

Contraception hormonale chez la femme obèse

A. BACHELOT
(Paris)

Résumé

La contraception est une question essentielle chez la femme présentant une obésité. Ces femmes ont en effet un risque plus élevé de grossesse non désirée, utilisant plus souvent une méthode contraceptive considérée moins efficace. Si aucune contraception n'est a priori contre-indiquée chez une femme de moins de 35 ans présentant une obésité isolée, ces femmes ont souvent des facteurs de risque cardiovasculaires associés devant faire reconsidérer l'emploi des contraceptions œstroprogestatives (COP). La question de la contraception chez la femme obèse doit être envisagée sous deux angles : l'obésité en tant que facteur de risque cardiovasculaire et pouvant majorer ce risque lors de l'association à une contraception hormonale ; l'obésité en tant que facteur de risque d'échec d'une contraception hormonale. La littérature est néanmoins assez pauvre pour permettre de répondre à ces questions, l'obésité étant souvent un facteur d'exclusion des études, les résultats de ces études sont donc le plus souvent extrapolés aux femmes obèses.

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière - Endocrinologie et médecine de la reproduction -
47-83 boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris

Correspondance : anne.bachelot@psl.aphp.fr

Au sein de la Société française d'endocrinologie, nous avons établi un consensus portant sur cette question : pour une femme présentant un $IMC \geq 30$ kg/m², les avantages de la COP l'emportent sur les risques théoriques. L'obésité est mentionnée néanmoins comme une précaution d'emploi dans les AMM des COP. Les pilules microprogestatives, les progestatifs injectables, les implants et le DIU au levonorgestrel sont eux classés sans restriction d'utilisation chez les femmes obèses. Il existe néanmoins une augmentation de poids sous DMPA injectable chez l'adolescente obèse qui doit faire discuter sa prescription. La contraception d'urgence peut être prescrite sans restriction d'utilisation.

Mots clés : contraception, obésité, progestatifs, contraception œstroprogestative

Déclaration publique d'intérêt

Je déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

L'obésité augmente le risque des complications de la grossesse incluant l'HTA, la prééclampsie, le diabète gestationnel, la délivrance par césarienne et la macrosomie fœtale. La prévention des grossesses non désirées est donc très importante dans cette population. Or, une récente étude française, qui s'intéressait à la sexualité des femmes et des hommes obèses [1], a montré un risque quatre fois plus important chez la femme obèse de grossesse non désirée ou d'avortement que chez les femmes de poids normal du même âge. Il n'y avait pas de différence en termes de proportion de femmes utilisant une méthode de contraception, mais les femmes présentant une obésité avaient huit fois plus souvent une méthode contraceptive considérée comme moins efficace. La faible prescription de contraception œstroprogestative (COP) dans cette étude n'était pas compensée par une utilisation de

méthodes efficaces, comme le DIU ou des contraceptions progestatives seules, mais par des méthodes moins efficaces ne demandant pas l'intervention d'un médecin et à plus forte raison d'un gynécologue. Il est donc indispensable d'œuvrer pour une meilleure prise en charge contraceptive de ces femmes. Si aucune contraception n'est a priori contre-indiquée chez une femme de moins de 35 ans présentant une obésité isolée, ces femmes ont souvent des facteurs de risque cardiovasculaires associés devant faire reconsidérer l'emploi de certaines contraceptions hormonales.

La population concernée est importante : en France, la prévalence de l'obésité (définie comme un indice de masse corporelle > 30) atteignait 15,1 % chez les femmes en 2009 [2]. On sait les difficultés de prise en charge de l'obésité et la place de plus en plus importante occupée par la chirurgie de l'obésité, dite chirurgie bariatrique. En France, plus de 180 000 femmes ont subi une chirurgie bariatrique. Parmi les opérées, la majorité sont des femmes en âge de procréer [3].

La question de la contraception chez la femme obèse doit donc être envisagée sous plusieurs angles : l'obésité en tant que facteur reconnu de risque cardiovasculaire et augmentant ce risque lors d'une association à une contraception hormonale ; l'obésité en tant que facteur de risque d'échec d'une contraception hormonale.

La littérature est néanmoins assez pauvre pour permettre de répondre à ces questions, l'obésité étant en général un facteur d'exclusion des études cliniques, les résultats de ces études sont donc le plus souvent extrapolés aux femmes obèses.

I. LA CONTRACEPTION ŒSTROPROGESTATIVE

I.1. COP et risque cardiovasculaire

Si la COP est donc une contraception efficace chez la femme obèse, il faut malgré tout toujours garder à l'esprit que ces femmes ont souvent des facteurs de risque cardiovasculaires associés devant faire reconsidérer l'emploi de COP.

I.1.a. Risque thromboembolique veineux

L'obésité chez les femmes non utilisatrices d'une contraception œstroprogestative est associée à une augmentation du risque thromboembolique veineux. En effet, le risque relatif thromboembolique

veineux estimé augmente avec l'importance de l'indice de masse corporelle (IMC) de 2,2 ($20 < \text{IMC} < 25$) à 3,1 pour $\text{IMC} > 25$ [4]. Ce risque relatif est de 3,70 pour les femmes avec un $\text{IMC} > 30$ par rapport à celles avec un $\text{IMC} < 21$ [5]. La contraception orale œstroprogestative est elle-même associée à des anomalies de l'hémostase, avec un risque de thrombose veineuse globalement voisin de 4, ce qui correspond à une incidence annuelle faible inférieure à 0,5 pour 1 000 femmes-années. Ce risque varie avec la dose d'éthinyl-œstradiol (risque plus élevé avec dose $> 30 \mu\text{g}$), le type de progestatif associé à l'éthinyl-œstradiol (risque plus élevé avec les progestatifs de 3^e génération, l'acétate de cyprotérone, la drospirénone par rapport aux progestatifs de 2^e génération) [6, 7] et il existe quelle que soit la voie d'administration. Enfin, le risque est plus élevé la première année d'utilisation. Il existe aussi probablement avec les COP contenant de l'œstradiol per os.

Plusieurs études ont analysé le risque thromboembolique veineux lié à l'utilisation de la COP en fonction de l'IMC [8-11]. Contrairement aux autres facteurs de risque cardiovasculaire, la combinaison des facteurs de risque, obésité et contraception orale, semble au maximum additive [4]. Ces études retrouvent un risque significativement augmenté chez les utilisatrices ayant un IMC supérieur à 25 kg/m^2 , qui augmente encore plus chez les femmes avec un IMC supérieur à 35 kg/m^2 .

1.1.b. Risque artériel

Concernant le risque artériel, il existe peu d'études spécifiques chez les patientes obèses. Tanis *et al.* ont ainsi évalué le risque d'IDM chez des femmes, et retrouvaient un OR de 3,4 (2,2-5,3) chez les femmes obèses et de 5,1 (2,7-9,6) chez les femmes obèses sous COP [12]. Néanmoins, ces événements sont rares chez les femmes de moins de 35 ans.

1.2. Efficacité de la COP chez la femme obèse

Les modifications métaboliques observées au cours de l'obésité et la masse corporelle plus importante de ces femmes peuvent être à l'origine d'une réduction de l'efficacité de la contraception hormonale.

Le risque d'échec de la contraception hormonale chez les femmes obèses ou en surpoids reste actuellement très discuté dans la littérature [13, 14]. Deux études cas-témoins rapportaient un risque relatif de grossesse significativement augmenté chez les femmes obèses [15, 16]. À l'inverse, trois autres études de cohorte rétrospectives et une étude cas-

contrôles ne retrouvaient aucune association entre l'échec de la COP et l'obésité [17]. Une étude clinique a montré que les femmes en surpoids ou obèses avaient un risque modérément plus important de grossesse que les femmes avec un IMC normal, mais ce risque était à la limite de la significativité sur le plan statistique [17]. Enfin, Ziemann *et al.* ont montré une association significative entre le poids et le risque de grossesse chez les femmes utilisant le patch OP, mais pas entre l'IMC et le risque de grossesse [18].

Il n'existe donc pas formellement, à la lecture de la littérature, de preuve d'une efficacité moins grande de la COP chez les femmes obèses utilisant correctement la COP, quelle que soit la dose d'éthinyl-œstradiol. Néanmoins, il existe une quasi-absence de données pour les IMC en particulier $> 35 \text{ kg/m}^2$. Enfin, il est à noter qu'il n'existe pas à l'échelle d'une population de prise de poids sous COP chez les femmes obèses [18].

Au final, pour un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, l'OMS classe la contraception œstrogénique combinée dans la catégorie où les avantages de la méthode l'emportent en général sur les risques théoriques (catégorie 2) [19]. L'obésité est mentionnée comme une précaution d'emploi dans les AMM des COP.

II. CONTRACTIONS PROGESTATIVES

II.1. Tolérance métabolique et vasculaire

II.1.a. Risque de maladie veineuse thromboembolique

Il n'y a pas d'étude spécifique chez la femme obèse. Dans une revue de la littérature récente, il n'existait pas, avec les contraceptions progestatives prises en globalité (microprogestatifs oraux, implants, progestatifs injectables), d'augmentation du risque thromboembolique veineux, d'après l'étude de Bergendal publiée en 2009 (OR : 1,45 [0,92-2,26]) [20]. Des études récentes ont aussi montré l'absence d'augmentation du risque veineux sous microprogestatifs oraux (lévonorgestrel $30 \mu\text{g}$ ou noréthistérone $350 \mu\text{g}$, OR 0,59 [0,33-1,04] ou désogestrel $175 \mu\text{g}$ OR 1,10 [0,35-3,41]) ou implant ou le DIU (0,89 [0,64-1,26]) [7, 21, 22]. Le DMPA semble lui aussi neutre sur le plan veineux. Enfin, il a été montré l'absence de récurrence des événements thromboemboliques sous acétate de chlormadinone à la dose antigonadotrope de 10 mg (RR 0,8 [0,2-3,9]) [23].

II.1.b. Risque artériel

Une méta-analyse récente [24] portant sur 6 études n'a pas retrouvé d'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ni d'infarctus du myocarde chez les femmes sous contraception microprogestative et DMPA. Il n'y a pas, là encore, de données spécifiques chez la femme obèse. Une étude récente a confirmé ces données et a montré l'absence d'augmentation du risque sous l'implant ou le DIU au lévonorgestrel [21].

II.2. Efficacité de la contraception progestative chez la femme obèse

Il n'existe que très peu d'études sur l'efficacité de ces contraceptions chez les femmes en surpoids ou obèses. Entre autres, il n'existe aucune donnée sur l'efficacité des microprogestatifs et des macroprogestatifs par voie orale chez ces femmes aux doses prescrites habituellement. Concernant l'implant à l'étonogestrel, l'expérience clinique au cours de la 3^e année d'utilisation chez les femmes présentant un surpoids est limitée et il a été rapporté que les concentrations sériques d'étonogestrel à la fin des 3 ans chez les femmes de poids supérieur à 70 kg étaient plus basses que chez les femmes de poids normal [25]. L'effet contraceptif de l'Implanon[®] étant lié aux concentrations plasmatiques d'étonogestrel qui sont inversement corrélées au poids corporel et qui diminuent avec le temps après l'insertion, il est donc conseillé de le changer après deux ans, même s'il n'a pas sous ce traitement été observé d'augmentation du taux de grossesse non désirée chez ces femmes sur des séries limitées. Concernant le DMPA injectable, aucune grossesse chez des femmes obèses n'a été détectée sur une étude ayant duré un an, même si les taux circulants étaient plus bas chez les femmes obèses. Les informations concernant le DIU au lévonorgestrel actuellement utilisé sont limitées.

Les pilules microprogestatives, les progestatifs injectables, les implants et le DIU au lévonorgestrel sont classés sans restriction d'utilisation par l'OMS (catégorie 1) [19]. Il existe néanmoins une augmentation de poids sous DMPA injectable chez l'adolescente obèse qui doit faire discuter sa prescription (catégorie 2) [19].

II.3. La contraception d'urgence

Ces contraceptions doivent être prescrites sans restriction d'utilisation chez les femmes obèses. Néanmoins, il n'existe actuellement pas

d'étude portant sur l'efficacité de ces produits aux doses habituellement prescrites chez les femmes obèses.

II.4. Cas particulier de la chirurgie de l'obésité

La question de la contraception chez la femme obèse après chirurgie bariatrique doit tenir compte de la malabsorption induite par la chirurgie en tant que facteur de risque d'échec d'une contraception hormonale.

III. CONTRACEPTION EN FONCTION DU TYPE DE CHIRURGIE

Il convient tout d'abord de tenir compte de la période post-opératoire immédiate durant laquelle, comme après toute chirurgie, il est préférable d'éviter tout facteur majorant le risque thrombo-embolique, déjà majeur dans le contexte d'obésité sévère. La contraception œstroprogestative est donc contre-indiquée avant et au décours de l'intervention (6 semaines). Les risques inhérents à chaque méthode contraceptive sont ensuite corrélés à la présence de l'obésité et de facteurs de risque associés. Tout au plus peut-on signaler la carence martiale éventuellement entretenue par des règles abondantes sous DIU au cuivre.

En termes d'efficacité, les chirurgies avec malabsorption peuvent en théorie altérer la biodisponibilité médicamenteuse. Les données se rapportant aux techniques chirurgicales actuellement utilisées en France sont cependant très restreintes [26]. Certaines séries anciennes ont noté un plus grand nombre d'échecs des contraceptions orales chez des femmes ayant subi une dérivation bilio-pancréatique [27, 28]. Même s'il n'existe pas de données concernant les *by-pass*, la prudence commande tout de même d'éviter l'utilisation de contraceptions orales chez ces patientes. En plus des contraceptions mécaniques, la contraception progestative par implant peut représenter une solution chez ces femmes, car elles n'entraînent pas de modifications des paramètres de l'hémostase et semblent insensibles à la malabsorption. Des données récemment publiées montrent en effet six mois après la chirurgie et huit mois après la pose de l'implant des taux circulants d'étonogestrel concordants avec la persistance d'un effet contraceptif [29].

En résumé, après intervention entraînant une malabsorption, *bypass* ou dérivation bilio-pancréatique, les contraceptifs oraux doivent être évités en faveur des contraceptions hormonales combinées en patch ou anneau vaginal, des implants progestatifs, et des dispositifs intra-utérins. De nouveau, l'emploi de contraceptions combinées, du fait de l'augmentation du risque vasculaire artériel et veineux, doit tenir compte des facteurs de risque associés. En revanche, les chirurgies restrictives pures ne posent théoriquement pas de problème de malabsorption, même s'il faut être vigilant en cas de vomissements sévères. Il existe par ailleurs de très faibles arguments suggérant l'absence de diminution de l'efficacité contraceptive de la contraception hormonale orale après mise en place d'un anneau gastrique. Les contraceptifs oraux combinés ou progestatifs peuvent être employés, en tenant compte des restrictions liées aux facteurs de risque associés.

CONCLUSION

La contraception chez la femme obèse reste un problème essentiel. La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires associés est primordiale. Une meilleure représentativité de femmes obèses dans les études devrait permettre de conclure définitivement sur l'efficacité et la tolérance des différentes contraceptions hormonales à notre disposition. Il reste indispensable d'œuvrer pour une meilleure prise en charge gynécologique et contraceptive de ces femmes chez qui de plus les grossesses ne sont pas dénuées de risque.

Bibliographie

- [1] Bajos N, Wellings K, Laborde C, Moreau C; CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ* 2010;15:340:c2573.
- [2] Institut national de la santé et de la recherche médicale, TNS Healthcare Sofres, Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Obépi 2009.
- [3] Basdevant A *et al.* A nationwide survey on bariatric surgery in France: two years prospective follow-up. *Obes Surg* 2007;17:39-44.
- [4] Effect of different progestagens in low estrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1582-1588.
- [5] Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception* 1998;57:291-301.
- [6] Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- [7] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- [8] Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:265-274.
- [9] World Health Organization. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multi-centre case-control study. *Lancet* 1995;346:1575-1582.
- [10] Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-296.
- [11] Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP Jr. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception* 2004;70:3-10.
- [12] Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1787-1793.
- [13] Grimes DA, Shields WC. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception* 2005;72:1-4.
- [14] Trussell J, Schwarz EB, Guthrie K. Obesity and oral contraceptive pill failure. *Contraception* 2009;79:334-338.
- [15] Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body weight and risk of oral contraceptive failure. *Obstet Gynecol* 2002;99:820-827.
- [16] Holt VL, Scholes D, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Body mass index, weight, and oral contraceptive failure risk. *Obstet Gynecol* 2005;105:46-52.
- [17] Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD008452.
- [18] Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E *et al.* Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2002;77:S13-18.
- [19] Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use 2009;4:121.
- [20] Bergendal A, Odland V, Persson I, Kieler H. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:261-266.
- [21] Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-66.

- [22] Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [23] Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception* 2004;70:437-441.
- [24] Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1059-1062.
- [25] Huber J, Wenzl R. Pharmacokinetics of Implanon. An integrated analysis. *Contraception* 1998;58:85S-90S.
- [26] Gerrits EG, Ceulemans R, van Hee R, Hendrickx L, Totte E. Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus. *Obes Surg* 2003;13:378-382.
- [27] Andersen AN, Lebech PE, Sorensen TI, Borggaard B. Sex hormone levels and intestinal absorption of estradiol and D-norgestrel in women following bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 1982;6:91-96.
- [28] Victor A, Odland V, Kral JG. Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am* 1987;16:483-491.
- [29] Ciangura C, Corigliano N, Basdevant A, Mouly S, Declèves X, Touraine P, Lloret-Linares C. Etonorgestrel concentrations in morbidly obese women following Roux-en-Y gastric bypass surgery: three case reports. *Contraception* 2011;84:649-51.