infarctus du myocarde récent
- Angor instable ou s'aggravant
- Angor de Prinzmetal
- Trouble du rythme cardiaque sévère
- Accident vasculaire cérébral récent
- Affection cutanée pouvant gêner l'application des dispositifs transdermiques
- Phénylcétonurie : liée à la présence d'aspartam dans Nicogum® et NiQuitin® comprimé à sucer
- Occlusion intestinale : liée à la présence d'huile de ricin dans Nicogum®

1.2.1.7 Utilisation lors de pathologies cardiovasculaires (109)

L'utilisation des substituts nicotiques chez les sujets coronariens ne présente pas de risque. En effet, de nombreuses études ont été menées sur ce thème. La nicotine apportée par les substituts nicotiques contrôle les symptômes de sevrage sans induire d'effets sympathomimétiques donc sans vasoconstriction coronaire. Elle n'induit pas non plus d'activation plaquettaire.

Aucune modification de fréquence cardiaque ou de pression artérielle systolique ou diastolique n'est observée en comparant des sujets sous placebo et des sujets sous substituts nicotiques. Le Holter n'a pas montré de différences significatives sur le nombre et la durée des épisodes ischémiques ainsi que sur les troubles du rythme entre ces deux groupes.

Aucune différence n'a été observée, sur une durée de 14 semaines, à propos des décès, des événements coronaires et des hospitalisations pour problème cardiaque chez des sujets ayant une pathologie cardiovasculaire traités par timbre ou par placebo.

L'utilisation de timbres entraîne une amélioration de l'ischémie myocardique sans effet secondaire délétère.

En conclusion, les substituts nicotiques peuvent être prescrits à des sujets ayant une affection cardiovasculaire. Cette prescription est possible dès la sortie de l'unité de soins intensifs au décours immédiat d'un IDM en tenant compte de la perte de tolérance à la nicotine si le patient n'a pas fumé récemment. Leur utilisation est également possible au décours d'un AVC.

1.2.1.8 Conseils

Toutes les formes galéniques ont une efficacité similaire à posologie équivalente. Le choix se fera donc en fonction de la susceptibilité aux effets indésirables, de la préférence du patient et du type de dépendance (109).

Il est recommandé de ne pas dépasser une durée de traitement de 6 mois (36).

Pendant le traitement, le tabagisme doit être complètement arrêté.

Eviter les gommes chez les personnes qui portent des prothèses dentaires ou des amalgames dentaires car il existe un risque de décollement de ces dispositifs (109).

Lors d'un traitement par dispositif transdermique, il ne faut pas utiliser de gommes ou tout autre apport de nicotine. Cependant, pour les personnes dont la dépendance est très élevée, il est possible d'associer un timbre à un dispositif ponctuel de libération de nicotine comme des gommes, un inhalateur ou des comprimés sublinguaux (36).

Pendant l'allaitement, les timbres sont déconseillés. Les gommes peuvent être utilisées juste après la tétée afin de minimiser l'exposition de l'enfant à la nicotine (109).

L'idéal est de convaincre une femme souhaitant un enfant d'arrêter de fumer avant la grossesse car l'exposition du fœtus peut avoir des conséquences. Si une femme enceinte se présente à l'officine pour un sevrage tabagique, on lui conseillera de commencer par un arrêt spontané sans traitement pharmacologique et/ou une thérapie cognitivo-comportementale. Si ces méthodes conduisent à un échec, il faudra l'orienter vers son médecin généraliste ou une consultation anti-tabac (109). Le bupropion est déconseillé pendant la grossesse alors que les substituts nicotiques peuvent être utilisés sous surveillance.

1.2.2 Le bupropion

Le bupropion, Zyban®, est un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Il est depuis longtemps utilisé aux Etats-Unis comme antidépresseur. Des personnes suivant ce traitement pour une dépression ont spontanément arrêté de fumer d'où son utilisation actuelle en France dans l'aide au sevrage tabagique. Des études menées sont arrivées à la conclusion que sous Zyban®, les taux de sevrage à un an étaient plus élevés que sous placebo ou sous timbres à la nicotine (36).

1.2.2.1 Présentation et indication

Zyban® se présente sous la forme de comprimés à libération prolongée dosés à 150 mg de chlorhydrate de bupropion, en boîte de 60. Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Zyban® est indiqué dans l'aide au sevrage tabagique chez les patients présentant une dépendance à la nicotine (54).

L'absence de données sur la prise de bupropion chez les sujets coronariens, dans le post-infarctus et après un AVC, contre-indique son utilisation dans ces cas (109).

1.2.2.2 Posologie

Le traitement par Zyban® doit être débuté avant l'arrêt du tabac. L'arrêt effectif du tabac se fera au cours de la 2^{ème} semaine de traitement par Zyban®. La posologie est de 150 mg par jour les six premiers jours de traitement puis de 300 mg par jour en 2 prises. Chez les personnes âgées et les insuffisants hépatiques et rénaux, les posologies ne doivent pas excéder 150 mg par jour. Les comprimés doivent être avalés tels quels, sans être mâchés, croqués ou écrasés (54).

1.2.2.3 Contre-indications (54)

- Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité au bupropion ou à l'un des excipients.
- Patient présentant un trouble convulsif évolutif ou présentant un quelconque antécédent convulsif.
- Patient présentant une tumeur du système nerveux central (SNC) connue.
- Patient qui, à un moment quelconque du traitement, entame ou poursuit un sevrage alcoolique ou un sevrage à tout autre médicament dont l'interruption entraîne un risque de convulsions (en particulier les benzodiazépines et produits apparentés).
- Patient présentant ou ayant présenté une boulimie ou une anorexie mentale diagnostiquées.
- Patient présentant une insuffisance hépatique sévère.
- Association de Zyban® aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO). Un intervalle d'au moins 2 semaines doit être respecté entre l'arrêt des IMAO non sélectifs et le début du traitement par Zyban®. Pour les IMAO sélectifs, un intervalle de 24 heures est suffisant.
- Patient ayant des antécédents de trouble bipolaire, chez lequel le traitement pourrait entraîner un épisode maniaque durant la phase dépressive de sa maladie.

1.2.2.4 Effets indésirables (54)

Système/organe	Fréquence	Effets indésirables
Appareil cardio-vasculaire	Peu fréquents	Tachycardie, élévation de la pression artérielle (parfois sévère), bouffées vasomotrices
	Rares	Vasodilatation, hypotension orthostatique, syncope, palpitations
SNC	Très fréquents	Insomnie (cf Posologie/Mode d'administration)
	Fréquents	Tremblements, troubles de la concentration, céphalées, sensations vertigineuses, dépression (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), agitation, anxiété
	Peu fréquents	Confusion
	Rares	Crises convulsives (voir ci-dessous), irritabilité, agressivité, hallucinations, dépersonnalisation, dystonie, ataxie, syndrome parkinsonien, fasciculations, troubles de la coordination, rêves anormaux notamment cauchemars, troubles de la mémoire, paresthésies
Système endocrinien et métabolisme	Peu fréquents	Anorexie
	Rares	Modifications de glycémie
Système gastro-intestinal	Fréquents	Sécheresse de la bouche, troubles digestifs incluant nausées et vomissements, douleur abdominale, constipation
État général	Fréquents	Fièvre
	Peu fréquents	Douleur thoracique, asthénie
Système génito-urinaire	Rares	Pollakiurie et/ou rétention urinaire
Système hépatobiliaire	Rares	Élévation des enzymes hépatiques, ictère, hépatite
Peau/hypersensibilité	Fréquents	Éruption cutanée, prurit, sueurs. Réactions d'hypersensibilité telles que urticaire
	Rares	Réactions d'hypersensibilité plus sévères incluant oedème de Quincke, dyspnée/bronchospasme et choc anaphylactique. Arthralgies, myalgies et fièvre ont été également rapportées en association avec des éruptions cutanées et d'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité retardée. Ces symptômes peuvent ressembler à ceux d'une maladie sérique. Des cas d'érythème polymorphe et de syndrome de Stevens-Johnson ont également été rapportés. Exacerbation d'un psoriasis.
Organes des sens	Fréquents	Troubles du goût
	Peu fréquents	Acouphènes, troubles visuels

La classification des effets indésirables selon leur fréquence utilise la convention suivante : très fréquents ($> 1/10$) ; fréquents ($> 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquents ($> 1/1000$, $< 1/100$) ; rares ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$).

La survenue d'insomnie impose d'avancer la prise du 2^{ème} comprimé dans l'après-midi, en respectant un intervalle de 8 h avec la prise du matin.

Il est possible de noter l'usage détourné du bupropion pour un effet psychostimulant et/ou récréatif (109).

1.2.3 Autres traitements

1.2.3.1 Traitements médicamenteux

- **Nicoprive®** : ce sont des comprimés inscrits sur la liste I, contenant de l'ascorbate de quinine, de la thiamine, du nicotinamide, de l'acide ascorbique tamponnée, de la pyridoxine et de l'extrait d'aubépine. La posologie est de 8 comprimés par jour à répartir régulièrement au cours de la journée (2 comprimés à 8 h, à 12 h, à 16 h et à 20 h) pendant un mois. Pour les gros fumeurs, la posologie peut être augmentée à 12 comprimés par jour et prolongée au-delà d'un mois de traitement. Il est impératif d'arrêter la consommation de cigarettes dès la 1^{ère} prise de Nicoprive®. Les principaux effets indésirables sont liés à la présence de quinine (manifestations cutanées, anémie hémolytique et thrombocytopenie). Son utilisation n'est pas recommandée par l'AFSSAPS (109).
- **Clonidine** : c'est un alpha-stimulant central (agoniste des récepteurs α_2) qui agit en diminuant la production de noradrénaline. Traditionnellement utilisé dans le traitement de l'HTA, cette molécule peut être utilisée dans la désintoxication aux drogues illicites et semble aussi diminuer l'envie de fumer (31). Mais ce médicament présente un risque d'effets indésirables et la dose efficace n'est pas bien établie : son utilisation dans le sevrage tabagique n'est donc pas recommandée (109).

- Nortriptyline : cette molécule n'est pas commercialisée en France contrairement à un apparenté, l'amitriptyline. Les effets indésirables qu'elles peuvent engendrer ainsi que l'absence d'AMM dans le sevrage tabagique font que leurs utilisations ne sont pas recommandées (109).
- Anxiolytiques : les sédatifs sont utilisés pour calmer certaines manifestations dues au manque de nicotine. Les benzodiazépines sont les plus utilisées et peuvent être associées à des antidépresseurs si besoin (31).
- Moclobémide : cet inhibiteur de la monoamine oxydase A semble améliorer les taux d'abstinence mais uniquement à court terme. Son utilisation n'est pas recommandée (109).
- Béta-bloquants : Le propranolol à la posologie de 40 mg 3 fois/jour pendant 8 semaines ne semble pas avoir d'effets sur le sevrage tabagique. En revanche, le métoprolol semble avoir un effet significatif sur l'abstinence à long terme par rapport au placebo. Cependant, cette classe ne doit pas être utilisée dans cette indication (109). En revanche, elle constituerait un bon choix pour traiter une hypertension chez un sujet souhaitant arrêter de fumer et ne présentant pas de contre-indication à ce traitement.
- Sels d'argent : le nitrate, le protéinate et l'acétate d'argent produisent un goût métallique quand on fume une cigarette (31,14). Leur utilisation n'est plus recommandée depuis plusieurs années. En raison du risque d'argyrisme, l'utilisation d'acétate d'argent était limitée dans le temps avec une dose maximale totale ne devant pas dépasser 750 mg (109).
- Métronidazole : utilisé pour la désintoxication alcoolique, il semble induire un goût métallique chez les fumeurs favorisant l'arrêt du tabagisme (31).
- Autres : les amphétamines, les gommes de benzocaïne (anesthésique local), le chlorure d'ammonium, l'alun, le camphre, le citrate de caféine, l'eucalyptol, le menthol ... ont été testés sans montrer leur efficacité (31).

1.2.3.2 Phytothérapie

La valériane est très utilisée car elle agit sur l'anxiété et donne un goût très désagréable à la cigarette fumée (31).

Les cigarettes sans tabac NTB® sont constituées de feuilles de tussilage. Leur avantage pour l'ancien fumeur est de reproduire la gestuelle mais cette poursuite peut faciliter les rechutes (31). En revanche, elles présentent les mêmes risques pour la santé que les cigarettes de tabac, risques liés au phénomène de combustion. De plus, l'absence de nicotine pousse le sujet à inhaler plus fortement d'où une augmentation de la toxicité. Ces cigarettes sans tabac ne doivent donc pas être conseillées pour l'aide au sevrage tabagique (109).

1.2.3.3 Homéopathie (13)

- Nux vomica 7 CH favorise la désintoxication tabagique et calme l'hyperirritabilité (3 granules 3 fois/jour).
- Ignatia 9 CH contre la tension nerveuse et l'angoisse (3 granules 3 fois/jour).
- Gelsemium 9 CH pour le sujet stressé et qui tremble (3 granules 3 fois/jour).
- Argentum nitricum 9 CH pour le sujet agité, précipité et anxieux (3 granules le matin et 3 si besoin dans la journée).
- Lobelia 5 CH 3 granules à chaque envie de fumer afin de dégoûter du tabac.
- Caladium seguinum 5 CH pour les troubles de l'humeur (3 granules matin et soir).

1.2.3.4 La psychothérapie

La prise en charge psychique du patient est un élément essentiel dans la désintoxication tabagique. Cette prise en charge peut se faire par le suivi régulier lors du sevrage par le pharmacien dans les cas peu complexes. En revanche, en cas de difficultés importantes pour le patient, il faudra l'orienter vers un spécialiste.

Il existe des psychothérapies individuelles mais très peu utilisées dans le cas du sevrage tabagique. Les thérapies de groupe sont beaucoup plus fréquentes. On peut aussi faire des thérapies comportementales, de l'hypnose ou de la sophrologie (31).

Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent être conseillées à tout sujet qui souhaite arrêter de fumer. Ce type de thérapie est complémentaire à la prise en charge pharmacologique. Cette association donne de meilleurs résultats en termes d'abstinence que les deux techniques séparément.

1.2.3.5 L'acupuncture

Cette technique consiste à disposer des aiguilles en des points précis de la peau. La stimulation des points d'acupuncture déclenche un influx nerveux transmis au cerveau, induisant la libération d'endorphines et d'enképhalines. Dans l'aide au sevrage tabagique, les points utilisés sont sur le nez, le front et les mains (VB1, VB8, C5, C7, VC16, E14, E36, G14, G120 et le dixième point nasal) (31). Il faut de 2 à 5 séances, chacune à une semaine d'intervalle. L'acupuncture réduit la nervosité et évite les insomnies (14). Les résultats sont en général assez bons mais ils ne persistent pas sur le long terme (109).

L'auriculothérapie est une technique d'acupuncture qui consiste à piquer l'oreille selon une corrélation entre l'oreille en position inversée et la position fœtale. Les programmes anti-tabac sont nombreux (31). Un fil de nylon ou une agrafe est gardé au centre du pavillon de l'oreille pendant 3 semaines. Cette technique permet de supprimer le besoin de fumer mais peut induire une irritabilité ou une boulimie compensatrice (14).

1.2.3.6 La mésothérapie

Cette technique consiste à injecter par petites piqûres de très faibles doses de médicaments par voie intra-dermique ou sous-cutanée. La mésothérapie anti-tabac consiste en l'injection d'une préparation d'extraits de tabac faite par l'Institut Pasteur, obtenue par macération puis dénicotinisée par dialyse. Les doses d'extraits sont de 1 pour 10 000 ou de 1 pour 100 000. Le taux de réussite est de 40 % à un mois (183). Elle réduit la nervosité, évite l'insomnie et provoque le dégoût du tabac (14).

1.2.3.7 Les cures thermales

Elles sont souvent associées à l'acupuncture et à la psychothérapie. Les stations indiquées dans le sevrage tabagique sont Allevard-les-Bains, Barbotan-les-Thermes et Aix-Marlioz (14).

1.3 Conseils

Fixer une date précise pour arrêter de fumer : choisir une période calme (week-end, vacances), éviter les périodes de stress.

Informez son entourage de la décision et de la date choisie pour l'arrêt afin d'obtenir du soutien.

Il est préférable de faire un arrêt brutal et total du tabagisme plutôt qu'une diminution progressive. Lors d'une diminution progressive, le fumeur passe ses journées à attendre le moment où il pourra prendre une cigarette. Il est focalisé en permanence sur la cigarette (152).

Supprimer tous les cendriers, briquets, paquets de cigarettes et tout objet rappelant le tabac (152).

Manipuler des « substituts » comme un trombone, une boule à malaxer, n'importe quel objet du moment que sa forme ne soit pas trop proche d'une cigarette (152).

Lorsque l'envie de fumer est importante, prendre un bonbon sans sucre, un verre d'eau fraîche ou sentir un objet parfumé (herbes aromatiques dans une boîte, bois odorant ...) (152), changer rapidement d'occupation, prendre une grande inspiration suivie d'une grande expiration, se dire que cela ne va pas durer et qu'il suffit de tenir quelques minutes (90).

Éviter dans un premier temps certains rituels qui poussent à fumer comme une pause-café, les apéritifs entre amis ... (152).

Identifier les facteurs déclenchant la prise d'une cigarette et élaborer des stratégies d'évitement (90).

1.4 Les rechutes

Les rechutes sont fréquentes lors d'un premier essai de sevrage. Il ne faut pas faire culpabiliser le fumeur mais au contraire l'encourager : parler d'un demi-succès plutôt que d'un échec, que le prochain essai sera plus facile avec plus de chance de réussite et parler des bénéfices obtenus lors de la période de sevrage. Il est également important de discuter des causes de rechute : manque de motivation, inadaptation des doses de substituts nicotiques, dépression mal traitée ou non détectée, prise de poids, réaction de l'entourage, modifications de caractère (152). Lorsque la ou les causes sont identifiées, trouver des solutions pour que ce ne soit pas un motif d'échec lors du prochain arrêt.

1.5 Cas particuliers

1.5.1 Sujet dépressif

L'existence d'un épisode dépressif avant le début du sevrage tabagique nécessite un traitement antidépresseur avant l'arrêt du tabac (36). Le traitement antidépresseur privilégiera les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (Prozac®, Deroxat® ...) plutôt que les tricycliques (Anafranil®, Laroxyl® ...) qui s'accompagnent souvent d'une prise de poids qui s'ajoutera à celle induite par le sevrage tabagique. Ce traitement doit être débuté au moins un mois avant de commencer le sevrage tabagique (152).

La survenue d'un trouble dépressif pendant l'arrêt du tabac est surtout à craindre chez les personnes qui ont des antécédents dépressifs, d'où l'importance de les détecter afin de prévenir le risque de dépression (5).

Sur un terrain dépressif, le bupropion n'est pas à privilégier car il n'est que peu antidépresseur. Il est préférable d'orienter le patient vers un substitut nicotinique, associé si besoin à un antidépresseur classique.

1.5.2 Sujet alcoolo-dépendant

Il semble difficile d'envisager un sevrage tabagique persistant chez un sujet alcoolo-dépendant car le tabac permet en général à ces sujets de mieux résister à la

consommation d'alcool. Ce sont des personnes qui ont une dépendance tabagique très élevée et des difficultés d'arrêt importantes (5). La meilleure stratégie est de laisser le choix du sevrage à la personne concernée : soit les deux sevrages seront menés conjointement, soit chaque sevrage se fera indépendamment. Il faut prévenir la personne que faire un sevrage pour les deux substances à la fois est très difficile et très déstabilisant et que la meilleure solution pour y parvenir est de faire un sevrage séparé pour chaque produit (152). Si la personne souhaite faire des sevrages séparés, il faut commencer par le sevrage de l'alcool (36). L'alcool, par son effet négatif sur la volonté, fait vite oublier les résolutions anti-tabac et conduit à un échec du sevrage (152).

1.5.3 Prise de poids

La peur de prise de poids est souvent un motif de refus du sevrage tabagique, surtout chez les femmes. Il faut expliquer au patient que le fait de grossir à l'arrêt du tabac est très fréquent et inévitable puisqu'il s'agit d'un retour à un poids normal plutôt qu'une prise de poids. Cette prise de poids peut être réduite en appliquant certaines précautions dès le début du sevrage.

- Pratiquer une activité physique ou sportive : 300 calories sont brûlées en plus par un fumeur de 20 à 30 cigarettes par jour, à activité égale avec un non-fumeur. Ce surplus peut être compensé à l'arrêt du tabac par 1 h de marche rapide, 50 minutes de gymnastique, 34 minutes de vélo ou 29 minutes de footing (40). Toute activité, pour être bénéfique sur le poids, doit durer au moins 30 minutes, plusieurs fois par semaine : il faut donc privilégier les sports d'endurance (123). Il est démontré que 3 séances de 45 minutes d'exercice physique par semaine associées à une thérapie cognitivo-comportementale permettent d'augmenter les taux d'abstinence et de retarder la prise de poids chez la femme (109).
- Adapter son alimentation (40) :
 - Consommer tous les jours et à volonté des légumes verts car ils réduisent la sensation de faim.

- Eviter les sauces, les fritures et les pâtisseries qui sont riches en graisse.
 - Préférer les fromages contenant au maximum 45 % de matière grasse, le lait écrémé ou ½ écrémé.
 - Favoriser les sucres lents de type pâtes, riz ou semoule plutôt que les sucres rapides.
 - Eviter les boissons sucrées type soda et les boissons alcoolisées qui sont très caloriques.
 - Eviter le grignotage et prévoir des collations en cas de fringale en matinée ou en après-midi (un fruit, un grand verre d'eau ...).
 - Ne pas sauter de repas.
- Ne pas faire de régime strict car cette méthode est inefficace à long terme et risque d'entraîner des frustrations supplémentaires qui risquent d'aboutir à un échec du sevrage tabagique (109).
 - Apports nicotiques : les substituts nicotiques vont permettre de maintenir l'élévation des dépenses énergétiques et d'éviter une augmentation des prises alimentaires (123).

Une prise de poids excessive peut être due à un sous-dosage du substitut nicotinique utilisé. Afin de le détecter, interroger sur les autres signes cliniques du manque de nicotine.

2 Les autres méthodes de contraception

Lorsque la patiente refuse un sevrage tabagique, le pharmacien peut lui proposer une autre méthode de contraception afin de prévenir le risque de complications artérielles. Différentes solutions s'offrent à elle : certaines seront à envisager après l'avis d'un médecin ou d'un gynécologue alors que d'autres seront disponibles en officine sans prescription.

2.1 Contraception progestative

2.1.1 Voie orale

Les pilules microprogestatives (= micropilules) utilisent de faibles doses de progestatif prises en continu. Elles agissent principalement en modifiant la glaire cervicale et l'endomètre. Une inhibition partielle des gonadotrophines (inhibition de LH avec persistance de FSH), retrouvée dans environ 70 % des cas, participe également au mode contraceptif. L'efficacité est moins importante qu'avec des pilules estro-progestatives car le taux d'échec est de l'ordre de 2 à 6 %. Ces pilules sont principalement utilisées lorsque la CO EP est contre-indiquée (164). Les 3 spécialités disponibles sont Cerazette® (désogestrel), Microval® (lévonorgestrel) et Milligynon® (noréthistérone). Seule Microval® est remboursée par la sécurité sociale (54).

Ces micropilules présentent l'inconvénient de devoir être prises à heure très régulière car un retard de 3h dans la prise d'un comprimé expose à un risque de grossesse et nécessite une méthode locale de contraception pendant 7 jours (54). Il est donc conseillé de prévoir un horaire associé à un acte quotidien qui se fait toujours à la même heure. La prise le soir au coucher est à déconseiller car s'il y a oubli, la personne s'en rend compte le lendemain matin, ce qui est trop tard.

2.1.2 Implant

Implanon® est disponible seulement depuis quelques années en France. Ce bâtonnet, que l'on met sous la peau sur la face interne du bras, libère de l'étonogestrel en continu pendant 3 ans. L'effet contraceptif d'Implanon® se fait par une inhibition de l'ovulation et une modification de la glaire cervicale (54). Il est utilisé surtout chez les femmes qui présentent une contre-indication aux estroprogestatifs ou qui souhaitent une contraception sans prise quotidienne.

2.1.3 Voie injectable

Il ne reste sur le marché qu'une forme injectable de macroprogestatifs : Depo-provera® (54). Cette forme est surtout utilisée chez les handicapées mentales et chez les personnes qui ne peuvent pas gérer une contraception orale avec le risque d'oubli.

2.2 Contraception estroprogestative non orale

Deux nouveaux médicaments, apparus sur le marché en 2004, contiennent une association estroprogestative. Ils ne sont pas destinés à la voie orale.

Evra® est un dispositif transdermique similaire à ceux utilisés dans le traitement hormonal substitutif. Ce patch contraceptif libère 20 µg d'EE et 150 µg de norelgestromine par 24 h. Le patch est changé une fois par semaine pendant 3 semaines puis la 4^{ème} semaine reste sans patch. Le changement de patch doit se faire toujours le même jour de la semaine à n'importe quel moment de la journée. Il peut être appliqué sur la fesse, l'abdomen, le bras ou le torse mais pas sur les seins (54).

Nuvaring® est un anneau vaginal contraceptif souple et transparent. Cet anneau libère 15 µg d'EE et 120 µg d'étonogestrel par 24 h pendant 3 semaines. L'anneau est placé au fond du vagin pendant les 3 premières semaines du cycle puis il est retiré afin d'avoir une semaine sans anneau. La mise en place et le retrait doit toujours se faire le même jour et approximativement à la même heure (54).

Ces deux nouveaux dispositifs ne présentent pas d'intérêt pour la prévention des accidents artériels car ils présentent les mêmes risques et contre-indications qu'une contraception estroprogestative par voie orale.

2.3 Contraception locale (104, 164)

2.3.1 Dispositif intra-utérin

2.3.1.1 Différents types

- DIU au cuivre : ils sont constitués d'un corps en polyéthylène sur lequel est enroulé un fil de cuivre ayant une surface variable. Ils doivent être changés tous les 5 ans.
 - Gynelle 375® : le fil de cuivre a une surface de 375 mm²
 - TT 380® : le fil de cuivre a une surface de 380 mm²
 - Sertalia® : le fil de cuivre a une surface de 300 mm²
 - Nova T® : le fil de cuivre est renforcé par un noyau d'argent

- UT 380® : le fil de cuivre a une surface de 380 mm². Il existe une forme short pour une hauteur de cavité utérine inférieure à 7 cm et une forme standard pour une hauteur supérieure ou égale à 7 cm.

- Multiload Cu-375® : le fil de cuivre a une surface de 375 mm². La tige du type standard mesure 35 mm et celle du type short loop mesure 30 mm.

- DIU au progestatif : Mirena® libère 20 µg de lévonorgestrel par 24 h pendant 5 ans.

Tous les DIU disposent d'un fil de nylon à la partie inférieure qui, après la pose, se trouve dans le vagin. Il permet le retrait du dispositif par le gynécologue.

2.3.1.2 Mode d'action

Le mécanisme d'action est encore mal connu mais il semble que les DIU induiraient une réaction inflammatoire de l'endomètre. Les ions cuivre ont une action gamétotoxique au niveau de la cavité utérine. La glaire cervicale devient hostile à l'ascension des spermatozoïdes. La motilité tubaire est également modifiée.

Il y aurait donc une perturbation de la survie des gamètes et des mécanismes de fécondation, favorisée par les ions cuivre, associée à une perturbation de l'implantation de l'œuf.

2.3.1.3 Effets indésirables

- Douleurs : elles interviennent surtout après l'insertion et au moment des règles et elles sont soulagées par des antispasmodiques. Mais attention aux douleurs signes d'une infection ou d'un refus psychologique de cette méthode de contraception. Dans ces derniers cas, il faut enlever le DIU.
- Expulsion du stérilet : la fréquence est de 1 à 10 % en fonction des modèles. Elle est due principalement à une mauvaise mise en place, à une anomalie de la cavité utérine ou à une béance cervicale. La femme s'en rend compte quand elle ne voit plus le fil. Il faut l'orienter vers son gynécologue qui pratiquera un examen afin de l'affirmer et de détecter la cause.

- Perforation du myomètre et migration dans la cavité abdominale : elles sont possibles mais exceptionnelles. Elles sont dues principalement à une anomalie du myomètre comme un utérus cicatriciel. Le diagnostic se fait sur l'absence du fil et la non-expulsion du DIU, confirmé par une radiographie ou une échographie.
- Saignements : leur fréquence est de 7 à 14 %. Ils sont de plusieurs types (spotting, ménorragies et ménométrorragies). Ces saignements peuvent être : une hémorragie fonctionnelle due à la présence du stérilet, une endométrite, une grossesse intra-utérine ou une grossesse extra-utérine. Le retrait du DIU est impératif dans ces cas là.
- Infections : le risque d'infection pelvienne est rare mais il est doublé par rapport à des femmes sans DIU. Cette complication est grave car elle peut induire une stérilité. Certains facteurs de risque ont été identifiés : le premier mois suivant la pose, la multiplicité des partenaires, les jeunes femmes à cause de leur appartenance au groupe précédent et les nullipares.

2.3.1.4 Recommandations

Il existe de nombreuses contre-indications à respecter. La plupart sont détectées au cours de l'examen gynécologique.

Ce type de contraception est à éviter chez les femmes nullipares car il existe un risque d'infection pouvant induire une stérilité.

La prise d'anti-inflammatoires (stéroïdiens, non stéroïdiens ou aspirine) diminue l'efficacité du DIU ainsi que les tétracyclines qui sont des chélateurs du cuivre.

2.3.1.5 Conclusion

Ce type de contraception est idéal pour les femmes de plus de 35 ans qui fument. En effet, cette population présente un risque élevé d'accidents artériels qui pourra être minoré par l'utilisation d'un DIU plutôt que d'une CO EP.

2.3.2 Préservatif masculin

Son but est d'empêcher le sperme d'arriver dans le vagin pendant une relation sexuelle.

Pour que cette méthode de contraception donne de bons résultats, il faut :

- utiliser un préservatif à chaque relation sexuelle,
- mettre le préservatif avant l'acte sexuel,
- ne pas utiliser de préservatifs endommagés, collants ou cassants,
- utiliser des lubrifiants spécifiques à base d'eau : Hydragel®, K-Y®, Prémicia®, Pharmatex®. Les lubrifiants à base de pétrole peuvent endommager les préservatifs.

Compte tenu de l'augmentation des allergies au latex, il existe des préservatifs sans latex.

Ils présentent l'avantage de protéger les deux partenaires des MST et en particulier du SIDA. L'inconvénient est que la femme ne maîtrise pas la contraception.

L'indice de Pearl lors d'une utilisation correcte se situe en dessous de 5.

Ce mode de contraception doit être favorisé chez les jeunes car il permet de protéger contre les MST et de prévenir le risque de grossesse.

2.3.3 Préservatif féminin

Femidon® se compose d'un étui en polyuréthane avec un anneau interne qui s'adapte autour du col et d'un anneau externe qui reste sur la vulve. Presinette® se compose d'une gaine en latex et de deux anneaux. L'anneau interne est composé d'un coussin en mousse de latex permettant le maintien au fond du vagin (127). Ils sont plus résistants et protègent mieux contre les MST que le préservatif masculin. De plus, il est sous le contrôle de la femme et lui permet de prendre en charge sa propre protection. L'inconvénient est son coût important, ce qui constitue un frein à son utilisation, surtout chez les jeunes.

2.3.4 Diaphragme

Il s'agit d'un dôme en latex de taille variable qui est mis en place sur le col, la convexité du dôme vers l'orifice du col. Un diaphragme de bonne taille permet de

glisser un doigt entre la face postérieure du pubis et la face antérieure du diaphragme et ne doit pas gêner lorsque la femme s'accroupit.

Le diaphragme est toujours utilisé en association avec un spermicide. La gelée spermicide doit être étalée sur les deux faces et sur les bords du diaphragme. L'efficacité dure 3 à 4 h selon les spermicides. Le diaphragme doit être enlevé 6 à 8 h après le dernier rapport afin que le spermicide ait agit. Il sera alors lavé à l'eau et au savon, séché puis talqué. Il doit être conservé loin d'une source de chaleur. Le diaphragme ne doit pas être gardé plus de 24 h car il existe un risque de « Toxic Shock Syndrom » se manifestant par une fièvre, des vomissements, une diarrhée, des douleurs musculaires, des vertiges ...

Cette méthode de contraception s'adresse à des femmes organisées, qui connaissent bien leur anatomie et qui ont une vie sexuelle épisodique. L'avantage de cette méthode est que la mise en place peut se faire à distance des rapports.

L'indice de Pearl lors d'une utilisation correcte se situe en dessous de 5.

2.3.5 Cape cervicale (127)

Les capes cervicales se présentent comme les diaphragmes. Les capes cervicales Oves® sont en silicone et à usage unique. Il faut appliquer un spermicide comme avec les diaphragmes. La cape cervicale Oves® doit être gardée au moins 6 h après un rapport sexuel. Elle ne doit pas rester en place plus de 3 jours.

2.3.6 Spermicides

Ils se présentent sous différentes formes : mousse, gelée ou crème, ovule, comprimé. Ils doivent être introduits au fond du vagin 10 minutes avant le rapport et restent efficaces environ 4 h. En cas de rapport itératifs, il faut introduire une nouvelle dose de produit.

Il ne faut pas faire d'irrigation savonneuse vaginale avant ou après le rapport car le savon dissocie le principe actif. Une toilette externe à l'eau pure ou avec le pain moussant Pharmatex® est possible avant pour les deux partenaires ou après pour la femme. Aucun traitement par ovule ne doit être simultané à ce type de contraception.

La gamme Pharmatex® (162) (tableau 9): elle contient du chlorure de benzalkonium qui est à la fois spermicide et antiseptique. L'indice de Pearl est inférieur à 1 si le produit est correctement utilisé.

Tableau 9 : *La gamme Pharmatex*

	Capsule molle	Ovule Mini-ovule	Crème unidose	Crème vaginale	Tampon
Délai d'action	10 minutes	5 minutes	immédiat	immédiat	immédiat
Durée de protection	4 heures	4 heures	10 heures	10 heures	24 heures
En cas de rapports répétés	Nouvelle application	Nouvelle application	Nouvelle application	Nouvelle application	Pas de renouvellement

2.4 Méthodes naturelles

2.4.1 Retrait

Cette méthode consiste à retirer la verge hors du vagin avant l'éjaculation. Le taux d'échec est d'environ 17 %. Cette méthode est la plus utilisée car 71 % des couples en France l'ont pratiqué ou la pratique. Il ne faut pas avoir deux rapports consécutifs sans que l'homme se soit lavé la verge car de faibles quantités de sperme suffisent si la glaire cervicale est de bonne qualité. Cette méthode peut être frustrante pour les partenaires si elle est utilisée de façon systématique (104).

2.4.2 Méthode des températures

Cette méthode est basée sur l'hyperthermie provoquée par la sécrétion de progestérone par le corps jaune (104). La température rectale ou vaginale doit être prise avec le même thermomètre (électronique pour plus de précision), chaque matin à la même heure, à jeun, avant de se lever (164).

La méthode « dure » demande que la femme attende le 2^{ème} jour de température haute pour avoir des rapports sans protection jusqu'aux règles. Le taux d'échec de cette méthode strictement appliquée est de 1 %.

La méthode « souple » autorise les rapports jusqu'au 7^{ème} jour du cycle puis sur la 2^{ème} partie du cycle comme précédemment. Le taux d'échec est de 30 %. Afin de réduire le risque, il est possible d'utiliser une contraception locale pendant la première partie du cycle (104).

La difficulté de cette méthode est l'interprétation de la courbe de température. En effet, la température basale peut augmenter brusquement, par pallier, elle peut être précédée d'une baisse, elle peut évoluer en dent de scie ou ne pas augmenter du tout. Cette méthode doit donc être réservée à des femmes qui ont une courbe de température facilement interprétable (104).

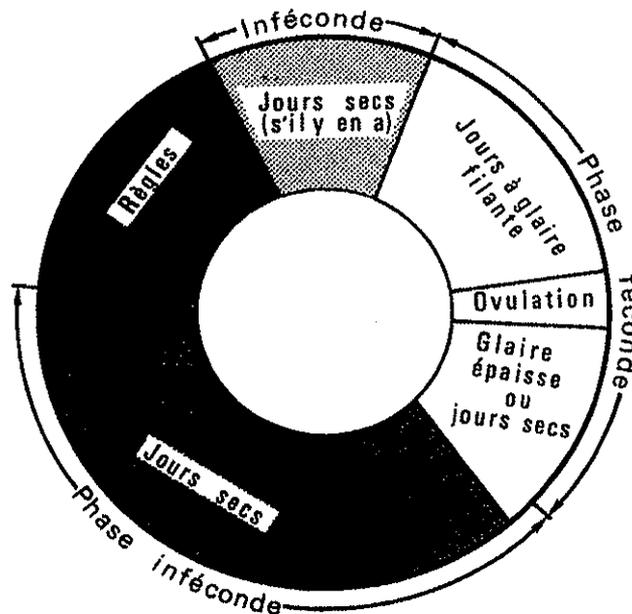
Il existe certaines situations qui empêchent d'utiliser cette méthode : les femmes réveillées souvent la nuit par les enfants par exemple, celles qui travaillent de nuit, celles qui ont des maladies métaboliques ou qui ont une ovulation irrégulière (104).

2.4.3 Aspect de la glaire cervicale

Cette méthode consiste à reconnaître et à interpréter les modifications cycliques de la glaire cervicale induites par les modifications des taux d'estrogènes (figure 16).

Des sécrétions peu abondantes et gluantes indiquent la première élévation du taux d'estrogène, perceptible par une sensation de moiteur. Une glaire lubrifiante plus abondante apparaît près de l'ovulation, perceptible par une sensation d'humidité. La femme peut affirmer sa sensation par l'observation de la glaire recueillie sur la vulve avant d'uriner (104).

Figure 16 : Aspect de la glaire cervicale au cours d'un cycle (10)



29.14. La méthode de la glaire cervicale se fonde uniquement sur la présence et la qualité de la glaire pour indiquer les périodes fécondes et infécondes du cycle menstruel. Le début de la période féconde est indiqué par le début d'apparition de la glaire. Le jour du « symptôme maximum de glaire » est le dernier jour pendant lequel la glaire est fluide et glissante, après quoi elle s'épaissit et disparaît. La période féconde est censée durer jusqu'à 4 jours après le symptôme maximum (cliché communiqué par la fondation pour la vie humaine et la planification familiale naturelle).

2.5 Conclusion

L'alternative d'une CO EP pour une femme diffère en fonction de son âge, de la fréquence des rapports sexuels et de ses propres choix.

Chez une femme qui a plus de 35 ans et qui a déjà eu des enfants, la meilleure alternative est le DIU. On pourra également proposer les méthodes naturelles.

Chez les jeunes femmes, on préférera les préservatifs masculins ou féminins car ils ont en plus l'avantage de protéger des MST. Ils seront également proposés à des femmes plus âgées qui ont plusieurs partenaires.

Chez les jeunes femmes en couple, la contraception orale progestative semble une bonne alternative à condition qu'elles soient rigoureuses dans l'heure de prise.

Chez les femmes qui ont des rapports épisodiques avec le même partenaire, le diaphragme et les spermicides sont un bon compromis.

Conclusion

Bien que le risque relatif d'accidents artériels soit faible, le risque absolu n'est pas négligeable compte tenu de la large utilisation de la contraception orale estroprogestative.

Le risque est négligeable chez la jeune femme en bonne santé, qui a une tension artérielle normale et qui ne fume pas. Le risque augmente avec la présence de facteurs de risque cardiovasculaires dont l'âge et l'hypertension sont les principaux. Ce risque augmente encore plus lorsque l'utilisatrice de contraception orale estroprogestative fume.

En premier lieu, afin de réduire la survenue de ces accidents artériels, il faut respecter les contre-indications de la contraception orale estroprogestative. L'association de cette méthode de contraception avec le tabac est déconseillée dans les résumés des caractéristiques des produits de ces médicaments.

Il revient au pharmacien, lors de la délivrance d'une pilule, de demander si la personne fume, de rappeler les risques d'une telle association et les méthodes de prévention. En effet, le rôle du pharmacien et du médecin est important dans la prévention des accidents cardiovasculaires associés à la pilule. Le conseil du pharmacien sur ces risques doit être effectué systématiquement. Il ne faut pas penser que ce rôle incombe uniquement au médecin. Si deux acteurs différents de la santé publique ont le même discours, il aura plus de pertinence et conduira à la réflexion de la personne concernée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDENNBI K. – Prise en charge et traitement du tabagisme en 2002 – Sang Thrombose Vaisseaux, 2002, 14, p.304-310
2. Agence du médicament - Fiches de transparences 1997 – p. 89-92
3. ALEXANDERSEN P., HAARBO J., ZANDBERG P. et al. – Lack of difference among progestins on the anti-atherogenic effect of ethinyl estradiol : a rabbit study – Human Reproduction, 2003, 18, p. 1395-1403
4. ALLAIN P. – Pharmacologie, les médicaments – 3^{ème} Edition – Paris : CdM Editions, 2000 – 501 p.
5. ANAES – Conférence de consensus : arrêt de la consommation du tabac – Octobre 1998
6. ANDRE G., JAMIN C. – Pour ou contre la pilule à 15 gamma ? – Gynécologie-Obstétrique, 2000, 418, p. 19-21
7. Anonyme – Accidents cardiovasculaires de la contraception hormonale orale – La Revue Prescrire, 1998, 18, 182, p. 205-217
8. Anonyme – Actualisation du dossier tabagisme – Ministère de la Santé – Site disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/tabac/5tab11.htm> (page consultée le 19/02/2002)
9. Anonyme – Contraception estroprogestative [en ligne] – In : AFSSAPS. Système génito-urinaire et hormones sexuelles – Site disponible sur : <http://www.afssaps.sante.fr> (page consultée le 17/07/02)
10. Anonyme – Déclaration de l'IMAP sur la contraception pour les femmes souffrant de troubles médicaux – Bulletin médical de l'IPPF, 1999, 33, 5, p. 1-3
11. Anonyme – Keep Ocs off the shelves, say family planners – Contraceptive Technology Update, 1997, 18, p. 137-138
12. Anonyme – La contraception orale – Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2001, cahier formation continue n° 56, cahier II du n° 2411, 16 p.
13. Anonyme – Les incontournables de l'homéopathie – Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2002, cahier pratique n°76, cahier II du n° 2447, p. 7

14. Anonyme – Les méthodes pour arrêter de fumer – Comité National Contre le Tabagisme – Site disponible sur <http://www.cnct.org> (page consultée le 30/03/2004)
15. Anonyme – Médicaments en relation avec des systèmes hormonaux – Paris : Tec & Doc-Lavoisier, 1995 – p. 32-33 – Traité de chimie thérapeutique
16. Anonyme – Prévention du tabagisme – Caisse nationale d'assurance maladie [en ligne] – Site disponible sur : <http://www.cnamts.fr/ass/prev/basdprev5.htm> (page consultée le 15/07/02)
17. Anonyme – Tabac – Centre de pharmacodépendance de Grenoble [en ligne] – Site disponible sur : <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Monograp/Tabac.htm> (page consultée le 22/08/03)
18. Anonyme – Vous n'avalerez pas ce que vous fumez – Communiqué de presse du Centre Français d'Education pour la Santé – Site disponible sur : <http://www.cfes.sante.fr/70000/p/02/cp020916.html> (page consultée le 29/10/2003)
19. ARNAL J.-F., ELHAGE R., BROUCHET L. et al. – Mécanismes de l'effet vasculo-protecteur des estrogènes – Médecine Thérapeutique Endocrinologie, 2000, 2, hors série n°1, p. 35-39
20. AUBIN H.-J. – Nicotine et troubles neuropsychiatriques – Paris : Masson, 1997 – 111 p.
21. Banque d'images et de données sur le tabagisme – Assistance Publique - Hôpitaux de Paris – Site disponible sur : <http://tabac-net.aphp.fr/tab-connaître/tc-bd> (page consultée le 22/11/2003)
22. BARRY J., MEAD K., NABEL E. et al. – Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease – JAMA, 1989, 261, p. 398-402
23. BAUTERS C., AMOUYEL P., FERRIERES J. et al. – Athérombose, tome 1 – Paris : John Libbey Eurotext, 2002– p. 1-52
24. BAYARD F., ELHAGE R., RAMI J. et al. – Effet des oestrogènes sur la physiologie artérielle et mécanismes de leur effet athéroprotecteur chez l'animal – Diabetes & Metabolism, 1999, 25, suppl. 3, p. 46-52
25. BEAUMONT V., BEAUMONT J.-L. - Immunogénicité des hormones sexuelles synthétiques et thrombogénèse – Pathologie Biologie, 1985, 33, p. 245-249

26. BEAUMONT V., BEAUMONT J.-L. – Le risque vasculaire des contraceptifs oraux : réalité et mécanisme – La Presse Médicale, 1989, 18, p. 1249-1253
27. BEAUMONT V., LEMORT N., BEAUMONT J.-L. – Complications cardiovasculaires de la contraception orale. Chez qui et comment les prévenir ? – La Presse Médicale, 1983, 12, p. 2977-2981
28. BECK F., LEGLEYE S. – Tabac à l'adolescence : résultats de l'enquête Escapad 2002 – Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2003, 22-23, p.101-102
29. BEIGBEDER J. Y., KLOUCHE K., GALLAY P. et al. – Myocardial infarction and anti-ethinylestradiol antibody. Apropos of a case in an 18-year-old women - Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux, 1990, 83, p. 1015-1018
30. BELAISCH J. – Un progrès dans la contraception orale combinée : le gestodène, progestatif de troisième génération – Revue Française de Gynécologie et d'Obstétrique, 1989, 84, 5, p. 455-459
31. BELLINI M., SORS C. – Thérapeutique anti-tabac – Encyclopédie Médico-chirurgicale, Thérapeutique, 1988, 25274-A-10, 5 p.
32. BENOWITZ N., GOURLAY S. – Cardiovascular toxicity of nicotine : implications for nicotine replacement therapy – Journal of the American College of Cardiology, 1997, 29, p. 1422-1431
33. BEZEAUD A., GUILLIN M.C. – Physiologie de la coagulation – Encyclopédie Médico-chirurgicale, hématologie, 2001, 13-019-A-20, 7 p.
34. BONNAR J. – Coagulation effects of oral contraception – American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1987, 157 (4 Pt 2), p. 1042-1048
35. BORGNE A., BRÜCKER G., DAUTZENBERG B. et al. – Module de formation des médecins généralistes à l'arrêt du tabac – Nicomède, version provisoire du 28 mars 1999
36. BORGNE Anne – Tabac : à traiter comme une toxicomanie – La Revue du Praticien Médecine Générale, 2003, 635, p. 1684-1687
37. BOUNHOURE J.-P., GALINIER M., PUEL J. et al. – Myocardial infarction in non-menopausal women. Coronary lesions and prognosis – Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux, 1995, 88, p. 817-822
38. BOYCE J. , FAWLETT J., NOALL E. – Coronary thrombosis and Conovid – Lancet, 1963, 1, p. 111

39. BRICAIRE C. – Les nouveaux produits de la contraception orale – La Revue du Praticien, 1995, 45, p.541-544
40. Brochure : Et si vous preniez le dessus sur le tabac ? – Conseils aux fumeurs qui souhaitent arrêter de fumer – Laboratoire Novartis
41. BURKMAN R.T., COLLINS J.A., SHULMAN L.P. et al. – Current perspectives on oral contraceptive use – American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2001, 185, suppl. 2, p. S4-S12
42. BURNS D. – Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease – Progress in cardiovascular diseases, 2003, 46, p.11-29
43. CARTY C., HURIBAL M., MARSAN B. et al. – Nicotine and its metabolite cotinine are mitogenic for human vascular smooth muscle cells – Journal of Vascular Surgery, 1997, 25, p. 682-688
44. CASTELLI W.P. – cardiovascular disease : pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke – American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1999, 180, p. S349- S356
45. CHASAN-TABER L., STAMPFER M. – Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease – Annals of Internal Medicine, 1998, 128, p. 467-477
46. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women – Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis – The New England Journal of Medicine, 1973, 288, p. 871-878
47. CROFT P., HANNAFORD P. – Risk factors for acute myocardial infarction in women : evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study – British Medical Journal, 1989, 298, p. 165-168
48. CROOK D. – Multicenter study of endocrine function and plasma lipids and lipoproteins in women using oral contraceptives containing desogestrel progestin – Contraception, 1997, 55, p. 219-224
49. CROOK D., GODSLAND I., WORTHINGTON M. Et al. – A comparative metabolic study of two low-dose oral contraceptives containing gestodene and desogestrel progestins – American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1993, 169, p. 1183-1189
50. DAUTZENBERG B. – Epidémiologie des maladies liées au tabac – Assistance Publique - Hôpitaux de Paris – Site disponible sur : <http://tabac-net.aphp.fr/tab-connaître/tc-article/tc-art-epidemie.html> (page consultée le 22/11/2003)

51. DAUTZENBERG B. – Le tabagisme – Paris : ADAGP, 1996 – 159 p. – Collection « les classiques santé »
52. DE LIGNIERES B. – Risques métaboliques et vasculaires de la contraception orale – La Revue du Praticien, 1995, 45, p. 2423-2429
53. DELCROIX M., JACQUEMONT ML. – Intoxication tabagique chez la femme. Prise en charge gynécologique des femmes fumeuses – Encyclopédie Médico-chirurgicale, Gynécologie, 2003, 39-L-20, 10 p.
54. Dictionnaire Vidal 2003, 79^{ème} édition, Paris : Editions du Vidal, 2003
55. DUBOIS G., WIEBEL F., SASCO J. et al. – Santé : tabagisme passif – Comité National Contre le Tabagisme – Site disponible sur : <http://www.cnct.org/them/sst11199913.htm> (page consultée le 15/07/2002)
56. DUKES M.N.J., ARONSON J.K. – Hormonal contraceptives – In : MEYLER'S side effects of drugs – 14ème Edition – Amsterdam : Elsevier Science, 2000
57. DUNN N., ARSCOTT A., THOROGOOD M. – The relationship between use of oral contraceptives and myocardial infarction in young women with fatal outcome, compared to those who survive : results from the MICA case-control study – Contraception, 2001, 63, p. 65-69
58. DUNN N., THOROGOOD M., FARAGHER B. – Oral contraceptives and myocardial infarction : results of the MICA case-control study – British Medical Journal, 1999, 318, p. 1579-1584
59. DURAND E., LAFONT A. – Angine de poitrine et infarctus myocardique – La Revue du Praticien, 2003, 53, p. 541-543
60. DURANTEAU L., LOGEROT-LEBRUN H. – Contraception hormonale chez la femme – Médecine Thérapeutique, 1996, 2, 6, p.453-470
61. DURUP F., ANDRIATSI SERANA H., TOUSSAINT M. – Infarctus chez les femmes de moins de 40 ans – Gynécologie Internationale, 1998, 3, p. 63-70
62. EMMERICH J. – Maladies des vaisseaux – Paris : Doin Initiatives Santé, 1998, p. 15-16 – Collection InterMed
63. EMMERICH J., BRUNEVAl P. – L'athérosclérose – Paris : John Libbey Eurotext, 2000, p. 97-114 – Collection pathologie, science formation

64. ENDRIKAT J., KLIPPING C., GERLINGER C. Et al. – A double-blind comparative study of the effects of a 23-day oral contraceptive regimen with 20 microg ethinyl estradiol and 75 microg gestodene and a 21-day regimen with 30 microg ethinyl estradiol and 75 microg gestodene on hemostatic variables, lipids, and carbohydrate metabolism – *Contraception*, 2001, 64, p.235-241

65. ERNSTER V., KAUFMAN N., NICHTER M. Et al. – Les femmes et le tabac : il faut agir – *Bulletin of the World Health Organization*, 2000, 78, p. 891-901

66. FACCHINI F., HOLLENBECK C., JEPPESEN J. et al. – Insulin resistance and cigarette somking – *Lancet*, 1992, 339, p. 1128-1130

67. FARLEY T.M., COLLINS J., SCHLESSELMAN J.J. – Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective – *Contraception*, 1998, 57, p. 211-230

68. FARLEY T.M., MEIRIK O., CHANG C.L. et al. – Combinated oral contraceptives, smoking and cardiovascular risk – *Journal of Epidemiology and Community Health*, 1998, 52, p. 775-785

69. FITZGERALD G., OATES J., NOWAK J. – Cigarette smoking and hemostatic function – *American Heart Journal*, 1988, 115, p. 267-271

70. FLYNN M.E., LEDGER W.L. – The pros and the cons of the oral contraceptive pill – *Current Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 10, p. 91-98

71. FOTHERBY K. – Oral contraceptives, lipids and cardiovascular disease – *Contraception*, 1985, 31, p. 376-394

72. FOTHERBY K. – Update on lipid metabolism and oral contraceptive – *The British Journal of Family Planning*, 1990, 15 suppl., p. 23-26

73. FOTHERBY K., CALDWELL A.D.S. – New progestogens in oral contraception – *Contraception*, 1994, 49, p. 1-32

74. FOWKES F., HOUSLEY E., RIEMERSMA R. et al. – Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study – *American Journal of Epidemiology*, 1992, 135, p. 331-340

75. FRUZZETTI F. – Hemostatic effects of smoking and oral contraceptive use – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999, 180, p. S369- S374

76. FRUZZETTI F., GENAZZANI A., RICCI C. et al. – A 12-month clinical investigation with a 24-day regimen containing 15 µg ethinylestradiol plus 60 µg gestodene with respect to hemostasis and cycle control – *Contraception*, 2001, 63, p. 303-307
77. FRUZZETTI F., RICCI C., FIORETTI P. – Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives – *Contraception*, 1994, 49, p.579-592
78. GAUDONEIX-TAIEB M., BEAUVÉRIE P., POISSON N. – Tabac et médicaments : liaisons dangereuses ? – *Alcoologie et addictologie*, 2001, 23, p. 7-12
79. GILL S., SHIPLEY MJ., TSEMENTZIS S. et al. – Cigarette smoking. A risk factor for hemorrhagic and nonhemorrhagic stroke – *Archives of Internal Medicine*, 1989, 149, p. 2053-2057
80. GILLUM L., MAMIDIPUDI S., JOHNSTON S. – Ischemic stroke risk with oral contraceptives. A meta-analysis – *JAMA*, 2000, 284, p. 72-78
81. GIRAUD J., ROTTEN D., BREMOND A., POULAIN P. – Vie sexuelle – In : *Gynécologie – 4^{ème} Edition* – Paris : Masson, 2002 – p.215-249 – Abrégés Masson
82. GODSLAND I., CROOK D., SIMPSON R. et al. – The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism – *The New England Journal of Medicine*, 1990, 323, p. 1375-1381
83. GODSLAND I., CROOK D., WORTHINGTON M. et al. – Effects of a low-estrogen, desogestrel- containing oral contraceptive on lipid and carbohydrate metabolism – *Contraception*, 1993, 48, p. 217-227
84. GODSLAND I., WINKLER U., LIDEGAARD O. et al. – Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users – *Drugs*, 2000, 60, p. 721-869
85. GOLDFIEN A. – Hormones gonadiques et leurs inhibiteurs – In : KATZUNG B. – *Pharmacologie fondamentale et clinique – 7^{ème} Edition* – Italie : Piccin Nuova Libraria, 2000 – p. 673-703
86. HACHET J-C. – *Dictionnaire de toxicologie clinique* – Paris : Masson, 1992 – 397 p.
87. HANFORD P.C., CROFT P.R., KAY C.R. – Oral contraception and stroke. Evidence from the Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study – *Stroke*, 1994, 25, p. 935-942

88. HEINEMANN L.A., LEWIS M.A., THOROGOOD M. et al. – Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke : results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women – British Medical Journal, 1997, 315, p. 1502-1504
89. HENNEKENS CH., EVANS D., PETO R. – Oral contraceptive use, cigarette smoking and myocardial infarction – The British Journal of Family Planning, 1979, 5, p. 66-67
90. HIRSCH A. – Pharmacien et tabac : Prise en charge de l'arrêt du tabac – Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française, fiche technique, janvier 2000 – Ordre National des Pharmaciens – Disponible sur : <http://ordre.pharmacien.fr> (page consultée le 15/02/2004)
91. HITTINGER L., BERTHEZENE F., CASTAIGNE A., DUBOIS-RANDE J.-L., PLOUIN P.F. – Hormones coeur et vaisseaux – Paris : Editions INSERM, 1997 – 448 p.
92. HOLSCHERMANN H., TERHALLE H.M., ZAKEL U. et al. – Monocyte tissue factor expression is enhanced in women who smoke and use oral contraceptives – Thrombosis and Haemostasis, 1999, 82, p. 1614-1620
93. HOWARD W. – cardiovascular safety of oral contraceptives. What has changed in the last decade? – Contraception, 1998, 58 suppl., p. 9S-13S
94. INMAN WHW., VESSEY MP. – Investigation of death from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age – British Medical Journal, 1968, 2, p. 193-199
95. JOBIN F. – La thrombose – Paris : Maloine, 1995 – 321 p.
96. KEMMEREN J., TANIS B., VAN DEN BOSCH M. et al. – Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study. Oral contraceptives and the risk of ischemic stroke – Stroke, 2002, 33, p. 1202-1208
97. KIM C., SISCOVICK D., SIDNEY S et al. – Oral contraceptive use and association with glucose, insulin, and diabetes in young adult women : the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults – Diabetes care, 2002, 25, p. 1027-1032
98. KJOS S.L. et al. – Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in latina women with prior gestational diabetes mellitus – JAMA, 1998, 280, p. 533-538
99. KNOPP R., LAOSA J., BURKMAN R. – Contraception and dyslipidemia - American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1993, 168 (6 Pt 2), p. 1994-2005

100. KUHL H. – Comparative pharmacology of newer progestogens – *Drugs*, 1996, 51, p. 188-215
101. LAGRUE G. – Tabagisme : toxicologie, dépendance – *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Toxicologie*, 1999, 16-001-G-40, 7 p.
102. LAGRUE G., BRANELLEC A., LEBARGY F. – La toxicologie du tabac – *La Revue du Praticien*, 1993, 43, 10, p. 1203-1207
103. LAGRUE G., MAUREL A. – Tabagisme et maladies vasculaires – *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Cardiologie-Angéiologie*, 1997, 11-930-A-60, 5 p.
104. LANSAC J., LECOMTE P. – Contraception orale – In : *Gynécologie – 5^{ème} Edition* – Paris : Masson, 1999 – p. 393-433 – Collection pour le praticien
105. LARIFLA L. – Athérosclérose, hypertension, thrombose – Paris : Masson, 2002, p. 3-26 – *Abrégés Masson*
106. LE MAITRE B., JEHAN A. – Tabagisme. Epidémiologie et pathologie liée au tabac – *Impact Internat Pneumologie* – 1996 – p. 45-52
107. LEDERER J. – Cigarettes, contraceptifs et lipodogenèse chez la femme – *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1983, 49, p. 3413-3416
108. LEONE A., LOPEZ M. – Oral contraception, ovarian disorders and tobacco in myocardial infarction of woman – *Pathologica*, 1986, 78, p. 237-242
109. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac - Argumentaire – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé – Site disponible sur : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tabac/sommaire.htm> (page consultée le 02/04/2004)
110. LEVINE SR., FAGAN SC., PESSIN MS. et al. – Accelerated intracranial occlusive disease, oral contraceptives, and cigarette use – *Neurology*, 1991, 41, p. 1893-1901
111. LEVINE S.R., KNAKE J.E., YOUNG A.B. – Atypical progressive stroke syndrome associated with oral contraceptives and cigarette use – *Stroke*, 1987, 18, p. 519-523
112. LEWIS M., HEINEMANN L., SPITZER W. et al. – The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women : results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women – *Contraception*, 1997, 56, p. 129-140

113. LIDEGAARD O. – Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack : result of a case-control study – *British Medical Journal*, 1993, 306, p. 956-963
114. LIDEGAARD O. – Smoking and use of oral contraceptives : impact on thrombotic diseases – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999, 180, p. S357-S363
115. LIDEGAARD O., KREINER S. – Contraceptives and cerebral thrombosis : a five-year national case-control study – *Contraception*, 2002, 65, p. 197-205
116. LIPSON A., STOY D., LAROSA J. et al. – Progestins and oral contraceptive-induced lipoprotein changes : a prospective study – *Contraception*, 1986, 34, p. 121-133
117. LOBO R.A., SKINNER J.B., LIPPMAN J.S. et al. – Plasma lipids and desogestrel and ethinylestradiol : meta-analysis – *Fertility and Sterility*, 1996, 65, p. 1100-1109
118. LOMBRAIL P., CATHELIN G. – Hypertension artérielle, pathologie cardiaque et estroprogestatifs contraceptifs – *Contraception, fertilité, sexualité*, 1985, 13 suppl., p. 127-130
119. LOPES P. – Une nouvelle pilule estroprogestative à la drospérinone : intérêt d'une activité anti-minéralocorticoïde modérée – In : *Quinzièmes journées pyrénéennes de gynécologie* (15, 2001, Tarbes) – Infogyn Editions, 2001 – p. 213-216
120. LOVE BB. – Stroke in women – *Hawaii Medical Journal*, 1994, 53, p. 258-259
121. MAEDA K., NOGUCHI Y., FUKUI T. – The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles : a meta-analysis – *Preventive Medicine*, 2003, 37, p. 283-290
122. MANT J., PAINTER R., VESSEY M. – Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives : an updated analysis of a cohort study – *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1998, 105, p. 890-896
123. MARTINET Y., BOHADAN A. – *Le tabagisme : De la prévention au sevrage* – Paris : Masson, 2001 – 296 p. – Abrégés Masson
124. MILEI J., GRANA D. – Mortality and morbidity from smoking-induced cardiovascular diseases : the necessity of the cardiologist's involvement and commitment – *International Journal of Cardiology*, 1998, 67, p. 95-109

125. MILEIKOWSKY G.N., NADEL J.L., HUEY F. et al. – Evidence that smoking alters prostacyclin formation and platelet aggregation in women who use oral contraceptives – *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1988, 159, p. 1547-1552
126. MOULIN M., COQUEREL A. – Médicaments du contrôle de la fécondité – In : *Pharmacologie* – 2^{ème} Edition – Paris : Masson, 2002 – p. 740-748 – Abrégés Masson
127. OCP point 2002
128. PASQUALI V., LE HELLOCO A., LEBORGNE O. et al. – Myocardial infarction in young women : apropos of 22 cases. Pathogenic and prognostic approach - *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, 1992, 85, p. 53-57
129. PERRIOT J. – *Tabacologie* – Paris : Masson, 1993 – 195 p. – Abrégés Masson
130. PETERSEN K.R. – The effect of a nex triphasic low dose oral contraceptive on glucose tolerance and lipid metabolism – *Archives of Gynecology*, 1985, 237, p. 332
131. PETITTI D.B., KLATSKY A.L. – Malignant hypertension in women aged 15 to 44 years and its relation to cigarette smoking and oral contraceptives – *American Journal of cardiology*, 1983, 52, p. 297-298
132. PETITTI D.B., SIDNEY S., BERNSTEIN A. et al. – Stroke in users of low-dose oral contraceptives – *The New England Journal of Medicine*, 1996, 335, p. 8-15
133. PLATS D., ESCARRA S., VERGUET N., BUXERAUD J. et al. – La contraception générale – *Actualités pharmaceutiques*, 2002, 406, p. 23-34
134. POULTER N., CHANG C.L., FARLEY T.M.M. et al. – Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives : results of an international, multicentre, case-control study – *Lancet*, 1996, 348, p. 505-510
135. POULTER N., CHANG C.L., FARLEY T.M.M. et al. – Ischaemic stroke and combined oral contraceptives : results of an international, multicentre, case-control study – *Lancet*, 1996, 348, p. 498-505
136. POULTER N.R., CHANG C.L., FARLEY T.M.M. et al. – Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives : results of an international multicentre case-control study – *Lancet*, 1997, 349, p. 1202-1209

137. RANCUREL G., KIEFFER E., BUGE A. – Accidents vasculaires cérébraux et estroprogestatifs de synthèse – Contraception, fertilité, sexualité, 1985, 13, suppl. n°1, p. 137-146
138. RENNARD S., DAUGHTON D. – Overview of smoking cessation – UpToDate, version 10.2 [CR-ROM]
139. ROSENBERG L., KAUFMAN D., HELMRICH S. et al. – Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age – JAMA, 1985, 253, p. 2965-2969
140. ROSENDAAL FR., VAN HYLCKAMA V., TANIS BC. et al. – Estrogens, progestogens and thrombosis – Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2003, 1, p. 1371-1380
141. ROSING J., CURVERS J., TAS G. – Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis – European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2001, 95, p. 193-197
142. ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS' ORAL CONTRACEPTION STUDY – Effect on hypertension and benign breast disease of progestagen component in combined oral contraceptives – Lancet, 1977, i, p. 624
143. ROZENBAUM H. – Contraceptif estro-progestatif faiblement dosé et athérosclérose des artères coronaires chez le singe – In : Les événements de l'année 2000 en gynécologie – Paris : Editions Eska, 2001 – p. 61-65
144. ROZENBAUM H. – Estrogènes – Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Gynécologie, 1997, 85-A-15, 10 p.
145. ROZENBAUM H.- Anticonceptionnels – In : GIROUD J.-P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique – 2^{ème} Edition – Paris : Expansion Scientifique Française, 1988 – p. 2120-2136
146. SASCO A.J. – Conséquences du tabagisme sur la mère et l'enfant – La Revue du Praticien, 1993, 43, p. 1227-1229
147. SCARABIN P.Y., VISSAC A.M., KIRZIN J.M. et al. – Elevated plasma fibrinogen and increased fibrin turnover among healthy women who both smoke and use low-dose oral contraceptives - a preliminary report – Thrombosis and Haemostasis, 1999, 82, p. 1112-1116
148. SCHWARTZ S., PETITTI D., SISCOVICK D. et al. – Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women – Stroke, 1998, 29, p. 2277-2284

149. SCHWINGL P.J., ORY H.W., VISNESS C.M. – Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States – American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1999, 180, p. 241-249
150. SCHWINGL PJ., ORY HW., VISNESS CM. – Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States – American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1999, 180, p. 241-249
151. SERFATY D. – Contraception – Paris : Masson, 1998 – 364 p. – Abrégés Masson
152. SERRIER P. – Sevrage tabagique : toujours en parler – La Revue du Praticien - Médecine Générale, 2001, 527, p. 343-347
153. SHAARAWY M., NAFEA S., ABDEL-AZIZ O. et al. – The cardiovascular safety of triphasic contraceptive steroids – Contraception, 1997, 56, p. 157-163
154. SIDNEY S., PETITTI D.B., QUESENBERY C.P. et al. – Myocardial infarction in users of low-dose oral contraceptives – Obstetrics and Gynecology, 1996, 88, p. 939-944
155. SIRITHO S., THRIFT A., MCNEIL J. et al. – Risk of ischemic stroke among users of the oral contraceptive pill – Stroke, 2003, 34, p.1575
156. SOBEL N. – Progestins in preventive hormone therapy – Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 1994, 21, 2, p.299-319
157. STAMPFER M., WILLNETT W., COLDITZ G. et al. – A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases – The New England Journal of Medicine, 1988, 319, p. 1313-1317
158. TALBERT M., SAULNIER JL. – Médicaments et tabac – In : GIROUD J.-P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique – 2^{ème} Edition – Paris : Expansion Scientifique Française, 1988 – p. 263-271
159. TANIS B., VAN DEN BOSCH M., KEMMEREN J., et al. – Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction – The New England Journal of Medicine, 2001, 345, 25, p. 1787-1793
160. Task Force on Oral Contraceptives – The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives : 2 lack of effect of estrogen – Contraception, 1989, 40, p. 147-156
161. TEDGUI A., MALLAT Z. – Athéromatose coronaire aiguë – La Revue du Praticien, 2003, 53, p. 602-606

162. Thera 2003, 14^{ème} édition, Paris : Editions du Vidal, 2003
163. THOMAS D. – Tabagisme et maladies cardiovasculaires – La Revue du Praticien, 1993, 43, p. 1218-1222
164. TICA V. – Méthodes de contraception – In : HEDRON B., DARGENT D., MADELENAT P., FRYDMAN S. – Gynécologie – Paris : Ellipses, 1998 – p. 471-514 – Universités francophones
165. TOLEDANO A. – Références médicales opposables, le guide de référence pour l'internat – 2^{ème} Edition – Paris : Editions Vernazobres, 1997 – p. 56, 60
166. TREDANIEL J., ZALCMAN G., BOFFETTA P. et al. – Le tabagisme passif : effets sur le santé – La Revue du Praticien, 1993, 43, p. 1230-1234
167. TUBIANA M. – Tabagisme passif – Assistance Publique - Hôpitaux de Paris – Site disponible sur : <http://tabac-net.aphp.fr/tab-connaître/tc-article/tc-art-passiftub.html> (page consultée le 22/11/2003)
168. TYSON J.E., MICHAEL E.S. – Do abnormalities in carbohydrate metabolism and elevated blood pressure remain prominent risks with oral contraceptive use? – Seminars in Reproductive Endocrinology, 1989, 7, p. 231-238
169. VAN ROOIJEN M., VON SCHOULTZ B., SILVEIRA A. et al. – Different effects of oral contraceptives containing levonorgestrel or desogestrel on plasma lipoproteins and coagulation factor VII - American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2002, 186, p. 44-48
170. VESSEY M., PAINTER R., YEATES D. – Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking – Lancet, 2003, 362, p. 185-191
171. WIEGRATZ I., JUNG-HOFFMAN C., GROSS W. Et al. – Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate on different lipid and lipoprotein parameters – Contraception, 1998, 58, p. 83-91
172. WILDE M., BALFOUR J. – Gestodene – Drugs, 1995, 50, p. 364-395
173. WILLETT W.C., GREEN A., STAMPFER M.J. et al. – Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes – The New England Journal of Medicine, 1987, 312, p. 1303-1309
174. WYNN V. – Influence des progestatifs sur les effets métaboliques indésirables des contraceptifs oraux - Contraception , fertilité, sexualité, 1985, 13 suppl., p. 425-430

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LA CO EP	8
1 COMPOSANTS ET MECANISME D’ACTION	9
1.1 COMPOSANTS	9
1.1.1 Estrogènes	9
1.1.2 Progestatifs	10
1.2 MECANISME D’ACTION	13
1.2.1 Inhibition de l’ovulation	13
1.2.2 Hypotrophie de l’endomètre	13
1.2.3 Modification de la glaire cervicale	13
1.3 NOTION DE CLIMAT	15
2 CLASSIFICATION	17
2.1 LES PILULES COMBINEES	17
2.1.1 Les monophasiques	18
2.1.1.1 Les normodosées	18
2.1.1.2 Les minidosées	18
2.1.2 Les biphasiques	19
2.1.3 Les triphasiques	19
2.2 EVOLUTION DANS LE TEMPS	19
3 CONTRE-INDICATIONS	22
3.1 CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES	22
3.2 CONTRE-INDICATIONS RELATIVES	22
4 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	23
4.1 ASSOCIATIONS CONTRE-INDIQUEES	23
4.2 ASSOCIATIONS DECONSEILLEES	23
4.3 ASSOCIATIONS A PRENDRE EN COMPTE	24
5 EFFETS BENEFIQUES	24
6 CONSEILS D’UTILISATION	25
6.1 DEBUTER UN TRAITEMENT CONTRACEPTIF	25
6.2 CHANGEMENT DE PILULE	25
6.3 OUBLI D’UN COMPRIME	25
6.4 TROUBLES DIGESTIFS	26
6.5 DECALAGE DE LA DATE DES REGLES	26

7	BILAN AVANT PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE	26
7.1	BILAN AVANT PRESCRIPTION	26
7.1.1	<i>Interrogatoire</i>	26
7.1.2	<i>Examen clinique</i>	27
7.1.3	<i>Examen gynécologique</i>	27
7.1.4	<i>Examen biologique</i>	27
7.2	SURVEILLANCE.....	28
8	CAS PARTICULIERS.....	28
8.1	POST-ABORTUM.....	28
8.2	POST-PARTUM	29
8.3	L'ADOLESCENTE.....	29
8.4	FEMME DE PLUS DE 35 ANS	29
8.5	FEMME DIABETIQUE	30
8.6	FEMME HYPERLIPIDEMIQUE	30
8.7	FEMME AYANT UNE PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE	31
8.8	FEMME MIGRAINEUSE.....	31
8.9	FEMME EPILEPTIQUE.....	31
	DEUXIEME PARTIE : GENERALITES SUR LE TABAC	32
1	LE TABAC.....	33
1.1	COMPOSITION DU COURANT PRINCIPAL	33
1.1.1	<i>La phase gazeuse</i>	34
1.1.1.1	Dioxyde de carbone	34
1.1.1.2	Monoxyde de carbone.....	34
1.1.1.3	Acide cyanhydrique.....	35
1.1.1.4	Composés organiques volatils	35
1.1.1.5	Autres	35
1.1.2	<i>La phase particulaire</i>	35
1.1.2.1	Les substances cancérogènes	35
1.1.2.2	Les métaux.....	36
1.1.2.3	Les substances irritantes	36
1.1.2.4	Les radicaux libres.....	36
1.1.2.5	Les alcaloïdes	36
1.2	PHARMACOLOGIE DE LA NICOTINE	37
1.2.1	<i>Structure</i>	37
1.2.2	<i>Pharmacocinétique</i>	37
1.2.2.1	Absorption	37
1.2.2.2	Distribution.....	38
1.2.2.3	Métabolisme	38
1.2.2.4	Élimination	38
1.2.3	<i>Effets de la nicotine</i>	39

1.2.3.1	Action sur le système nerveux autonome	39
1.2.3.2	Action sur le système nerveux central	40
1.2.3.3	Action sur la plaque motrice.....	41
1.2.3.4	Effets métaboliques	41
2	AFFECTIONS LIEES A LA CONSOMMATION DE TABAC	41
2.1	LES CANCERS.....	42
2.2	LES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES	43
2.3	LES PATHOLOGIES CARDIOVASCULAIRES.....	44
2.4	LES EFFETS SUR LA REPRODUCTION.....	44
2.5	LES EFFETS SUR LE FŒTUS	45
2.6	AUTRES	45
2.7	CAS PARTICULIER DU TABAGISME PASSIF	46
2.7.1	<i>Effets sur le fœtus</i>	<i>46</i>
2.7.2	<i>Effets sur l'enfant.....</i>	<i>46</i>
2.7.3	<i>Effets sur l'adulte.....</i>	<i>47</i>
2.7.3.1	Les cancers	47
2.7.3.2	Les pathologies respiratoires	47
2.7.3.3	Les pathologies cardiovasculaires.....	48
3	LE TABAGISME FEMININ.....	48
3.1	L'INSTALLATION ET L'EVOLUTION DU TABAGISME FEMININ.....	48
3.2	LA FEMME	49
3.3	L'ADOLESCENTE.....	51
4	EFFETS POSITIFS DE L'ARRET DU TABAC.....	52
5	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	53
TROISIEME PARTIE : LES COMPLICATIONS ARTERIELLES		57
1	L'ATHEROSCLEROSE	58
1.1	FACTEURS DE RISQUE	58
1.1.1	<i>Facteurs de risque non modifiables</i>	<i>58</i>
1.1.2	<i>Facteurs de risque modifiables</i>	<i>58</i>
1.1.3	<i>Autres facteurs de risque.....</i>	<i>59</i>
1.1.4	<i>Risque cardio-vasculaire global.....</i>	<i>61</i>
1.2	FORMATION DE LA PLAQUE D'ATHEROME : ATHEROGENESE.....	63
1.2.1	<i>Anatomie de l'artère</i>	<i>63</i>
1.2.2	<i>Athérogenèse.....</i>	<i>64</i>
1.3	EVOLUTION DE LA PLAQUE : ATHEROTHROMBOSE.....	69
1.3.1	<i>Rupture de la plaque d'athérome.....</i>	<i>69</i>
1.3.2	<i>Hémostase primaire : l'agrégation plaquettaire.....</i>	<i>70</i>
1.3.3	<i>La coagulation.....</i>	<i>71</i>

1.3.4	<i>Le vasospasme</i>	73
1.4	DIFFERENCES EN FONCTION DES TERRITOIRES.....	73
2	INFLUENCE DE LA CO EP ET DU TABAC SUR LES FACTEURS DE RISQUE	
	CARDIOVASCULAIRES	74
2.1	LES LIPIDES	74
2.1.1	<i>Effet des pilules</i>	74
2.1.2	<i>Effet du tabac</i>	76
2.1.3	<i>Effet de l'association pilule-tabac</i>	76
2.2	LA PRESSION ARTERIELLE.....	77
2.2.1	<i>Effet de la CO EP</i>	77
2.2.2	<i>Effet du tabac</i>	77
2.2.3	<i>Effet de l'association pilule-tabac</i>	78
2.3	LA GLYCEMIE	78
2.3.1	<i>Effet de la CO EP</i>	78
2.3.2	<i>Effet du tabac</i>	79
2.4	LES FACTEURS DE LA COAGULATION	79
2.4.1	<i>Effet de la CO EP</i>	79
2.4.2	<i>Effet du tabac</i>	80
2.4.3	<i>Effet de l'association pilule-tabac</i>	81
2.5	LES CELLULES SANGUINES.....	83
2.5.1	<i>Les plaquettes</i>	83
2.5.2	<i>Les autres cellules</i>	83
3	MECANISME D'ACTION	83
3.1	LA CO EP.....	83
3.1.1	<i>Les anticorps anti-éthinyloestradiol</i>	83
3.1.2	<i>Action sur l'athérosclérose</i>	84
3.1.2.1	Rôle protecteur des estrogènes.....	84
3.1.2.2	Rôle des pilules EP.....	85
3.1.3	<i>Action sur la thrombose</i>	85
3.1.4	<i>Conclusion</i>	86
3.2	LE TABAC	86
3.2.1	<i>Action du monoxyde de carbone</i>	87
3.2.2	<i>Action des substances oxydantes</i>	87
3.2.3	<i>Action des hydrocarbures aromatiques polycycliques</i>	87
3.2.4	<i>Action de la nicotine</i>	87
3.2.5	<i>Effets dont l'origine est inconnue</i>	88
3.2.6	<i>Conclusion</i>	90
3.3	CONCLUSION	90
4	L'INFARCTUS DU MYOCARDE	90

4.1	CO EP ET IDM	90
4.1.1	<i>Le risque d'IDM</i>	90
4.1.2	<i>Les caractéristiques</i>	92
4.1.3	<i>Conclusion</i>	93
4.2	TABAC ET IDM.....	94
4.3	IDM ET ASSOCIATION PILULE-TABAC	95
5	L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL	98
5.1	CO EP ET AVC	98
5.1.1	<i>AVC ischémiques</i>	99
5.1.2	<i>AVC hémorragiques</i>	101
5.1.3	<i>Conclusion</i>	101
5.2	TABAC ET AVC	102
5.3	AVC ET ASSOCIATION PILULE-TABAC	102
6	CONCLUSION.....	104
QUATRIEME PARTIE : PREVENTION ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE		106
1	LE SEVRAGE TABAGIQUE.....	107
1.1	EVALUATION DU TABAGISME	107
1.1.1	<i>Evaluation de la dépendance à la nicotine</i>	108
1.1.2	<i>Evaluation des chances de réussite</i>	109
1.1.3	<i>Evaluation de la dépendance psychologique</i>	109
1.2	LES DIFFERENTES METHODES	110
1.2.1	<i>Les substituts nicotiniques</i>	110
1.2.1.1	Les patchs	110
1.2.1.2	Les gommes.....	112
1.2.1.3	Les inhalateurs.....	113
1.2.1.4	Les microtabs.....	114
1.2.1.5	Signes cliniques à repérer	115
1.2.1.6	Les contre-indications.....	115
1.2.1.7	Utilisation lors de pathologies cardiovasculaires	116
1.2.1.8	Conseils	116
1.2.2	<i>Le bupropion</i>	117
1.2.2.1	Présentation et indication.....	117
1.2.2.2	Posologie	118
1.2.2.3	Contre-indications	118
1.2.2.4	Effets indésirables.....	119
1.2.3	<i>Autres traitements</i>	120
1.2.3.1	Traitements médicamenteux	120
1.2.3.2	Phytothérapie	122
1.2.3.3	Homéopathie.....	122
1.2.3.4	La psychothérapie.....	122

1.2.3.5	L'acupuncture.....	123
1.2.3.6	La mésothérapie.....	123
1.2.3.7	Les cures thermales	124
1.3	CONSEILS	124
1.4	LES RECHUTES.....	125
1.5	CAS PARTICULIER.....	125
1.5.1	<i>Sujet dépressif</i>	125
1.5.2	<i>Sujet alcoolo-dépendant</i>	125
1.5.3	<i>Prise de poids</i>	126
2	LES AUTRES METHODES DE CONTRACEPTION	127
2.1	CONTRACEPTION PROGESTATIVE.....	128
2.1.1	<i>Voie orale</i>	128
2.1.2	<i>Implant</i>	128
2.1.3	<i>Voie injectable</i>	128
2.2	CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE NON ORALE.....	129
2.3	CONTRACEPTION LOCALE	129
2.3.1	<i>Dispositif intra-utérin</i>	129
2.3.1.1	Différents types.....	129
2.3.1.2	Mode d'action.....	130
2.3.1.3	Effets indésirables.....	130
2.3.1.4	Recommandations	131
2.3.1.5	Conclusion.....	131
2.3.2	<i>Préservatif masculin</i>	132
2.3.3	<i>Préservatif féminin</i>	132
2.3.4	<i>Diaphragme</i>	132
2.3.5	<i>Capot cervicale</i>	133
2.3.6	<i>Spermicides</i>	133
2.4	METHODES NATURELLES	134
2.4.1	<i>Retrait</i>	134
2.4.2	<i>Méthode des températures</i>	134
2.4.3	<i>Aspect de la glaire cervicale</i>	135
2.5	CONCLUSION	136
	CONCLUSION	137

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 318

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BREUIL Guylaine – Les complications artérielles de l'association pilule-tabac et le rôle du pharmacien – 157 p. – Thèse : pharmacie, Limoges, 2004.

RESUME :

La contraception orale est la méthode contraceptive la plus utilisée au monde. De par sa large utilisation, elle est souvent associée au tabagisme, de plus en plus fréquent chez les femmes. La survenue d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral a été observée chez des jeunes femmes alors que ce type d'accidents se rencontrait plutôt après la ménopause. Ces accidents sont probablement liés à la large utilisation de la pilule, à la consommation de tabac mais surtout à l'association de ces deux facteurs de risque cardiovasculaires. Ces accidents touchent en priorité les femmes ayant d'autres facteurs de risque. Face à ce risque croissant, lié surtout au développement du tabagisme féminin, le pharmacien a un rôle important de prévention. Il doit mettre en garde les patientes de l'officine à propos du risque d'accidents artériels liés à l'association pilule-tabac et de l'importance du suivi médical. Il doit leur proposer en premier lieu le sevrage tabagique et, le cas échéant, une autre méthode de contraception afin de prévenir la survenue de complications artérielles.

MOTS CLES :

- contraception orale
 - tabac : effets physiologiques
 - myocarde : infarctus
 - maladies cérébrovasculaires
-

JURY :

PRESIDENT : Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD

JUGES : Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences

Madame le Docteur Pascale SORIA, Praticien hospitalier

Monsieur le Docteur Victor ABOYANS, Praticien hospitalier

Monsieur Jean-Jacques BONNIN, Pharmacien d'officine

Université de LIMOGES, Faculté de Pharmacie, 2 rue du Docteur Marcland,
87025 LIMOGES CEDEX.
