

# **UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2013

THESE 2013/TOU3/2072

## **THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement

par

DELBRU Marion

### **Les médicaments réservés aux femmes**

7 octobre 2013

Directeur de thèse : DAMASE-MICHEL Christine

#### **JURY**

Président : Roussin Anne

1er assesseur : Damase-Michel Christine

2ème assesseur : De Conti Janine

## **Remerciements**

### **A madame Anne Roussin,**

Merci d'avoir accepté d'être la présidente du jury. Merci pour tous les enseignements de pharmacologie que vous nous avez inculqués et qui sont notre quotidien à l'officine.

### **A madame Christine Damase-Michel,**

Tout d'abord je tiens à vous remercier d'avoir accepté de travailler avec moi sur cette thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre écoute et vos conseils. Elaborer avec vous ce projet aura été un réel plaisir.

### **A madame De Conti Janine,**

Cela me fait très plaisir que tu acceptes de faire partie de ce jury. Du stage de première année, à celui de sixième année en passant par notre collaboration les samedis pendant plus d'un an tu as contribué à mon apprentissage dans ce beau métier. Tu m'offres maintenant ta confiance en étant ton adjointe je t'en remercie mais il n'y a pas que le côté professionnel, depuis petite tu es à mes côtés et en dehors de la pharmacie tu es toujours ma tatie Janine.

### **A mes parents,**

Depuis toujours vous avez été à mes côtés et plus particulièrement pendant ces études de pharmacie où vous m'avez énormément soutenue. Vos conseils, les valeurs que vous m'avez inculquées font que j'en suis là aujourd'hui. Je tiens à vous remercier pour tout ce que vous avez fait et que vous faites encore pour moi.

Merci, merci et encore merci. Et pour reprendre mon imaginaire de petite fille « la selle de l'amour est montée à bloc ».

**A Julien,**

Depuis la première année tu es à mes côtés et tu as subi mes études et mes sacrifices, tu as su toi aussi me reconforter dans les durs moments, je t'en remercie du fond du cœur. Pour voir le côté positif, cela a certainement contribué à faire de nous deux un couple solide qui croit en l'avenir. Nous allons pouvoir maintenant commencer à réaliser nos projets. Je t'aime fort.

**A ma grand-mère Renée et mon grand-père Emile,**

Vos appels du mercredi soir durant ces six années ont été plus qu'un réconfort, une petite note de Prayssac à Ranguel ! Je suis très fière et heureuse de vous avoir à mes côtés au quotidien.

**A ma grand-mère Nini et mon grand-père Roland,**

Je vous ai régulièrement, et surtout toi Mamy, amenés dans mes bagages à Toulouse par le biais des petits plats concoctés avec amour que tu m'avais réalisés pendant le weekend pour me donner la force d'affronter la semaine toulousaine. Que la vie fasse que l'on soit encore longtemps tous ensemble.

**Aux amis du Farmashow : Marine, Seng Kine et Remy rejoints ensuite par Aurélien et Anthony**

Rencontrés sur les bancs de la fac alors que vous étiez déjà une bonne bande joviale et moi une petite lotoise en perdition. Une fois notre amitié née, on ne s'est plus quittés, malgré la distance les vrais amis sont toujours présents. Je sais qu'on sera toujours là les uns pour les autres ! Vous êtes supers, ne changez surtout pas.... Farmashow for ever.

**A « ma grande sœur » Sandrine,**

Capable de détecter même à distance mes baisses de régime. Notre longue amitié est toujours riche en fou rire et en aventures...c'est la société Tout Clean. Je t'embrasse fort.

### **A mon tonton Pierre, ma tatie Dédée,**

Toujours là pour moi à n'importe quelle heure du jour et de la nuit ! Vous êtes mes véritables Tonton et Tatie, ceux qu'on choisi parce qu'on les aime vraiment. Plein de sourires et de bisous.

### **A la troupe du teatro del trastet,**

Un brave merces a totse per la vostra prigounda amistat et lo votre sosten cada cop qu'avem lo plaser de passar una bona serada amassa.

### **A mes copines de la fac,**

Karine, Ingrid mes petits chevaliers laco, je n'oublierai pas les bons moments et les fou rires partagés avec vous. Je vous souhaite plein de bonnes choses.

Margaux, malgré la distance on a gardé contact quand tu étais à Clermont... et on s'est retrouvées en 5<sup>ème</sup> année. Nous avons passé de très bons moments de complicité.

Anne Laure, Laura, Sophie, Charlotte, Emilie et les autres, nous avons passé de belles années ensemble.

### **A mes collègues de la pharmacie d'Istrie,**

Un grand merci pour votre soutien tout au long du stage et depuis le mois de juillet. Mention spéciale pour Valérie qui est plus qu'une collègue, ma copine, j'espère que nous allons travailler de nombreuses années ensemble.

## Sommaire

Remerciements .....	3
Introduction.....	7
A. Les médicaments réservés aux femmes via leur indication dans le RCP(2) .....	8
Méthode .....	8
Résultats .....	9
A- Médicaments non exclusivement féminin.....	12
B- Médicaments à indication(s) féminine(s).....	17
B. Des médicaments réservés aux femmes au cœur de l'actualité .....	32
1) Diane 35® un traitement hormonal de l'acné au cœur de l'actualité .....	32
2) Les pilules de 3 <sup>ème</sup> et 4 <sup>ème</sup> générations.....	35
C. Des médicaments féminins de par leur conditionnement .....	39
D. Le médicament au travers de la publicité .....	45
1) Magazines féminins.....	45
2) Revues professionnelles. ....	50
3) Publicités anciennes.....	51
4) Publicité et manipulation ? .....	55
E. Les femmes et l'automédication .....	58
F. Médicaments développés pour les femmes .....	60
a) Le Résolor®, une spécialité féminine .....	60
b) Un « Viagra® pour femme » ?.....	63
G. Discussion .....	65
H. Conclusion.....	70
Bibliographie.....	71
Annexes.....	75
1) Médicaments réservés aux femmes mode d'action, effets indésirables.....	76
2) Spécialités non référencées lors de la requête.....	89
3) COC de troisième et quatrième génération .....	94

## Introduction

Au 1<sup>er</sup> janvier 2013, 51.5% de la population française sont des femmes(1), elles occupent donc une place importante dans la société. L'industrie pharmaceutique ne les a pas oubliées puisque un bon nombre de médicaments leur sont volontairement destinés.

On peut alors se poser la question suivante : Comment définit-on un médicament réservé aux patientes? Dans la première partie nous considérerons qu'un médicament réservé aux femmes est un produit dont la ou les indication(s) contenue(s) dans le Résumé des Caractéristiques du Produit et donc dans l'Autorisation de Mise sur le Marché est exclusivement destiné à traiter des pathologies en rapport avec le sexe féminin. Pour cela j'ai, en partenariat avec l'ANSM et plus particulièrement Monsieur Vincent GAZIN que je remercie, analysé et classé les médicaments selon leur(s) indication(s) dans le RCP contenus dans le répertoire de l'ANSM(2).

Ce travail ne pouvait pas ne pas aborder l'actualité notamment au sujet de Diane35® ainsi que des pilules de troisième et quatrième générations. Ce sera chose faite en deuxième partie.

Dans un troisième temps, je me suis intéressée aux médicaments féminins de par leur conditionnement en comparant les packagings de médicaments à usage féminin de ceux destinés aux hommes. Puis, j'ai analysé les publicités destinées aux dames dans divers magazines ainsi que sur internet. Cette analyse conduira ensuite à faire un point sur l'automédication.

La quatrième partie est consacrée aux médicaments développés pour les femmes et au « disease mongering » avec deux spécialités : le Résolor® et le Viagra® pour femme.

Ainsi à travers ces différents aspects, je souhaite donner un aperçu de toutes les facettes des médicaments développés pour les femmes.

## **A. Les médicaments réservés aux femmes via leur indication dans le RCP(2)**

### **Méthode**

Afin de constituer une liste la plus complète possible de médicaments présentant une indication exclusivement féminine, nous avons sollicité l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) pour effectuer une requête dans le répertoire des spécialités pharmaceutiques (ECODEX)(2). Celui-ci contient « une partie de l'information officielle sur les spécialités pharmaceutiques ayant obtenu une autorisation, qu'elles soient commercialisées ou non ».

Pour une première recherche servant de test établie le 26 mars 2012, il est nécessaire de déterminer des mots-clés qui serviront ainsi à faire le tri parmi les 4250 Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) présents dans la base en 2010.

Un médicament réservé aux femmes est un médicament dont l'indication (ou les indications) présente(s) dans son RCP est exclusivement féminine, il ne doit en aucun cas présenter une utilisation masculine.

Ainsi, en utilisant comme critère la présence des mots « femme » ou « fille » et l'exclusion des médicaments contenant le mot « homme » dans la rubrique indication du RCP, un premier document contenant les résultats est réalisé.

Après une analyse de celui-ci, une seconde extraction le 26 juin 2012 a pu être effectuée sur un panel de RCP plus large (contenant 11404 RCP) et mis à jour en avril 2012. Pour cette opération le mot clé « féminin » est ajouté afin d'obtenir un nombre plus important de résultats.

Une fois la recherche effectuée, nous obtiendrons donc une liste de médicaments répondant aux critères spécifiés sous la forme suivante :

Spécialité	ATC	Indications	SA
------------	-----	-------------	----

ATC : La classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) s'applique à une spécialité pharmaceutique. Elle comporte 5 niveaux de hiérarchie.

1<sup>er</sup> niveau : classe anatomique principale

2<sup>ème</sup> niveau : sous-classe thérapeutique

3<sup>ème</sup> niveau : sous-classe pharmacologique

4<sup>ème</sup> niveau : sous-classe chimique

5<sup>ème</sup> niveau : substance active

SA : substance active.

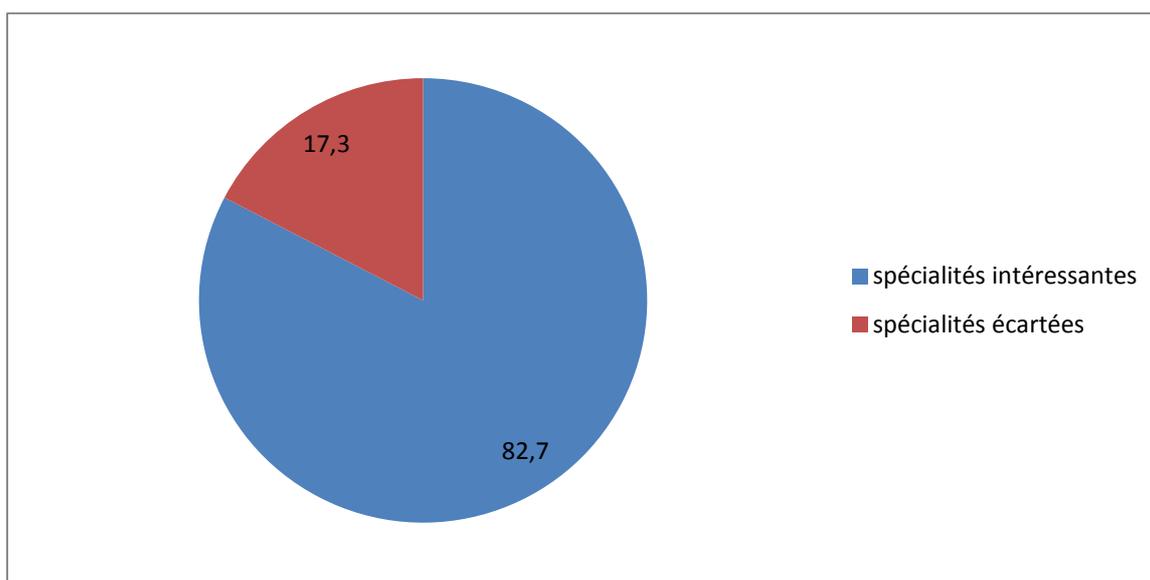
## **Résultats**

Première extraction:

Certaines spécialités sont écartées en raison d'une indication pas exclusivement féminine.

RCP dans la base	4250
RCP sélectionnés lors de la requête	173
Spécialités intéressantes	143
Spécialités écartées	30

Soit :



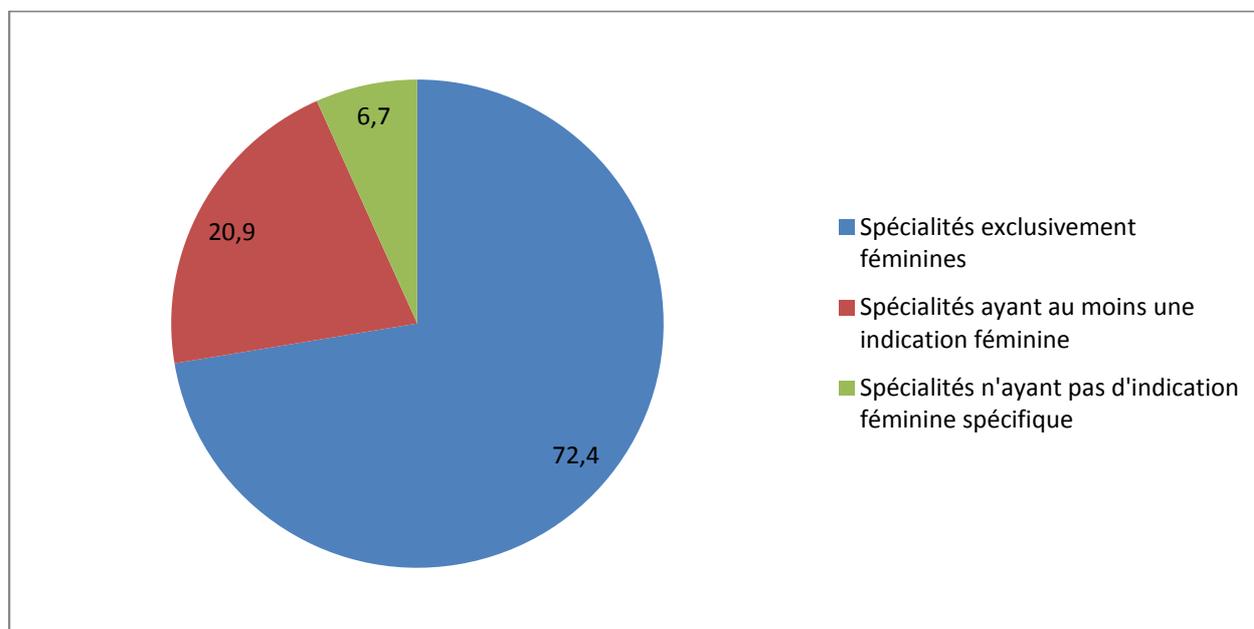
*Pourcentage des spécialités intéressantes et écartées lors de la première requête.*

Le pourcentage de spécialités intéressantes étant tout à fait correct puisqu'il est de 82,7%, l'étude peut donc être effectuée sur l'ensemble de la base de données de l'ANSM.

Deuxième extraction :

RCP dans la base	11404
RCP sélectionnés lors de la requête	373
Spécialités exclusivement féminines	270
Spécialités ayant au moins une indication féminine	78
Spécialités n'ayant pas d'indication féminine spécifique	25

Soit :



*Pourcentage des spécialités intéressantes et écartées lors de la seconde requête.*

Lors de cette requête, il convient de faire une analyse plus précise des résultats que lors de la précédente, pour cela nous distinguerons les spécialités dont l'indication est purement féminine de celles qui présentent une indication féminine parmi d'autres autant masculine que féminine et de celles qui n'ont pas d'indication spécifique chez la femme.

Le graphique ci-dessus montre que seulement 6.7% des spécialités retenues lors de la requête n'ont pas leur place ici. Les mots-clés utilisés semblent donc avoir été choisis judicieusement.

A- Médicaments non exclusivement féminin.

1) *Médicaments n'ayant pas d'indication féminine spécifique.*

Dans un premier temps, intéressons nous à ces médicaments, pourquoi ont-ils été sélectionnés lors de la requête et surtout pourquoi n'ont-ils pas été retenus ?

a) Antiviraux à action directe.

*20 références.*

L'*aciclovir* retrouvé ici en deux dosages à savoir 250 et 500mg est utilisé chez le sujet immunodéprimé pour les infections dues aux virus varicelle-zona et herpes simplex. Cette molécule est également utilisée chez le patient immunocompétent (homme ou femme, adulte ou enfant) pour les infections à ces mêmes virus. Il agit en inhibant la synthèse de l'ADN viral après avoir été triphosphorylé (étape indispensable pour obtenir la forme active de l'aciclovir)

Retrouvé sous le nom de spécialité Zovirax®.

La *zidovudine* (Rétrovir®) est utilisée dans les trithérapies pour le traitement du virus de l'immunodéficience acquise chez l'adulte et l'enfant. C'est un analogue nucléosidique. La chimioprophylaxie par Retrovir est indiquée chez la femme enceinte, séropositive pour le VIH, dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

b) Diurétique

*1 référence.*

Le Burinex® dont le principe actif est le *buténamide* est prescrit lors de la présence d'œdèmes d'origines rénale et hépatique ainsi que chez des patients présentant une insuffisance cardiaque. Cette référence est présente ici car apparait le terme « femme enceinte » du fait de la présence de précautions d'emploi.

c) Vaccins antibactériens

*4 références.*

La spécialité Tétravax®, vaccin prophylactique du tétanos peut être utilisé chez les femmes non immunisées en âge de procréer ou enceintes dans les pays où le tétanos néonatal est fréquent ainsi que chez toute autre personne.

2) *Médicaments présentant au moins une indication féminine.*

a) Anti androgène

*8 références.*

L'acétate de cyprotérone avec notamment la spécialité Androcur® (50mg) est utilisé pour les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale. Cela se traduit par le développement chez la femme d'une pilosité excessive et d'aspect masculin : présence de poils drus, épais, longs, pigmentés dans des zones inhabituelles chez une femme à savoir le menton, les joues, la moustache, l'aréole des seins... Il présente un puissant effet anti-androgène. De plus, associé à un œstrogène naturel, on le retrouvera dans les indications exclusivement féminines (traitement de l'acné par exemple cf. actualité sur Diane35®). Il est aussi utilisé chez l'homme lors du traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Il empêche l'action des androgènes sécrétés par les testicules et les corticosurrénales sur la prostate.

b) Vitamines et préparations martiales

*12 références.*

i) Acide folique

L'acide folique ou Spéciafoldine® se décline en deux dosages :

- 5mg, prescrit pour le traitement des anémies macrocytaires par carence en acide folique.

- 0.4mg, paradoxalement, ici le princeps et le générique n'ont pas les mêmes indications. Effectivement la Spéciafoldine® est uniquement indiquée lors d'un désir de grossesse pour prévenir le risque d'anomalie embryonnaire de fermeture du tube neural alors que l'acide folique est présenté comme ayant aussi une action lors des carences en acide folique chez l'homme et la femme. C'est pourquoi celle-ci est comptabilisée ici alors que la Spéciafoldine® est considérée comme réservée aux femmes.

## ii) Ergocalciférol

L'*ergocalciférol* (vitamine D2) renfermé dans l'Uvestérol® D est surtout utilisé chez le nourrisson et l'enfant mais aussi la femme enceinte et la personne âgée pour prévenir et traiter les carences en vitamine D.

## iii) Préparations martiales

Utilisées en prévention des carences martiales chez la femme enceinte, notamment avec les spécialités Fero-grad vitamine C® ou Ferrostrane® mais aussi en cas d'anémie par carence martiale chez tout sujet.

## c) Antibiotiques

*51 références.*

On retrouve ici trois classes d'antibiotiques : les aminopénicillines, les quinolones de deuxième génération et les macrolides.

L'*amoxicilline* associée à l'*acide clavulanique* dont la spécialité Augmentin® peut être prescrite lors du traitement de cystites aiguës récidivantes, non compliquées de la femme, les pyélonéphrites aiguës à germes sensibles et les infections gynécologiques hautes. Toutefois son utilisation est beaucoup plus vaste notamment pour les otites, sinusites, surinfections bronchiques, pneumopathies...

*Ciprofloxacine* (Uniflox®), *loméfloxacin*e (Lomeflox®) et *ofloxacine* (Monoflocet®) sont des fluoroquinolones utilisées chez la femme de moins de 65 ans pour le traitement de cystites aiguës non compliquées. D'autre part leur spectre d'action

permet aussi une utilisation pour les infections ORL, cutanées, endocardites et méningites dues à une infection par des bacilles gram négatif ou staphylocoques.

La *norfloxacin* (Noroxine®) a pour indication les infections urinaires hautes ou basses, les prostatites, orchio-épididymites, urétrite gonococcique masculine et cervicite gonococcique féminine. Son utilisation n'est donc pas exclusivement féminine.

La *spiramycine* (famille des macrolides) représentée par la spécialité Rovamycine® est prescrite lors d'infection à germe sensible comme lors d'angines à streptocoque A bêta-hémolytique, sinusites aiguës, surinfections de bronchites aiguës, exacerbation de bronchites chroniques, pneumopathies communautaires, certaines infections cutanées par exemple ainsi que la toxoplasmose de la femme enceinte, ce qui explique sa sélection lors de la requête.

#### d) Hormones et apparentés

5 références.

L'*acétate de goséreline*, le *pamoate de triptoréline* et la *leuproréline* présents respectivement dans les spécialités Zoladex®, Décapeptyl® et Enantone® sont des analogues de la Gn-RH utilisés chez la femme lors de certains cancers du sein (métastatique hormonodépendant notamment), d'endométrioses, en préopératoire des fibromes utérins ainsi que chez l'homme lors de cancer de la prostate.

#### e) Médicaments pour le diagnostic

1 référence.

On utilise l'*acétate de gonadoreline* (LHRH ferring®) dans un but de diagnostic afin d'explorer les fonctions gonadotropes lors de précocités sexuelles, retards pubertaires, aménorrhées et anovulations, dystrophies ovariennes, hypogonadismes hypopituitarismes et infertilités masculines et féminines.

f) Immunoglobuline

1 référence.

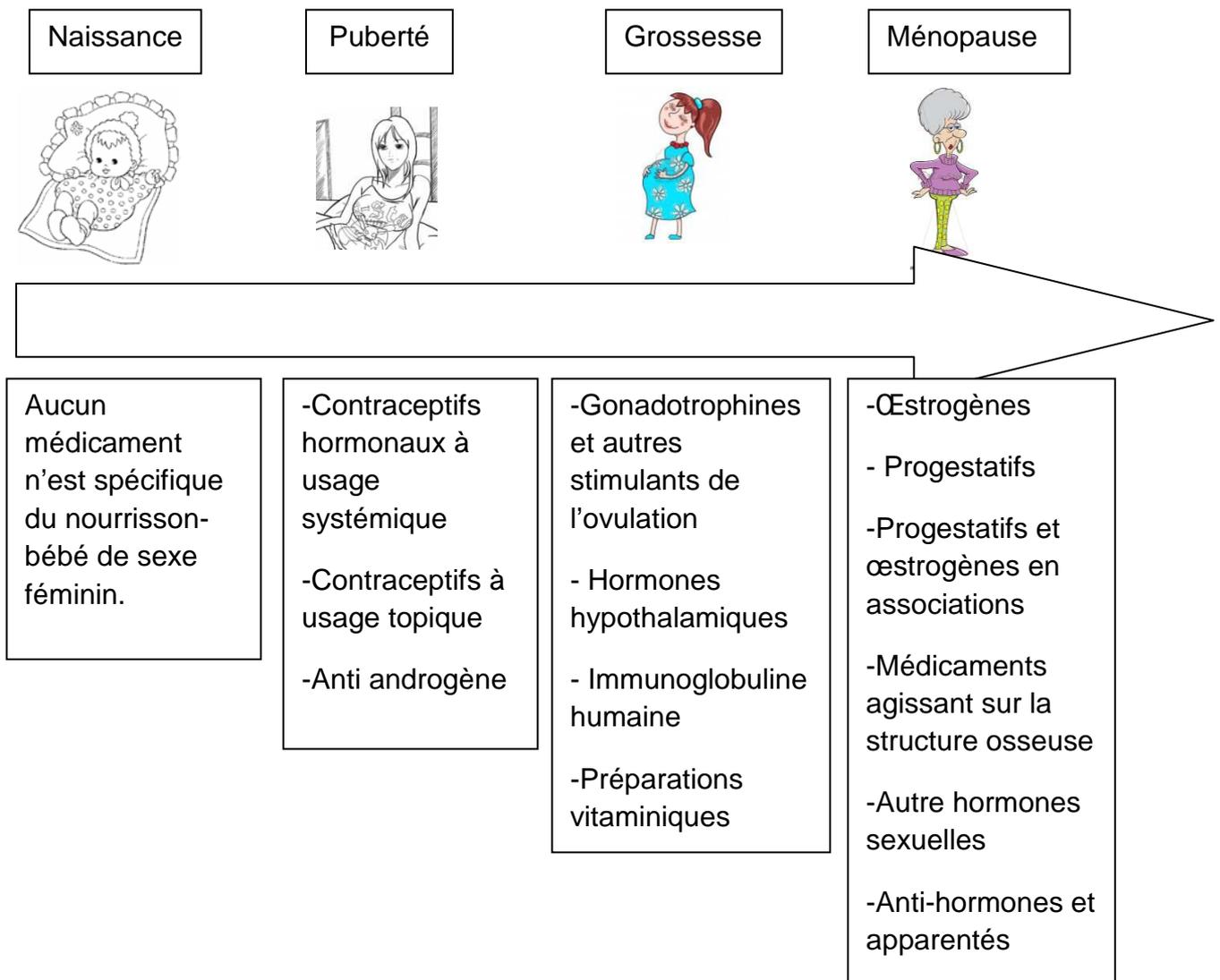
Natead® en solution injectable est composé d'*immunoglobuline humaine anti-D* destiné à être utilisé dans la prévention de l'allo-immunisation foeto-maternelle rhesus D ainsi qu'après transfusion incompatible d'un produit sanguin labile contenant des globules rouges D rhesus positif chez un receveur donc homme ou femme de rhesus négatif.

## B- Médicaments à indication(s) féminine(s)

*N.B. : pour tous les médicaments évoqués ici, leur mode d'action et effets indésirables sont retrouvés en annexe 1.*

L'association de deux chromosomes X dans le caryotype donne naissance à un nouveau né de sexe féminin.

La vie d'une femme est rythmée par différents événements. Ainsi il est possible de faire concorder certaines classes de médicaments à ces différentes étapes de la vie de la manière suivante :



## 1) *De la puberté à la ménopause*

Dès la puberté, les cycles hormonaux vont s'enchaîner et ce jusqu'à la ménopause. Ces cycles sont l'ensemble de phénomènes physiologiques préparant l'organisme à une éventuelle fécondation.

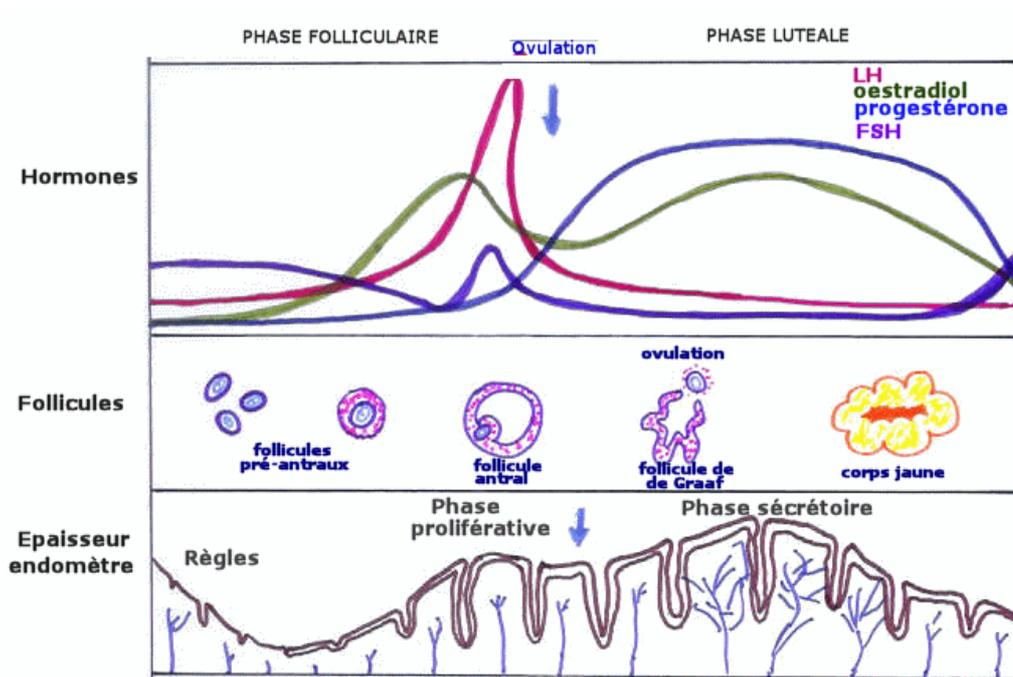
Les cycles vont se découper en deux phases, la première durant du premier jour des règles à l'ovulation soit environ 14 jours c'est la phase folliculaire. D'un point de vue hormonal, l'hypophyse va sécréter la FSH ce qui va permettre à de petits follicules (appelés follicules préantraux) d'entamer leur croissance et leur développement. Ainsi dès lors qu'ils sont assez gros, ces follicules peuvent sécréter des œstrogènes (vers le 5<sup>ème</sup> jour du cycle) ce qui va provoquer un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de FSH. A cause de cette synthèse moindre de FSH, certains follicules qui ne sont alors plus stimulés vont s'atrophier ; un seul va continuer sa croissance, c'est le follicule de De Graaf.

L'endomètre qui avait été éliminé lors des règles précédentes va commencer à se régénérer : c'est la phase proliférative.

Dès que le taux d'œstrogène atteint un seuil qui est variable d'une femme à l'autre, il va stimuler la sécrétion de LH par l'hypophyse jusqu'à un pic de sécrétion qui va déclencher l'ovulation.

Suite à l'ovulation débute la seconde phase : la phase lutéale qui dure jusqu'à l'arrivée des règles. Deux phénomènes se produisent alors :

- Le follicule de De Graaf qui a libéré l'ovocyte mature dans la trompe de Fallope lors de l'ovulation, va devenir follicule hémorragique et ses cellules vont se modifier sécrétant alors de la progestérone mais aussi un peu d'œstrogène. En l'absence de fécondation ce corps jaune va régresser et le taux d'hormone diminuer.
- Au niveau de l'endomètre, sous l'action de la progestérone, il va s'épaissir et se vasculariser pour se préparer à une éventuelle nidation. Lorsque celle-ci n'a pas lieu, la chute du taux de progestérone va provoquer une élimination de cette paroi, ce sont les menstruations.



(3)

Ainsi, trois classes de médicaments agissent au niveau du cycle menstruel :

#### 1) Contraceptifs hormonaux à usage systémique

*4 références.*

Il est important de noter avant d'aborder cette rubrique que de nombreuses spécialités ne sont pas référencées ici, ayant dans leur RCP comme seule indication « contraception hormonale orale ». (Cf annexe 2)

Nexplanon® est un implant pour usage sous-cutané composé d'*étonogestrel* qui assure une contraception durant 3 ans. Selon la Revue Prescire, cette méthode de contraception présente des effets indésirables liés à sa forme galénique à savoir des problèmes lors de l'implantation et du retrait de l'implant (pouvant aller jusqu'à l'anesthésie générale). Ainsi hormis le fait de ne pas avoir à prendre un comprimé tous les jours comme lors d'une contraception orale, les effets indésirables rares mais réels font que le choix de Nexplanon doit être discuté. (4)

L'association *norgestimate-éthinyloestradiol* (Triafemi®, Tricilest®) est indiquée comme contraception orale chez les femmes ayant une acné légère à modérée. Elle est triphasique, ce qui aurait comme but de « mieux contrôler le cycle que les associations monophasiques, de diminuer les saignements intercurrents et les

aménorrhées » seulement toujours selon la Revue Prescrire, il n'y a « guère de différence tangible entre pilule contraceptive mono, bi et triphasique. Le mieux est de choisir les associations estroprogestatives les mieux éprouvées, sans raison solide de favoriser un rythme par rapport à un autre »(5)

Le norgestimate, faute de comparaison aux autres traitements disponibles, ne semble pas apporter quelque chose pour traiter les patientes gênées par l'acné et souhaitant une contraception. Il est préférable d'utiliser d'une part un contraceptif hormonal et d'autre part un traitement local ou hormonal pour l'acné si besoin. (6)

Pour mémoire, selon le Martindale, le traitement de l'acné légère repose sur des applications cutanées de peroxyde de benzoyle, de rétinoïdes ou d'antibactériens (dont l'erythromycine). En ce qui concerne l'acné modéré, l'utilisation d'un antibiotique per os pendant au moins 3 mois (cycline ou érythromycine) et des traitements locaux cutanés sont recommandés. Pour finir l'acné sévère est généralement traitée par isotrétinoïne per os. (7)

Qlaira® est une association un peu différente d'œstro-progestatif composée de *valérate d'œstradiol* (à noter que dans les autres œstro-progestatif, on retrouve l'éthinyl œstradiol et pas le valérate d'œstradiol) et du *diénogest*.

Qlaira® peut être utilisée dans le traitement des saignements menstruels abondants chez des femmes sans pathologies organiques désirant une contraception orale.

Il n'est pas démontré que l'effet contraceptif du valérate d'estradiol associé au diénogest soit supérieur à l'association de référence à savoir éthinyl œstradiol & lévonorgestrel. (8)(9)

Cette même association est aussi utilisée pour le traitement de la ménopause sous le nom de Climodiène®.

## 2) Contraceptifs à usage topique

### 2 références.

Il s'agit ici de deux molécules différentes l'une de l'autre n'ayant pas le même mode d'action mais une même finalité : la contraception.

Nuvaring® est un anneau vaginal constitué *d'éthinylestradiol et d'étonogestrel* qui délivre ces deux hormones durant trois semaines. Ensemble, ces deux hormones permettent une inhibition de l'ovulation. « Il expose à un niveau de risque vasculaire qui semble se situer entre celui des contraceptifs de deuxième génération et celui des contraceptifs de troisième génération. Les situations où les avantages de cette forme contrebalancent ces effets indésirables sont rares » (10)

Le *chlorure de benzalkonium* contenu dans les capsules molles de Pharmatex® présente une activité spermicide et antiseptique. Il provoque la rupture de la membrane du spermatozoïde. Il s'agit donc d'une contraception locale qui pourra être utilisée en même temps qu'une contraception orale notamment lors d'oubli de la prise d'un comprimé.

### 3) Les anti-androgènes

*13 références.*

Indiqués en tant qu'anti-acnéique avec en plus une action contraceptive (Il n'y a pas d'AMM pour cette indication mais elle est fréquemment utilisée en tant que telle), l'association *éthinylestradiol et acétate de cypotérone* présente toutefois une efficacité modérée et ne s'observant qu'après quelques mois de traitements.

Les spécialités utilisées sont les suivantes : Diane 35®, Evepar®, Holgyeme®, Lumalia® et Minerva®. Elles ne sont pas remboursables.

Une partie spécifique traite de l'actualité autour de Diane35®

### *2) Une étape spécifique dans la vie d'une femme : la grossesse*

Au début de la grossesse, la synthèse d'œstrogène et de progestérone est assurée par le corps jaune maintenu en activité par l'hormone chorionique gonadotrophine humaine (HCG) produite par les futures cellules du placenta. Dès la huitième semaine, l'activité du corps jaune va diminuer et va être remplacée par le placenta dès la fin du premier trimestre.

Certaines classes de médicaments sont utilisées dans le cas où le couple n'arrive pas à procréer c'est le cas des deux classes suivantes :

1) Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation

*2 références.*

Le Fostimon® est composé d'*hormone folliculo-stimulante* (FSH) hautement purifiée obtenue à partir de gonadotrophine ménopausique humaine. Il est utilisé dans le traitement de la stérilité chez la femme. De par son action, le Fostimon® peut engendrer une grossesse multiple (ce qui se produit dans 20 à 35% des cas) ainsi que, beaucoup moins fréquemment, une augmentation de la taille des ovaires et prise de poids ce qui nécessite un arrêt du traitement.

2) Hormones hypothalamiques

*1 référence.*

Le Synarel® se présente sous forme de solution pour pulvérisation nasale ; son principe actif, la *nafaréline* est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle. Son utilisation est principalement l'endométriose à localisation génitale et extra génitale ainsi que la désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon.

Vu sa nature peptidique, la nafaréline n'est pas utilisable par voie orale, il est alors important de noter qu'en cas de rhinite, la biodisponibilité du principe actif est modifiée.

Dans le traitement de l'endométriose, en première intention, sera préférée l'utilisation du Danatrol® (danazol, substance antigonadotrope ayant une activité androgénique et anabolisante modérée), molécule pour laquelle il y a plus de recul, d'autant plus que la nafaréline est susceptible de provoquer une ostéoporose en cas d'administration au long cours.

### 3) Hormones et apparentés

*2 références.*

*L'acétate de triptoréline* rencontrée dans le Gonapeptyl 0.1mg/ml (la même spécialité au dosage 3.75mg/ml présente un intérêt dans le cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique) est indiqué dans la désensibilisation hypothalamo-hypophysaire et la prévention des pics précoces d'hormone lutéinisante dans le cadre d'induction de l'ovulation chez des femmes prises en charge dans le cadre d'une aide médicale à la procréation (AMP).

Des médicaments de cette même classe sont utilisés chez la femme lors de la ménopause.

D'autres molécules sont nécessaires quand la grossesse est débutée :

### 4) Immunoglobuline humaine

*1 référence.*

*L'immunoglobuline humaine anti-D* (Rhésوناتiv®) est utilisée en prévention de l'immunisation RH-(D) chez les femmes Rh(D)-négatif soit en prophylaxie anténatale soit en postnatal. Elle contient des anticorps spécifiques (IgG) contre l'antigène D (Rh) des érythrocytes humains. C'est le seul recours possible pour réduire fortement le risque d'allo-immunisation à l'antigène Rh D en situation obstétricale.(11)(12)

### 5) Préparations vitaminiques

*2 références.*

*L'acide folique* est présente dans l'alimentation notamment le foie, le lait, les fromages, les légumes verts comme les asperges, les épinards, le chou vert, ou encore les carottes ; pendant la grossesse on peut observer une carence. Cette dernière est à éviter car un manque d'acide folique en début de grossesse augmente le risque de spina-bifida chez le fœtus. C'est pourquoi on utilise le Fertifol® par exemple qui en contient 400 microgrammes en prévention primaire des anomalies de fermeture du tube neural.

La Spéciafoldine® 0.4milligrammes présente la même indication.

L'acide folique commencée un mois avant la conception et poursuivie pendant le premier trimestre de la grossesse réduit fortement le risque d'anomalie neurologique.(13)

## 6) Autre

### *1 référence.*

La spécialité Oligoderm® contenant du *gluconate de cuivre et de manganèse* utilisée dans le traitement local des crevasses du sein chez la femme allaitant a été retirée du marché le 2 octobre 2009.

### *3) La ménopause.*

A la ménopause, il y a interruption physiologique des cycles menstruels à cause d'un arrêt de sécrétion hormonale de la part des ovaires. Elle survient en général entre 40 et 55 ans.

Elle se déroule le plus souvent en deux étapes : tout d'abord la pré-ménopause qui dure de quelques mois à quelques années ; elle est caractérisée par une irrégularité des cycles avec ou sans ovulation. De ce fait les sécrétions hormonales deviennent irrégulières tout comme les règles.

Puis vient le temps de la ménopause, à ce stade, il n'y a plus du tout de sécrétion hormonale par les ovaires. Les règles disparaissent et le taux de gonadotrophines est très élevé dans le sang.

Les signes cliniques rencontrés lors de la ménopause sont surtout dus à une hypo-œstrogénie. Celle-ci peut provoquer des bouffées de chaleur (dus à une vasodilatation des vaisseaux), des troubles sexuels comme une baisse du désir sexuel, une atrophie vaginale, une ostéoporose, des maladies cardiovasculaires (les œstrogènes ayant un effet protecteur contre l'athérosclérose) et des troubles psychiques.(14)

Il est important de noter ici que pour soulager les troubles liés à la ménopause, il n'existe pas de médicament d'efficacité satisfaisante sans risque d'effets indésirables importants.

## 1) Œstrogènes

### a. Action systémique

*48 références.*

Rencontrés sous différentes formes galéniques dont les comprimés, les patchs ou encore sous forme de gel, les œstrogènes et en particulier l'œstradiol est retrouvé dans les traitements substitutifs de la ménopause.

*L'œstradiol* de synthèse est chimiquement et biologiquement identique à celui que l'on trouve physiologiquement chez la femme non ménopausée. Il va ainsi remplacer l'arrêt de production des estrogènes chez les femmes ménopausées et soulager les symptômes évoqués ci-dessus.

Il est important de noter le risque d'accident thromboembolique veineux et artériel qui est élevé et qui de ce fait contre indique le traitement en cas d'antécédent connu. Effectivement, selon Jérôme Bouligand, professeur à l'Université Paris Sud 11, dans « l'actualité dans le risque thromboembolique des œstrogènes » : le risque thromboembolique peut être attribué « à un phénomène de premier passage hépatique. En effet, les œstrogènes administrés par voie orale s'accumulent dans l'hépatocyte, modifiant ainsi la synthèse protéique intra-hépatocytaire. Ces modifications entraînent l'activation, entre autre, de différents facteurs impliqués dans les voies de la coagulation. Elles aboutissent, in fine, à une résistance à la protéine C activée et, de fait, à un état pro thrombotique. Cet effet hépatique n'est pas observé pour les œstrogènes administrés par voie transdermique. »(15)

La *tibolone* (Livial®) est un progestatif ayant une action oestrogénique d'où sa présence dans cette partie.

Les femmes utilisant ces traitements comme THS sont malheureusement plus exposées aux risques de cancers que ce soit du sein ou bien de l'endomètre. Selon des études cliniques, présentées dans les RCP de ces spécialités(2), dont la Million Women Study (MWS) (étude britannique) qui montre que, « comparativement aux

femmes n'ayant jamais utilisé un THS, l'utilisation de différentes associations œstrogène/progestatif expose à un risque de cancer du sein (RR = 2,00, IC 95 % : 1,88 - 2,12) plus élevé que celle d'œstrogènes seuls (RR = 1,30, IC 95 % : 1,21 - 1,40) ou de tibolone (RR = 1,45, IC 95 % : 1,25 - 1,68) ». En ce qui concerne le cancer de l'endomètre, la tendance s'inverse puisque la MWS a montré une augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées par la tibolone comparé à des femmes qui n'avaient jamais utilisé de THS (RR approximativement à 1,8 avec IC 95%: 1,4 - 2,3) ; ce risque augmentait avec la durée d'utilisation. D'autre part, une autre étude, la General Practice Research Database (GPRD) a « montré une augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées par la tibolone comparé à celles qui utilisaient un THS combiné séquentiel (RR approximativement à 1,5 avec IC 95%: 1,0 - 2,3) ».

Ainsi ce risque impose aux femmes traitées par ces médicaments une surveillance régulière par un gynécologue avec examen des seins et frottis cervico-vaginaux.

#### b. Action locale

##### *2 références.*

L'*oestriol* présent dans les spécialités Blissel® et Gelistrol® agit localement au niveau du vagin pour traiter la sécheresse vaginale chez les femmes ménopausées présentant une atrophie vaginale.

Les gels contenant des œstrogènes permettent une action locale, peu de principe actif traverse la muqueuse vaginale ce qui semble donc exposer la patiente à peu de risque d'effets indésirables.

#### 2) Progestatifs

##### *21 références.*

La *progestérone* est utilisée afin de pallier les troubles dus à une insuffisance de sa forme physiologique. Présentée sous forme de capsule à utiliser par voie orale cette molécule présente différentes indications dont : le syndrome prémenstruel (gonflement des seins, ballonnement abdominal, pesanteur pelvienne, troubles

cutanés, douleurs articulaires, migraine, fatigue, tension nerveuse survenant avant les règles), les irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, les mastopathies bénignes, la pré-ménopause ou encore le traitement substitutif de la ménopause en association avec un traitement oestrogénique. Ces mêmes capsules peuvent être utilisées par voie vaginale pour une substitution en progestérone lors d'insuffisances ovariennes, pour une supplémentation de la phase lutéale au cours des cycles de fécondation in vitro voire même en cas de menace d'avortement jusqu'à la douzième semaine de grossesse.

Les spécialités rencontrées ici sont par exemple Estima®, Evapause®, Utrogestan® ou encore Progestan®.

Le *nomégestrol* (Lutényl®) est un dérivé de la 19-norprogestérone indiqué en association à un œstrogène dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées non hystérectomisées. Son association à un œstrogène permet une réduction importante du risque d'hyperplasie de l'endomètre provoqué par ce dernier.

### 3) Progestatifs et œstrogènes en association

*19 références.*

Cette association est indiquée ici comme traitement substitutif des symptômes de déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an ainsi qu'en prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre indication aux traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose (Hypersensibilité à l'un des composants, insuffisance rénale sévère par exemple).

Angeliq® est composé de *drospirénone* et *d'œstradiol hemihydraté*. Dans les spécialités Avadène®, Climaston® et Climesta®, Climedette®, Climéne® & Divina® & Duova® Climodiène® & Lafamme®, Filae® et Naémis® les progestatifs sont respectivement le *gestodène*, la *dydrogestérone*, *acétate de cypotérone*, *acétate de médroxyprogestérone*, *diénogest*, *acétate de chlormadione* et *acétate de nomégestrol*. Ils ont tous la même action.

Ces spécialités sont sous forme de comprimés, il existe une autre forme galénique à savoir le patch avec Femseptcombi® et Femseptvo® composé d'estradiol hémihydraté et de levonorgestrel. Selon « la Revue Prescrire » : « Si un traitement hormonal de substitution est envisagé, il est préférable qu'il soit le plus court possible et à la dose la plus faible possible, puis arrêté progressivement pour éviter la réapparition des troubles liés à l'arrêt du traitement. »(16)

#### 4) Les médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation.

##### *36 spécialités.*

L'indication de ces médicaments est principalement le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme à risque augmenté de fracture. Les molécules utilisées sont des bisphosphonates.

Il s'agit du premier choix en terme de prévention des récives de fracture, leurs effets sont modestes mais démontrés.(17)

Deux médicaments sont principalement utilisés le *risédronate monosodique* sous forme anhydre ou hémipentahydraté (Cilédro®, Risegarthen® ou Actonel® par exemple) ainsi que l'*ibandronate monosodique monohydratée* (Acibandros®, Baxogar®, Etanorden®, Gérousia®, Ibandromylan® ou le Quodixor®). Ces deux molécules sont de structures très voisines.

Le risédronate présente en plus une indication dans le maintien ou l'augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie orale au long cours (c'est-à-dire sur un temps supérieur à 3 mois) à des doses supérieures ou égales à 7.5mg/jours de prednisone.

#### 5) Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale

##### *2 références.*

Le *raloxifène* sous forme de chlorhydrate est rencontré dans des spécialités comme Raloser®m, indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées. Une réduction significative de l'incidence des fractures

vertébrales asymptomatiques détectées par radiographie a été mise en évidence.(18)

A la ménopause, la diminution du taux d'œstrogènes va entraîner au niveau osseux, une augmentation de la résorption osseuse donc une perte de la masse osseuse et un risque de fracture plus élevé. Le raloxifène présente un effet similaire aux œstrogènes sur le remodelage osseux et le métabolisme calcique c'est-à-dire une réduction de la résorption osseuse et une diminution des pertes calciques notamment urinaires.

Il s'agit d'une bonne alternative aux biphosphonates chez les femmes ayant un risque élevé de fracture et de cancer du sein mais qui nécessite une bonne surveillance cardiovasculaire.(17)

#### 6) Antihormones et apparentés.

*93 références.*

L'indication de l'*anastrozole* (Arimidex®, Zolitrat®) est le cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs en traitement adjuvant ou à un stade avancé.

Compte tenu de son action, l'association de ce traitement avec une œstrogénothérapie est contre indiquée.

La Revue Prescrire titre : « Anastrozole : une option utile parmi les traitements hormonaux du cancer du sein ». Effectivement, l'anastrozole expose les patientes à moins de cancer de l'endomètre, d'ischémies cérébrovasculaires et de thromboses veineuses profondes que le tamoxifène (cf. ci-dessous) mais à davantage de fractures et d'arthralgies.(19)

L'exémestane (Aromasine®, Cotamox® Exebertanedel®, Natxin®, Némésine® et Stanemex®) est surtout utilisé en relais du tamoxifène ou bien lorsque le cancer est dans un état avancé après échec d'un anti-œstrogène. C'est une option parmi d'autres pour le traitement hormonal du cancer du sein chez les femmes ménopausées.(20)

Quand au *létrozole* (Fémara®, Létroman®, Loxelza® et Telloroz®), il présente un intérêt similaire à celui de l'anastrozole. Il n'est pas sensible aux inhibiteurs ni aux inducteurs du CYP3A4 contrairement à l'exemestane ce qui est intéressant en terme d'interactions médicamenteuses. (21)

Dans cette catégorie apparait aussi, le *tamoxifène* (Nolvadex®).

Il est important de noter que le risque de développer un cancer de l'endomètre ou bien un sarcome utérin est augmenté chez les femmes traitées par le Nolvadex® ce qui nécessite une surveillance gynécologique.

Ainsi pour ces quatre médicaments, il est nécessaire de déterminer avant le début du traitement les taux de récepteurs aux œstrogènes dans la tumeur ou dans les métastases. La réponse à ce type d'anticancéreux sera bien meilleure si les récepteurs sont positifs.

## 7) Hormones et apparentés

Deux médicaments sont retrouvés ici, ils ont des indications complètement différentes : le Farluta® traité ici ainsi que le Gonapeptyl® retrouvé dans la partie grossesse.

Le Farluta® constitué de *médroxyprogestérone* est indiqué dans le traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants de la femme ménopausée et les cancers de l'endomètre évolués.

#### 4) Médicaments pouvant être utilisés durant toute la vie d'une femme.

##### 1) Antibactériens

21 références.

La *fosfomycine* sous forme de sel de trométamol est un antibiotique. Les spécialités Monuril®, Cystidose® ou Uridoz® sont prescrites lors de cystite aigue non compliquée de la femme.

La *nitrofurantoïne* (Microdoïne) est utilisée lors du traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale.

Enfin le Rufol®, composé de *sulfaméthizole* (famille des sulfamides) est seulement utilisé lors de cystite non compliquée chez la femme due à un type de bactérie : *Escherichia coli*.

##### c. Spécialités non référencées appartenant aux catégories précédentes.

Certaines spécialités n'ont pas été recensées du fait de l'absence des mots « femme », « féminin » ou « fille » dans l'indication. C'est le cas par exemple des pilules contraceptives qui ont pour indication : « contraception hormonale orale ». D'autre part, certains RCP ne sont pas présents dans la base de données et n'ont donc pas pu prendre part à la requête effectuée. Le tableau présent en annexe, n'est pas une liste exhaustive des spécialités qui n'ont pas été référencées mais en représente, je pense, une majorité.

## B. Des médicaments réservés aux femmes au cœur de l'actualité

### 1) Diane 35® un traitement hormonal de l'acné au cœur de l'actualité

Diane 35® composée d'acétate de cyprotérone (2mg) et d'éthinylestradiol (0.035mg) a obtenu son AMM en juillet 1987 pour le traitement de l'acné chez la femme. De par cette composition associant un progestatif et un œstrogène, il y aura en plus de l'action contre l'acné des propriétés contraceptives.

Selon l'ANSM, en 2012, c'est 1.45 millions de boîtes de Diane 35® ou de ses génériques vendus en France, ce qui représente environ 315 000 femmes l'utilisant.(22)

L'enquête permanente de la prescription médicale (c'est un outil d'analyse de la prescription médicale libérale des médecins généralistes et spécialistes) à montré que les médecins généralistes sont auteurs de 60% des prescriptions, les gynécologues de 36% et les dermatologues de 3%.

Regardons maintenant le motif de prescription de Diane 35 :

	Acné	Contraception
Dermatologues	94%	
Médecins Généralistes	7%	89%
Gynécologues	5%	77%

Les dermatologues utilisent donc principalement (à 94%) Diane 35® pour l'indication proposée par l'AMM contrairement aux médecins généralistes et aux gynécologues qui la prescrivent principalement en tant que pilule contraceptive.

Quelle est la place de Diane 35® dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'acné ?

Selon les bonnes pratiques sur le traitement de l'acné du 27 novembre 2011 de l'Afssaps, l'hormonothérapie est utilisée dans le cadre de traitement d'entretien de l'acné mineure ou minime chez la femme après usage des rétinoïdes locaux comme l'adapalène. L'efficacité est modérée et ne s'observe qu'après plusieurs mois de

traitement (au moins 6 mois). Il est bien rappelé que Diane35® et ses génériques ne doivent pas être utilisés comme contraception notamment lors de traitement par de l'isotrétinoïne per os.

Rappelons ici, que seules Tricilest® et Triafémi® présentent comme indication : « Contraception orale chez la femme ayant une acné légère à modérée; ce traitement contraceptif ne dispense pas d'un traitement spécifique de l'acné si celui-ci est nécessaire ». Ce sont des pilules tri phasiques qui contiennent de l'éthinyl estradiol et du norgestimate. Ces spécialités ont subi des retraits de lots le 29 mai 2013 pour mise en évidence, pendant les études de stabilité, de résultats de tests de dissolution du norgestimate hors normes. Cette anomalie n'a cependant pas causé d'évènements indésirables. Cela montre tout de même que les laboratoires, en accord avec l'ANSM appliquent avec rigueur le principe de précaution dans un souci de sécurité des patientes. (23)

Qu'en est-il du risque thromboembolique veineux ?

Si l'on fait un rapide tour d'horizon, selon l'ANSM(22), au 10 janvier 2013, 113 cas d'évènements thromboemboliques veineux ont été répertoriés dans la banque nationale de pharmacovigilance depuis 1987 ; année de l'obtention de l'AMM pour Diane35®.

Sur ces 113 cas :

- 65 sont des embolies pulmonaires avec ou sans thrombose veineuse profonde.
- 39 sont des cas de thromboses veineuses profondes (touchant les veines cave, iliaque, cérébrales, rétinienne...)
- 10 sont des cas de thromboses superficielles (phlébites).

Dans seulement 40 cas, l'indication du traitement est connue, le plus surprenant est que pour 22cas soit plus de 50% c'est pour contraception (c'est-à-dire hors AMM)

L'âge médian est de 24 ans avec un délai de survenu de l'évènement (indiqué pour 72/113 cas) pour la majorité inférieur ou égal à 1an.

En ce qui concerne les facteurs de risques, dans une étude (publication par l'ANSM) danoise de données observationnelles sur une cohorte de 1.2 millions de femmes

suivies de 1995 à 2009 publiée en 2011 par Lidegaard il en ressort les informations suivantes :

- Chez les femmes ne prenant pas de contraception orale, le risque d'événement thromboembolique veineux est de 3.7 cas pour 10 000 femmes suivies pendant 1 an.
- Chez les femmes prenant Diane35®, ce risque est multiplié par 4.

Ainsi, on peut conclure que Diane35® confère réellement un risque thromboembolique chez la femme l'utilisant. D'autre part, la prescription hors AMM est malheureusement très représentée ce qui a conduit l'ANSM à suspendre l'AMM de Diane35® et de ses génériques.(24)

Effectivement, le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans les traitements de l'acné est désormais présenté comme défavorable en raison du « risque thromboembolique veineux et artériel auxquels il expose les femmes traitées. De surcroît, l'usage important de ces médicaments en tant que contraceptif n'est pas conforme à l'AMM et leur efficacité dans cette indication n'a pas été démontrée au regard des critères requis ».

Concrètement, comment mettre en œuvre cette mesure à l'officine ?

Les patientes ne doivent pas arrêter brutalement leur traitement par Diane35® mais doivent prendre rendez vous avec leur médecin prescripteur afin de réévaluer la situation. En ce qui concerne les médecins, ils ne doivent évidemment plus prescrire Diane35®. En pratique à l'officine, nous pouvons délivrer les traitements minimaux nécessaires pour éviter que la patiente se retrouve en rupture en attendant qu'elle consulte.

Le 30 juillet 2013, le journal Libération ainsi que l'Express titrent : « Diane35® : Bruxelles impose à la France une remise sur le marché » et Le Monde : « L'UE impose à la France de remettre Diane35® sur le marché ».

Ces articles font suite à une décision de la commission européenne qui impose à la France de remettre sur le marché le traitement anti-acné Diane35®

Effectivement, selon les conclusions du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance, la Commission juge que le rapport bénéfice/risque du

médicament est favorable. Toutefois, elle propose de restreindre les prescriptions et d'imposer une meilleure information sur ses contre-indications afin de minimiser les risques connus de thrombo-embolies.(25)

## **2) Les pilules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations**

Les pilules contraceptives associent généralement deux hormones à savoir des œstrogènes et de la progestérone. Ce sont des pilules combinées aussi appelées oestroprogestatives. C'est le type de progestatif utilisé qui détermine la génération de la pilule.

Quel progestatif pour quelle génération ?

La deuxième génération présente comme progestatif soit le lévonorgestrel soit le norgestrel il s'agit par exemple des spécialités : Adepal®, Amarance®, Minidirl®, Optilova®. Leur première commercialisation date de 1973.

La troisième génération contient comme progestatif soit du désogestrel, soit du gestodène soit du norgestimate. Elle a été commercialisée dès 1984.

Enfin la quatrième génération est composée comme progestatif de drospirénone, de chlormadione, de diénogest ou bien de nomégestrol. On la rencontre depuis 2001.

L'actualité a souvent évoqué depuis le début de l'année 2013 le risque thromboembolique plus important avec les pilules de troisième et de quatrième génération, qu'en est-il vraiment ?

Un rapport de l'ANSM publié le 26 mars 2013(26) présente une estimation du nombre d'accident thromboembolique veineux attribuable aux contraceptifs oraux selon une étude pharmaco-épidémiologique ainsi que la létalité intra-hospitalière et la mortalité prématurée liées à des évènements thromboemboliques chez les femmes prenant une contraception orale. Ces femmes ont entre 15 et 49 ans et ont été exposées entre 2000 et 2011.

Pour cela, les données étudiées sont :

- L'estimation de la population exposée à un contraceptif oral.

- L'estimation du risque absolu de base d'accidents thromboemboliques veineux au sein même de la population étudiée
- L'estimation de l'augmentation du risque d'accidents thromboemboliques veineux liée à l'utilisation d'un contraceptif oral.
- L'estimation du risque de mortalité (létalité intra-hospitalière immédiate et mortalité prématurée ultérieure) lié à un accident thromboembolique veineux.

Le nombre d'accidents thromboemboliques veineux attribuables aux contraceptifs oraux combinés est en moyenne de 2 529 soit : 778 cas attribuables à l'utilisation des pilules contraceptives première et deuxième génération et 1 751 aux troisième et quatrième générations.

« Le nombre de cas attribuables à l'utilisation d'un contraceptif oral combiné de troisième et de quatrième génération par rapport à l'utilisation d'un contraceptif oral combiné de première et de deuxième génération est en moyenne de 1 167. C'est le nombre annuel de cas d'accidents thromboemboliques veineux liés aux contraceptifs de troisième et de quatrième génération par rapport au nombre annuel de cas attendus si la population utilisatrice avait été exposée aux contraceptifs de première et de deuxième génération. »(26) Ainsi on peut voir que le risque est plus important chez les femmes utilisatrices des troisième et quatrième générations comparé aux première et deuxième générations.(27)

Il faut quand même noter que le risque thromboembolique veineux est faible et qu'il augmente avec l'âge chez toutes les femmes qu'elles soient utilisatrices ou non de contraception orale.

Les données de l'HAS confirment cela puisque chez la femme en bonne santé sans facteur de risque, le risque thromboembolique veineux est de 0.02% par an avec les première et deuxième générations et est multiplié par deux (soit 0.04%) avec la troisième génération.

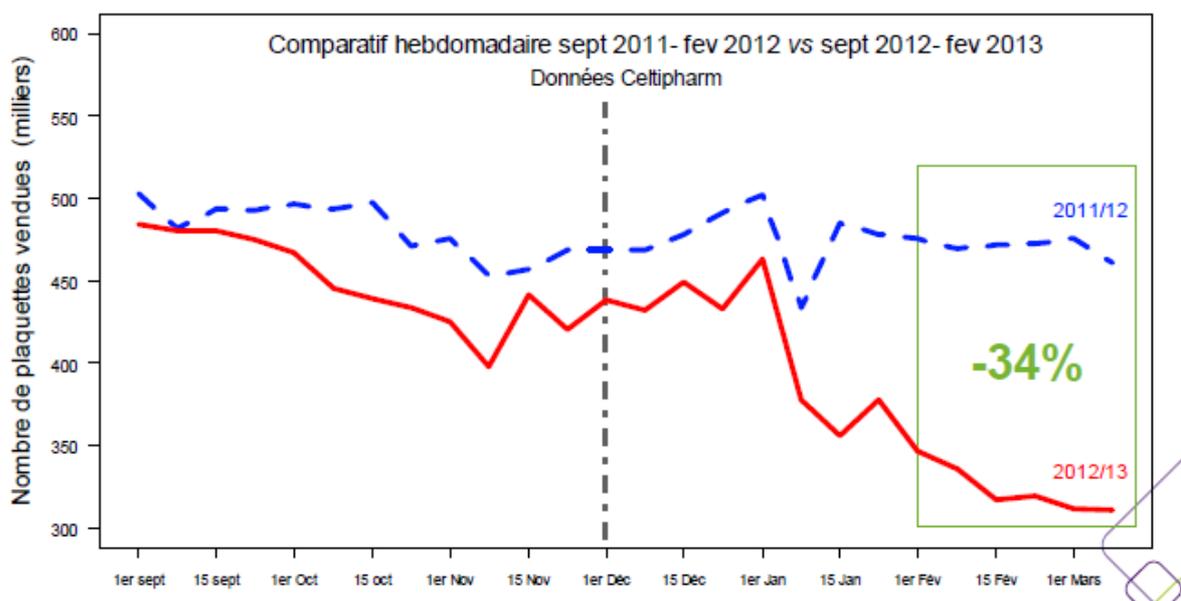
Ainsi lors d'une primo prescription il va désormais convenir de préférer une contraception orale combinée de première ou de deuxième génération. Pour les personnes étant traitées par une contraception de troisième génération et n'ayant

pas d'effet indésirable, un arrêt brutal n'est pas justifié par contre, on préconisera une réévaluation de sa contraception avec le médecin généraliste ou bien le gynécologue. (28)(29)

De plus, compte tenu des données scientifiques disponibles et de l'existence d'alternative (c'est-à-dire les contraceptifs oraux combinés de première et de deuxième génération), le service médical rendu par les contraceptifs oraux combinés de troisième génération est insuffisant pour leur prise en charge par la sécurité sociale. Ceci est applicable à partir du 31 mars 2013.

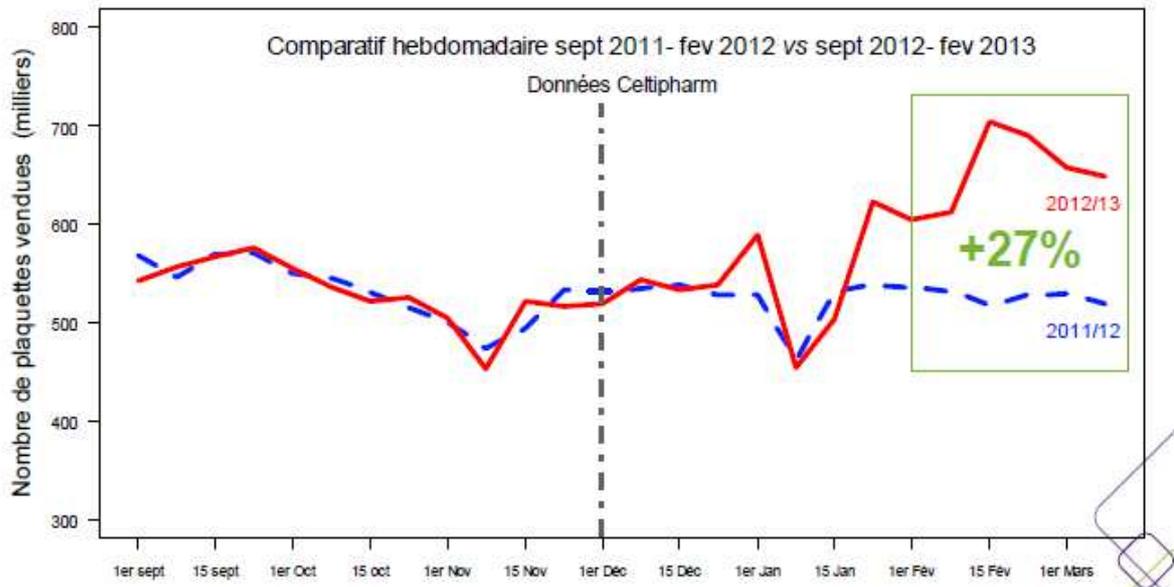
Si l'on regarde l'évolution de l'utilisation des contraceptifs oraux combinés selon l'ANSM(30), il en ressort les informations suivantes :

- Concernant les contraceptifs oraux combinés de troisième et de quatrième génération :



Ici, on peut voir qu'en comparant le nombre de plaquettes vendues, on constate qu'entre septembre 2012 et janvier 2013, le nombre est légèrement inférieur versus la même période en 2011. Par contre dès janvier 2013, il y a une forte diminution du nombre de vente de contraceptifs oraux de troisième et quatrième génération.

- Concernant les contraceptifs oraux combinés de première et de deuxième génération :



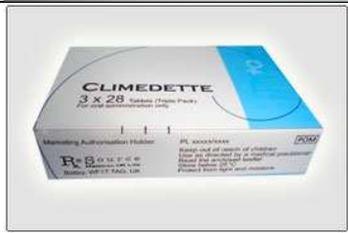
On remarque donc que durant la période septembre 2011- janvier 2013, le nombre de plaquettes de pilules dispensé est comparable. Par contre à partir du 15 janvier 2013 on observe une augmentation importante (plus 27%) de dispensation. Cela peut être mis en relation avec le graphe précédent où l'on constatait une forte diminution d'utilisation des pilules de troisième et quatrième générations. Ainsi on peut émettre l'hypothèse que certaines utilisatrices ont vu leur prescription de contraception orale de troisième ou quatrième génération s'arrêter au profit d'une première ou deuxième génération.

## C. Des médicaments féminins de par leur conditionnement

Intéressons nous maintenant au conditionnement du médicament : si on regarde la boîte, est-elle attractive pour les femmes en termes de couleur, de police d'écriture, de forme ?

Dans un premier temps, reprenons et étudions quelques unes des spécialités (hors génériques bien évidemment puisqu'ils sont présentés tous de la même façon en fonction du laboratoire et non de la molécule) sélectionnées lors de la première partie.

Médicament	Packaging	Caractéristiques féminines
Actonel®		Boîte colorée mais pas plus féminine que ça.
Angeliq®		Couleur mauve à violet et écriture jaune font plus féminin que la boîte précédente.
Aromasine®		Boîte caractéristique du laboratoire Pfizer, présence d'un rectangle violet qui serait la touche féminine du conditionnement.
Arimidex®		Les ronds de couleur rose et bleu attirent l'œil sur cette boîte, surtout celui sous la A (Rose).
Climara®		La fleur rose au dessus au dessus du nom du médicament apporte un peu de gaieté et une touche féminine à cette boîte.

Climaston®		Que ce soit la calligraphie ou la couleur cette boîte ne présente pas de caractère féminin.
Climedette®		Pour ce contraceptif, la couleur bleu garçon contraste avec le symbole blanc représentant le sexe féminin.
Fémara®		Le laboratoire Novartis à choisi ici de partager le facing en deux : un coté violet avec une écriture blanche, ronde et féminine & le second blanc avec le nom du laboratoire en violet. La majuscule de Fémara® met ce nom en valeur, tout comme sa consonance qui rappelle le mot femme.
Holgyème®		La féminité de cette boîte est due à la couleur rose bien présente. Effectivement, le fond rose pale et les coups de pinceau rose sous le nom de la spécialité attirent l'œil sur ce packaging.
Nexplanon®		Nexplanon, le nom est écrit avec certaines lettres en gras : « planon » ce qui rappelle la forme galénique de cette spécialité, il s'agit bien d'un implant. La couleur blanche de la boîte ainsi que les trois courbes de couleur vert-bleu rendent cette boîte très sobre et pas plus féminine que cela.

Qlaira®		<p>Qlaira, tout comme d'autres contraceptifs oraux, le nom de la spécialité semble être un prénom féminin. Le fond bleu de la boîte rappelle le ciel alors que de la lumière surgit du mot Qlaira comme si c'était un soleil. Qlaira est-elle le soleil des femmes l'utilisant ?</p> <p>Il est important de remarquer l'organisation de l'intérieur de la boîte et les couleurs différentes des comprimés selon leur composition qui permettent une utilisation comme il se doit de cette pilule.</p>
---------	---	---

De manière générale, on remarque que ces spécialités sur prescription ne sont pas plus féminines que ça, comparons les maintenant à certaines spécialités disponibles en vente libre.

Monurelle®		<p>Ce complément alimentaire à base d'extrait de cramberry et de vitamine C est indiqué dans le traitement et la prévention de cystite chez la femme. La présence de l'allégation « Gènes urinaires » précise son action au grand public. Les deux silhouettes élancées, violettes laissent à penser qu'avec ce produit les soucis urinaires disparaissent rapidement. Cette boîte est donc attractive pour les femmes atteintes de ces symptômes.</p>
------------	---	--

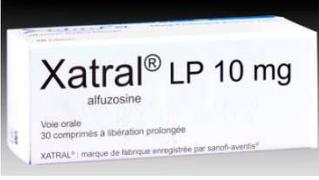
<p>Fémibion®</p>		<p>Fémibion®, le o porte le rond du symbole du sexe féminin précisant d'emblé le public a qui est destiné le complément alimentaire.</p> <p>« Au rythme de la féminité » cette affirmation, met la femme en confiance, ce produit s'adapte à ses besoins.</p> <p>Fémibion intime® : composé de lactobacilles présents naturellement dans la flore vaginale. La silhouette de femme accompagnée de papillons montre une femme sereine et bien dans sa peau.</p> <p>Fémibion maman active® : associe des pro-biotiques, des vitamines et des minéraux pour renforcer les défenses naturelles d'une jeune maman ce qui est indiqué : « aide à renforcer les défenses naturelles et à retrouver énergie et vitalité »</p> <p>De la même façon que sur la boîte précédente, des papillons entourent une maman tenant son enfant dans les bras, tous deux semblants en pleine santé.</p>
<p>Gestarelle®</p>		<p>Gestarelle®, le nom est à lui seul évocateur du sexe féminin par la présence d'un « elle » mis en valeur par sa couleur rose contrastant avec le noir du reste du mot.</p>

		<p>Il s'agit ici d'un complément alimentaire contenant des vitamines (dont l'acide folique), du magnésium et des omégas 3 destinés aux femmes désirant une grossesse et à celle déjà enceinte.</p> <p>De la même façon que sur les boites de Fémibion® une silhouette de femme enceinte semblant vivre pleinement sa grossesse et être très heureuse.</p>
Manhaé®		<p>Manhaé® : citroflavonoïdes, oméga 3, fer....ce qui lui confère les propriétés énumérées sur la boîte à savoir : « bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, antifatique, éclat de la peau ». Il semble donc que ce complément alimentaire traite bon nombre des désagréments de la ménopause.</p> <p>Le duo de couleur rose-violet s'associe selon une courbe gracieuse rendant ce produit féminin.</p>

De toute évidence, les médicaments non soumis à prescription font de leur emballage un atout pour séduire leur public féminin. Effectivement, la présence de dessins, d'allégations santé ainsi que de certaines colorations rendent ces boites féminines ce qui n'est pas forcément le cas de médicament destinés aux femmes soumis à prescription. Cela peut s'expliquer par le fait que le choix de prescrire ces derniers est réservé aux médecins selon les symptômes et pathologies des patientes alors que si on considère, par exemple, les compléments alimentaires ci-dessus, il y

a bon nombre d'homologues présents sur le marché, il doivent donc séduire la consommatrice et le packaging est alors très important.

Comparons maintenant avec des spécialités réservées aux hommes :

Cialis®		La boîte du Cialis®, est attractive de par sa couleur verte faisant une courbe. Cependant on ne peut pas dire que cela soit plus masculin que féminin.
Viagra®		Tout comme avec l'Aromasine®, on retrouve ici le packaging du laboratoire Pfizer. La seule différence étant la couleur turquoise du rectangle sur le coté de la boîte.
Xatral®		Cette présentation est très simple, le laboratoire n'a pas cherché à faire de son packaging un atout.
Avodart®		Cette boîte se distingue des précédentes par sa couleur vive, le symbole rouge présent au dessus du nom, se retrouve en arrière plan en blanc.

Ici tout comme les médicaments destinés aux femmes sur prescription, on constate qu'il n'y a pas de spécificité sur ces boîtes qui les rendent plus masculines que d'autres.

Le packaging fait donc partie intégrante de la stratégie commerciale des laboratoires pour les médicaments que les femmes peuvent se procurer librement et qui, le plus souvent, interviennent dans leur confort.

## D. Le médicament au travers de la publicité

Tout d'abord un bref rappel sur les règles concernant la publicité portant sur les médicaments s'impose. Effectivement, cette publicité est très encadrée et est surveillée par la commission chargée du contrôle de la publicité de l'ANSM.(31)

De façon générale, qu'elle soit adressée à des professionnels de la santé ou au grand public, la publicité doit :

- Ne présenter aucun danger pour la Santé Publique.
- Ne pas être trompeuse.
- Jouer un rôle d'information auprès des praticiens.
- Respecter l'AMM.

Si elle ne respecte pas ces obligations, la commission peut proposer l'interdiction de la publicité ou bien son retrait.

Il est interdit en France de faire de la publicité pour des médicaments remboursables par la Sécurité Sociale et/ou inscrits sur une liste des substances vénéneuses auprès du grand public.

Etudions la publicité destinée aux femmes parue dans les magazines de presse grand public durant la semaine du 17 septembre 2012.

### 1) Magazines féminins

#### *i. Le magazine Santé revue n°56*

Dans la rubrique « Bio & Nature actus » un titre en rouge cible les femmes souffrant de « Bouffées de chaleur », c'est Ménophytea bouffées de chaleurs® qui est mis en avant.

Il s'agit d'un complément alimentaire à base de plantes : extraits de houblon, de lin, de kudzu (plante vivace de la famille des fabacées), d'inuline (mélange de polysaccharides) et de chicorée qui permet, selon l'article, de réguler les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes.

Ces plantes contiennent des phytoestrogènes qui lorsqu'ils sont consommés en quantité suffisante agissent sur le corps de manière semblable à l'œstrogène produit

par les ovaires. Selon la Revue Prescrire® : « Quelques essais cliniques ont montré qu'un extrait de soja pouvait éviter au mieux deux bouffées de chaleur par semaine. Les risques des phytoestrogènes, notamment en cas d'utilisation prolongée, sont inconnus. »(32)

Les patientes doivent être informées avant toute utilisation que les effets bénéfiques prévisibles sont modestes et que l'on ne connaît pas les risques, même s'ils sont certainement très faibles si l'utilisation est de courte durée. De plus, il n'y a aucun contrôle de la qualité des produits commercialisés ni de cadre légal régissant les extraits à forte teneur en phytoestrogène apportant « des preuves tangibles de leur activité et de leur innocuité ».(32)

Si nous en revenons à notre article-publicité, il présente Ménophytea bouffées de chaleur® comme un produit révolutionnaire et je cite : « A tester de toute urgence. Résultats garantis ! ». Ainsi, ici le produit est mis en avant pour son efficacité qui n'est absolument pas démontrée scientifiquement.

Si nous observons le packaging, la boîte est assez attractive ; les écritures en violet sont bien féminines, la présence d'une bande colorée avec semble-t-il des pétales de fleurs sous la mention « bouffées de chaleurs » donne une sensation de vitalité, d'énergie alors que la goutte d'eau sur la feuille verte sous l'inscription « Sueurs Nocturnes » semble plutôt refléter l'apaisement, le calme ce qui est tout l'effet recherché par les femmes ciblées.



*ii. Femme actuelle revue n°1460*

Tout comme dans Santé revue, dans la rubrique « Envie de... » est présenté un médicament pour traiter les symptômes de la ménopause : « Désagrément de la ménopause ? Bétalane s'en charge ! ».

Ici il s'agit d'un complément alimentaire ne contenant pas de phytoestrogène ni d'hormone mais de la Béta-alanine.

La bêta-alanine est un acide aminé qui agirait sur les phénomènes de vasodilatation périphérique comme inhibiteur non hormonal des bouffées de chaleur de la ménopause.

Selon la publicité, Bétalane® atténuerait les bouffées de chaleur, la fatigue musculaire, les muscles fondus et les peaux distendues. Il est important de noter l'utilisation du verbe « atténuer » et non pas supprimer ce qui montre une action qui n'est pas radicale contre les désagréments de la ménopause.

Selon une étude de l'université de l'Oklahoma, le taux de carnitine dans les muscles diminue avec l'âge or celle-ci joue un rôle dans le transport des acides gras dans les mitochondries ce qui permet la production d'énergie par le muscle sous forme d'ATP. La carnitine est donc nécessaire pour un bon fonctionnement des muscles.

Ainsi lors de cette étude réalisée en double aveugle, chez des sujets relativement âgés (environ 72.8ans) un groupe recevant de la bêta alanine (800mg trois fois par jour), le second un placebo durant 90 jours il a été mesuré la capacité de travail du muscle. Après la cure de bêta-alanine, cette capacité a augmenté de 28.6% dans le groupe traité contre 0% avec le placebo ( $p < 0.05$ ). Ainsi la bêta-alanine augmenterait l'endurance du muscle ce qui peut être intéressant lors de la ménopause par exemple.(33)



Observons le packaging. Pour avoir un côté féminin, on retrouve la couleur rose, qui ressort très bien sur le fond bleu.

Trois messages clés ressortent en un coup d'œil à savoir : « pré-ménopause », « ménopause » et « anti-fatigue » ceux-ci doivent permettre aux femmes de se reconnaître et ainsi de voir Bétalane comme un traitement potentiel pour elles-mêmes.

La silhouette bleue est une femme qui paraît en pleine santé, bien dans son corps, c'est ce que recherchent les femmes souffrant des désagréments de la ménopause.

### iii. Santé revue Senior n°12

Tout comme le magazine précédent c'est Bétalane® qui est présenté dans la rubrique « Femme & Santé ». L'article met l'accent sur le fait que ce soit un complément alimentaire entièrement naturel sans sucre avant de conclure « C'est au top ! ».

### iv. Féminité n° 25

Dans la rubrique « Zen attitude » de ce magazine est mis en avant, ici encore, un produit agissant chez les femmes d'âge mur : Acthéane®.

Il s'agit d'un complexe homéopathique des laboratoires Boiron. Composé d'Actaea racemosa, Arnica montana, Glonoinum, Lachesis mutus et Sanguinaria canadensis en 4CH, indiqué traditionnellement lors des bouffées de chaleur et des troubles fonctionnels de la ménopause.

En ce qui concerne son mode d'action, dans le RCP du produit il est inscrit : « en l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique de ses composants ».



Les laboratoires Boiron, présentent leurs médicaments de façon simple et sobre : un liseré de couleur en haut et en bas de la boîte (cf. exemple boîte ci-dessous). Ainsi ici, on ne mise pas sur le packaging mais sur la renommée de l'homéopathie et du laboratoire.



*Gamme Boiron*

Une étude multicentrique contrôlée et randomisée en double aveugle Acthéane® versus placebo, a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement non hormonal dans la diminution des bouffées de chaleur de la femme ménopausée. (34)

Cette étude s'est déroulée de juin 2010 à juillet 2011 en France ; ont été incluse des patientes (101) ménopausées âgées de plus de 50 ans. Ces femmes devaient être ménopausées depuis moins de 24 mois et avoir au minimum 5 bouffées de chaleur par jour, ceci entraînant un impact négatif significatif sur leur vie professionnelle et/ou personnelle.

Le critère principal d'inclusion est la comparaison du score de bouffées de chaleur avant, pendant et après le traitement. Ce score est défini comme le produit de la fréquence par l'intensité quotidienne de toutes les bouffées de chaleur cotées de 1 (légères) à 4 (très intenses).

Quels en sont les résultats ?

La comparaison du score de bouffées de chaleur global sur 12 semaines (au moyen de l'analyse de l'aire sous la courbe), des groupes placebo et Acthéane® en tenant compte du nombre de bouffées de chaleur avant le début de l'étude pour chacun des groupes a permis de montrer que ce score était plus faible dans le groupe Acthéane® que dans le groupe placebo. Effectivement, l'aire sous la courbe étant de  $88.2 \pm 6.5$  versus  $107 \pm 6.4$  avec un  $p=0.0411$  ; ceci est visible sur le graphe suivant présentant l'évolution du score de bouffées de chaleur en fonction du temps :

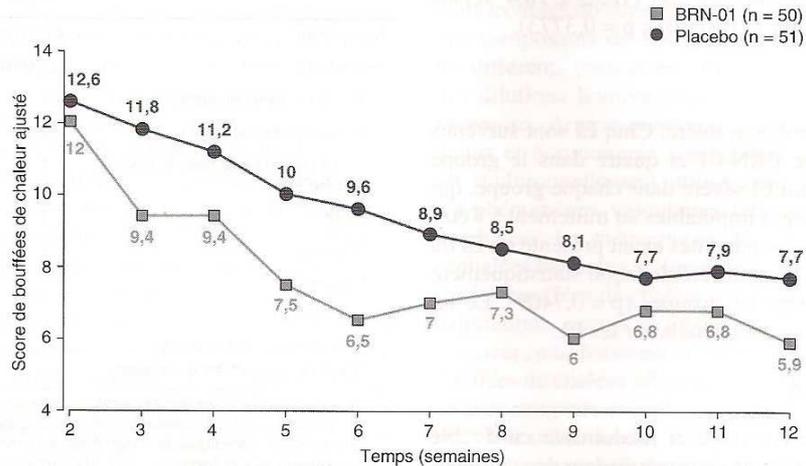


Fig. 5. Évolution des scores de bouffées de chaleur sur 12 semaines, ajustés sur les valeurs initiales (à la semaine 1), dans les groupes de traitement par BRN-01 et placebo.

Sur ce graphe, on constate que le score de bouffées de chaleur dans le groupe Acthéane® est passé de 12 à 5.9 alors qu'il n'a évolué que de 12,6 à 7.7 dans le groupe placebo.

Durant cette étude aucun effet indésirable grave n'a été attribuable à Acthéane®.

Ainsi, Acthéane® semble avoir exercé un effet significatif sur le score de bouffées de chaleur par rapport au placebo ; il est donc possible d'envisager Acthéane® comme une nouvelle alternative thérapeutique chez des femmes ne souhaitant pas ou chez qui un traitement hormonal substitutif est contre indiqué.

## 2) Revues professionnelles.

Peu de publicités dans les revues destinées aux médecins. Si on regarde les articles, là aussi peu concernent uniquement les femmes, seul un dans *la Revue du praticien médecine générale* n°885.

Il ne s'agit pas d'un médicament mais d'une méthode naturelle de contraception à savoir le « moniteur de contraception » des laboratoires Clearblue. Il s'agit de présenter une nouveauté aux médecins. C'est un boîtier avec un écran tactile qui permet, grâce à des bandelettes, de mesurer le taux de LH et d'œstrogènes dans l'urine afin d'identifier les jours fertiles du cycle. Ceux-ci sont appelés « jours rouges », périodes durant laquelle le risque de grossesse est maximal. Durant les « jours verts », les rapports sexuels ne seraient pas synonymes de grossesse. Cet appareil est, selon le laboratoire, fiable à 94% s'il est utilisé correctement.

### 3) Publicités anciennes.

Depuis longtemps déjà les laboratoires ont compris que la publicité avait un impact sur les personnes ciblées. Effectivement dans les années 1920, on se rend compte que la préoccupation des femmes quand à leur bien-être et santé est déjà bien présente.

Sur ces deux publicités, les produits mis en valeur sont présentés comme incontournables et donc très efficaces.

La première datant de 1917 met en avant un produit d'hygiène, la Gyraldose, il s'agit d'un antiseptique sous forme de comprimés à diluer dans de l'eau.

# GYRALDOSE

## Hygiène de la Femme.

La GYRALDOSE est un produit antiseptique, non caustique, désinfectant et microbicide, à base de potassium, d'acide thymolique de trioxyméthylène et d'amine salafée. Se prend matin et soir, par toute femme soucieuse de son hygiène.



La Gyraldose est l'antiseptique idéal pour le voyage. Elle se présente en comprimés stables et homogènes. — Chaque dose jetée dans deux litres d'eau chaude donne la solution parfumée que la Parisienne a adoptée pour les soins de sa personne.

Communication :  
Académie de Médecine  
(14 octobre 1912)

Odeur très agréable.  
Usage continu très économique.  
Ne tache pas le linge.  
Assure un bien-être très réel.

La grande boîte, franco à Paris, 10 francs ; les autres, franco 20 francs. — Usage externe. — Établissement Châtelet, 2, rue de Valenciennes, Paris-19.

### *L'Opinion médicale :*

« La Gyraldose, dont la réputation mondiale s'accroît tous les jours, ne saurait vraiment en convenir, trouver de rivaux. Dans tout ce qui existe et a été préconisé jusqu'ici, il est en effet impossible de rencontrer une association à la fois aussi complète et aussi judicieuse de tout ce qui était nécessaire. »

D<sup>r</sup> DIERX,  
de la Faculté de Bordeaux.

### FANDORINE

Arrête les hémorragies.  
Supprime les vapeurs,  
migraines, indispositions.  
Évite l'obésité.

La Boîte (pour six semaines), franco 10 francs.  
Les autres, franco 20 francs.

### SINUBÉRASE

Ferments lactiques hyperactifs et vivaces. Mauvaises digestions. Gaz. Entérites. Maladies de peau. Diarrhée des enfants. Auto-intoxication.

La Boîte, franco 7 fr. 25 ; les 3 Boîtes, franco 20 francs.

### FILUDINE

Pour le foie.

Excès de bile. Diabète. Teint jaune. Paludisme. Coliques hépatiques. Cirrhoses.

Flco. La Boîte, franco 10 francs.

La gyraldose, est présentée comme un produit indispensable pour les femmes modernes : « la solution parfumée que la Parisienne a adopté pour les soins de sa personne ». Effectivement à cette époque, la « Parisienne » était une femme à la pointe de la modernité, « soucieuse de son hygiène ».

Un article du « Quotidien du médecin » mentionne d'ailleurs l'existence de ce produit dans son magazine paru le 21/11/2002.

# FANDORINE

## *contre les maladies de la Femme*

80% des Femmes ne sont pas satisfaites de leur santé

Hémorragies  
Ménstrues  
Retour d'Age  
Obésité



*La Fandorine libère la femme de ses malices*

### PORAL

*fortifie les poumons*



Bronchite  
Emphysème  
Tuberculose

Pharmacie CHATELAIN  
A. BOUQUET SALES

FONDÉEUR: M. BOUQUET, 1870  
S.A. de Pharmacie, PARIS 15<sup>e</sup> arrondissement

Préparé dans les Laboratoires  
de FLACONNET



Contient l'insuline naturelle  
d'origine animale. Son action est  
rapide et sûre.

### GLOBÉOL

*liquide*



*donneur de la force*

Anémie  
Crampes  
Migraine

Cette publicité pour Fandorine® (1923) est très parlante, le flacon de médicament est humanisé et apparaît comme le sauveur des femmes. Il vient ici avec ses grandes pinces délivrer cette femme qui a l'air épuisée à cause de son boulet attaché à sa taille ainsi qu'à ses pieds.

Grâce à la Fandorine®, fini les problèmes d'hémorragies, de métrites, de ménopause (retour d'âge) ainsi que d'obésité.

Fandorine, c'est aussi le nom d'un héros de romans policiers écrits par Eraste Pétrovitch au XIX siècle ; c'est un personnage qui représente l'idéal de la noblesse à savoir quelqu'un de noble, dévoué, incorruptible, fidèle à ses principes. Peut être que le nom de ce médicament vient de ce personnage à l'image de ses qualités.

#### 4) Publicité et manipulation ?

**Une pub pour un nouveau fard à paupières ?**

**UN NOUVEL ÉLAN POUR S'AIMER**

**Seroplex**  
LA MÉDECINE D'ASIE

**Non, juste une pub pour un médicament antidépresseur.**

**La médication de l'existence est si quotidienne et si infiltrée dans les mœurs qu'en 2008 on vend un antidépresseur comme un fard à paupières.**

Pour une autre perspective, lire dans ce numéro pages 231-232.

Cette publicité datant de 2008(35), permet de se poser les questions suivantes : et si la publicité allait trop loin ? Si elle influençait les « consommatrices » à outrance ?

Ici, le Séroplex® (escitalopram) est comparé à un fard à paupière. Il s'agirait donc d'un médicament capable de redonner une apparence joyeuse, un regard lumineux tout comme s'il s'agissait de maquillage.

On peut ainsi lire « Un nouvel élan pour s'aimer », il s'agirait donc d'un produit miracle indispensable à beaucoup de femmes.

Or, comme tout médicament ce n'est pas un produit de consommation, il s'agit d'un antidépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine qui est utilisé dans le traitement des états dépressifs, des attaques de panique, certaines manifestations de l'anxiété, ou encore les troubles obsessionnels compulsifs.

Cette publicité incite donc les femmes à se procurer ce médicament pour être belle et lumineuse dans la vie de tout les jours, c'est ce que dénonce la « Revue Prescrire » en indiquant : « la médication de l'existence est si quotidienne et si infiltrée dans les mœurs qu'en 2008 on vend un antidépresseur comme un fard à paupière »(35).

On ne connaît pas le nom du document où cette publicité a été initialement publiée avant d'être remarquée par la Revue Prescrire mais il doit sûrement être adressé aux professionnels vu qu'il s'agit d'un médicament remboursable par la sécurité sociale.

Si la femme est la cible du laboratoire, elle est aussi être une « femme objet de publicité » pour un médicament comme dans la publicité suivante :

V. 848 02 377 JEP & CARRÉ

# Pour votre santé

Faites de temps à autre  
une cure de  
**QUINTONINE.**  
Prenez-en avant les  
repas, un demi-verre,  
pour aiguïser  
l'appétit, réveiller  
la bonne humeur,  
agir sur les forces.

1,26 NF  
toutes pharmacies.



# Quintonine

Dans cette publicité assez ancienne, la jeune femme souriante est perçue en premier bien avant le flacon de Quintonine qui est l'objet de la publicité. Elle sert donc à attirer l'œil car le médicament présenté ici n'est pas réservé exclusivement aux personnes de sexe féminin. Effectivement il s'agit d'un traitement d'appoint de l'asthénie fonctionnelle composé de cannelle, quinquina, orange amère, kola, quassia et gentiane qui a été retiré du marché en 2011.

De l'observation de ces différentes publicités, on peut donc retenir que la femme est depuis très longtemps ciblée par les laboratoires ; certains allant même jusqu'à utiliser la femme comme objet afin de rendre leur propagande plus attrayante.

## E. Les femmes et l'automédication

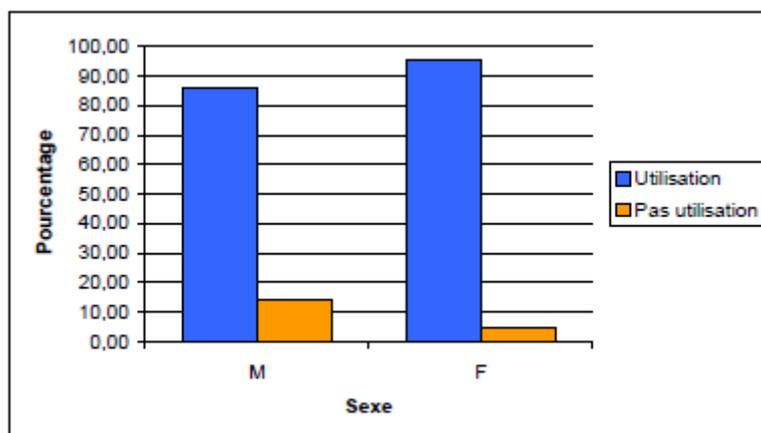
L'étude du conditionnement et de la publicité a démontré que les laboratoires étaient prêts à mettre toutes les chances de leur côté pour « séduire » les femmes concernant leurs spécialités non soumises à prescription. Ce qui nous amène donc à faire un petit point sur l'automédication.

L'automédication est « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens. »(36)

Selon un rapport paru en 2001 du docteur Jean Pouillard, les femmes seraient plus nombreuses à pratiquer l'automédication que les hommes(36). Comment expliquer cela ?

On peut supposer que la femme est plus sensible à la publicité que ce soit sur internet, sur magazine papier ou même à la télévision. De même est elle peut être plus à l'écoute de son corps prenant en compte des « symptômes » auxquels les hommes ne prêtent que peu d'attention comme les jambes lourdes, le manque d'attention, la perte de mémoire....

De même, selon un questionnaire réalisé pour une thèse d'exercice en 2003 à la faculté des sciences pharmaceutiques de Nantes, les femmes s'avèrent plus grandes consommatrices(37)(38)(39) :



Effectivement, selon ce graphe, 95% des femmes auraient recours à l'automédication contre 85% des hommes. Toutefois, il convient de pondérer cette disparité homme-femme car même s'il semble certain que les femmes achètent d'avantage de médicaments d'automédication, il est également vrai que ce sont elles qui, bien souvent, achètent ces mêmes médicaments, soit pour leurs conjoints, soit pour leurs enfants. En l'absence de données concernant l'automédication des femmes pour elle-même et l'achat de médicaments pour une tierce personne, il n'est pas possible d'estimer avec exactitude cette proportion.

## **F. Médicaments développés pour les femmes**

Je ne peux commencer cette partie sans aborder le « disease mongering » ; il s'agit de façonner des maladies afin de développer un médicament, ceci bien sûr, dans un but marketing.

Cette pratique n'est pas nouvelle puisque « « La méthode avait déjà fait la fortune du docteur Knock de Jules Romains : chaque bien-portant entrant dans son cabinet en ressortait malade, et prêt à déboursier sans compter pour être guéri. » De la même façon, ayant atteint les limites du marché, certaines firmes pharmaceutiques se tournent désormais vers les bien-portants pour continuer à croître. (40)

Ainsi des soucis quotidiens sont susceptibles de faire vendre des médicaments par exemple : la diminution du désir sexuel chez la femme (voir ci-dessous le Viagra® pour femme), le syndrome des jambes sans repos, le syndrome prémenstruel...

La Revue Prescrire dans un article intitulé : « Fabriquer des maladies pour vendre des médicaments » : « la sexualité est aussi un domaine où des médicaments sont présentés comme permettant d'atteindre ou de retrouver une normalité » (41)

De la même manière, la constipation est elle différente chez la femme que chez l'homme? Nécessite-t-elle une médication particulière?

### **a) Le Résolor®, une spécialité féminine**

Le Résolor® contient du prucalopride, il s'agit d'un principe actif indiqué dans le traitement de la constipation chronique chez la femme ne répondant pas à d'autres traitements(42). Ce produit a obtenu son AMM durant l'année 2012, est inscrit sur liste I et n'est pas remboursable.

Le prucalopride possède des effets prokinétiques sur l'appareil digestif. C'est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT4 de la sérotonine.

Ainsi la molécule se fixe avec une forte affinité sur le récepteur 5-HT<sub>4</sub> ce qui provoque une stimulation de la motilité du colon, favorise la mobilité gastroduodénale et va donc accélérer la vidange gastrique retardée.(43)

Que peut-on dire de son efficacité ? Pour répondre à cette question analysons une étude réalisée en 2009.

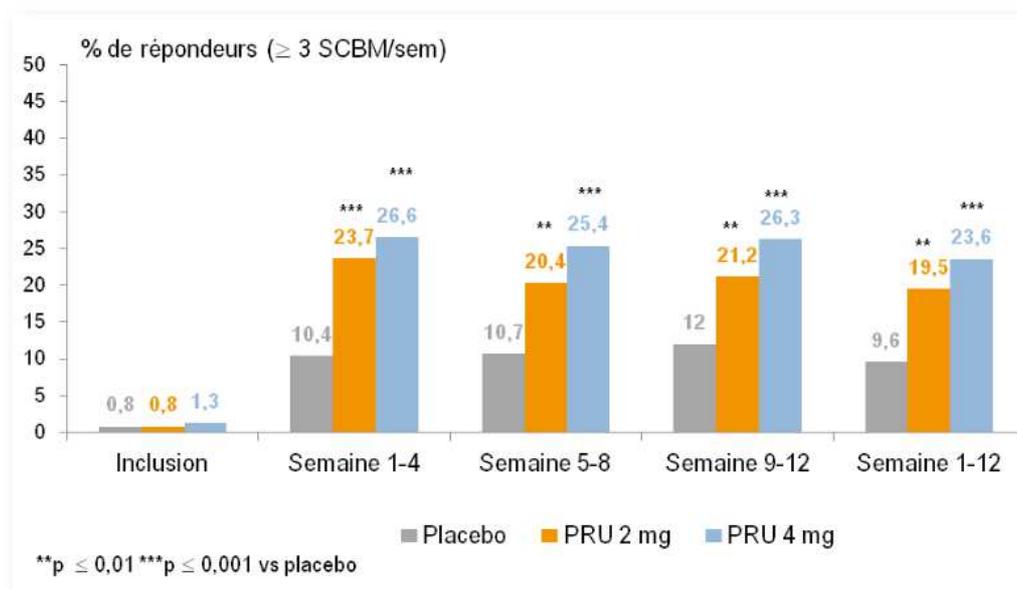
Il s'agit d'une étude randomisée(42), prospective réalisée en double aveugle testant l'efficacité du prucalopride à 2 et 4 milligrammes versus placebo.

*Durée de l'étude* : 12 semaines.

*Critères d'inclusion* : il s'agit de patients hommes ou femmes (avec 90% de femmes) de plus de 18ans présentant une constipation chronique (c'est-à-dire durant depuis au moins 6 mois avec une émission spontanée de selle avec sensation d'évacuation complète (SCBM) inférieure à 2 semaines. Présence d'au moins un des signes parmi les suivants : selles dures, sensation d'évacuation rectale incomplète, efforts de poussée. Absence d'obstacle et de constipation induite).

*Critère d'évaluation* : Patient considéré comme répondeur s'il y a émission spontanée de selle avec sensation évacuation complète plus de trois fois par semaine.

*Résultats* :



Grâce à ce graphique, on peut constater qu'il n'y a pas de différence significative entre une dose de 2milligrammes et une dose de 4 milligrammes de prucalopride. Il n'y a pas non plus de différence selon la période thérapeutique considérée. Toutefois on constate une efficacité du prucalopride versus placebo qui semble modeste.(44)

Pourquoi une indication exclusivement féminine ? « La sécurité d'emploi et l'efficacité de Résolor® chez les hommes n'ont pas été déterminées au cours d'essais cliniques contrôlés ; par conséquent, Résolor® n'est pas recommandé chez les hommes tant que d'autres résultats n'auront pas été obtenus »(43)

Le prucalopride présente-il un intérêt lors de la grossesse notamment ? Non ! Cette molécule ne doit pas être utilisée lors de la grossesse il est même conseillé pour les femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace lors du traitement. Lors des études cliniques, des cas d'avortements spontanés ont été observés sans toute fois montrer réellement de relation entre le prucalopride et ceux-ci. (43)

Est-ce une molécule intéressante pour traiter la constipation chez une mère allaitant son enfant ? Non ! Le prucalopride est excrété dans le lait maternel. <en l'absence de données chez le nouveau-né, il est recommandé de ne pas l'utiliser pendant l'allaitement.(43)

En conclusion le Résolor® ne semble pas apporter aux femmes une solution miracle en ce qui concerne leur constipation réfractaire. De plus, la revue Prescire a publié le 21 janvier 2013 une liste de médicaments plus dangereux qu'utiles qu'il serait préférable, selon la publication, de ne pas utiliser et dans laquelle figure le Résolor®. (45)

## b) Un « Viagra® pour femme » ?

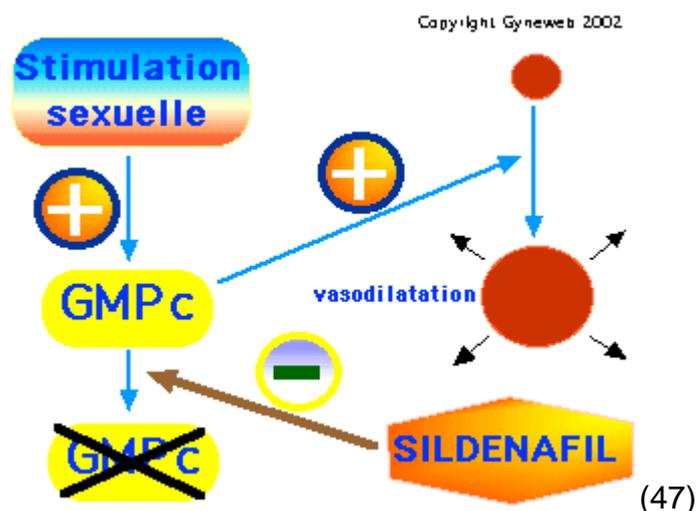


Sur internet, certains sites proposent du « Viagra pour femme » sous le nom de Lovegra®, ce pseudo médicament, puisqu'en vente exclusivement sur le net et ne présentant pas d'AMM est tout de même très féminin. A en croire le bandeau publicitaire ci-dessus, la jeune femme pousse levé en signe de grande satisfaction semble tout à fait conquise par le produit.

Le comprimé, rose bonbon, très fille ressemble à son homologue médicament le Viagra® qui lui est vêtu d'un bel enrobage « bleu garçon ».

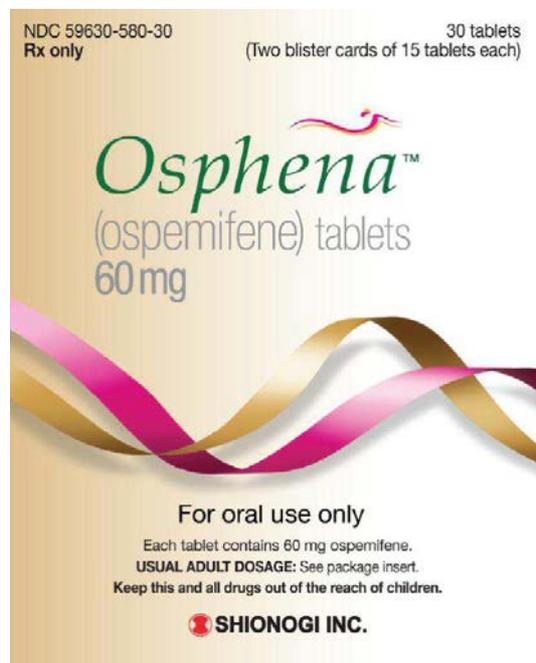
La molécule, le sildénafil, est présentée comme traitant les signes suivants : le manque de désir sexuel, la baisse de libido, la sécheresse vaginale, les rapports sexuels douloureux, l'incapacité à atteindre l'orgasme et la frigidité.

Le citrate de sildénafil génère chez la femme une très forte augmentation de la circulation sanguine dans les organes génitaux grâce à l'inhibition de la destruction du GMPc (substance vasodilatatrice) qui est produite lors d'une stimulation sexuelle. Ce qui permettrait d'intensifier les orgasmes.(46)



Cette molécule n'est pas anodine, or tout le monde peut se la procurer sans ordonnance est donc sans bilan cardiaque au préalable sur internet ce qui peut engendrer de graves effets indésirables.

Une autre spécialité appelée Osphéna®, composée d'ospémifène (un œstrogène ) vient depuis le mois d'avril 2013 d'être approuvée pour la US Food and Drug Administration pour les femmes souffrant de dyspareunie modérée à sévère post ménopause.(48)(49) Il s'agit ici plutôt d'un traitement contre les désagréments de la ménopause tel que la sécheresse vaginale. Bien qu'appelé « nouveau viagra féminin », il va augmenter les sécrétions vaginales sans agir sur le désir.



Ces deux spécialités montrent donc que l'industrie est prête à faire beaucoup de choses pour vendre, même à utiliser des molécules sans autorisation de mise sur le marché. Un autre aspect est montré du doigt ici, c'est la vente de médicament sur internet, n'importe qui peut se procurer « n'importe quoi » sans avis médical et sans, bien souvent, en connaître les risques.

## G. Discussion

La physiologie du corps humain de la femme se distingue de celle de l'homme par la présence d'étapes spécifiques que sont la puberté, la grossesse et la ménopause. A ces différents stades de la vie on peut associer des médicaments.

Ainsi l'étude des RCP via la recherche dans la banque de données Ecodex, a permis de différencier des médicaments n'ayant pas d'indication féminine particulière comme les antirétroviraux de ceux en ayant au moins une parmi d'autres communes aux deux sexes dont des antibiotiques comme l'amoxicilline. Ceux qui m'ont, ici, le plus intéressés, sont ceux dont les indications exclusivement féminines ont pu être corrélées avec ces étapes physiologiques.

Effectivement, si nous faisons un rapide tour d'horizon des médicaments rencontrés selon ces étapes, dès la puberté, une grande classe de médicament est représentée, il s'agit des contraceptifs hormonaux, qu'ils soient à usage systémique ou topique. Dans cette rubrique, la requête n'a mis en évidence que peu de spécialité à cause de l'indication renseignée dans le RCP qui ne contient ni les mots femmes, fille ou féminin mais seulement « Contraception hormonale orale » c'est pourquoi ils sont présentés dans le tableau en annexe. Toutefois cette partie m'a permis d'en savoir plus sur un mode de contraception que je n'ai pas eu souvent l'occasion de délivrer à l'officine, à savoir Nuvaring® l'anneau vaginal.

C'est aussi dans cette partie que l'on retrouve les anti-androgènes qui ont eu le triste privilège de faire l'actualité durant le premier semestre de l'année 2013. Leurs AMM indiquent comme indication « traitement de l'acné chez la femme » mais ils sont souvent prescrits en tant que contraceptifs.

Vient ensuite une autre étape, que l'on pourrait qualifier de facultative, puisque c'est le choix de chaque femme et même de chaque couple de désirer un enfant, il s'agit de la grossesse.

Certaines femmes rencontrent des difficultés, il est dans ce cas possible d'avoir recours aux gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation comme par exemple le Fostimon® qui est composé de FSH ou bien aux hormones hypothalamiques. Ces traitements s'effectuent sous contrôle de médecins notamment de gynécologues.

L'existence de groupes sanguins différents notamment la présence ou non de l'antigène D à la surface des érythrocytes peut s'avérer problématique lorsque la mère est Rh(D) négatif et le fœtus Rh(D) positif, provoquant ainsi un risque de maladie hémolytique chez le nouveau-né.

L'acide folique est sûrement la vitamine de la grossesse, indispensable pour la fermeture du tube neural. Elle est utilisée dans la mesure du possible avant la conception et est poursuivie durant le premier trimestre.

Vers cinquante ans vient le temps de la ménopause, étape incontournable dans la vie d'une femme, c'est l'arrêt des sécrétions hormonales par les ovaires. Les ennuis de la ménopause sont surtout les troubles climactériques (bouffées de chaleur, baisse du désir sexuel, sécheresse vaginale, fragilité osseuse par exemple) c'est pourquoi un traitement hormonal de substitution peut être instauré. A base d'œstrogènes, que l'on retrouve sous différentes formes galéniques (solution pour pulvérisation nasale, patch, gel...) et de progestérone afin de reproduire au mieux les cycles physiologiques.

Les biphosphonates agissent sur la structure et la minéralisation osseuse afin de traiter l'ostéoporose post ménopausique tout comme les modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes (exemple : le raloxifène).

Des médicaments sont prescrits dans des états pathologiques comme les antihormones et apparentés avec notamment l'utilisation en cas de cancer du sein avec cellules portant à leur surface des récepteurs hormonaux. Le traitement des cancers hormonaux dépendants peut aussi faire appel à des hormones comme la médroxyprogestérone par exemple.

Pour finir, il y a des molécules que l'on peut utiliser tout au long de la vie d'une femme, qu'elle qu'en soit l'étape physiologique. Ainsi, certains antibactériens comme la fosfomycine, la nitrofurantoïne ou encore le sulfaméthizole ont une AMM pour les cystites non compliquées chez la femme. Ces trois molécules n'agissent toutefois pas de la même manière, les deux premières étant bactéricides alors que la troisième est bactériostatique.

Cette recherche dans les bases de données de l'ANSM, m'a permis de classer ces différents médicaments et d'en avoir une vision plus générale. Cela a été l'occasion

de connaître certaines spécialités que je n'ai que très peu ou jamais eu l'occasion de délivrer.

L'actualité en ce début d'année 2013 a été très orientée vers une spécialité Diane35®, destinée normalement à traiter l'acné chez la femme. Elle est prescrite pour ses propriétés contraceptives majoritairement par les médecins généralistes et par les gynécologues. Sa suspension d'AMM est due au risque thrombotique veineux plus élevé avec cette spécialité (4 fois plus que chez une femme ne prenant pas de contraception orale combinée). Toutefois depuis le 30 juillet Bruxelles impose à la France de la remettre sur le marché en restreignant les prescriptions afin de minimiser le risque thrombo-embolique. Pour ce même risque, l'ANSM a publié en mars 2013 un rapport sur les contraceptifs oraux combinés de troisième et quatrième générations : le risque thrombo-embolique est deux fois plus important avec ces contraceptifs qu'avec ceux de première et deuxième générations. Ces résultats ont conduit l'ANSM à demander aux prescripteurs de préférer ces derniers à ceux des troisième et quatrième générations. Cette tendance semble avoir bel et bien été suivie puisque le nombre de dispensation des première et deuxième générations est en hausse au détriment des troisième et quatrième générations.

L'étude du conditionnement des médicaments permet de montrer différentes choses. Tout d'abord, si l'on compare des médicaments à usage féminin sur prescription à d'autres toujours féminins mais disponibles en vente libre qui sont plutôt des compléments alimentaires, la différence saute facilement aux yeux. Effectivement, les médicaments sur prescription ont souvent un style de packaging commun pour les différentes molécules du laboratoire, c'est le cas par exemple pour les spécialités du laboratoire Pfizer, d'autres ont choisi de mettre un peu de couleur, cela restant toutefois très discret. Quand aux spécialités commercialisées sans besoin de prescription, elles respirent la féminité, tout est mis en œuvre pour attirer l'œil et convaincre la dame de son efficacité. Ainsi, les polices d'écriture, les couleurs éclatantes, l'utilisation d'allégations santé attirantes, la présence de dessins rendent ces boîtes attractives. Nul doute que le laboratoire mise beaucoup sur cet aspect pour vendre son produit.

Si l'on observe des spécialités à usage exclusivement masculin sur prescription, tout comme chez les femmes, les laboratoires ne misent pas sur le packaging mais plutôt sur le mode d'action et l'efficacité.

Le même état d'esprit de la part des laboratoires est retrouvé en ce qui concerne la publicité. Toutefois cette dernière est, en France, très encadrée puisqu'il est interdit de l'utiliser auprès du grand public pour les médicaments remboursables par la sécurité sociale.

Dans les magazines féminins, on retrouve surtout des compléments alimentaires, photographie de la boîte en illustration, le laboratoire vante les bienfaits de son produit. Par contre, peu de publicité exclusivement féminine dans les magazines réservés aux professionnels.

La publicité adressée aux femmes ne date pas d'hier, déjà en 1917, les industriels savaient cibler leur destinataire comme le montre les encarts pour la Gyraldose® et Fandorine®.

La publicité pour le Séroplex®, antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, amène à se poser la question suivante, jusqu'où peut aller la publicité ? Le laboratoire a fait le choix de comparer le médicament à du maquillage, or ce sont deux produits complètement différents qui ne présentent pas les mêmes précautions d'emploi. La Revue Prescrire dénonce d'ailleurs cela indiquant « ..on vend un anti dépresseur comme un fard à paupière... » (35)

Certains sont prêts à aller encore plus loin, n'hésitant pas à transformer la femme en objet de publicité, c'est le cas dans la publicité pour la Quintonine®

De manière générale, on peut dire que l'industrie pharmaceutique joue sur les particularités féminines pour vendre, qu'elles soient physiologiques, dues au caractère des femmes qui écoutent peut être plus leur corps que les hommes ou bien à leur soucis d'apparence, d'image qu'elles transmettent.

Cette partie m'a permis de comprendre qu'au-delà des actions entreprises par les laboratoires pour développer une spécialité, qu'elle soit médicaments ou compléments alimentaires, une place très importante est accordée à la publicité et à l'image que véhicule leur produit.

L'influence de la publicité et du packaging comme vu précédemment peut être corrélé avec le fait que les femmes semblent consommer plus de médicaments en automédication que les hommes. C'est aussi pour cela que les laboratoires sont prêts à créer des pathologies afin de développer des médicaments. Ce qui nous permet d'aborder la constipation féminine, est-elle différente de celle de l'homme ? A priori non, même si les femmes semblent y être plus sensibles, si on excepte les rares cas liés à une maladie organique (par exemple cancer), il s'agit généralement de constipation fonctionnelle favorisée par une alimentation pauvre en fibre, la sédentarité et le stress. Le Resolor® est bel est bien un exemple de médicament développé pour les femmes.

Le « Viagra® pour femme » disponible sur internet uniquement, sans AMM, permet d'aborder en plus un autre aspect, celui de la vente sur internet de molécule potentiellement dangereuse. Le sildénafil peut provoquer des troubles cardiaques, il est prescrit après examen médical or sur internet il suffit de cliquer. Se pose alors la question suivante comment contrôler les sites vendant des médicaments sans ou hors AMM sans respecter les règles de prescription ? Il faut bien faire la différence entre les pharmacies légales sur internet et ces sites proposant finalement tout et n'importe quoi.

## H. Conclusion

Ce travail m'a permis de mettre en évidence différentes facettes du médicament et plus particulièrement de ceux réservés aux femmes.

L'analyse des RCP et la classification des médicaments ont été pour moi l'occasion d'approfondir mes connaissances sur ces spécialités en ce qui concerne le mode d'action, les effets indésirables ou même parfois des conseils à prodiguer aux patientes.

L'actualité sur Diane35® s'est avérée être très instructive et m'a permis de répondre aisément à des patientes qui pendant mon stage étaient très inquiètes au sujet de leur contraception.

Le conditionnement et la publicité des spécialités m'ont interpellés, je n'imaginai pas à quel point la femme était une bonne cible pour les laboratoires et combien ils y accordaient de l'importance.

Pour conclure, on peut dire que les femmes tant par leur constitution que par leur besoin d'automédication ont tout un panel de médicaments conçus exclusivement pour elles.

## Bibliographie

- 1- Institut national de la statistique et des études économiques ; population totale par sexe et âge au 1<sup>er</sup> janvier 2013.
- 2- Répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>.
- 3- Anatomie et physiologie de l'appareil génital féminin. [http://www.natisens.com/Articles/Anatomie/Anatomie\\_femme/Cycle\\_ovarien.html](http://www.natisens.com/Articles/Anatomie/Anatomie_femme/Cycle_ovarien.html).
- 4- Anonyme ; Implants contraceptif à base d'etonorgestrel : les données françaises. La Revue Prescrire n°255 novembre 2004 p255.
- 5- Anonyme ; Contraception orale associations monophasiques, bi ou triphasiques ; La Revue Prescrire n°265 ; octobre 2005 ; p696.
- 6- Anonyme ; Ethinylestradiol + norgestimate : contraception orale : une association de plus avec un progestatif trop peu évalué. La Revue Prescrire n°265 ; octobre 2005 ; pp645-647.
- 7- Anonyme ; Acné ; Martindale : "The complete drug reference";34<sup>th</sup> edition ; The pharmaceutical Press ; London 2005 ; pp1133-1134.
- 8- Anonyme ; Estradiol + diénogest (Qlaira®) et saignements menstruels abondants : en rester à un estroprogestatif par ailleurs éprouvé dans la contraception orale ; La Revue Prescrire n°343 ; mai 2012 ; p342.
- 9- Anonyme ; Estradiol + Diénogest (Qlaira®). Contraception orale : l'estradiol n'est pas un progrès ; La Revue Prescrire n°314 ; décembre 2009 ; pp890-892.
- 10-Anonyme ; Contraception par dispositif transdermique ou anneau vaginal et risques de thromboses ; la Revue Prescrire n°357 ; juillet 2013.
- 11-Anonyme ; Allo-immunisation rhésus D et grossesse. Ne pas oublier l'immunoglobuline anti-D chez la femme rhésus D-négative ; La Revue Prescrire n°210 ; octobre 2000 ; pp679-682.
- 12-Anonyme ; Immunoglobuline humaine anti-D importante chez la femme enceinte Rhésus D(-) La Revue Prescrire n°210 ; octobre 2000 ; pp650-653.
- 13-Anonyme ; Prévention du spina bifida. Supplémenter en acide folique dès avant la grossesse ; La Revue Prescrire n°220 ; septembre 2011 ; pp600-611.

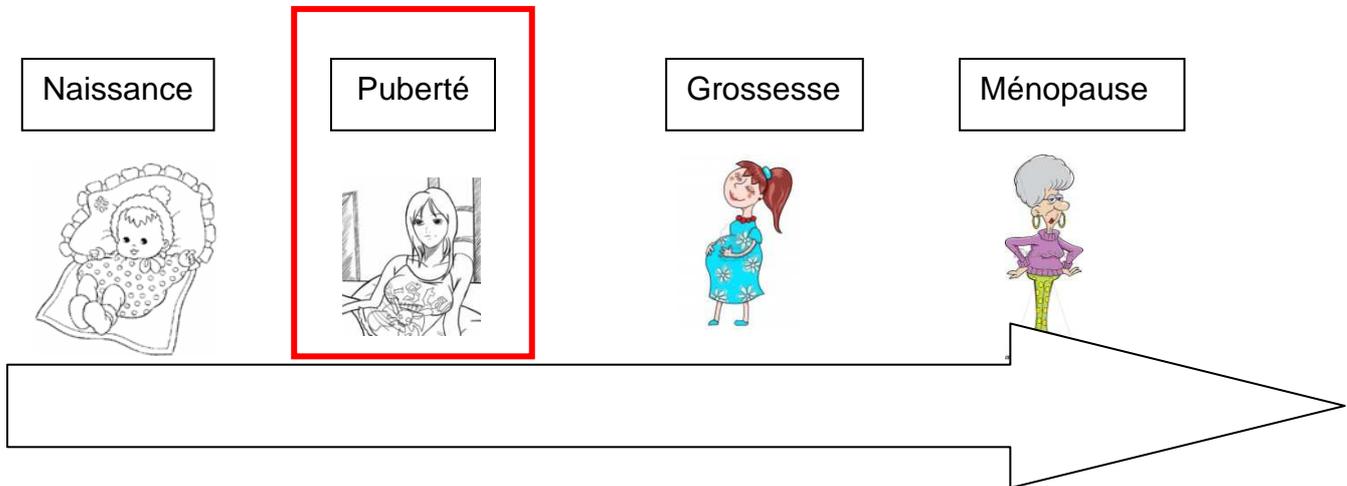
- 14-Anonyme ; Petit Larousse de la Médecine ; Mai 2009.
- 15-Jerome Bouligand ; Journée d'endocrinologie, métabolisme et nutrition ; Paris VI ; L'actualité dans le risque thromboembolique des œstrogènes.
- 16-Anonyme ; Patientes ménopausées ; La Revue Prescrire n°350 supplément interactions médicamenteuses ; décembre 2012 ; p209.
- 17-Anonyme ; Patients sous diphosphonates Interactions médicamenteuses ; La Revue Prescrire n°350 ; décembre 2012 ; pp466-468.
- 18-Anonyme ; Raloxifène : une alternative aux diphosphonates mais gare aux thromboses ; La Revue Prescrire n°332 ; juin 2011 ; p425.
- 19-Anonyme ; Anastrozole : une option utile parmi les traitements hormonaux des cancers du sein ; La Revue Prescrire n°321 ; juillet 2010 ; pp506-507.
- 20-Anonyme ; Exémestane : une option parmi les inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein ; La Revue Prescrire n°333 ; juillet 2011 ; p506.
- 21-Anonyme ; Létrozole : intérêt similaire à celui de l'anastrozole dans le cancer du sein ; La Revue Prescrire n°333 ; juillet 2011 ; p507.
- 22-Anonyme ; Pilules estroprogestatives et risque thrombotique : dossiers thématiques ; ANSM.
- 23-David Paitraud ; Cilest, Tricilest, Triafermi et effiprev : retraits de lots ; Vidal la base de données en ligne du médecin libéral ; 30 mai 2013.
- 24-Suspension de Diane 35 : Marisol Touraine prend acte de la décision de l'ANSM ; Ministère des Affaires sociales et de la Santé ; Communiqué de presse du 30 janvier 2013.
- 25-Anonyme ; L'UE impose à la France de remettre Diane35® sur le marché ; Le Monde ; 30 juillet 2013.
- 26-Anonyme ; Risque thromboembolique veineux attribuable aux contraceptifs oraux combinés (COC) et évolution : résultats des études de l'ANSM ; Communiqué de l'ANSM du 26 mars 2013.
- 27-Jeanet M Kemmeren,Ale Algra,Diederick E Grobbee; Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis; BMJ 2001.
- 28-Anonyme ; Contraceptifs oraux oestroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération ; Bon usage du médicament ; Haute Autorité de Santé ; Novembre 2012.
- 29-Vincent Olivier ; Faut-il avoir peur de la pilule contraceptive de 3<sup>ème</sup> génération ? : Lexpress.fr ; 31 décembre 2012.

- 30-Anonyme ; Evolution récente de l'utilisation des contraceptifs en France : contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs ; ANSM ; décembre 2012-Mai 2013.
- 31-ANSM : <http://www.anism.sante.fr>.
- 32-Anonyme ; Les phytoestrogènes chez les femmes ménopausées : peu d'effets avérés pour un risque qui reste à évaluer ; La Revue Prescrire n° 286 ; aout 2007.
- 33-Jeffrey R Stout, B Sue Graves, Abbie E Smith, Michel J Hartman, Joel T Cramer, Travis W Beck and Roger C Harris ; The effect of beta-alanine supplementation on neuromuscular fatigue in elderly (55-92 Years) : a double-blind randomized study ; Journal of the international society of sports nutrition ; University of Oklahoma ; November 2009.
- 34-Jean Claude Colau, Stéphane Vincent, Philippe Marijnen et François-André Allaert ; Efficacité d'un traitement non hormonal, le BRN-01, sur les bouffées de chaleur liées à la ménopause ; 2012.
- 35-Anonyme ; Publicité à la loupe ; la Revue Prescrire n°293 ; mars 2008 ; p111.
- 36-Dr Pouillard J. rapport sur l'automédication, session du conseil de l'Ordre des Médecins, février 2001. [en ligne] Disponible sur : <http://www.conseil-national.medecin.fr/article/l-automedication-680>.
- 37-Briand A., Chambaretaud S ; La consommation de médicaments non prescrits. ; Etudes et Résultats, Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques ; n°105 : 1-8 ; mars 2001.
- 38-Van der Heyden J ; Consommation de médicaments ; institut Scientifique de santé publique ; Bruxelles ; p523.
- 39-Dominique Oliveira ; Automédication : perception du risque et pharmacovigilance : une enquête d'opinion menée auprès de patients et équipes officinales ; 108 pages ; Diplôme de docteur en pharmacie ; Nantes ; 2003.
- 40-Ray Moynihan, Alan Cassels ; "Disease mongering" : façonner des maladies pour chaque médicament, médicaliser émotions, mal-être et bien-portants ; 20 minutes ; 23 mai 2008.
- 41-Anonyme ; Fabriquer des maladies pour vendre des médicaments ; La Revue Prescrire n°279 ; Janvier 2007 ; pp63-65.

- 42-Dr Georges EID ; Association de formation médicale continue de Chateauroux ; Villedieu sur Indre ; Septembre 2012 [https://www.sante-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/133/996/1609/3040.pdf](https://www.sante-centre.fr/portail/gallery_files/site/133/996/1609/3040.pdf).
- 43-European Public Assessment Report Resolor ; EMEA/680324/2009 ; 2009.
- 44-Michael Camilleri, M.D., René Kerstens, M. SC., An Rylx, Ph. D and Lieve vandeplassche, DVM, Ph.D ; A placebo controlled trial of Prucalopride fort severe chronic constipation; The new England journal of medicine. May 29, 2008. 358:2344-2454.
- 45-Anonyme ; Pour soigner au mieux, des médicaments à écarter ; La Revue Prescrire n°352 ; février 2013 ; p140.
- 46-Lovegra® acheter Viagra® pour femme ; Europe-pharm.com.
- 47-Utilisation du Viagra chez la femme ; gyneweb.fr.
- 48-Santé log. La communauté des professionnels de sante. Rubrique actualité.
- 49-Drug information online ; drugs.com
- 50-RCP Qlaira® ; ANSM.
- 51-Anonyme ; Nuvaring® : risque de perte et rupture de l'anneau mieux signalés dans le RCP ; La Revue Prescrire n°292 ; février 2008 ; p103.
- 52-Anonyme ; Retour de l'urofollitropine ; La Revue Prescrire n°241 ; juillet-aout 2003 ; p504.
- 53-Dictionnaire Vidal 2013.
- 54-D. Vital Durand, C. Le Jeune ; Dorosz guide pratique des médicaments ; 31<sup>ème</sup> édition ; 2012.
- 55-Génération pilules. <http://www.sante.gouv.fr/pilules-de-3eme-et-4eme-generation-contraceptif-oraux-combines.html>.

# **Annexes**

## 1) Médicaments réservés aux femmes mode d'action, effets indésirables.



### 1) Contraceptifs hormonaux à usage systémique

**Nexplanon** est un implant pour usage sous cutané composé *d'étonogestrel*. Le taux d'hormone libéré varie au cours du temps : il est de 60-70 $\mu$ g/jour pendant 5 à 6 semaines puis diminue pour atteindre 25-30 $\mu$ g/jour à la fin de la troisième année. L'étonogestrel est un dérivé de la 19-nortestotérone qui a la capacité de se lier aux récepteurs à la progestérone au niveau des organes cibles. Cela qui provoque principalement une inhibition de l'ovulation ainsi que des modifications de la glaire cervicale gênant ainsi le passage des spermatozoïdes.

Cet implant doit être posé face interne du bras par un professionnel, médecin généraliste ou bien gynécologue ; lors de l'insertion et/ou du retrait, peuvent apparaître des ecchymoses, irritations locales, douleur ou encore un prurit. Il doit être retiré au bout de 3 ans (2 ans pour les femmes en surpoids) car la quantité d'étonogestrel résiduelle est alors insuffisante pour assurer une contraception efficace.

Comme la plupart des contraceptions hormonales, les effets indésirables les plus fréquents, sont des saignements plus ou moins abondants en début de traitement, une aménorrhée (il convient alors d'éliminer l'éventualité d'une grossesse), une acné, des seins douloureux ou encore des céphalées.

Tout comme dans le THS et les contraceptifs oraux avec les œstrogènes, le risque thromboembolique est à prendre en compte.

L'association *norgestimate-éthinyloestradiol* (**Triafemi®**, **Tricilest®**) varie en terme quantitatif puisque les comprimés ne présentent pas les mêmes proportions en norgestimate (de 0.180mg par comprimé la première semaine, 0.215mg la deuxième à 0.250mg par comprimé la troisième), l'œstrogène étant toujours présent en même quantité (pilule triphasique).

Le norgestimate est un progestatif de troisième génération, cette association avec un œstrogène permet la suppression des gonadotrophines (FSH et LH) ce qui provoque tout comme la molécule précédente, une inhibition de l'ovulation et une modification de la glaire cervicale et de l'endomètre.

**Qlaira®** est composé de *valérate d'œstradiol* et de *diénogest*. Ce dernier est un progestatif dérivé de la nortestostérone qui présente une activité anti-androgénique (semblable à celle de l'acétate de ciproterone mais plus faible). Le schéma thérapeutique consiste en une diminution progressive du dosage en œstrogène parallèlement à une augmentation en progestatif ce qui reproduit au mieux le cycle physiologique. De ce fait la patiente se trouve face à cinq comprimés différents (pilule quadriphasique) ce qui rend son maniement délicat : il ne faut pas se tromper dans l'ordre de prise. (8)(9)

En cas d'oubli, la marche à suivre est différente selon le comprimé :

JOUR	Couleur Dose de valérate d'estradiol (VE)/diénogest (DNG)	Conduite à tenir en cas d'oubli <u>d'un</u> comprimé depuis plus de 12 heures:
1 - 2	<b>Comprimés jaune foncé</b> (3,0 mg VE)	Prendre le comprimé oublié immédiatement et prendre le suivant à l'heure normale (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour) Poursuivre le traitement normalement
3 - 7	<b>Comprimés rouges</b> (2,0 mg VE + 2,0 mg DNG)	
8 - 17	<b>Comprimés jaune clair</b> (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	Utiliser une méthode contraceptive complémentaire <b>pendant les 9 jours suivants</b>
18 - 24	<b>Comprimés jaune clair</b> (2,0 mg VE + 3,0 mg DNG)	Jeter la plaquette en cours et entamer immédiatement une nouvelle plaquette en commençant par le premier comprimé Poursuivre le traitement normalement Utiliser une méthode contraceptive complémentaire <b>pendant les 9 jours suivants</b>
25 - 26	<b>Comprimés rouge foncé</b> (1,0 mg VE)	Prendre immédiatement le comprimé oublié et prendre le suivant à l'heure normale (même si cela implique la prise de deux comprimés le même jour) Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise
27-28	<b>Comprimés blancs</b> (placebos)	Jeter le comprimé oublié et poursuivre le traitement normalement Aucune mesure contraceptive complémentaire n'est requise

(50)

## 2) Contraceptifs à usage topique

**Nuvaring®** est un contraceptif de forme galénique particulière puisqu'il s'agit d'un anneau vaginal. Il est constitué d'*éthinyloestradiol* et d'*étonogestrel*. Ce dernier est un progestatif qui se lie avec une grande affinité aux récepteurs de la progestérone au niveau des organes cibles ; l'*éthinyloestradiol* est un estrogène.

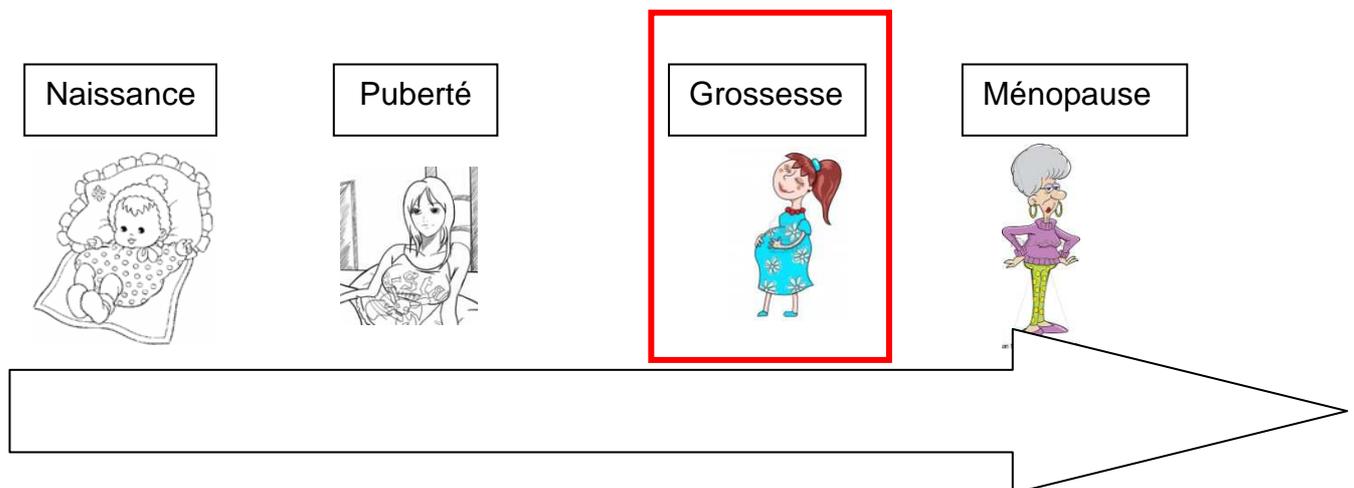
Cet anneau doit être inséré dans le vagin comme un tampon vaginal durant trois semaines par mois. Il présente les mêmes risques thromboemboliques ainsi que les mêmes effets indésirables qu'une pilule par voie orale mais avec en plus un risque de vaginite qui peut être traité par voie locale sans en altérer l'efficacité. Si l'anneau est expulsé de manière accidentelle, il doit être rincé immédiatement par de l'eau froide et réinséré ; l'efficacité est conservée s'il ne reste pas en dehors du vagin plus

de trois heures. De plus, il est important de savoir qu'en cas d'utilisation concomitante d'ovules antimycosiques, le risque de rupture de l'anneau est plus important.(51)

### 3) Les anti-androgènes

L'association *éthynylestradiol / acétate de cyprotérone* est présente dans les spécialités suivantes : **Diane 35®**, **Evepar®**, **Holgyeme®**, **Lumalia®** et **Minerva®**. L'acétate de cyprotérone agit par inhibition d'une enzyme spécifique, la 5alpha-dihydrotestostérone, qui est impliquée dans la production et l'excrétion de sébum ainsi que dans la croissance et le développement du poil au niveau des cellules cibles. On observe aussi une action antigonadotrope tout comme l'éthinylestradiol.

Ce traitement comporte les mêmes effets indésirables que les pilules oestroprogestatives.



### 1) Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation

**Fostimon®** est utilisé dans le traitement de la stérilité chez la femme, soit lors d'anovulation chez les femmes ne répondant pas au traitement par citrate de clomifène (Clomid® ou Pergotime® ont une action d'inhibition compétitive du rétro-contrôle des estrogènes au niveau hypothalamique qui entraîne une élévation de FSH responsable de la maturation folliculaire.) soit pour provoquer une

hyperstimulation ovarienne contrôlée afin d'induire le développement de follicules multiples dans le cadre d'AMP.

Pour les patientes les plus motivées, sur les recommandations du médecin, elles peuvent réaliser elle-même les injections en sous-cutanée.(52)

## 2) Hormones hypothalamiques

La *nafaréline* sous forme de solution pour pulvérisation nasale dont la spécialité **Synarel®** est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH. Ainsi lors de son administration elle va stimuler la sécrétion de LH et de FSH ce qui va avoir comme conséquence une stimulation de la sécrétion des stéroïdes ovariens. Après une administration pendant quelques semaines, il y aura alors diminution de la sécrétion de ces deux hormones ce qui va diminuer l'effet des stéroïdes gonadiques (dont œstrogènes-progestérone) sur leurs tissus cible. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. De ces effets découlent son utilisation à savoir lors d'endométriome à localisation génitale et extra génitale ainsi que la désensibilisation hypophysaire au cours de l'induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon.

## 3) Hormones et apparentés

L'*acétate de triptoréline* rencontrée dans le **Gonapeptyl** est un analogue de la GnRH. Elle a une durée d'action plus longue que la GnRH naturelle et exerce une action biphasique au niveau de l'hypophyse. Après une augmentation initiale importante et rapide des taux de LH et FSH, ils vont diminuer en raison de la désensibilisation du récepteur hypophysaire de la GnRH, avec pour conséquence une diminution marquée de la sécrétion gonadique. La désensibilisation hypophysaire induite peut prévenir le pic de LH et donc une ovulation prématurée et/ou une lutéinisation folliculaire. L'utilisation de la désensibilisation avec un agoniste de GnRH réduit le taux de cycles annulés (y compris ceux dus à une ovulation précoce) et améliore le taux de grossesse lors d'une AMP.

Du fait de son action, inhibant la sécrétion d'hormone, la patiente traitée peut ressentir pendant toute la durée du traitement, des bouffées de chaleur, des

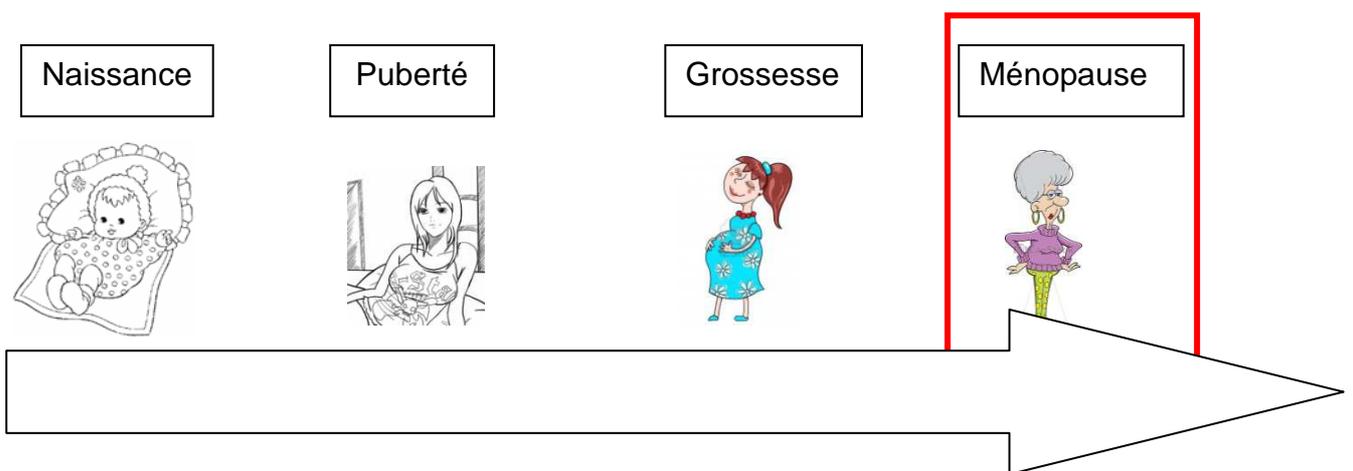
céphalées, une disparition de la libido, une prise de poids, des myalgies & sécheresse vaginale, des œdèmes, un syndrome dépressif ainsi qu'une perte de masse osseuse réversibles en 6 mois après arrêt du traitement.

#### 4) Immunoglobuline humaine

*L'immunoglobuline humaine anti-D (Rhésomativ®)* est utilisée en prévention de l'immunisation RH-(D) chez les femmes Rh(D)-négatif soit en prophylaxie anténatale soit en postnatal. Pendant la grossesse et surtout lors de l'accouchement, les globules rouges fœtaux peuvent entrer dans la circulation sanguine maternelle. Lorsque la mère est Rh(D)-négatif et que le fœtus est Rh(D)-positif, la mère peut alors développer une immunisation contre les antigènes Rh(D) et ainsi produire des anticorps anti-Rh(D). Ceux-ci traversent le placenta et risquent de causer une maladie hémolytique chez le nouveau-né

Le mécanisme par lequel les immunoglobulines anti-D suppriment l'immunisation contre les globules rouges Rh(D)-positif est inconnu à ce jour. Il peut être lié à l'élimination des globules rouges de la circulation sanguine avant qu'ils n'atteignent des sites immunocompétents ou bien être dû à des mécanismes immunologiques plus complexes.

En ce qui concerne les effets indésirables, ceux-ci n'ont pas été classés par fréquence, on retrouve des réactions au(x) point(s) d'injection, une asthénie, nausées, vomissement, tachycardie...



### 1) Œstrogènes

On rencontre les spécialités suivantes contenant de l'œstradiol :

<b><u>Spécialités</u></b>	<b><u>Forme galénique</u></b>
Aerodiol®	Solution pour pulvérisation nasale
Aportex®	Solution pour pulvérisation nasale
Climara®	Patch
Délidose®	Gel
Dermestril®	Patch
Dermestril septem®	Patch
Estraderm®	Patch
Estrapatch®	Patch
Estreva®	Comprimé
Evafilm®	Patch
Oesclim®	Patch
Oestrodose ®	Gel
Oestrodose®	Comprimé
Oestrogel®	Gel
Oromone®	Comprimé
Provames®	Comprimé
Thais®	Patch
Vivelledot®	Patch
Thaissept®	Patch

Les différentes formes galéniques, permettent à la femme de pouvoir avoir celle qui lui correspond le plus en terme de dose ainsi que d'utilisation favorisant ainsi l'observance. Effectivement, une hyper-œstrogénie entrainerait une tension des seins, des nausées, une irritabilité, des jambes lourdes alors qu'une hypo-œstrogénie serait responsable de bouffées de chaleur, de sécheresse vaginale, de céphalées, frilosité et de douleurs articulaires.

Le patch est une bonne alternative, notamment pour les femmes qui ne sont pas rigoureuses avec leur traitement et qui ont tendance à omettre de prendre les comprimés tous les jours. Il existe un risque de décollement mais qui reste rare ainsi que d'érythème local.

La *tibolone* (**Livial®**) est un stéroïde de synthèse dont deux de ses métabolites vont avoir un effet œstrogénique sur les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, le tractus génito-urinaire et la perte osseuse post ménopausique.

## 2) Progestatifs

**Estima®, Evapause®, Utrogestan®** ou encore **Progestan®**.

La progestérone peut provoquer, lorsqu'elle est utilisée par voie orale, une somnolence ou des sensations vertigineuses transitoires une à trois heures après l'ingestion. C'est pourquoi il peut convenir de diminuer la posologie ou bien de modifier le plan de prise (en la prenant par exemple le soir au coucher) ou encore switcher pour la forme vaginale.

## 3) Progestatifs et œstrogènes en association

**Angeliq®** est composé de *drospirénone* et d'*œstradiol hemihydraté*. Ce dernier remplace l'arrêt de production des estrogènes, soulage les symptômes climatiques de la ménopause et prévient la perte osseuse. La drospirénone qui est donc un progestatif de synthèse permet d'éviter l'hyperplasie de l'endomètre produite par les œstrogènes.

Dans **Femseptcombi**, le traitement commence par deux patchs contenant uniquement des œstrogènes puis les deux suivants sont composés des deux

molécules (estradiol + lévonorgestrel). L'avantage de cette forme galénique est que les molécules rentrent directement dans la circulation sanguine évitant ainsi l'effet de premier passage hépatique. Du fait de leur composition (association œstrogène/progestérone), les effets indésirables et les risques de cancers présentés dans les rubriques précédentes sont valables ici aussi.

#### 4) Les médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation.

Les *biphosphonates* (**Cilédro®**, **Risegarthen®**, **Actonel®**, **Acibandros®**, **Baxogar®**, **Etanorden®**, **Gérousia®**, **Ibandromylan®** ou le **Quodixor®**) se fixent sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibent la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Ainsi, le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Ces médicaments doivent être administrés deux heures avant un repas avec un grand verre d'eau (et pas avec un laitage du fait de la présence d'ion  $Ca^{2+}$  qui se complexent avec la molécule tout comme les médicaments contenant des cations divalents) et en restant en position assise ou debout pendant trente minutes (risque d'ulcération œsophagienne). Les effets indésirables les plus fréquents rencontrés pour cette catégorie de médicaments sont des troubles gastro-intestinaux (dont constipation, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales ou encore des diarrhées), des douleurs musculo-squelettiques, ainsi que des ostéonécroses de la mâchoire.

#### 5) Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale

Le *raloxifène* (**Raloserme®**) est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes, elle possède à la fois une activité agoniste ou antagoniste sélective selon les tissus cibles. Ainsi, au niveau osseux elle sera agoniste, tout comme sur le métabolisme du cholestérol mais avec une activité moindre. A l'inverse sur l'hypothalamus, l'utérus ou le sein il s'agira d'un antagoniste.

En ce qui concerne le métabolisme lipidique, le raloxifène permet la réduction du cholestérol total ainsi que du LDL-cholestérol ce qui est bénéfique au niveau cardiovasculaire.

Il n'y a aucune action sur les bouffées de chaleur. Au contraire celles-ci font partie des effets indésirables retrouvés le plus fréquemment. Elles sont dues à une vasodilatation tout comme les œdèmes périphériques et les crampes dans les jambes.

#### 6) Antihormones et apparentés.

L'*anastrozole* (**Arimidex®**, **Zolitrat®**) est un inhibiteur enzymatique. Sa cible est l'aromatase, il s'agit d'une enzyme corporelle qui permet la production d'œstrogènes après la ménopause. Effectivement ceux-ci sont sécrétés par les ovaires entre la puberté et la ménopause puis après à partir des androgènes (eux-mêmes produits par les glandes surrénales) grâce à cette enzyme. Celle-ci est présente dans un certain nombre de cellules dont les cellules adipeuses. Les œstrogènes ont un rôle sur la croissance de cellules cancéreuses qui possèdent des récepteurs spécifiques, elles sont dites hormono-sensibles.

Différentes études cliniques, les études post-commercialisation ainsi que des déclarations spontanées, ont permis de rapporter une liste d'effets indésirables dont les plus fréquents sont : des troubles du métabolisme et de la nutrition avec une anorexie et une hypercholestérolémie. Celle-ci est à surveiller en prêtant une attention aux facteurs de risque cardio-vasculaire associés. D'autre part, ont été relevés des céphalées, des bouffées de chaleurs, des nausées et vomissements, des diarrhées, des éruptions cutanées, une alopecie, des douleurs osseuses avec un risque accru d'ostéoporose pouvant nécessiter un traitement particulier, une sécheresse et un saignement vaginal ainsi qu'une asthénie.

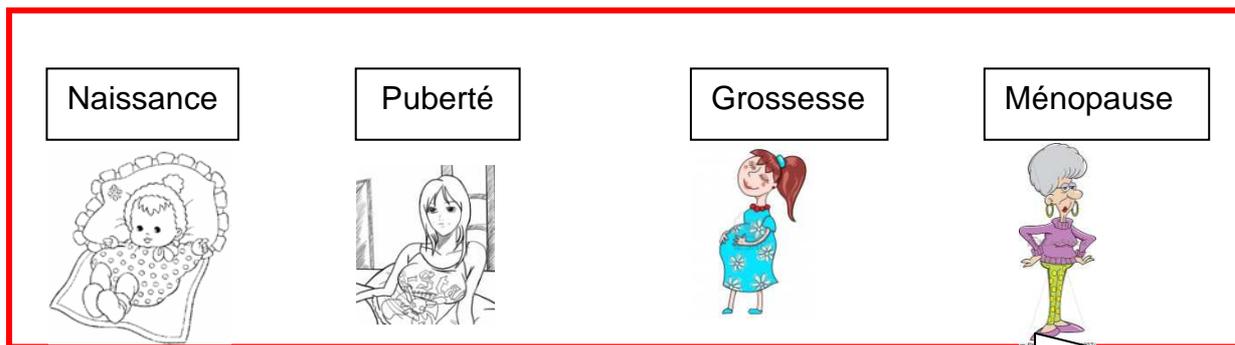
L'*exémestane* (**Aromasine®**, **Cotamox®**, **Exebertanedel®**, **Natxin®**, **Némésine®** et **Stanemex®**) et le létrozole (**Fémara®**, **Létroman®**, **Loxelza®** et **Telloroz®**) agissent de la même façon que l'*anastrozole*. Les effets indésirables sont les mêmes que précédemment.

Dans cette catégorie apparait aussi, le *tamoxifène* (**Nolvadex®**), son action est un peu différente des molécules précédentes, puisqu'il va intervenir directement sur les cellules tumorales ayant des récepteurs hormonaux. En effet, il agit par inhibition compétitive de la liaison des œstrogènes avec leurs récepteurs.

Avec le Nolvadex® les effets indésirables sont assez rares, ils sont surtout dose-dépendants pour des doses supérieures à 20mg/jour, on note toutefois des bouffées de chaleur, un prurit vulvaire (tous deux dûs à l'effet anti androgène), une augmentation du risque d'accident thromboembolique, thrombopénie modérée et spontanément résolutive ainsi que des myalgies.

## 7) Hormones et apparentés

**Farlutal®** est un dérivé de la 17-hydroxyprogestérone (hormone stéroïde synthétisée par les glandes corticosurrénales et participant au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines) qui freine la prolifération des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants de la femme ménopausée et les cancers de l'endomètre évolués par, essentiellement, une activité anti-oestrogénique. De part sa structure, la molécule peut induire un syndrome de cushing (hyper cortisisme) : changement de morphologie de la personne avec notamment une obésité facio-tronculaire, fatigabilité musculaire, acné, hirsutisme, hypertension artérielle, troubles du sommeil, anxiété...



### 1) Antibactériens

La *fosfomycine* (**Monuril®**, **Cystidose®**, **Uridoz®**) sous forme de sel de trométamol est un antibiotique phosphonique bactéricide qui inhibe la première étape de formation de la paroi cellulaire (inhibition de la pyruvyl-trasferase, enzyme présente dans la chaîne de transformation du Glucose-6-phosphate en chaînes de peptidoglycane).

Elle présente de très rares effets indésirables comme des nausées et diarrhées en cas de prise supérieure à 3g ce qui est rarement le cas puisque cet antibiotique se prend en général en dose unique.

#### **ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES**

##### **Aérobies à Gram positif**

*Staphylococcus* méticilline-sensible, à l'exception de  
*Staphylococcus saprophyticus*

##### **Aérobies à Gram négatif**

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Escherichia coli*

*Proteus vulgaris*

*Salmonella* sp.

(2)

La *nitrofurantoïne* (**Microdoïne®**) est un antibactérien de la famille des nitrofuranes. Elle agit par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques bactériens.

**ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES**

**Aérobies à Gram positif**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus* du groupe B

**Aérobies à Gram négatif**

*Escherichia coli*

(2)

Enfin le **Rufol®**, composé de *sulfaméthizole* (famille des sulfamides). Son action est due à sa capacité à se substituer à l'acide para-aminobenzoïque, précurseur de l'acide folique, essentiel à la multiplication des bactéries. C'est donc une activité bactériostatique.

## 2) Spécialités non référencées lors de la requête.

(53)(54)

<u>Catégorie</u>	<u>Spécialités</u>	<u>DC</u>	<u>Motif de non retenue</u>
<b>Anti hormone et apparentés</b>			
	Faslodex	<i>fulvestrant</i>	Absence de RCP dans la base de données
<b>Oestrogènes</b>			
	Menorest	<i>estradiol</i>	AMM abrogée
	Estrofem	<i>estradiol</i>	?? Indication : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
<b>(action locale)</b>	Colpotrophine	<i>promestriène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Colposeptine	<i>promestriène</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Trophigil	<i>estriol + lactobacilus casei + progestérone</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Florgynal	<i>estriol + lactobacilus casei + progestérone</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Gydrelle	<i>estiol</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Trophicrème	<i>estriol</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Physiogyne	<i>estriol</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Progynova	<i>estradiol</i>	?? Indication : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
<b>Progestatifs</b>	Surgestone	<i>promégestone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Orgamétril	<i>lynestrénol</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Duphaston	<i>dydrogestérone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Menaelle	<i>progestérone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Progestogel	<i>progestérone</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Lutéran	<i>chlormadinone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
<b>Progestatifs et œstrogènes en association</b>	Activelle	<i>œstradiol + noréthistérone</i>	?? Indication : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus d'un an.

	Kliogest	<i>œstradiol + noréthistérone</i>	?? Indication : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées depuis plus d'un an.
	Novofemme	<i>œstradiol + noréthistérone</i>	?? Indication : Traitement Hormonal Substitutif (THS) des symptômes liés à la carence ostrogénique chez les femmes ménopausées dont les dernières règles remontent à plus de 6 mois.
	Triséquens	<i>œstradiol + noréthistérone</i>	?? Indication : Traitement hormonal substitutif (THS) des symptômes de déficit en estrogènes chez les femmes ménopausées.
<b>Contraceptifs hormonaux à usage systémique</b>	Belara	<i>ethinylestradiol + chlormadinone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Minidril	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Ludéal	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Zikiale	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Leeloo	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Lovavulo	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Adépal	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Pacilia	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Trinordiol	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Daily	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Amarance	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Evanecia	<i>ethinylestradiol + lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Triella	<i>ethinyléstradiol + noréthistérone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Cilest	<i>ethinylestradiol + norgestimate</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Effiprev	<i>ethinylestradiol + norgestimate</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Melodia	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
Minesse	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication	

	Carlin	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Efezial	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Felixita	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Harmonet	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Meliane	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Cycléane	<i>ethinylestradiol + désogestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Mercilon	<i>ethinylestradiol + désogestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Varnoline	<i>ethinylestradiol + désogestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Desobel	<i>ethinylestradiol + désogestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Minulet	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Moneva	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Phaeva	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Triminulet	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Perleane	<i>ethinylestradiol + gestodène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Jasmine	<i>ethinylestradiol + drospirénone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Jasminelle	<i>ethinylestradiol + drospirénone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Yaz	<i>ethinylestradiol + drospirénone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Stédiril	<i>ethinylestradiol + norgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Cérazette	<i>désogestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Microval	<i>lévonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Zoely	<i>estradiol + nomegestrol</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Evra (patch)	<i>ethinylestradiol + norelgestromine</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Dépo-provera (IM)	<i>médroxyprogestérone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication

<b>Contraception locale</b>	Mirena (stérilet)	<i>lévonogestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
<b>Contraception hormonale d'urgence</b>	Norlevo	<i>levonorgestrel</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Ellaone	<i>acétate d'ulipristal</i>	Absence de RCP dans la base de données
<b>Antiprogestérone</b>	Mifégyne	<i>mifépristone (RU486)</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Gymiso	<i>misoprostol</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
<b>Contraceptif à usage topique</b>	Alpagelle	<i>chlorure de benzalkonium</i>	Absence de RCP dans la base de données
<b>Médicaments agissant sur la structure osseuse et la minéralisation</b>	Adrovanse	<i>acide alendronique + cholécalciférol</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Actonel combi	<i>acide risédronique + calcium + cholécalciférol</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Bondronat	<i>acide ibandronique</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Bonviva	<i>acide ibandronique</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Protelos	<i>ralenate de strontium</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Evista	<i>raloxifène</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Optruma	<i>raloxifène</i>	Absence de RCP dans la base de données
<b>Hormones et apparentés</b>	Dépo-prodasone	<i>médroxyprogestérone</i>	?? Indication : adéno-carcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée.
	Danatrol	<i>danazol</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Colprone	<i>médrogestone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
<b>Gonadotrophines et autres stimulants de l'ovulation</b>	Clomid	<i>citrate de clomifène</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Pergotime	<i>citrate de clomifène</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Gonal F	<i>follitropine alfa</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Puregon	<i>follitropine bêta</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Pergoveris	<i>follitropine alpha + lutropine alfa</i>	Absence de RCP dans la base de données

	Lutrélef	<i>acétate de gonadoréline</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Orgalutran	<i>ganirélix</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Cétrotide	<i>cétrorelis</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Ovitrelle	<i>choriogonadotropine alfa</i>	Absence de RCP dans la base de données
	Luveris	<i>lutropine alfa</i>	Absence de RCP dans la base de données
<b>Antibactériens</b>	Furadantine	<i>nitrofurantoin</i>	?? Indication : traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte...
	Furadoine	<i>nitrofurantoin</i>	?? Indication : traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte...
<b>Autres</b>	Abufène	<i>béta-alanine</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Galactogil	<i>galéga, malt</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Opalgyn	<i>benzydamide</i>	Absence de RCP dans la base de données
<b>(ocytociques)</b>	Methergin	<i>méthylergométrine</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Syntocinon	<i>oxytocine</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Prostine (gel et injectable)	<i>dinoprostone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Prépidil	<i>dinoprostone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Propess	<i>dinoprostone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Cervageme	<i>gémoprost</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Pabal	<i>carbétocine</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication
	Nalador	<i>sulprostone</i>	Absence des mots femme, féminin, fille dans l'indication

### 3) COC de troisième et quatrième génération

TROISIÈME GÉNÉRATION		
NOM	LABORATOIRE	PROGESTATIF
CARLIN 75MCG/20MCG CPR BT21X1	EFFIK	gestodène
CARLIN 75MCG/20MCG CPR BT21X3	EFFIK	gestodène
CARLIN 75MCG/30MCG CPR BT21X1	EFFIK	gestodène
CARLIN 75MCG/30MCG CPR BT21X3	EFFIK	gestodène
CERAZETTE 0,075MG CPR BT28X1	MSD FRANCE	désogestrel seul
CERAZETTE 0,075MG CPR BT28X3	MSD FRANCE	désogestrel seul
CILEST CPR BT21 X1	JANSSEN CILAG	norgestimate
CILEST CPR BT21 X3	JANSSEN CILAG	norgestimate
CYCLEANE 30MCG CPR 21X1	MSD FRANCE	désogestrel
CYCLEANE 30MCG CPR 21X3	MSD FRANCE	désogestrel
DESOBEL 150MCG/20MCG CPR 21 X1	EFFIK	désogestrel
DESOBEL 150MCG/20MCG CPR 21 X3	EFFIK	désogestrel
DESOBEL 150MCG/30MCG CPR 21 X1	EFFIK	désogestrel
DESOBEL 150MCG/30MCG CPR 21 X3	EFFIK	désogestrel
DESOGEST.ETHIN.BGA 150/20Y 21	BIOGARAN	désogestrel
DESOGEST.ETHIN.BGA 150/20Y 63	BIOGARAN	désogestrel
DESOGEST.ETHIN.BGA 150/30Y 21	BIOGARAN	désogestrel
DESOGEST.ETHIN.BGA 150/30Y 63	BIOGARAN	désogestrel
DESOGESTREL ACTAVIS 75MC BT28X1	ACTAVIS GROUP PTC EHF	désogestrel seul
DESOGESTREL ACTAVIS 75MC BT28X3	ACTAVIS GROUP PTC EHF	désogestrel seul
DESOGESTREL BIOGARAN 75MC BT28X1	BIOGARAN	désogestrel seul
DESOGESTREL BIOGARAN 75MC BT28X3	BIOGARAN	désogestrel seul
DESOGESTREL MYLAN 75MC BT28X1	MYLAN SAS	désogestrel seul
DESOGESTREL MYLAN 75MC BT28X3	MYLAN SAS	désogestrel seul
DESOGESTREL TVC 75MCG CPR BT28	TEVA SANTE	désogestrel seul
DESOGESTREL TVC 75MCG CPR BT84	TEVA SANTE	désogestrel seul
EDENELLE CPR BT28 X1	MYLAN S.A.S	gestodène
EDENELLE CPR BT28 X3	MYLAN S.A.S	gestodène
EFEZIAL 75MCG/20MCG CPR BT21X1	MYLAN S.A.S	gestodène
EFEZIAL 75MCG/20MCG CPR BT21X3	MYLAN S.A.S	gestodène
EFEZIAL 75MCG/30MCG CPR BT21X1	MYLAN S.A.S	gestodène
EFEZIAL 75MCG/30MCG CPR BT21X3	MYLAN S.A.S	gestodène
EFFIPREV CPR BT21X3	EFFIK	norgestimate
FELIXITA 75MCG/20MCG CPR 21X3	THERAMEX	gestodène
FELIXITA 75MCG/30MCG CPR 21X3	THERAMEX	gestodène
GESTODENE/ETH.ACTAVIS 75/30 CRP21	ACTAVIS GROUP PTC EHF	gestodène
GESTODENE/ETH.ACTAVIS 75/30 CRP63	ACTAVIS GROUP PTC EHF	gestodène
GESTODENE/ETH.ACTAVIS 75/20 CRP21	ACTAVIS GROUP PTC EHF	gestodène
GESTODENE/ETH.ACTAVIS 75/20 CRP63	ACTAVIS GROUP PTC EHF	gestodène
GESTODENE/ETH.ARW 60/15Y CPR28	ARROW GENERIQUE	gestodène
GESTODENE/ETH.ARW 60/15Y CPR84	ARROW GENERIQUE	gestodène
GESTODENE/ETH.ARW 75/20Y CPR21	ARROW GENERIQUE	gestodène
GESTODENE/ETH.ARW 75/20Y CPR63	ARROW GENERIQUE	gestodène
GESTODENE/ETH.ARW 75/30Y CPR21	ARROW GENERIQUE	gestodène
GESTODENE/ETH.ARW 75/30Y CPR63	ARROW GENERIQUE	gestodène

GESTODENE/ETH.BGA 60/15Y CPR28	BIOGARAN	gestodène
GESTODENE/ETH.BGA 60/15Y CPR84	BIOGARAN	gestodène
GESTODENE/ETH.BGA 75/20Y CPR21	BIOGARAN	gestodène
GESTODENE/ETH.BGA 75/20Y CPR63	BIOGARAN	gestodène
GESTODENE/ETH.BGA 75/30Y CPR21	BIOGARAN	gestodène
GESTODENE/ETH.BGA 75/30Y CPR63	BIOGARAN	gestodène
GESTODENE/ETH.EG 75/20Y CPR 21	EG LABO	gestodène
GESTODENE/ETH.EG 75/20Y CPR 63	EG LABO	gestodène
GESTODENE/ETH.EG 75/30Y CPR 63	EG LABO	gestodène
GESTODENE/ETH.RBX 75/20Y CPR63	RANBAXY PH.GEN	gestodène
GESTODENE/ETH.RBX 75/30Y CPR63	RANBAXY PH.GEN	gestodène
GESTODENE/ETH.RTP 75/20Y CPR21	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.RTP 75/20Y CPR63	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.RTP 75/30Y CPR21	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.RTP 75/30Y CPR63	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.SDZ 75/20Y CPR21	SANDOZ	gestodène
GESTODENE/ETH.SDZ 75/20Y CPR63	SANDOZ	gestodène
GESTODENE/ETH.SDZ 75/30Y CPR21	SANDOZ	gestodène
GESTODENE/ETH.SDZ 75/30Y CPR63	SANDOZ	gestodène
GESTODENE/ETH.TVC 60/15Y CPR28	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.TVC 60/15Y CPR84	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.TVC 75/20Y CPR21	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.TVC 75/20Y CPR63	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.TVC 75/30Y CPR21	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.TVC 75/30Y CPR63	TEVA SANTE	gestodène
GESTODENE/ETH.ZEN 60/15Y CPR28	SANOFI AVENTI.F	gestodène
GESTODENE/ETH.ZEN 60/15Y CPR84	SANOFI AVENTI.F	gestodène
GESTODENE/ETH.ZEN 75/20Y CPR21	SANOFI AVENTI.F	gestodène
GESTODENE/ETH.ZEN 75/20Y CPR63	SANOFI AVENTI.F	gestodène
GESTODENE/ETH.ZEN 75/30Y CPR63	SANOFI AVENTI.F	gestodène
GESTODENE/ETH.ZYD 75/20Y CPR63	ZYDUS FRANCE	gestodène
GESTODENE/ETH.ZYD 75/30Y CPR63	ZYDUS FRANCE	gestodène
HARMONET CPR 21 X1	PFIZER	gestodène
HARMONET CPR 21 X3	PFIZER	gestodène
HARMONET CPR 21 X3 AIP	PHARMA LAB	gestodène
MELIANE CPR 21 X1	BAYER SANTE	gestodène
MELIANE CPR 21 X3	BAYER SANTE	gestodène
MELODIA 60MCG/15MCG CPR BT28X1	BAYER SANTE	gestodène
MELODIA 60MCG/15MCG CPR BT28X3	BAYER SANTE	gestodène
MERCILON CPR 21 X1	MSD FRANCE	désogestrel
MERCILON CPR 21 X3	MSD FRANCE	désogestrel
MINESSE 60MCG/15MCG CPR BT28X1	PFIZER	gestodène
MINESSE 60MCG/15MCG CPR BT28X3	PFIZER	gestodène
MINULET CPR 21 X1	PFIZER	gestodène
MINULET CPR 21 X3	PFIZER	gestodène
MONIVA CPR 21 X1	BAYER SANTE	gestodène
MONIVA CPR 21 X3	BAYER SANTE	gestodène

OPTINESSE 60MCG/15MCG CPR 28X1	MAJORELLE LABO	gestodène
OPTINESSE 60MCG/15MCG CPR 28X3	MAJORELLE LABO	gestodène
PERLEANE CPR BT21 X1	BIOGARAN	gestodène
PERLEANE CPR BT21 X3	BIOGARAN	gestodène
PHAEVA CPR 21 X1	BAYER SANTE	gestodène
PHAEVA CPR 21 X3	BAYER SANTE	gestodène
SYLVIANE CPR BT28 X1	BAYER SANTE	gestodène
SYLVIANE CPR BT28 X3	BAYER SANTE	gestodène
TRIAFEMI CPR BT21 X1	EFFIK	norgestimate
TRIAFEMI CPR BT21 X3	EFFIK	norgestimate
TRICILEST CPR BT21 X1	JANSSSEN CILAG	norgestimate
TRICILEST CPR BT21 X3	JANSSSEN CILAG	norgestimate
TRI-MINULET CPR 21 X1	PFIZER	gestodène
TRI-MINULET CPR 21 X3	PFIZER	gestodène
VARNOLINE CONTINU CPR 28 X1	MSD FRANCE	désogestrel
VARNOLINE CONTINU CPR 28 X3	MSD FRANCE	désogestrel
VARNOLINE CPR 21 X1	MSD FRANCE	désogestrel
VARNOLINE CPR 21 X3	MSD FRANCE	désogestrel

QUATRIEME GÉNÉRATION		
NOM	LABORATOIRE	PROGESTATIF
BELANETTE 0,02MG/3MG CPR 21X1	BAYER SANTE	drospirénone
BELANETTE 0,02MG/3MG CPR 21X3	BAYER SANTE	drospirénone
BELARA 0,03MG/2MG CPR BT21X1	GRUNENTHAL	chlormadinone
BELARA 0,03MG/2MG CPR BT21X3	GRUNENTHAL	chlormadinone
CONVULINE 0,03MG/3MG CPR 21X1	BAYER SANTE	drospirénone
CONVULINE 0,03MG/3MG CPR 21X3	BAYER SANTE	drospirénone
DROSPIBEL 0,02MG/3MG CPR 21X1	EFFIK	drospirénone
DROSPIBEL 0,02MG/3MG CPR 21X3	EFFIK	drospirénone
DROSPIBEL 0,03MG/3MG CPR 21X1	EFFIK	drospirénone
DROSPIBEL 0,03MG/3MG CPR 21X3	EFFIK	drospirénone
ETHINYL/DROSP.BGA0,02/3MG CP21	BIOGARAN	drospirénone
ETHINYL/DROSP.BGA0,02/3MG CP63	BIOGARAN	drospirénone
ETHINYL/DROSP.BGA0,03/3MG CP21	BIOGARAN	drospirénone
ETHINYL/DROSP.BGA0,03/3MG CP63	BIOGARAN	drospirénone
ETHINYL/DROSP.BGACONTINU CPR28	BIOGARAN	drospirénone
ETHINYL/DROSP.BGACONTINU CPR84	BIOGARAN	drospirénone
JASMINE 0,03MG/3MG CPR BT21X1	BAYER SANTE	drospirénone
JASMINE 0,03MG/3MG CPR BT21X3	BAYER SANTE	drospirénone
JASMINELLE 0,02MG/3MG CPR BT21	BAYER SANTE	drospirénone
JASMINELLE 0,02MG/3MG CPR BT63	BAYER SANTE	drospirénone
JASMINELLECONTINU 0,02/3MG C28	BAYER SANTE	drospirénone
JASMINELLECONTINU 0,02/3MG C84	BAYER SANTE	drospirénone
QLAIRA CPR BT28 X1	BAYER SANTE	diénogest

QLAIRA CPR BT28 X3	BAYER SANTE	diénogest
RIMENDIA 0,02MG/3MG CPR BT28X3	BAYER SANTE	drospirénone
YAZ 0,02MG/3MG CPR BT28 X1	BAYER SANTE	drospirénone
YAZ 0,02MG/3MG CPR BT28 X3	BAYER SANTE	drospirénone
ZOELY 2,5MG/1,5MG CPR BT28	THERAMEX	nomégestrol
ZOELY 2,5MG/1,5MG CPR BT28 X3	THERAMEX	nomégestrol

(55)

---

## **RESUME**

Les femmes sont de grandes utilisatrices de médicaments et les particularités de la physiologie féminine ont conduit au développement et à la mise sur le marché de médicaments qui leurs sont réservés. Dans ce travail, nous nous intéressons à ces médicaments, tout d'abord repérés par leurs indications « féminines » dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. Nous rappelons ceux ayant fait récemment l'actualité (Diane35®, pilules de troisième et quatrième générations). Nous examinons comment, à travers le conditionnement et la publicité, les laboratoires pharmaceutiques cherchent à attirer et convaincre les femmes d'utiliser leur produit, quitte à leur suggérer de « nouvelles pathologies ».

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES : Médicament, femme, fille, féminin, publicité**

---

**Directeur de thèse : Damase-Michel Christine**