

# Contraception et obésité

## Contraception and Obesity

M. Lobert · M. Pigeure · S. Catteau-Jonard · H. Gronier · D. Dewailly · C. Ciangura · G. Robin

© Lavoisier SAS 2017

**Résumé** La prévalence de l'obésité augmente massivement depuis plusieurs dizaines d'années dans les pays industrialisés. Les femmes obèses ont une activité sexuelle, non différente des femmes de poids normal, et bénéficieraient d'une couverture contraceptive moindre et d'un risque de grossesse non désirée plus élevé. En outre, l'obésité constitue un facteur de risque important d'accident thromboembolique veineux et artériel (infarctus du myocarde et infarctus cérébral). L'ensemble de ces facteurs est donc à intégrer dans la stratégie de choix d'une méthode contraceptive chez une femme obèse. L'objectif de cette revue est de reprendre de manière exhaustive toutes les méthodes contraceptives disponibles en France en 2017 et d'évaluer la balance bénéfiques/risques de chacune d'entre elles chez les femmes obèses.

**Mots clés** Obésité · Contraception · Chirurgie bariatrique · Accidents thromboemboliques · Thromboses artérielles

---

M. Lobert · S. Catteau-Jonard · D. Dewailly · G. Robin (✉)  
Service de gynécologie médicale,  
orthogénie et médecine du couple,  
hôpital Jeanne-de-Flandres, CHRU de Lille,  
avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille cedex, France  
e-mail : geoffroy.robins@chru-lille.fr

Service de gynécologie endocrinienne  
et médecine de la reproduction, hôpital Jeanne-de-Flandres,  
CHRU de Lille, avenue Eugène-Avinée,  
59037 Lille cedex, France

M. Pigeure  
Service de nutrition, hôpital Claude-Huriez, CHRU de Lille,  
avenue Oscar-Lambert, 59037 Lille cedex, France

H. Gronier  
Service d'endocrinologie et de médecine de la reproduction,  
hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance publique-Hôpitaux de Paris,  
47-83, bld de l'Hôpital, 75013 Paris, France

C. Ciangura  
Service de nutrition, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP,  
Institut de cardiométabolique et nutrition [ICAN],  
47-83, bld de l'Hôpital, 75013 Paris, France

**Abstract** Obesity prevalence in industrialized countries has been dramatically increasing for several decades. Obese women are sexually active but they use fewer contraceptive methods and are at high risk of unintended pregnancy. In addition, obesity is an important risk factor for venous thromboembolism events and arterial thrombosis (myocardial infarction and ischemic stroke). All these data are to be considered when choosing a contraceptive method for obese women. The purpose of this paper is to exhaustively review contraceptive methods available in France in 2017 and to evaluate the benefits–risks balance of each of them in obese women.

**Keywords** Obesity · Contraception · Bariatric surgery · Thromboembolism events · Arterial thrombosis

## Introduction

L'obésité est un problème de société et de santé publique grandissant. Elle est définie par un indice de masse corporelle (IMC correspondant au rapport poids sur taille au carré) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>. L'obésité sévère est définie par un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m<sup>2</sup> et l'obésité morbide, quant à elle, par un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m<sup>2</sup> [1].

En dehors des problèmes métaboliques et cardiovasculaires liés à l'obésité, les grossesses chez ces femmes sont reconnues comme étant des grossesses à haut risque. En effet, le suivi échographique de ces grossesses est plus difficile, le taux de prééclampsie plus élevé, le diabète gestationnel plus fréquent [2,3], avec toutes les complications obstétricales et néonatales associées [3].

La contraception de la femme obèse est une situation complexe et souffre de beaucoup d'idées reçues. Pour preuve, une étude de Jatlaoui et al. [4], menée auprès des prestataires de santé, montre qu'une large proportion de ceux-ci considère la méthode de contraception comme risquée pour la femme obèse.

Il est reconnu que les femmes obèses sont plus exposées au risque de cancer de l'endomètre [5]. La contraception hormonale a un effet protecteur vis-à-vis de celui-ci [5,6].

Cependant, l'étude d'Horst et Modesitt [6] montre combien il est important d'informer les professionnels sur les particularités et l'intérêt de la contraception de la femme obèse. En effet dans cette étude, seulement 36,7 % des praticiens proposaient une contraception hormonale aux femmes obèses avec pour objectif la prévention du cancer de l'endomètre. Il est pourtant indispensable pour toutes ces raisons de proposer à ces femmes une contraception adaptée et efficace.

Le nombre de femmes obèses en âge de procréer n'a de cesse d'augmenter depuis ces dernières années. Ces femmes, malgré les idées reçues, ont une sexualité active et doivent donc pouvoir bénéficier d'une contraception efficace. Nous aborderons pour chaque méthode de contraception existant en France les indications, contre-indications ainsi que l'efficacité de ces différentes méthodes chez les femmes obèses. Nous nous intéresserons également à la problématique de la contraception après chirurgie bariatrique.

## État des lieux de la contraception en France en 2017

Différentes méthodes contraceptives sont actuellement disponibles en France.

### Contraception estroprogestative

Cette contraception est composée par l'association d'un progestatif de synthèse et d'éthinylestradiol (EE) ou d'estrogène naturels. L'efficacité contraceptive est obtenue par action antigonadotrope (rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamohypophysaire) à la fois sur la FSH empêchant ainsi la croissance folliculaire et sur la LH en bloquant le pic ovulatoire. Il existe différentes formes d'administration de ce mode de contraception : per os en prise quotidienne, en patch transdermique avec un changement de patch une fois par semaine ou encore sous forme d'anneau vaginal laissé théoriquement en place pour trois semaines. L'objectif de ces deux dernières galéniques est de faciliter l'observance. Ce type de contraception est soumis à des règles strictes de prescription. En effet, il existe de nombreuses contre-indications absolues (Tableau 1).

### Contraception microprogestative

#### Forme orale

Il s'agit de pilule administrée quotidiennement par voie orale sans interruption. L'effet contraceptif est obtenu grâce à son action périphérique : coagulation de la glaire cervicale qui devient impropre à la capacitation des spermatozoïdes, modifications endométriales (atrophie) le rendant impropre à la nidation. Contrairement au lévonorgestrel (Microval<sup>®</sup>), le désogestrel (Optimizette<sup>®</sup>, Clareal<sup>®</sup>, Antigone<sup>®</sup>, Cera-

**Tableau 1** Contre-indications absolues à la contraception estroprogestative

- Antécédent personnel de pathologie thromboembolique veineuse profonde
- Antécédent personnel d'accident thrombotique artériel
- Thrombophilie acquise ou constitutionnelle
- Antécédent familial de pathologie thromboembolique veineuse ou thrombotique artériel chez un ou des apparentés au premier degré de moins de 50 ans n'ayant pas donné lieu à un avis spécialisé ± bilan d'hémostase
- HTA (CI relative si HTA modérée traitée par monothérapie chez ♀ < 35 ans)
- Tabagisme ≥ 15 cigarettes/jour si âge > 35 ans
- Diabète avec complications vasculaires (hors rétinopathie simple)
- Antécédent personnel de cancer du sein
- Migraines accompagnées de signes neurologiques focaux (auras)
- Hépatopathies sévères
- Autres maladies hormonodépendantes (lupus très évolutif, méningiome, otospongiose, macroprolactinomes invasifs, etc.)

zette<sup>®</sup>, etc.) inhibe le pic de LH et donc l'ovulation. Sa prescription doit être préférée, car le délai de retard de prise est de 12 heures comme pour les contraceptions estroprogestatives (COP), alors qu'il est de seulement trois heures pour les microprogestatifs contenant du lévonorgestrel. La tolérance cyclique de ce type de contraception est parfois moyenne (environ 30–40 % d'aménorrhée et 30 % de métrorragies d'abondance variable). En effet, l'action antigonadotrope partielle (inhibition du pic ovulatoire mais persistance d'une sécrétion basale de LH et de FSH) entraîne une maturation folliculaire partielle responsable d'un climat d'hyperestrogénie relative (mastodynies, sautes d'humeur, congestion pelvienne, céphalées, etc.).

#### Implant sous-cutané

Il s'agit d'un dispositif permettant de diffuser de manière continue de l'étonogestrel à des taux seuils de 25 à 30 µg/j permettant d'inhiber l'ovulation. La durée d'utilisation de cet implant est de trois ans. Cette contraception a comme principal inconvénient d'entraîner des troubles du cycle. Ceux-ci sont la cause la plus fréquente d'arrêt de ce mode de contraception.

### Macroprogestatifs

#### Macroprogestatifs per os

Il s'agit de dérivés prégnanes et norprégnanes. Ces derniers sont présentés dans le Tableau 2. Ils n'ont pas l'AMM en

France. Ils possèdent une action antigonadotrope puissante et sont dénués d'inconvénients métaboliques majeurs.

### Macroprogestatif injectable trimestriel

Cette méthode existe en France depuis les années 1960, mais est très peu utilisée. Elle consiste en l'injection intramusculaire trimestrielle de 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone (DMPA). L'acétate de médroxyprogestérone présente une activité glucocorticoïde et androgénique intrinsèques, et la question de la tolérance métabolique et vasculaire à long terme se pose chez les femmes obèses. Il s'agit d'une contraception dont l'utilisation reste marginale en France du fait des nombreux inconvénients métaboliques, vasculaires et même osseux. En effet, l'hypoestrogénie profonde induite par cette méthode contraceptive et l'action *glucocorticoïdes-like* intrinsèque du DMPA auraient tendance à induire une déminéralisation osseuse, voire une ostéopénie en cas d'utilisation prolongée.

### Dispositifs intra-utérins

#### Dispositif intra-utérin au cuivre (DIU)

Il s'agit d'une contraception non hormonale. Son efficacité contraceptive repose sur plusieurs actions : toxicité sur les spermatozoïdes du cuivre mais aussi par la réaction inflammatoire endométriale induite par la présence du DIU, l'altération du processus de nidation par cette même réaction inflammatoire endométriale et l'inhibition de la capacitation des spermatozoïdes dans la glaire cervicale. Selon ces modèles, ces dispositifs sont actifs pendant cinq à dix ans. Ils peuvent être proposés chez les nullipares.

#### Systèmes intra-utérins au lévonorgestrel (SIU)

Les SIU agissent en diffusant localement du lévonorgestrel qui inhibe la croissance endométriale, entraînant ainsi une atrophie qui sera délétère à la fois pour la survie et la capa-

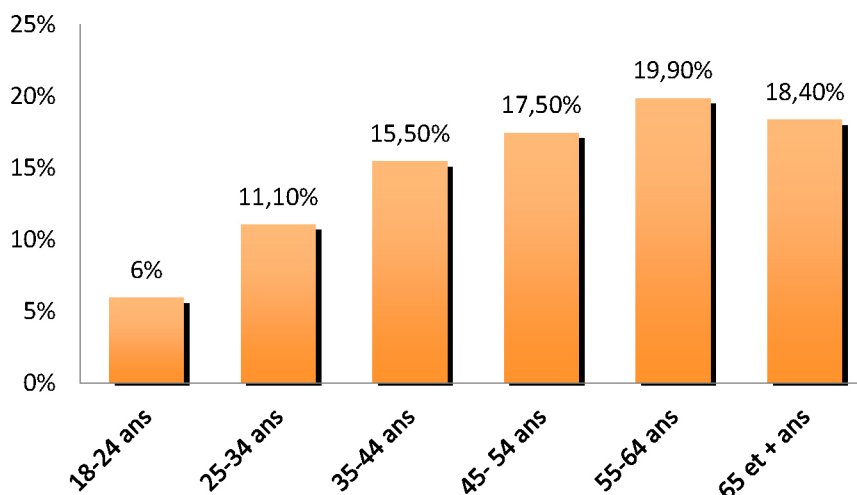
citation des spermatozoïdes, mais aussi pour la nidation. Il entraîne également un épaississement du mucus cervical. Ces DIU ont une durée d'action de trois ans (pour le modèle Jaydess<sup>®</sup> adapté aux nullipares) à cinq ans (pour le modèle Mirena<sup>®</sup>). Ces DIU hormonaux induisent fréquemment des aménorrhées secondaires par atrophie endométriale (à un an de la pose, plus de la moitié des utilisatrices de Mirena<sup>®</sup> sont en aménorrhée contre environ 30 % des utilisatrices de Jaydess<sup>®</sup>). La fonction ovulatoire reste normale chez les utilisatrices de ces DIU hormonaux.

### Épidémiologie et besoin contraceptif de la femme obèse

Au niveau mondial, selon l'OMS, la population obèse représenterait environ 500 millions de personnes dont plus de la moitié seraient des femmes. Le nombre de cas aurait doublé depuis 1980. En France selon l'enquête OBEPI, qui est une grande enquête épidémiologique française faisant l'état des lieux de l'obésité en France, parue en 2012, la prévalence de l'obésité est passée de 8,6 % en 1997 à 15 % en 2012 (Fig. 1). Elle est de 15,7 % chez les femmes (dont 3,7 % en obésité sévère, 1,6 % en obésité morbide) avec une nette augmentation entre 2009 et 2012 (environ 35 % de plus) pour la tranche d'âge 18/24 ans. Toujours d'après l'enquête OBEPI, le tour de taille des Françaises, qui est un paramètre associé à une augmentation du risque d'insulinorésistance et donc de syndrome métabolique, est passé de 79,8 cm en 1997 à 86,5 cm en 2012, soit une augmentation de 6,7 cm en 15 ans.

L'étude rétrospective de Bajos et al. [7], réalisée auprès de plus de 5 500 femmes dont 411 obèses, a montré que l'hypothèse selon laquelle les femmes obèses ont peu de sexualité et donc de faibles besoins contraceptifs par rapport aux femmes non obèses n'est qu'une idée reçue. En effet, cette étude montre que les femmes obèses ont une sexualité et que celle-ci est comparable à celle des femmes non obèses [7]. La fréquence des rapports sexuels est quasi identique dans les deux groupes (odds ratio [OR] à 0,87 ; IC 95 % : [0,64 à

Classification		Spécialité	Dosage(s) (mg)	Effet antigonadotrope
Progestatifs prégnanes	Acétate de chlormadinone	Lutéran <sup>®</sup>	5	10 mg/j
	Acétate de cyprotérone	Androcur <sup>®</sup>	<b>10</b> <b>50</b>	pendant 21 j/28 25 à 50 mg/j
Progestatifs norprégnanes	Médrogestone	Colprone <sup>®</sup>	5	pendant 20 j/28
	Acétate de nomégestrol	Lutényl <sup>®</sup>	<b>3,75 ?</b> <b>5</b>	10 mg/j pendant 21/28 j 5 mg/j
	Promégestone	Surgestone <sup>®</sup>	0,25 <b>0,5</b>	pendant 21 j/28 0,5 mg/j pendant 21 j/28



**Fig. 1** Prévalence de l'obésité chez les femmes en France en fonction des tranches d'âges en 2012 [source OBEPI]

1,19]) ainsi que le nombre de partenaires. Quatre-vingts pour cent des femmes obèses interrogées ont eu au moins un partenaire sexuel dans l'année passée contre 88,1 % des femmes dont l'IMC est inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> (OR à 0,71 ; IC 95 % : [0,51 à 0,97]) [7]. Cette étude met en évidence un vrai problème de contraception des femmes obèses, puisqu'elle démontre que celles-ci sont deux fois plus nombreuses à n'utiliser aucun moyen de contraception lors d'un rapport sexuel (OR à 2,48 ; IC 95 % : [0,69 à 8,93]) et sont huit fois plus nombreuses à utiliser un moyen de contraception non adapté comme le retrait (OR à 8,51 ; IC 95 % : [2,02 à 35,88]) [7]. Selon cette même étude, les femmes obèses sont quatre fois plus exposées au risque de grossesses non prévues (OR à 4,26 ; IC 95 % : [2,21 à 8,23]) et ont presque quatre fois plus de risque de recourir à une interruption volontaire de grossesse (IVG) [OR à 3,72 ; IC 95 % : [1,59 à 8,70]] [7]. Une étude s'intéressant plus particulièrement au comportement sexuel des adolescentes en obésité morbide (IMC > 40) montre là encore une sexualité comparable à celle des adolescentes de poids normal [8].

Ces données nous montrent que la contraception de la femme obèse va devenir un problème quotidien (une patiente sur six), puisque l'obésité progresse de manière importante et notamment chez les femmes jeunes, donc en âge de procréer [9].

## Contraception estroprogestative et obésité

### Risque cardiovasculaire lié à l'obésité

Le principal problème de ce mode de contraception est le risque cardiovasculaire inhérent à cette méthode contraceptive mais également à l'obésité en elle-même. En effet, l'obésité est reconnue comme un facteur de risque indépen-

dant de thrombose artérielle et de thrombose veineuse. Une méta-analyse récente réalisée par Ageno et al. [10] retrouve un risque relatif de maladie thromboembolique veineuse de 2,33 (IC 95 % : 1,68–2,34) chez les patients obèses. De même, l'étude rétrospective de Pomp et al. [11] montre une augmentation du risque de thrombose veineuse profonde avec celle de l'IMC. Pour un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup>, l'OR est à 1,70 (IC 95 % : 1,55–1,87), et pour un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> un OR à 2,44 (IC 95 % : 2,15–2,78) [11].

Concernant le risque artériel (AVC ou IDM) de la femme obèse, peu d'études sont disponibles. Cependant, celles-ci s'accordent sur le fait que l'obésité est un facteur de risque, en soi, de pathologies athéromateuses [12,13].

### Risque artériel et contraception estroprogestative

Le risque artériel des COP reste anecdotique si les contre-indications (telles que les migraines avec aura, HTA, diabète compliqué) sont strictement respectées. Le risque d'accident artériel est variable selon les tranches d'âges [14,15]. La COP multiplie par deux environ le risque d'accident vasculaire artériel [14,15].

Celui-ci est également lié à la dose d'EE. Il est plus élevé pour les contraceptifs dosés à 50 µg d'EE (en France, la seule COP dosée à 50 µg d'EE contient un progestatif de deuxième génération [norgestrel]). Concernant les COP dites minidosées (entre 15 et 35 µg d'EE), le risque semble relativement comparable [14,16]. La voie d'administration des COP (per os, patch ou anneau) et la génération du progestatif associé ne semblent pas modifier ce risque [14,16]. Néanmoins, Plu-Bureau et al. [14] retrouvent une augmentation significative du risque relatif d'infarctus cérébral (accident vasculaire cérébral ischémique) ou d'IDM avec les COP contenant un progestatif de première génération (OR pour l'infarctus cérébral à 2,6 [IC 95 % : 2–3,4] et OR pour l'IDM

à 2,9 [IC 95 % : 2,1–4,1]) comparé aux COP contenant un progestatif de deuxième génération (OR pour l'infarctus cérébral à 1,9 [IC 95 % : 1,6–2,2] et OR pour l'IDM à 2,1 [IC 95 % : 1,7–2,4]) ou de troisième génération (OR pour l'infarctus cérébral à 1,9 [IC 95 % : 1,7–2,1] et OR pour l'IDM à 1,8 [IC 95 % : 1,6–2,1]).

Le risque d'accident artériel peut être considérablement diminué en respectant les contre-indications liées aux facteurs de risque cardiovasculaire [17]. Le risque artériel de la COP dépend donc essentiellement des facteurs de risque cardiovasculaire associés tels que le tabac, l'âge supérieur à 35 ans, l'HTA, les dyslipidémies, le diabète, les migraines avec aura, les antécédents familiaux au premier degré de pathologies artérielles et l'obésité [15–18].

### Risque veineux et contraception estroprogestative

Le risque d'accident thromboembolique veineux serait en réalité propre à chaque association estroprogestative et dépendrait à la fois du type de progestatif utilisé et de la dose d'EE [15,19]. En effet, d'après la méta-analyse de Stegeman et al. [19], le risque relatif d'accident thromboembolique veineux varie de 2 à 4 selon les COP orales pour les événements thromboemboliques veineux. Dans cette méta-analyse, le risque thromboembolique veineux le plus faible est retrouvé pour celles contenant :

- 20 à 30 µg d'EE associées à du lévonorgestrel ;
- 35 µg d'EE en association avec du norgestimate ;
- 20 µg d'EE et du gestodène.

L'association estroprogestative qui présente le plus haut risque thromboembolique veineux correspond à la COP monophasique associant 50 µg d'EE à du lévonorgestrel (deuxième génération).

Les formes extraorales (patch et anneaux) ne font pas exception avec une augmentation significative du risque thromboembolique pour les deux formes existantes. En effet, l'incidence des thromboses veineuses chez les utilisatrices de COP extraorales est au moins identique à celle des COP de deuxième génération [15,20,21].

En ce qui concerne les pilules contenant un estrogène « naturel », c'est-à-dire contenant du valérate d'estradiol, ou du 17β-estradiol, le recul est insuffisant pour dire si oui ou non ces pilules présentent un risque moindre d'accident thromboembolique veineux. Les contre-indications restent donc les mêmes que celles des pilules estroprogestatives classiques.

L'Agence européenne du médicament (EMA) rappelle aussi que les bénéfices associés aux COP sont bien supérieurs aux risques de survenue d'événements thromboemboliques graves, dans le respect des facteurs de risque associés et des contre-indications.

### Contraception estroprogestative, obésité et risque vasculaire

Les estroprogestatifs ont un effet synergique sur le risque thromboembolique veineux lié à l'obésité [11]. En effet, l'incidence des thromboses veineuses profondes varie de 10 à 30 pour 100 000 femmes et augmente à 60-100 pour 100 000 chez les femmes obèses utilisatrices d'une COP [1]. Horton et al. retrouvent quant à eux un risque de TVP 5 à 8 fois supérieur chez les obèses utilisatrices de COP par rapport aux femmes utilisatrices non obèses et 10 fois supérieur par rapport aux femmes non obèses et non utilisatrices de COP [18].

Très peu d'études ont été réalisées sur l'évaluation du risque artériel chez les obèses utilisant la COP. Bounhoure et al. [22] ont étudié 12 cas d'infarctus du myocarde chez des femmes de 30 à 40 ans utilisant la COP. Ils retrouvent pour chaque cas une association avec des facteurs de risque cardiovasculaire comme l'HTA, l'obésité, le tabac, le diabète de type 2 ou l'hypercholestérolémie.

La COP peut donc être proposée chez la femme obèse dans des conditions très strictes :

- en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire associés que sont : tabac, dyslipidémie, migraine avec aura, HTA, diabète, âge supérieur à 35 ans ;
- en l'absence de facteurs de risque de thromboses veineuses : antécédent personnel, thrombophilie familiale, immobilisation prolongée (handicap, plâtre, long voyage, etc.) ;
- dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de seuil d'IMC au-delà duquel la COP est contre-indiquée. Cependant, on peut penser que plus l'IMC est élevé plus le risque métabolique et donc cardiovasculaire est important. En l'absence de données spécifiques, il nous semble donc raisonnable de ne pas proposer ce type de contraception aux femmes présentant un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m<sup>2</sup> (Fig. 2).

Enfin, si une COP est envisagée chez une femme obèse, un bilan métabolique complet (glycémie à jeun, exploration des anomalies lipidiques avec cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et triglycérides) et la surveillance de la tension artérielle devraient être réalisés avant l'initiation, puis au minimum une fois par an, et ce, même si le premier bilan est satisfaisant chez ces patientes aux facteurs de risque métabolique majeur.

### Obésité et risque d'échec de contraception estroprogestative

La question de l'efficacité des COP administrées par voie orale chez les femmes obèses est légitime du fait de l'augmentation de la clairance hépatique, du métabolisme basal et



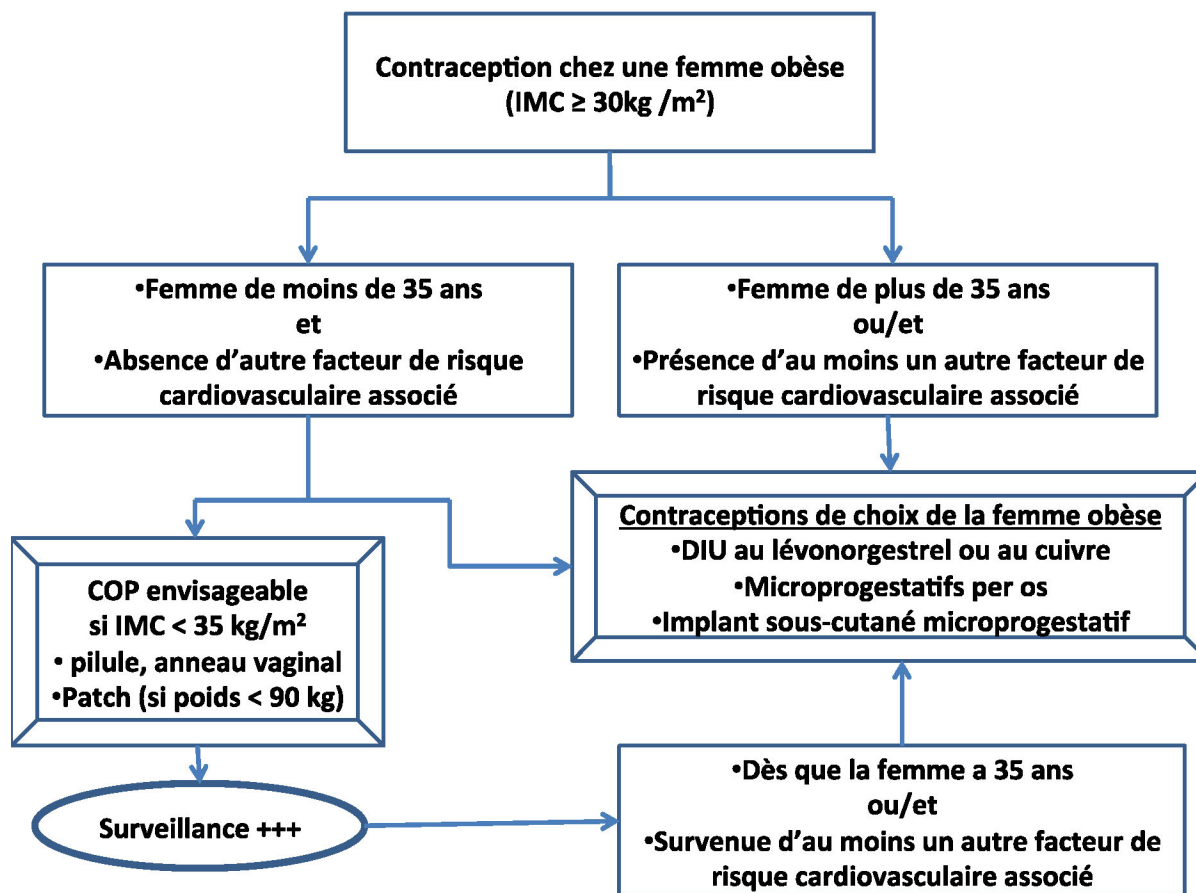


Fig. 2 Contraception chez la femme obèse : proposition d'arbre décisionnel

de la séquestration dans les tissus adipeux, mais les résultats des différentes études sont contradictoires et sont a priori rassurants [9,23–26].

Une revue de la littérature réalisée par Robinson et Burke [27] montre que plusieurs études sont discordantes concernant l'efficacité de la COP chez les obèses. Cela nous amène à conclure que, s'il existe une diminution de l'efficacité chez les obèses, celle-ci reste peu significative. Il y a peu de données de pharmacocinétique dans la population obèse, mais une étude d'Edelman et al. [28] montre certaines différences significatives dans la pharmacocinétique des COP chez les obèses. En effet, lors de l'utilisation de l'association monophasique EE 20 µg/lévonorgestrel 100 µg, selon un schéma discontinu 21/7 chez des patientes obèses comparées, Edelman et al. [28] retrouvaient un délai allongé de trois à cinq jours par rapport à des patientes de poids normal pour obtenir des taux de lévonorgestrel suffisants pour bloquer l'axe hypothalamohypophysaire [28]. Cette étude suggère donc que les COP pourraient mettre plus de temps à être efficaces chez les femmes obèses lors de l'initiation. De plus, l'utilisation de pilules ayant un intervalle libre de quatre jours plutôt que de sept jours serait théoriquement intéressante pour éviter un risque de reprise de la fonction ovarienne dans

cette situation [28,29]. Il n'y a cependant pas de données spécifiques concernant la femme obèse, ces données sont donc pour le moment strictement théoriques. Cette conclusion est également retrouvée dans la revue de Robinson et Burke [27].

Il n'a jamais été démontré de baisse d'efficacité pour les anneaux vaginaux. Une étude prospective récente de Dragan et al. [30] analysant les taux circulants d'étonogestrel et d'EE montre que l'efficacité de l'anneau vaginal serait identique chez toutes les femmes quel que soit l'IMC et que l'efficacité d'un anneau vaginal serait prolongée jusqu'à six semaines d'utilisation. En revanche, il existerait une petite augmentation du risque d'échec pour les patchs si le poids est supérieur à 90 kg et si celui-ci est positionné au niveau de l'abdomen des femmes obèses ou en surpoids [9,24,25,27,31].

### Contraception microprogestative

Il s'agit de la contraception de choix pour les femmes ayant un antécédent ou des facteurs de risque d'accidents thromboemboliques veineux, ainsi que des femmes ayant des

facteurs de risque d'accidents thromboemboliques artériels (sans événement clinique). Il s'agit donc d'une méthode à privilégier chez les femmes obèses.

Pour la Société française d'endocrinologie [17], ce type de contraception pourra également être proposé, au cas par cas, après avis pluridisciplinaire associant neurologues et/ou cardiologues chez les femmes obèses ayant présenté des antécédents personnels d'infarctus cérébral ou d'IDM.

### Forme orale

Comme pour la COP, la question de l'efficacité de la forme orale se pose. Cependant, une étude de cohorte prospective portant sur 59 510 femmes utilisatrices de contraception orale (progestative ou estroprogestative) ne retrouve pas de diminution de l'efficacité des formes orales microprogestatives contenant du désogestrel ou du lévonorgestrel [32].

### Implant sous-cutané à l'étonogestrel

Il s'agit d'une méthode très efficace puisque l'indice de Pearl serait de 0,1 [33]. Le changement précoce à deux ans d'utilisation de l'implant sous-cutané chez les obèses est une pratique courante, mais qui est sans réel fondement scientifique dans l'état actuel des connaissances [34]. L'hypothèse avancée pour justifier le changement précoce de l'implant chez les obèses est qu'il y aurait une augmentation du volume de distribution et donc que le réservoir se viderait plus rapidement. Les essais précliniques ont retrouvé seulement chez les femmes obèses trois cas d'ovulation dans la troisième année d'utilisation, mais sans survenue de grossesse clinique. Les effets périphériques de l'étonogestrel sur la glaire et l'endomètre étaient probablement suffisants pour prévenir des grossesses.

Mornar et al. [35] ont comparé la pharmacocinétique de l'implant chez les femmes obèses ( $n = 13$  ; médiane d'IMC à  $41 \text{ kg/m}^2$ ) et chez les femmes de poids normal ( $n = 4$  ; médiane d'IMC à  $20 \text{ kg/m}^2$ ) au cours des 180 premiers jours suivant la pose. Il est admis qu'il faut un taux plasmatique d'au moins  $90 \text{ pg/ml}$  d'étonogestrel pour que l'efficacité contraceptive de l'implant soit assurée. Ces auteurs retrouvent des taux plasmatiques d'étonogestrel plus bas chez les obèses sans que cela soit statistiquement significatif. De plus, ces taux restent théoriquement tout à fait suffisants pour assurer l'efficacité contraceptive optimale de cette méthode puisqu'ils sont largement supérieurs à  $90 \text{ pg/ml}$  tout au long de ce suivi longitudinal de 180 jours, y compris dans le groupe des femmes obèses. Par ailleurs, dans cette même étude, les taux plasmatiques prévisibles d'étonogestrel à trois ans de l'insertion ont été calculés. Ainsi, selon les calculs de ces auteurs, toutes les patientes incluses dans cette étude auraient présenté des taux plasmatiques supérieurs à  $90 \text{ pg/ml}$  à trois ans de la pose de l'implant, et ce, quel que soit leur IMC. Plus récemment, Morrell et al. [36] ont réalisé

une étude transversale observationnelle des taux circulants d'étonogestrel dans un groupe de 52 patientes hispaniques. L'échantillon présentait un large panel d'IMC. Les auteurs de cette étude concluent que les taux circulants d'étonogestrel sont indépendants de l'IMC tout au long des trois ans d'utilisation. À noter que toutes les patientes, quel que soit leur IMC, présentaient des taux circulants d'étonogestrel supérieurs au seuil d'efficacité contraceptive de  $90 \text{ pg/ml}$  au cours de la troisième année d'utilisation.

Dans l'étude de la cohorte CHOICE comptabilisant 1 168 femmes porteuses de l'implant, 28 % des femmes étaient en surpoids et 35 % étaient obèses. Les taux cumulés d'échecs sur trois ans étaient de moins de 1 pour 100 années-femme (nombre de grossesses pour 100 femmes au bout d'un an) et ne variaient pas selon l'IMC. Cette étude ne retrouve donc pas de diminution d'efficacité de l'implant chez les obèses [37]. La récente méta-analyse de la Cochrane database de Lopez et al. [38] va également dans ce sens, puisqu'elle ne retrouve pas de modulation de l'efficacité de l'implant selon le poids.

Une étude australienne relatant 218 cas de grossesses non désirées sous implant ne retrouve aucun cas d'échec de ce moyen de contraception lié à l'obésité, et en particulier à l'utilisation de l'implant entre la deuxième et la troisième année suivant la pose [39].

Huber et Wenzl [40] ont étudié les taux plasmatiques d'étonogestrel selon le poids et la durée d'utilisation de l'implant. Ils retrouvent une diminution des taux plasmatiques d'étonogestrel au cours de la troisième année d'utilisation, chez les femmes de plus de  $70 \text{ kg}$ , ce qui concerne une grande majorité des femmes d'aujourd'hui, sans qu'on retrouve une baisse de l'efficacité contraceptive.

Par ailleurs, au sujet du changement anticipé de l'implant chez les femmes obèses, les recommandations des autorités de santé internationales divergent : alors que l'EMA recommande un changement tous les deux ans chez les patientes obèses, la FDA (Food and Drug Administration), quant à elle, recommande un changement tous les trois ans quel que soit l'IMC [1]. Il n'y a cependant aucune étude spécifique pour aller dans un sens ou dans l'autre, mais dans l'état actuel des connaissances aucun cas d'échec de l'implant n'a été rapporté dans la troisième année d'utilisation chez les obèses, dans la littérature [1,34].

### Injection trimestrielle de dépôt d'acétate de médroxyprogestérone Dépo-Provera®

Le DMPA présente une activité glucocorticoïde et androgénique intrinsèques, et la question de la tolérance métabolique et vasculaire à long terme se pose chez les femmes obèses. Ainsi, l'étude cas-témoins de van Hylckama Vlieg et al. [41] retrouve une augmentation statistiquement significative du

risque de thrombose veineuse profonde pour les utilisatrices du Dépo-Provera® (OR à 3,6 [IC 95 % : 1,8–7,1]) comparativement aux patientes n'utilisant pas de contraception hormonale.

Même si la prise de poids ne semble pas être significativement augmentée chez les femmes obèses qui utilisent le DMPA, il existerait néanmoins une augmentation de poids sous DMPA injectable chez l'adolescente obèse, ce qui doit faire discuter son utilisation [42]. Outre la tolérance gynécologique relativement médiocre de cette méthode (signes d'hypoestrogénie, signes d'hyperandrogénie, troubles du cycle, etc.), la tolérance métabolique semble également potentiellement plus mauvaise chez les patientes obèses : altération du rapport HDL-/LDL-cholestérol et altération de la tolérance glucidique [43,44]. Une petite série, récente, portant sur dix patientes obèses et cinq patientes de poids normal, montre une aggravation de l'insulinorésistance, objectivée par le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), chez les obèses utilisant le Dépo-Provera®, et évoque la nécessité d'étudier les conséquences métaboliques à long terme de l'utilisation de ce produit chez les patientes obèses [43]. De plus, les contre-indications communes aux COP (antécédents personnels d'HTA, de thrombose veineuse profonde, de thrombophilie constitutionnelle, d'infarctus cérébral, d'IDM ou de diabète avec complications vasculaires) font perdre tout intérêt pour une contraception progestative, qui occupe de ce fait à notre avis une place très restreinte dans l'arsenal contraceptif de la femme obèse. L'efficacité de cette méthode progestative ne serait pas diminuée chez les obèses malgré des taux circulants plus faibles [9,24,45].

## Macroprogestatifs per os

Il s'agit en France des macroprogestatifs prégnanes et norprégnanes. Ils n'ont pas l'AMM en contraception en France, et donc aucune étude spécifique chez les obèses n'existe dans la littérature.

Cependant, il peut paraître légitime de proposer aux patientes obèses souffrant de pathologies estrogénodépendantes, telles que l'endométriose ou les myomes, un traitement par acétate de chlormadinone (Lutéran®). En effet, ce traitement administré 21 jours sur 28 possède une activité antigonadotrope suffisante pour assurer une contraception efficace tout en ayant une innocuité sur le plan métabolique [46,47]. En effet, ce type de schéma thérapeutique est couramment utilisé en France comme traitement freinage-substitution (TFS) au cours de la périménopause, donc chez des femmes plus âgées et présentant un tableau métabolique plus à risque qu'une femme en âge de procréer. Dans les cas de mauvaise tolérance gynécologique (hypoestrogénie clinique : sécheresse vaginale, bouffées vasomotrices, etc.), il est possible

d'associer à l'acétate de chlormadinone à un traitement par estrogène naturel percutané (TFS). Cette voie d'administration de l'estradiol naturel a été bien étudiée chez les femmes ménopausées, et elle serait mieux tolérée sur le plan vasculaire et métabolique que l'estradiol par voie orale [48–50]. Cette meilleure tolérance métabolique et cardiovasculaire s'explique par un shunt de l'effet de premier passage hépatique lorsque l'on a recours aux estrogènes naturels par voie percutanée. Il est à noter que les contraceptions extraorales contenant de l'EE ne présentent pas du tout cet avantage en raison de la puissance de cet estrogène de synthèse [51–53].

Dans le cadre d'une hyperandrogénie significative souvent associée au syndrome des ovaires polykystiques qui est lui-même volontiers associé à l'obésité (50 à 60 % des cas), il peut être intéressant de proposer un traitement par acétate de cyprotérone (Androcur®). Ce traitement ne possède pas non plus l'AMM en contraception, mais son activité antigonadotrope très marquée en fait un contraceptif efficace. L'hypoestrogénie associée à ce traitement nécessite l'adjonction d'un estrogène naturel qui sera administré par voie cutanée préférentiellement chez les patientes obèses dont le risque métabolique et cardiovasculaire est déjà plus élevé [54].

## Contraceptions intra-utérines

Les DIU et SIU constituent une contraception de choix de la femme obèse, car il n'y a aucune restriction en rapport avec l'IMC, qu'il s'agisse du DIU au cuivre ou des SIU au lévonorgestrel [9]. Les SIU au lévonorgestrel ont une action essentiellement locale au niveau utérin, ainsi l'IMC n'a pas d'incidence sur la diffusion hormonale. Les effets systémiques sont négligeables compte tenu des très faibles taux circulants du lévonorgestrel.

Les SIU au lévonorgestrel ont un intérêt tout particulier chez les femmes obèses. En effet, ces femmes seraient plus à risque d'hyperplasie endométriale et d'adénocarcinome de l'endomètre du fait de l'hyperestrogénie relative [5]. Du fait des taux élevés de lévonorgestrel au sein de la cavité utérine, cette méthode de contraception pourrait prévenir la survenue de ce type de pathologie chez la femme obèse [5].

La limitation dans l'utilisation de cette méthode réside parfois dans la difficulté de bien exposer le col de l'utérus lors de la pose. En effet, cela nécessite une table d'examen adaptée au poids de la patiente et des spéculums volontiers plus longs que ceux utilisés chez les femmes de poids normal [34,55].

Contrairement aux idées reçues, il n'y a pas d'étude montrant une augmentation du risque d'expulsion des DIU lors d'un amaigrissement, même s'il est rapide.



## Contraception d'urgence

Il existe trois méthodes de contraception postcoïtale : lévonorgestrel (NorLevo<sup>®</sup>), l'ulipristal acétate (ellaOne<sup>®</sup>) et les DIU au cuivre.

Les études de Glasier et al. [56] et de Festin et al. [57] mettent en évidence une augmentation significative du risque d'échec de la contraception hormonale d'urgence lorsque l'IMC augmente, et notamment dans le groupe des femmes obèses. Glasier et al. [56] montrent que ce risque est plus marqué en cas d'utilisation du lévonorgestrel par rapport à l'ulipristal acétate (Tableau 3). L'étude prospective randomisée de pharmacocinétique de Praditpan et al. [58] a mis en évidence des taux circulants de lévonorgestrel significativement plus bas dans le groupe des femmes obèses (IMC moyen à 34,3 kg/m<sup>2</sup>) par rapport au groupe des femmes de poids normal (IMC moyen à 22 kg/m<sup>2</sup>). Les variations des taux circulants d'ulipristal acétate étaient beaucoup plus discrètes en fonction de l'IMC. Les taux circulants de lévonorgestrel et d'ulipristal acétate étaient étudiés jusqu'à 48 heures après l'ingestion dans cette étude. Une autre étude de pharmacocinétique portant uniquement sur le lévonorgestrel semblerait montrer que doubler la dose de lévonorgestrel dans la contraception d'urgence permettrait de pallier le manque d'efficacité de cette méthode [59].

Les données sur les études en phase III de l'ulipristal acétate retrouvent également une baisse d'efficacité liée à l'IMC, avec des taux de grossesses variant de 1,3 % pour les non-obèses à 8,3 % chez les obèses [60].

Il faudrait donc en théorie privilégier la pose de DIU au cuivre chez les femmes obèses en contraception d'urgence [9,24] ; cependant, la faisabilité du geste dans les délais, soit dans les cinq jours suivant le rapport à risque, est difficilement réalisable en pratique.

Il est donc essentiel dans ce contexte d'informer les patientes quant au risque d'échec de la contraception d'ur-

gence pour qu'elles puissent sans délai consulter dans des centres adaptés, en cas de test de grossesse positif, et sur la nécessité d'avoir une contraception efficace.

## Contraception après chirurgie bariatrique

Quel que soit le type de chirurgie bariatrique, il est essentiel de proposer à ces femmes une contraception efficace au moins pendant les 12 à 18 mois [61] suivant l'intervention du fait des carences que ce type de chirurgie entraîne. De plus, il s'agit de la période où la perte de poids et les complications postopératoires sont les plus importantes, et donc non propices au bon déroulement d'une grossesse. Cependant, cette problématique doit, si possible, être anticipée en préopératoire, dans le but de mettre en place une contraception efficace, bien tolérée et adaptée au type de chirurgie bariatrique prévue. Cette information est malheureusement encore trop peu réalisée auprès des patientes [62]. Il a été démontré que la fertilité des femmes ayant subi une chirurgie bariatrique est améliorée, avec des femmes retrouvant des cycles réguliers dans 71,4 % des cas [50]. Au vu de ce résultat, il est impératif d'en informer les patientes réalisant ce type de chirurgie dans le but d'améliorer leur fertilité. Il est très important qu'elles aient recours à une contraception efficace pour éviter une grossesse inopinée (même si elle est souhaitée) et ainsi respecter le délai de conception postchirurgie de 12 à 18 mois, pour lequel il n'existe à ce jour pas de consensus précis international.

Il existe deux types de chirurgie bariatrique indiquée chez les patientes en obésité morbide (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) ou sévère (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), avec des complications liées à l'obésité : le groupe des chirurgies restrictives (comme la *sleeve gastrectomy* ou la pose d'un anneau gastrique) et le groupe des chirurgies avec malabsorption, telles que le *bypass gastrique* ou le *duodenal switch* [17]. Ces interventions

**Tableau 3** Impact de l'IMC sur le risque d'échec (taux de grossesse) des méthodes de contraception hormonale d'urgence (d'après Glasier et al. [56])

	Risque d'échec (exprimé en taux de grossesse) en fonction de l'IMC		
	IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> (n = 2 232)	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ IMC ≤ 29,9 kg/m <sup>2</sup> (n = 744)	IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (n = 469)
Utilisatrices d'une contraception hormonale d'urgence (lévonorgestrel ou ulipristal acétate) [n = 3 445]	1,2 % (27/2 232)	1,7 % (13/744)	4,3 % (20/469)
Utilisatrices du lévonorgestrel (1,5 mg) [n = 1 731]	1,3 % (15/1 122)	2,5 % (9/367)	5,8 % (14/242)
Utilisatrices de l'ulipristal acétate (30 mg) [n = 1 714]	1,1 % (12/1 110)	1,1 % (4/377)	2,6 % (6/227)

permettent une perte moyenne de la moitié de l'excès de poids à deux ans, mais ne normalisent pas toujours l'IMC.

Les contraceptifs oraux sont possibles chez les patientes ayant subi une chirurgie uniquement restrictive, puisqu'il n'a pas été démontré de diminution d'efficacité [64]. En revanche, suite à une chirurgie malabsorptive, les données sont moins claires... Une revue de littérature démontre une diminution théorique de l'efficacité des contraceptions orales prises suite à une chirurgie entraînant une malabsorption, et cette efficacité resterait diminuée même à distance de la chirurgie du fait de la malabsorption elle-même, mais aussi des complications digestives tardives telles que les diarrhées et les vomissements [51–53]. Néanmoins, il n'existe en réalité pas d'études de très haut niveau de preuves concernant cette problématique [68,69] (petites études rétrospectives, *cases reports* [62,70–74]), et les recommandations de prescriptions concernant les formes orales sont divergentes dans cette situation. Par précaution, en l'absence de données spécifiques, on s'orientera plutôt sur une contraception non orale. Néanmoins, si la femme opérée d'une chirurgie malabsorptive souhaite une forme orale de contraception, il est recommandé de l'informer sur le faible niveau de preuve quant à l'efficacité de cette méthode contraceptive. Un monitoring de l'efficacité contraceptive par des dosages hormonaux (éventuellement couplés à une échographie pelvienne) pourra être proposé pour s'assurer de l'efficacité de la méthode contraceptive orale, en privilégiant les macroprogestatifs.

Les COP orales et extraorales ne sont pas contre-indiquées de façon absolue chez les patientes obèses, mais il ne nous paraît pas raisonnable de les proposer chez ces patientes en période périopératoire immédiate qui ont, d'une part, au minimum encore une obésité sévère, voire morbide, justifiant le recours à ce type de chirurgie et, d'autre part, du fait du haut risque thromboembolique veineux de la période postopératoire [61]. En revanche, ils sont envisageables à distance de l'intervention, en respectant les précautions habituelles de prescription chez des patientes parfois encore obèses.

Concernant l'injection trimestrielle de Dépo-Provera<sup>®</sup>, il n'y a pas d'étude permettant de dire si celle-ci augmente ou non la perte de densité osseuse liée à la chirurgie bariatrique lorsque celle-ci génère un risque de malabsorption [53]. Cette méthode n'est cependant pas à proposer en périopératoire du fait de l'augmentation du risque thromboembolique veineux qui lui est associé (risque thromboembolique potentiellement équivalent à celui des COP de deuxième génération minidosées) [41].

Concernant la contraception d'urgence après chirurgie bariatrique, là encore, il faut distinguer deux situations en fonction du type de chirurgie :

- concernant les chirurgies malabsorptives, il n'existe aucune donnée scientifique concernant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'efficacité des différentes

méthodes de contraception hormonale d'urgence dans cette situation. En l'absence de données spécifiques, il semble raisonnable de privilégier dans cette situation particulière la pose d'un DIU au cuivre dans les cinq jours suivant le rapport sexuel à risque de grossesse non prévue. Cependant, la faisabilité de cette pratique reste limitée ;

- en cas de chirurgie restrictive, en l'absence de données spécifiques, les trois méthodes de contraception d'urgence peuvent être proposées en expliquant que les méthodes hormonales seraient un peu moins efficaces que chez les femmes non obèses (confère chapitre *Contraception d'urgence*).

## Conclusion

Tous les types de contraceptif peuvent être envisagés chez les femmes obèses, si et seulement si les contre-indications et facteurs de risque cardiovasculaire associés sont bien pris en compte, comme cela est bien mis en exergue dans les dernières recommandations de la HAS sur la contraception de la femme à risque cardiovasculaire et la conférence de consensus de la Société française d'endocrinologie [54]. La prescription des estroprogestatifs est possible sous certaines conditions très strictes. La restriction d'utilisation en fonction d'un certain seuil d'IMC reste encore sujette à controverse, mais le principe de précaution serait de ne pas les proposer si l'IMC est supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>.

Au final, la contraception de la femme obèse a beaucoup souffert (et souffre encore...) de nombreuses idées reçues. La littérature médicale reste encore relativement pauvre sur ce sujet à l'heure où l'on observe une véritable pandémie au niveau mondial. De nombreuses études prospectives spécifiques complémentaires, notamment chez les femmes en obésité sévère, restent à réaliser afin d'optimiser dans les années à venir la prise en charge contraceptive spécifique de ces femmes à haut risque cardiovasculaire et obstétrical.

**Liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Shaw KA, Edelman AB (2013) Obesity and oral contraceptives: a clinician's guide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27:55–65
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) ACOG practice bulletin n°105: bariatric surgery and pregnancy. *Obstet Gynecol* 113:1405–13
3. Mutsaerts MA, Groen H, Buitter-Van der Meer A, et al (2014) Effects of paternal and maternal lifestyle factors on pregnancy complications and perinatal outcome. A population-based birth-cohort study: the GECKO Drenthe cohort. *Hum Reprod* 29:824–34

4. Jatlaoui TC, Zapata LB, Curtis KM, et al (2017) Healthcare provider attitudes regarding contraception for women with obesity. *J Womens Health* (Epub ahead of print)
5. Carlson MJ, Thiel KW, Yang S, Leslie KK (2012) Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer. *Discov Med* 14:215–22
6. Horst KE, Modesitt SC (2016) Hormonal contraceptives for endometrial cancer prevention in obese and high-risk women in Virginia. *South Med J* 109:621–7
7. Bajos N, Wellings K, Laborde C, et al (2010) Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ* 340:c2573
8. Becnel JN, Zeller MH, Noll JG, et al (2016) Romantic, sexual, and sexual risk behaviours of adolescent females with severe obesity. *Pediatr Obes* (Epub ahead of print)
9. Simmons KB, Edelman AB (2015) Contraception and sexual health in obese women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 29:466–78
10. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al (2008) Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 117:93–102
11. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM (2007) Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 139:289–96
12. Thomsen M, Nordestgaard BG (2014) Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med* 174:15–22
13. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al (2014) Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circ* 45:1545–88
14. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M (2013) Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27:35–45
15. Gronier-Gouvernel H, Robin G (2014) Cardiovascular risks of combined oral contraceptives — beyond the French controversy. *Gynecol Obstet Fertil* 42:174–81
16. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al (2012) Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 366:2257–66
17. Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, et al (2012) Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic disorders: Guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol* 73:469–87
18. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM (2016) Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: a systematic review. *Contraception* 94:590–604
19. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al (2013) Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 347:f5298
20. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E (2012) Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001–2010. *BMJ* 44:e2990
21. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, et al (2013) Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 87:93–100
22. Bounhoure JP, Galinier M, Roncalli J, et al (2008) Myocardial infarction and oral contraceptives. *Bull Acad Natl Med* 192:569–79
23. Trussell J, Schwarz EB, Guthrie K (2009) Obesity and oral contraceptive pill failure. *Contraception* 79:334–8
24. Simmons KB, Edelman AB (2016) Hormonal contraception and obesity. *Fertil Steril* 106:1282–8
25. Dragoman MV, Simmons KB, Paulen ME, Curtis KM (2017) Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review. *Contraception* 95:117–29
26. Trussell J, Aiken A (2015) Effect of obesity on the effectiveness of hormonal contraceptives. *Contraception* 92:602
27. Robinson JA, Burke AE (2013) Obesity and hormonal contraceptive efficacy. *Womens Health* 9:453–66
28. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G, et al (2009) Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic–pituitary–ovarian activity. *Contraception* 80:119–27
29. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ (2006) Greater inhibition of the pituitary — ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 74:100–3
30. Dragoman M, Petrie K, Torgal A, et al (2013) Contraceptive vaginal ring effectiveness is maintained during 6 weeks of use: a prospective study of normal BMI and obese women. *Contraception* 87:432–6
31. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E, et al (2002) Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 77:S13–S8
32. Dinger JC, Cronin M, Möhner S, et al (2009) Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors. *Am J Obstet Gynecol* 201:263.e1–9
33. Gronier H, Robin G, Dewailly D (2011) Contraception. *Rev Prat* 61:849–57
34. Reifsnider E, Mendias N, Davila Y, Bever Babendure J (2013) Contraception and the obese woman. *J Am Assoc Nurse Pract* 25:223–33
35. Mornar S, Chan LN, Mistretta S, et al (2012) Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. *Am J Obstet Gynecol* 207:110.e1–6
36. Morrell KM, Cremers S, Westhoff CL, Davis AR (2016) Relationship between etonogestrel level and BMI in women using the contraceptive implant for more than 1 year. *Contraception* 93:263–5
37. Xu H, Wade JA, Peipert JF, et al (2012) Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol* 120:21–6
38. Lopez LM, Bernholm A, Chen M, et al (2016) Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* CD008452
39. Harrison-Woolrych M, Hill R (2005) Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon®): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception* 71:306–8
40. Huber J, Wenzl R (1998) Pharmacokinetics of Implanon®. An integrated analysis. *Contraception* 58:85S–90S
41. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR (2010) The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:2297–300
42. Organisation Mondiale de la Santé (2015) Critères de recevabilité médicale pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives, 5e édition. 267 p.
43. Segall-Gutierrez P, Xiang AH, Watanabe RM, et al (2012) Deterioration in cardiometabolic risk markers in obese women during depot medroxyprogesterone acetate use. *Contraception* 85:36–41
44. Pantoja M, Medeiros T, Baccarin MC, et al (2010) Variations in body mass index of users of depot-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. *Contraception* 81:107–11
45. Segall-Gutierrez P, Taylor D, Liu X, et al (2010) Follicular development and ovulation in extremely obese women receiving depo-medroxyprogesterone acetate subcutaneously. *Contraception* 81:487–95
46. Pelissier C, Basdevant A, Conard J, et al (1987) Progestogen contraception using chlormadinone acetate in women presenting high vascular risk. A gynecoenocrine, metabolic and vascular study. *Contracept Fertil Sex* 15:45–54

47. Gompel A (1995) Contraceptions in women with contra-indication to estrogen-progestins. *Rev Prat* 45:2431-4
48. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al (2003) Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 138:1-9
49. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al (2007) Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 115:840-5
50. Sitruk-Ware R, Nath A (2013) Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27:13-24
51. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Jick H (2006) Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 73:223-8
52. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, et al (2005) Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing<sup>®</sup>) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception* 71:176-82
53. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, et al (2001) Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs. an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:2347-54
54. Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, Dewailly D (2007) Syndrome des ovaires polymicrokystiques. *EMC Endocrinol Nutr* 4:1-15
55. Berdah J (2011) Quid de la contraception chez la femme obèse et superobèse en 2011 ? *Obésité* 6:242-8
56. Glasier A, Cameron ST, Bliithe D, et al (2011) Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception* 84:363-7
57. Festin MPR, Peregoudov A, Seuc A, et al (2017) Effect of BMI and body weight on pregnancy rates with LNG as emergency contraception: analysis of four WHO HRP studies. *Contraception* 95:50-4
58. Praditpan P, Hamouie A, Basaraba CN, et al (2017) Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index. *Contraception* 95:464-9
59. Edelman AB, Cherala G, Blue SW, et al (2016) Impact of obesity on the pharmacokinetics of levonorgestrel-based emergency contraception: single and double dosing. *Contraception* 94:52-7
60. Moreau C, Trussell J (2012) Results from pooled phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception* 86:673-80
61. HAS (2009) Chirurgie de l'obésité chez l'adulte
62. Mengesha B, Griffin L, Nagle A, Kiley J (2016) Assessment of contraceptive needs in women undergoing bariatric surgery. *Contraception* 94:74-7
63. Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD (2006) The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg* 16:1457-63
64. Lobert M, Pigeyre M, Gronier H, et al (2015) Contraception and obesity. *Gynecol Obstet Fertil* 43:740-7
65. Merhi ZO (2007) Challenging oral contraception after weight loss by bariatric surgery. *Gynecol Obstet Invest* 64:100-2
66. Hanker JP (1990) Gastrointestinal disease and oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 163:2204-7
67. Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, et al (2010) Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception* 82:86-94
68. Schlatter J (2017) Oral contraceptives after bariatric surgery. *Obes Facts* 10:118-26
69. Kominiarek MA, Jungheim ES, Hoeger KM, et al (2017) American Society for Metabolic and Bariatric Surgery position statement on the impact of obesity and obesity treatment on fertility and fertility therapy Endorsed by the American College of Obstetricians and Gynecologists and the Obesity Society. *Surg Obes Relat Dis* 13:750-7
70. Vilallonga R, Himpens J, van de Vrande S (2016) Long-term [7 years] follow-up of roux-en-Y gastric bypass on obese adolescent patients [< 18 years]. *Obes Facts* 9:91-100
71. Mody SK, Hacker MR, Dodge LE, et al (2011) Contraceptive counselling for women who undergo bariatric surgery. *J Womens Health* 20:1785-8
72. Gerrits EG, Ceulemans R, van Hee R, et al (2003) Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus. *Obes Surg* 13:378-82
73. Victor A, Odland V, Kral JG (1987) Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am* 16:483-91
74. Andersen AN, Lebech PE, Sørensen TI, Borggaard B (1982) Sex hormone levels and intestinal absorption of estradiol and D-norgestrel in women following bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 6:91-6
75. HAS (2013) Contraception chez la femme à risque cardiovasculaire