



HAL
open science

Obésité et contraception

Mohamed Zakaria Rebiai

► **To cite this version:**

Mohamed Zakaria Rebiai. Obésité et contraception. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04652497

HAL Id: dumas-04652497

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04652497v1>

Submitted on 18 Jul 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

OBESITE ET CONTRACEPTION

Présentée par

Mohamed Zakaria REBIAI

Soutenue publiquement le [CLIQUEZ ICI](#) / *Date de soutenance*
devant le jury composé de

Madame Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Grade / Fonction / Statut / Lieu d'exercice	Président du jury
Madame Delphine VARDON	Grade / Fonction / Statut / Lieu d'exercice	Directrice de thèse
Madame Anne Perrouault	Grade / Fonction / Statut / Lieu d'exercice	Examineur
Civilité / Prénom NOM	Grade / Fonction / Statut / Lieu d'exercice	Examineur

Thèse dirigée par Delphine VARDON



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directrice de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Assesseurs
Professeur Aurélie MALZERT-FREON
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Amélie LOPEZ

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VILLEDIEU Marie	Biologie et thérapies innovantes des cancers
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
DUBOST Emmanuelle – HDR	Chimie organique

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GIOVANNINI Johanna	Biophysique
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
LOHARD Steven	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
N’DIAYE Monique - HDR	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume – HDR (Praticien hospitalier).....	Pharmacie clinique, Assurance qualité
SINCE Marc– HDR	Chimie analytique
THEAULT BRYERE Joséphine	Biostatistiques

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

LECOUFLET Pierre	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
SEGONZAC Virginie	Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je remercie tout particulièrement le Docteur Vardon, ma directrice de thèse qui m'a toujours encouragé de ce travail et m'a distillé de précieux conseils. C'est un honneur pour moi de vous avoir eu comme directrice.

Merci à Madame Anne Voisin Chiret de présider ma thèse et j'en vous témoigne ma sincère considération. Vous avez été un professeur tout au long de nos études très pédagogiques et à l'écoute de ses étudiants.

Merci à Madame Perrouault qui m'a tellement soutenue pendant 3 ans. Merci de m'avoir écouté, soutenue et motivé à de nombreuses reprises. Merci de ta bienveillance. Tu es l'une des meilleures pharmaciennes que j'ai rencontrées.

Merci à mon père de m'avoir suggéré l'idée de cette thèse, sans toi papa cela n'aurait pas été possible. Merci d'être ce modèle d'abnégation et de savoir. Merci de ton soutien indéfectible. Tu es un père et un chirurgien en or.

Merci à toi maman et aux sacrifices endurés. Merci d'être une personne solaire, généreuse, gentille, attentionnée, drôle, forte, résiliente et aimante. Une thèse ne suffirait pas à te décrire et à vous remercier papa et toi ; je t'aime énormément.

Merci à mes frères qui ont toujours été là pour moi et qui sont des exemples à suivre. Dire qu'on a eu nos bacs au rattrapage et qu'aujourd'hui on est un super trio de pharmacien/ingénieur/médecin.

Merci à amis de m'avoir soutenu, qu'est-ce qu'on a rigolé pendant nos soirées. Heureusement que ces moments de rigolade étaient là pour s'octroyer on peut le dire de sacrées pauses.

Merci à mes collègues de travail, de ces fous rires et de ces trois années qui resteront gravées en moi.

Table des matières

Liste des abréviations.....	6
Liste des figures et des tableaux.....	7
Liste des annexes.....	9
Introduction.....	10
1 Définitions.....	11
2 Epidémiologie.....	14
I. Cadre théorique.....	16
1 Rappel d'anatomie et de physiologie.....	16
1.1 <i>L'appareil génital féminin</i> :.....	16
1.2 <i>Le cycle menstruel</i>	17
2 Législation autour de la contraception.....	18
3 Obésité et pharmacologie.....	20
3.1 <i>Principes généraux</i>	20
3.2 <i>Modifications pharmacologiques en lien avec l'obésité</i>	23
II. Les contraceptions oestro-progestatives (COP).....	26
1 Généralités.....	26
2 Les différentes COP et leur lien avec l'obésité.....	28
2.1 <i>la « pilule »</i>	28
2.2 <i>La pilule oestroprogestative et l'obésité</i> :.....	32
2.3 <i>le patch</i> :.....	34
2.4 <i>Le patch et l'obésité</i> :.....	35
2.5 <i>l'anneau vaginal</i> :.....	36
2.6 <i>L'anneau vaginal et l'obésité</i>	38
III. Les contraceptions progestatives (intra-utérines exclues).....	40
1 Généralités.....	40
2 les différents progestatifs et leur lien avec l'obésité.....	41
2.1 <i>Les micropilules progestatives</i> :.....	41
2.2 <i>Les microprogestatifs et l'obésité</i>	43
2.3 <i>Les macroprogestatifs</i>	43
2.4 <i>L'implant contraceptif sous-cutané</i>	44
2.5 <i>L'implant contraceptif sous-cutané et l'obésité</i> :.....	45
2.6 <i>Les progestatifs injectables et l'obésité</i>	47
IV. Les contraceptions intra-uterines.....	48
1 Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre.....	48
2 Les systèmes intra-utérins au lévonorgestrel (SIU).....	49

3	Les contraceptions intra utérines et l'obésité.....	50
V.	Autres méthodes de contraception.....	52
1	Les méthodes barrières de contraception.....	52
1.1	<i>Les préservatifs masculins et féminins.....</i>	<i>52</i>
1.2	<i>La diaphragme.....</i>	<i>53</i>
1.3	<i>Les capes cervicales.....</i>	<i>54</i>
2	Méthodes locales et naturelles.....	54
2.1	<i>Les méthodes locales : les spermicides.....</i>	<i>54</i>
2.2	<i>Méthodes naturelles de contraception.....</i>	<i>55</i>
VI.	Les contraceptions d'urgence.....	56
1	La contraception d'urgence par voie orale.....	56
2	Les dispositifs intra-utérins au cuivre.....	58
3	La contraception d'urgence et l'obésité.....	59
VII.	Cas particulier de la chirurgie bariatrique.....	63
1	Principe général :.....	63
2	Contraception et chirurgie bariatrique :.....	66
VIII.	Arbres décisionnels.....	1
IX.	Conclusion.....	3
X.	Bibliographie.....	4

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ASC : Aire Sous la Courbe

AUC : Area Under Curve

BMI : Body Mass Index

CHRU : Centre Hospitalier Régional et Universitaire CNGOF : Collège National de Gynécologie Obstétrique Français

COC : Contraceptif Oraux Combinés

CPEF : Centre de Planification et d'Éducation Familiale

COP : Contraception Oestroprogestative

DIU : Dispositif Intra Utérin

EE : Ethynylestradiol

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de Masse Corporelle IST : Infection Sexuellement Transmissible

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

LARC : Long-Acting Reversible Contraceptive

LNG : Lévonorgestrel

MCU-PH : Maître de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier

NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire national d'Identification des personnes physiques

POP : pilules contraceptives progestatives

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SIU : Système intra utérin SOPK : syndrome des ovaires polykystiques SHBG : Sex Hormon Binding Globuline

TEV : thromboembolie veineuse

UPA : ullipristal acétate

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1. LIEN ENTRE CONTRACEPTION ET OBÉSITÉ ?.....	12
Figure 2. OBÉSITÉ ANDROÏDE (FORME DE POMME) ET OBÉSITÉ GYNOÏDE (FORME DE POIRE).....	15
Figure 3. EVOLUTION DE LA PRÉVALENCE DE L'OBÉSITÉ.....	17
Figure 4. ANATOMIE DE L'APPAREIL GÉNITAL FÉMININ.....	18
Figure 5. CYCLE MENSTRUEL ET HORMONAL DE LA FEMME.....	20
Figure 6. PLAQUETTE D'UNE PILULE OESTROPROGESTATIVE DE 2ÈME GÉNÉRATION : OPTILOVA®.....	34
Figure 7. PATCH EVRA®, COLLÉE SUR L'ABDOMEN D'UNE PATIENTE.....	37
Figure 8. L'ANNEAU VAGINAL ETORING®.....	40
Figure 9. LIENS ENTRE L'OBÉSITÉ, COC ET LE RISQUE ARTÉRIELsource : http://www.amiform.com/web/gyneco-2021-embiez/n4.ob-coc.pdf	42
Figure 10. PLAQUETTE DU PROGESTATIF OPTIMIZETTE®.....	44
Figure 11. L'IMPLANT CONTRACEPTIF SOUS CUTANÉ INSÉRÉ DANS LE BRAS.....	47
Figure 12. DIU AU CUIVRE TT.....	51
Figure 13. LE SIU JAYDESS®.....	52
Figure 14. UN MODÈLE DE PRÉSERVATIF FÉMININ.....	55
Figure 15. SCHÉMA D'UN DIAPHRAGME FÉMININ.....	55
Figure 16. UNE CAPE CERVICALE À CÔTÉ D'UNE SERVIETTE HYGIÉNIQUE.....	56
Figure 17. PLUSIEURS MODÈLES DE PILULES DITES DU LENDEMAIN.....	60
Figure 18. INFORMATION SUR LA CONTRACEPTION D'URGENCE EFFICACE DANS LES 5 JOURS.....	61
Figure 19. CONCENTRATIONS DE GNL (LÉVONORGESTREL) AU FIL DU TEMPS PAR GROUPE D'IMC (BMI EN ANGLAIS) DE L'ÉTUDE [43].....	62
Figure 20. RÉCAPITULATIF DU PARCOURS DE SOIN D'UNE FEMME OBÈSE APRÈS UNE CHIRURGIE BARIATRIQUE ET DÉSIREUSE D'UNE GROSSESSE.....	68
Figure 21. ALGORITHME : CHOIX DE LA CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES SOUFFRANT D'OBÉSITÉ.....	1

Figure 22. ALGORITHME : CHOIX DE LA CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES AYANT UN ANTÉCÉDENT DE CHIRURGIE BARIATRIQUE.....2

Tableau 1. PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES, DESCRIPTEURS ET DÉFINITIONS24

Tableau 2. LES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS (COC) MINIDOSÉS DE DEUXIÈME GÉNÉRATION.....31

Tableau 3.LES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS (COC) MINIDOSÉS DE TROISIÈME GÉNÉRATION.....31

Tableau 4. LES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS (COC) MINIDOSÉS DE QUATRIÈME GÉNÉRATION ET AUTRES.....32

Tableau 5. LES CONTRACEPTIFS ORAUX PROGESTATIFS.....43

Tableau 6. RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU GNL TOTAL ET LIBRE POUR CHAQUE GROUPE IMC DE L'ÉTUDE 43.....63

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS

Annexe 2 : carte mémo : que faire en cas d'oubli de pilule ?

Annexe 3 : brochure sur le préservatif masculin

Annexe 4 : brochure sur le préservatif féminin

Annexe 5 brochure sur le préservatif de manière générale

Annexe 6 : contraception d'urgence : récapitulatif des méthodes utilisables

Annexe 7 : brochure : chirurgie bariatrique : la place du pharmacien d'officine

INTRODUCTION

On pourrait croire au premier abord que les deux notions « obésité » et « contraception » n'ont pas réellement de lien ou que la contraception est capable de s'affranchir du poids de la patiente. Est-ce le cas ? Le problème est bien plus épineux que ça.

Avant d'être une honte, une "hors norme sociale", une déclinaison ou encore une fierté, l'obésité est avant tout une maladie. Compte tenu des conjonctures actuelles et de la grossophobie qui peut régner aujourd'hui en France et dont souffrent énormément de femmes, le sujet me paraissait tabou mais essentiel notamment dans notre rôle de pharmacien. Il est rapporté dans la littérature que les femmes obèses avaient une activité sexuelle comparable aux femmes non obèses mais présentaient en revanche 4 fois plus de risques de grossesse non désirées et 3 fois plus de risques d'IVG comme le soulignait le Dr Geoffroy Robin gynécologue médical au CHRU de Lille, MCUPH en médecine et de la reproduction et également secrétaire médicale du CNOF pour la gynécologie médicale. On parle alors de réel enjeu médical et il est donc nécessaire d'accompagner de manière bienveillante ces patientes de plus en plus nombreuses. Loin d'être anodine, **l'obésité** est donc une **maladie** avant tout avec ses nombreuses complications et son espérance de vie réduite. Le poids représente un véritable facteur de risque artériel et veineux qui doit être pris en compte dans l'évaluation du risque vasculaire. Plusieurs questions surgissent autour du lien entre obésité et contraception :

- Toutes les contraceptions se valent-elles pour une patiente obèse ?
- Où en sont les femmes obèses dans leur contraception ?
- Existe-il des différences dans la prise en charge d'une patiente souffrant d'obésité comparé à une patiente de poids normal ?
- Quel est notre rôle de pharmacien dans ce parcours de soin ?

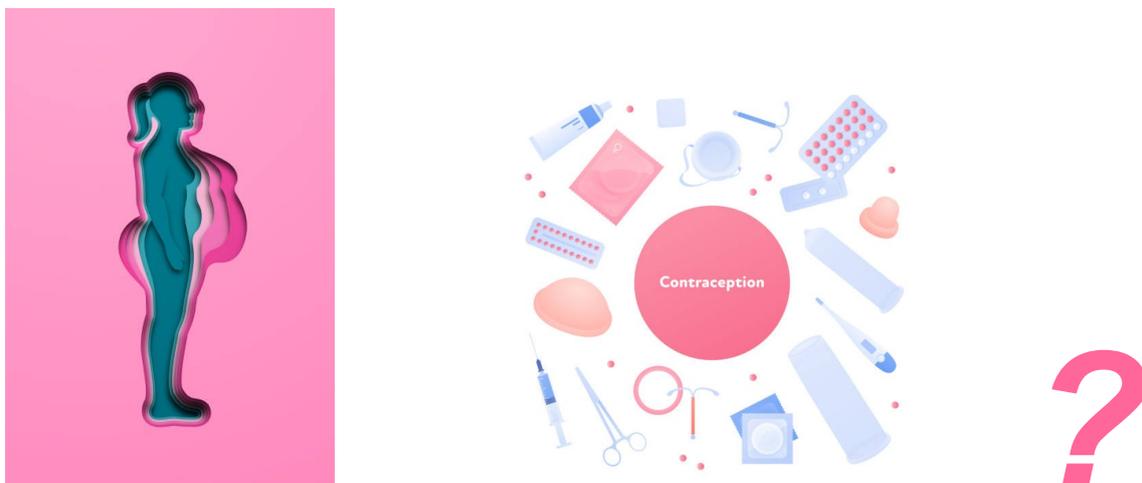


Figure 1. LIEN ENTRE CONTRACEPTION ET OBÉSITÉ ?

Il est d'autant plus pertinent de se pencher sur la problématique « obésité et contraception » que ces patientes sont davantage exposées aux risques de complications pendant leur grossesse tels que les fausses couches ou encore le diabète gestationnel, hypertension artérielle, difficultés anesthésiques ou chirurgicales (si césarienne en urgence nécessaire). Il est donc important d'éviter les grossesses non désirées et de planifier celles qui sont désirées. Ceci impose donc une contraception adaptée et efficace. Les professionnels de santé se doivent d'être vigilants.

La question de l'influence de l'obésité sur la contraception peut être envisagée sous plusieurs angles : comme facteur de risque d'échec d'une contraception hormonale ; comme facteur de risque cardio-vasculaire, pouvant majorer ce risque lors de l'association à une contraception hormonale.

La littérature est assez pauvre pour permettre de répondre à ces nombreuses questions. En effet l'obésité est souvent un facteur d'exclusion des études et les résultats sont donc le plus souvent extrapolés aux femmes obèses. Par ailleurs, un certain nombre d'études sont américaines, avec des différences de type de contraceptifs et/ou de dosage.

Les études récentes et jugées les plus probantes ont été retenues afin d'aborder et d'étayer au mieux notre problématique.

Pour mener à bien notre réflexion, après quelques définitions et données d'épidémiologie, nous présenterons le cadre théorique (anatomie, physiologie, législation...) puis nous passerons en revue chaque groupe de contraception en les détaillant et en analysant leur lien avec l'obésité. Enfin nous présenterons la particularité de la chirurgie bariatrique avant de présenter des arbres décisionnels et de conclure.

1 Définitions

Avant de rentrer dans les détails, définissons un peu les termes clés cette thèse :

- **Contraception** : La contraception désigne l'ensemble des moyens employés pour provoquer une infécondité temporaire chez la femme ou chez l'homme, c'est-à-dire les différentes méthodes qui ont pour but d'éviter une grossesse. Volontairement nous n'aborderons pas la contraception définitive ou stérilisation car hors du champ de compétence d'un pharmacien.

- **Obésité** : Le surpoids et l'obésité sont définis comme "une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé". Dans la pratique, le statut pondéral est obtenu par l'IMC : Indice de Masse Corporelle ou BMI en anglais Body Mass Index. Il permet de déterminer de manière simple la prévalence de la dénutrition ou de la surcharge pondérale et de l'obésité ;

la formule étant la suivante :

- **IMC** = Poids(kg)/Taille²(en m)

A l'issu de ces valeurs, des "normes" ont été établies même si elles sont souvent remises en cause

Poids « normal » : IMC de 18,5 à 25 kg/m²
Surpoids : IMC de 25 à 30 kg/m²
Obésité modérée : IMC de 30 à 35 kg/m²
Obésité sévère : IMC de 35 à 40 kg/m²
Obésité morbide : IMC > 40 kg/m²

Soulignons toutefois que la valeur prédictive individuelle de l'IMC est faible puisque la définition de l'IMC a été établie sur des études statistiques de populations. Son caractère normatif risque d'enfermer l'individu dans des cases («maigre», «normal», «en surpoids», «obèse»). Or, il ne faut pas perdre de vue que les situations individuelles sont très variables. Par exemple, une obésité peut très bien être tolérée sur le plan somatique et psycho-social alors qu'un simple surpoids peut avoir des inconvénients sur la santé (en particulier chez des sujets prédisposés au diabète, à l'hypertension artérielle, etc.). De plus, l'IMC ne tient pas compte du pourcentage et de l'importance des différents compartiments du corps : masse grasse, masse maigre, masse osseuse, eau. Or, ces compartiments sont pourtant différents selon les individus. Ils varient notamment selon le sexe, l'âge, la taille, l'ethnie, la masse musculaire, etc. Pour pallier cela, un autre paramètre est de plus en plus utilisé afin de quantifier le taux de graisse chez les patients :

Le tour de taille ou périmètre abdominal et le rapport taille/hanche : Ces mesures permettent d'établir schématiquement deux types d'obésité :

L'**obésité androïde** (silhouette en forme de pomme) ou centrale c'est lorsque la distribution des graisses est principalement abdominale. Cette obésité est cliniquement définie par :

Un tour de taille > 88 cm pour la femme et 102 pour l'homme
Un rapport taille/hanche >0,85 chez l'homme et >1 chez la femme

Ce type d'obésité a un fort risque de maladies cardiovasculaires et est corrélée au syndrome métabolique. Elle touche beaucoup plus l'homme que la femme. En effet, la répartition des graisses est bien souvent corrélée aux hormones sexuelles masculine. C'est pourquoi, ce type d'obésité androïde est rarement retrouvé chez la femme en âge de procréer compte tenu de leur taux faible en testostérone.

L'**obésité gynoïde** (silhouette en forme de poire) retrouve une répartition localisée préférentiellement sur les hanches, cuisses et fesses et ne se complique qu'exceptionnellement de diabète et très rarement de maladies cardiovasculaires. Elle se complique plus volontiers par des complications ostéoarticulaires. Ce type d'obésité est très caractéristique des femmes en âge de procréer car liées aux œstrogènes et à la progestérone. À la ménopause, cette répartition des graisses peut changer et se rapprocher de la forme androïde compte tenu de l'effondrement des hormones sexuelles féminines. Puisque ce travail se penche sur les femmes en âge de procréer, il paraît logique que le **périmètre abdominal soit écarté des études**. Chez les femmes, l'obésité est associée à un risque thromboembolique veineux qui augmente avec l'importance de l'IMC, en dehors de toute utilisation de contraception orale œstroprogestative (COP).

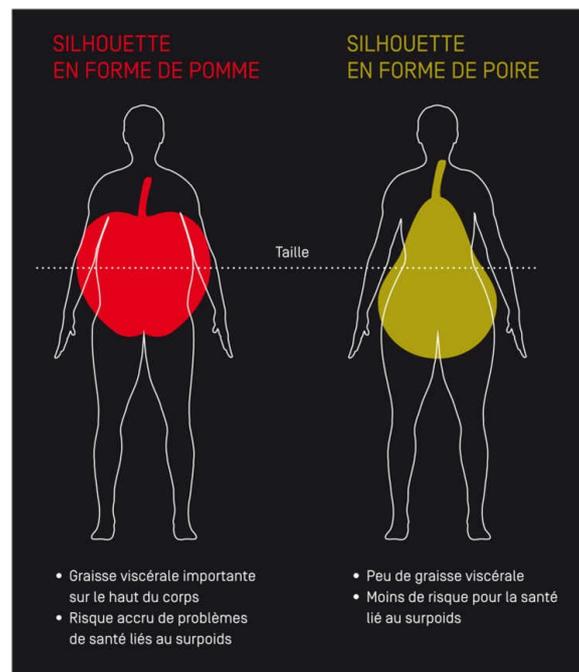


Figure 2. OBÉSITÉ ANDROÏDE (FORME DE POMME) ET OBÉSITÉ GYNOÏDE (FORME DE POIRE)

source : <https://www.planetesante.ch/Magazine/Alimentation-et-nutrition/Regimes2/Les-mecanismes-du-poids>

Ainsi, l'IMC et le périmètre abdominal évoqués sont indissociables du bilan initial des facteurs de risque liés à l'obésité. Cependant dans les travaux étudiant la contraception l'IMC est le plus souvent retenu. En effet, aucune étude qui traitait de la contraception et/ou de l'obésité évoquait la notion de tour de taille ou de quelconque mensuration.

Enfin, le rôle du pharmacien s'avère très important dans ce qui se veut être une approche dédramatisante et rassurante mais aussi dans une démarche de prévention. De nombreuses études sociologiques ont révélé que beaucoup de femmes obèses pensaient ne pas être

fertiles ou l'être moins que d'autres femmes. Certaines s'affranchissent même de toute méthode de contraception avec le risque grossesse non désirée et qui peut potentiellement se compliquer.

2 Epidémiologie

En trente ans, le taux d'obésité a quadruplé chez les enfants et les adolescents. C'est le résultat inquiétant d'une vaste étude publiée le 29 février 2024 dans la revue médicale britannique *The Lancet*, en collaboration avec l'OMS.

L'obésité touche désormais plus de 1 milliard de personnes dans le monde, avec une accélération du fléau dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires. Cette «épidémie» a ainsi progressé « plus rapidement qu'anticipé », a noté le Pr Francesco Branca, directeur du département nutrition pour la santé et le développement de l'OMS, lors d'une conférence de presse.

Cette maladie touchait en 2022 près de 160 millions d'enfants et d'adolescents (94 millions de garçons et 65 millions de filles). Quelque trente ans plus tôt, ils étaient 31 millions. Les femmes représentent la majeure partie des adultes touchés (504 millions, soit 57 %), mais c'est chez les hommes que la tendance a progressé le plus vite en trente ans : pour eux, la prévalence a quasiment triplé, tandis qu'elle a doublé chez les femmes. Chez les enfants, l'obésité touche surtout les garçons (94 millions, soit 59 %) et la hausse de la prévalence est comparable entre les sexes – facteur 4 pour les filles et 4,4 pour les garçons .Ces chiffres sont dramatiques et sont révélateurs du fléau de cette maladie et de l'ampleur que cela prend.

Quid de la situation en France ?

D'après l'HAS, près de la moitié des Français souffrent de surpoids ou d'obésité. Un nombre qui ne cesse d'augmenter depuis plus de 30 ans et qui sonne l'urgence. De plus, mis à part l'âge, la Haute autorité de santé rappelle que les femmes sont plus exposées que les hommes à l'obésité. En témoignent à nouveau les chiffres de l'Inserm : « On dénombre 17,4% d'obèses chez les femmes contre 16,7% chez les hommes », soulignent l'institut. A l'inverse, les hommes sont plus nombreux à être en surpoids comparé aux femmes : 36,9% contre 23,9%.La HAS affinera d'ici fin 2024 ses recommandations concernant la prise en charge de l'obésité chez la femme.

En conclusion, on peut noter ,

- d'une part une similarité des chiffres entre la France et le monde
- d'autre part, la rapidité d'évolution de cette maladie qu'est l'obésité et la nécessité de nous adapter pour prendre en charge au mieux ses répercussions.

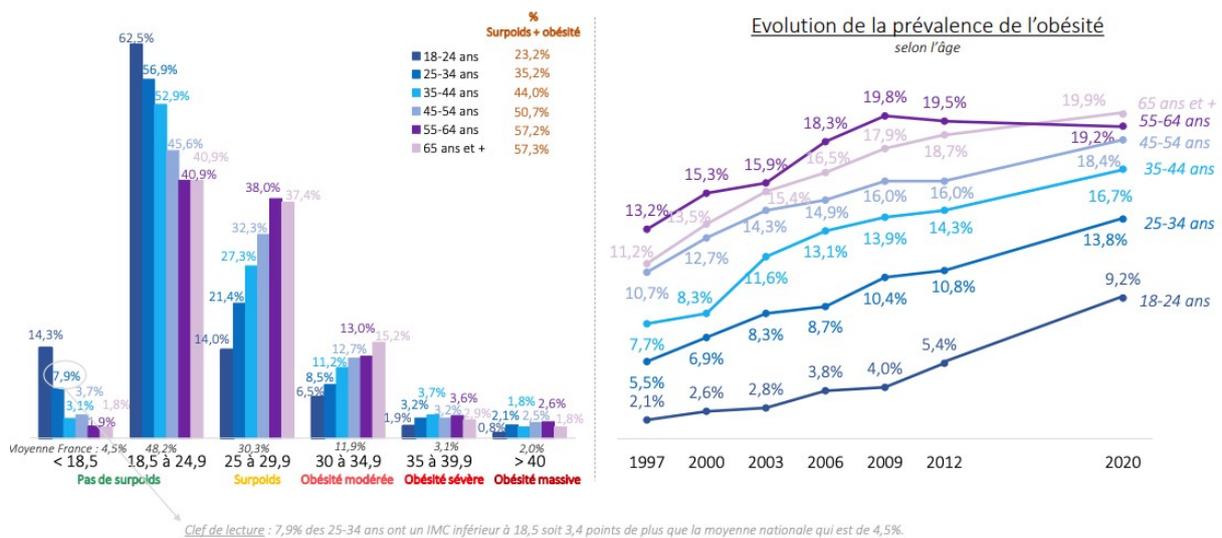


Figure 3. EVOLUTION DE LA PRÉVALENCE DE L'OBÉSITÉ

source : <http://www.amiform.com/web/gyneco-2021-embiez/n4.ob-coc.pdf>

I. Cadre théorique

1 Rappel d'anatomie et de physiologie

1.1 L'appareil génital féminin :

L'appareil génital féminin est situé dans le petit bassin, partie basse de l'abdomen. L'utérus est un muscle creux pouvant se déformer durant la grossesse. Il est formé de 3 tuniques. La plus interne, l'endomètre, est le siège de transformations au cours du cycle menstruel. La desquamation de l'endomètre provoque la menstruation (« règles »). L'utérus communique avec le vagin par le col de l'utérus. Ce col comporte des glandes endocervicales qui sécrètent la glaire cervicale. Cette glaire joue un rôle important selon sa consistance pour faciliter ou interdire la remontée des voies génitales féminines par les spermatozoïdes. L'utérus communique également avec les trompes de Fallope qui débouchent à proximité des ovaires. C'est par ces trompes, que transitent les ovules libérés par les ovaires. L'ovaire a 2 fonctions : - une fonction ovulatoire (ovogénèse) qui correspond à la maturation folliculaire aboutissant à l'ovulation- une fonction endocrine (stéroïdogénèse) de par la sécrétion des hormones sexuelles féminines (estrogènes et progestérone)

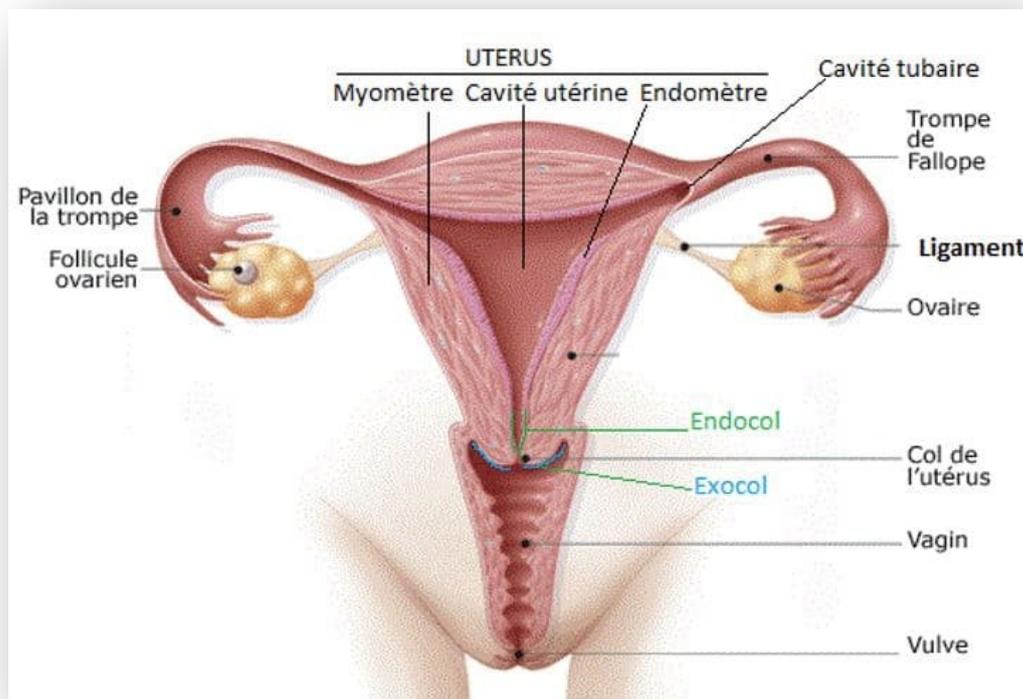


Figure 4. ANATOMIE DE L'APPAREIL GÉNITAL FÉMININ

source : <https://www.monblocoperatoire.com/anatomie-et-pathologie-4/>

1.2 Le cycle menstruel

Le cycle menstruel correspond à l'intervalle entre 2 périodes de règles. Toutes les femmes n'ont pas la même durée de cycle (durée partiellement génétiquement déterminée). Sa **durée est en moyenne de 28 jours**.

Par convention, le 1er jour des règles est le 1er jour du cycle et l'ovulation est fixée au 14ème jour mais sa date peut varier d'un cycle à l'autre, même chez des femmes à cycles réguliers. Des interférences négatives, telles que stress, obésité, anorexie, maladies de l'hypophyse ou de la thyroïde, peuvent modifier l'ovulation.

Le cycle menstruel est sous la dépendance de l'hypophyse, qui dépend elle-même de l'hypothalamus. L'hypothalamus régule via la GnRH (aussi appelée LHRH) la sécrétion par l'hypophyse de l'hormone folliculostimulante (FSH) et de l'hormone lutéinisante (LH)

> La FSH induit la maturation de quelques follicules et la synthèse des estrogènes par ces follicules. Les estrogènes sont sécrétés par les follicules en croissance, puis progressivement par le follicule dominant (sélectionné vers le 5ème jour) qui assure la totalité de la production.

> La LH, par son pic, déclenche l'ovulation théoriquement au 14ème jour du cycle. Elle provoque également la transformation du follicule post-ovulatoire en corps jaune qui sécrète les estrogènes et surtout la progestérone.

> Durant la 1ère partie du cycle (de J1 à J14) : Les estrogènes provoquent un épaissement de la muqueuse utérine ; favorisent la formation d'une glaire cervicale fluide, limpide et filante facilitant ainsi la fécondation. La température rectale est basse

> Durant la 2ème partie du cycle « post ovulation » (de J15 à J28) : La progestérone tarit la sécrétion de la glaire cervicale qui devient rare, épaisse et imperméable aux spermatozoïdes ; Les glandes et les vaisseaux deviennent plus longs et très sinueux (dentelle utérine). La température rectale chute légèrement avec l'ovulation avant de remonter et rester en plateau jusqu'à la fin du cycle.

En fin de cycle, dans le cas où l'ovocyte n'a pas été fécondé, le corps jaune régresse. Les estrogènes et la progestérone ne sont plus ou peu fabriqués. La chute du taux d'estrogènes et de progestérone entraîne alors une constriction des artères de l'endomètre et donc une ischémie. Il s'ensuit une desquamation hémorragique de l'endomètre (règles) et un nouveau cycle recommence. Pendant les menstruations, les couches profondes de l'endomètre ne disparaissent pas. C'est à partir de ce reliquat que l'endomètre sera régénéré dans sa totalité par les estrogènes.

La fécondation, qui correspond à la fusion d'un spermatozoïde et d'un ovocyte, a lieu dans le 1/3 externe des trompes de Fallope. Après la fécondation des 2 gamètes, l'implantation de l'embryon a lieu 6 à 7 jours plus tard. La durée de vie d'un spermatozoïde dans les voies

génitales féminines est au maximum de 5 jours ; celle d'un ovule, une fois expulsé, est de 12 à 24 heures. Ne pas oublier qu'après l'ovulation, la glaire devient imperméable aux spermatozoïdes. **La période la plus fécondante des rapports sexuels correspond donc plutôt aux 5 jours qui précèdent l'ovulation.**

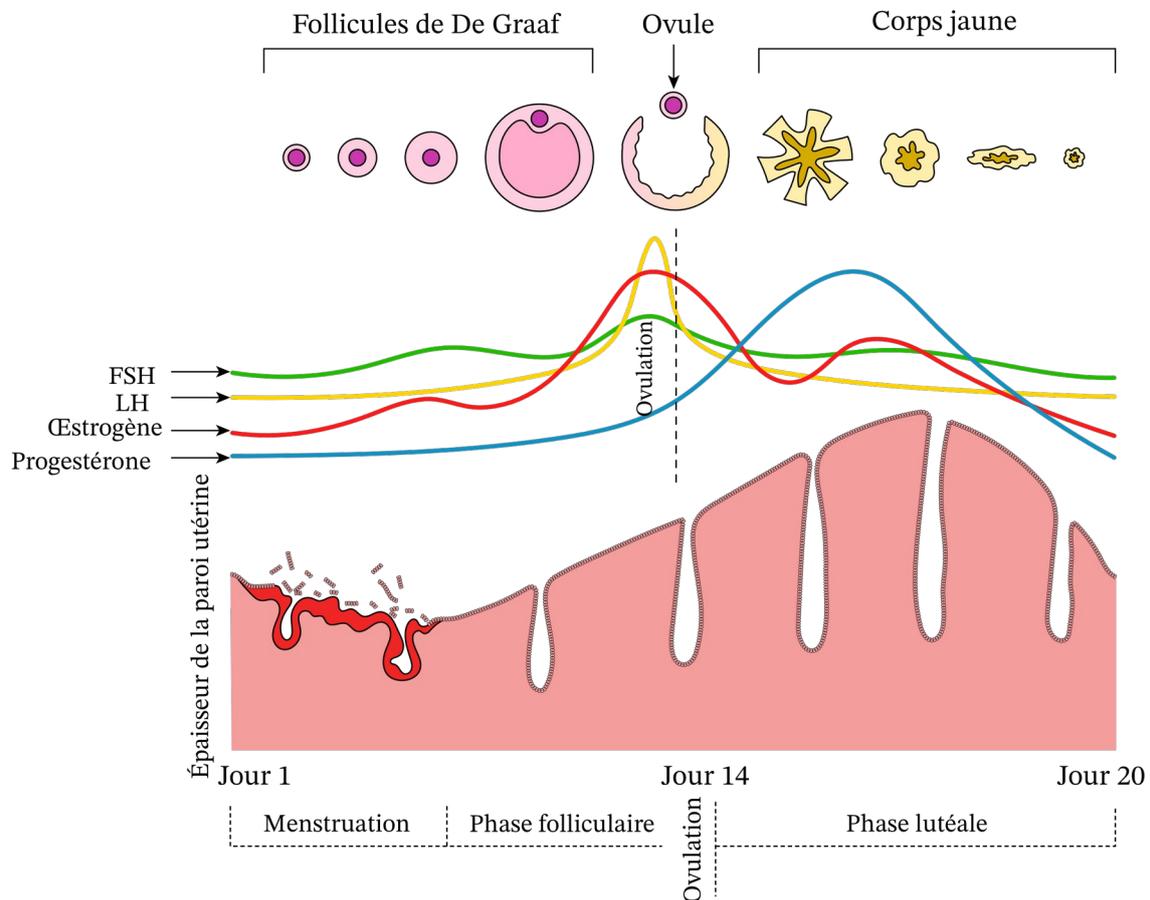


Figure 5. CYCLE MENSTRUEL ET HORMONAL DE LA FEMME

source : <https://www.nagwa.com/fr/explainers/209146190785/>

2 Législation autour de la contraception

La prescription des contraceptifs concerne les médecins (généralistes ou gynécologues) et les sage-femmes. Ces prescriptions peuvent se faire en consultation de ville, à l'hôpital ou dans les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) qui sont habilités à prescrire tous les modes de contraception. Les sage-femmes ont vu leurs compétences s'élargir. Elles sont en plus de la prescription de la contraception orale, habilitées à pratiquer l'insertion, le suivi et le retrait des dispositifs intra-utérins et des implants. Le consentement des parents ou du représentant légal n'est pas exigé pour la prescription, la délivrance ou l'administration de contraceptifs aux jeunes filles mineures.

Concernant la délivrance, les spécialités pharmaceutiques ou des dispositifs médicaux, nécessitent la présentation d'une ordonnance pour être délivrée en officine. A ce propos, afin de permettre la poursuite d'un traitement contraceptif, les pharmaciens d'officine peuvent renouveler les contraceptifs oraux (pilules oestroprogestatives et pilules progestatives) pour une durée maximale supplémentaire de 6 mois, sous 2 conditions :

- L'ordonnance doit avoir été entièrement délivrée
- L'ordonnance doit dater de moins de 1 an

La dispensation se fait selon les règles habituelles (3 mois + 3 mois). Le décret prévoit que le pharmacien note sur l'original de l'ordonnance : « Dispensation supplémentaire de contraceptifs oraux » et en précise la durée. Par ailleurs, il est indispensable d'informer l'intéressée du caractère non renouvelable au-delà de 6 mois de ce mode de dispensation et de la nécessité de consulter un médecin ou une sage-femme, si elle envisage de poursuivre une contraception médicamenteuse.

Ce décret s'applique uniquement pour les contraceptifs oraux. Il ne concerne donc ni les patchs, ni les anneaux. Pour renouveler une ordonnance entièrement délivrée de patchs ou d'anneaux, vous ferez appel à une autre procédure de délivrance exceptionnelle : « La délivrance d'1 boîte supplémentaire pour les traitements chroniques ».

Certains contraceptifs sont remboursés par l'Assurance Maladie, d'autres ne le sont pas.

FOCUS sur ... la contraception chez les jeunes femmes de moins de 26 ans :

De nombreuses jeunes femmes rencontrent encore des difficultés à s'engager dans une démarche contraceptive adaptée à leur situation en raison de contraintes sociales et financières. De ce fait, **depuis le 1er janvier 2022**, l'accès à la contraception des jeunes femmes âgées de 12 à 25 ans inclus, est facilité par :

→ La gratuité, sur prescription médicale, des contraceptifs remboursables. Cela concerne les pilules de 1ère et de 2e génération, les implants, les DIU, les diaphragmes et les progestatifs injectables.

→ Du secret possible sur l'ensemble du parcours contraceptif (consultations, examens de biologie médicale, délivrance et prise en charge des contraceptifs). Les jeunes filles mineures n'ont pas à obtenir de consentement parental pour la prescription, la délivrance ou l'administration de contraceptifs. Secret ne veut pas dire anonymat. Aussi, la jeune fille mineure est tenue de communiquer son identité et son âge lors de la consultation et lors de la délivrance. Si la jeune fille désire un anonymat total, vous pouvez l'orienter vers CPEF, autorisés à délivrer, à titre gratuit et anonymement, des contraceptifs aux mineures.

Ce dispositif prend également en charge, sans avance de frais :

→ une 1ère consultation de contraception et de prévention des maladies sexuellement

transmissibles. Les jeunes hommes de moins de 26 ans peuvent également en bénéficier gratuitement),

→ une consultation de suivi réalisée par un médecin ou une sage-femme lors de la première année d'accès à la contraception,

→ une consultation annuelle réalisée, à partir de la 2^{ème} année d'accès à la contraception, par un médecin ou une sage-femme, en vue d'une prescription de contraception ou d'examens biologiques en lien avec la contraception,

→ les actes donnant lieu à la pose, au changement ou au retrait d'un contraceptif,

→ certains examens de biologie médicale liés à la contraception (glycémie à jeun, cholestérol total et triglycérides), une fois par an.

Ce dispositif concerne les jeunes filles de moins de 26 ans, assurées sociales ou ayants-droits.

Elles doivent cependant justifier de leur affiliation en présentant soit leur carte vitale soit une attestation de droits à jour.

Si la jeune femme souhaite bénéficier du secret, notamment lorsque celle-ci est mineure, et afin que la délivrance de contraceptifs n'apparaisse pas sur les relevés de remboursement, il faudra penser à mettre en œuvre la procédure prévue à cet effet en utilisant un NIR spécifique et à faire attention à ne pas sélectionner involontairement une mutuelle.

3 Obésité et pharmacologie

3.1 Principes généraux

La pharmacologie repose principalement sur deux principes : la pharmacodynamie et pharmacocinétique.

>>> La pharmacodynamie permet de décrire :

- Les effets thérapeutiques d'un médicament
- Les effets secondaires d'un médicament
- Le lieu où agit le médicament
- Le mécanisme d'action du médicament

C'est l'étude de l'action du médicament sur l'organisme.

>>> La pharmacocinétique est l'étude du devenir ou du sort du médicament (principe actif) dans l'organisme par l'analyse de l'évolution de ses concentrations plasmatiques au cours du temps.

Elle permet de déterminer la posologie (dose médicamenteuse, modalités d'administration et durée du traitement).

Elle se décrit en 4 étapes (**ADME**) = Absorption, Distribution, Métabolisation et Élimination

- **L'absorption** qui est le processus par lequel le principe actif passe de son site d'administration à la circulation sanguine générale (sous forme inchangée). La structure physicochimique et le lieu d'application du médicament influencent l'absorption. Quelle que soit la voie d'administration, le passage des membranes biologiques, du site d'administration à un compartiment vasculaire s'effectue selon deux mécanismes principaux :– Diffusion passive : passage à travers la bicouche lipidique membranaire sans consommation d'énergie, du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré– Transport actif : passage d'un compartiment à un autre via un transporteur spécifique nécessitant une consommation d'énergie.

De plus, en fonction du niveau intestinal où s'effectue l'absorption du médicament, celui-ci peut être directement conduit via la veine porte dans le tissu hépatique, où il est dégradé partiellement ou complètement avant même d'avoir été distribué dans l'organisme, c'est ce qu'on appelle l'effet de premier passage hépatique.

Les facteurs influençant l'absorption sont les interactions physicochimiques, la compétition pour le même site d'absorption, la vidange gastrique, le pH gastrique, le péristaltisme intestinal, la modification du flux sanguin et l'âge ...

- **La distribution** qui correspond à la répartition du principe actif depuis le secteur vasculaire vers les tissus cibles de l'organisme pour avoir son action pharmacologique. Elle dépend donc du médicament et des tissus. Le principe actif va pouvoir atteindre son site d'action mais aussi d'autres tissus ou organes, pouvant entraîner l'apparition d'effets indésirables.

On distingue deux étapes : la distribution plasmatique et la diffusion tissulaire.

– La distribution plasmatique correspond au transport du principe actif dans le sang. Le transport se fait grâce aux protéines plasmatiques. Le médicament existe sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques et une forme libre. Seule la forme libre peut traverser les membranes cellulaires et quitter le compartiment sanguin pour agir dans l'organe cible. Le transport plasmatique est influencé par l'état pathologique du patient et les interactions médicamenteuses.

-La diffusion tissulaire permet au sang de véhiculer le principe actif sous forme libre et liée jusqu'aux tissus et organes cibles. Le médicament sous forme libre passe dans l'organe cible au niveau des capillaires. On distingue la distribution dans le système nerveux central par passage de la barrière hématoencéphalique et la distribution foeto-placentaire.

- **La métabolisation** (ou biotransformation) qui correspond à la modification du principe actif par des réactions enzymatiques conduisant à la formation d'un ou plusieurs dérivés appelés métabolites. La métabolisation a deux rôles :— Inactiver le médicament, diminuer sa toxicité potentielle— Rendre le médicament plus hydrosoluble pour qu'il soit excrété dans la bile ou les urines. La plupart des métabolites produits sont inactifs, mais il peut y avoir des métabolites actifs voire toxiques. Classiquement le médicament administré à un patient est doué de propriétés pharmacologiques in situ et la métabolisation a pour but de le rendre inactif. L'ensemble des transformations peut avoir deux conséquences : l'inactivation qui permet l'élimination de nombreux produits en les rendant solubles dans l'eau et l'activation qui conduit à la fabrication d'un métabolite beaucoup plus actif que celui du départ. Il existe une variabilité interindividuelle dans la métabolisation de certains médicaments. Le but de la métabolisation est donc de transformer le médicament en métabolites hydrophiles qui seront facilement éliminables de l'organisme par voie urinaire et/ou digestive. Tous les organes participent à la dégradation des médicaments mais le principal organe participant est le foie (richesse enzymatique). L'effet de premier passage hépatique correspond au passage du principe actif dans le foie et à la métabolisation de celui-ci, avant qu'il ne soit distribué dans l'organisme. Les facteurs modifiant le métabolisme sont : la voie d'administration, les facteurs génétiques, l'âge, la fonction hépatique, l'horloge biologique et la présence d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique
- **L'élimination** est l'étape qui correspond à l'élimination de l'organisme du principe actif et/ou de ses métabolites. Elle se fait principalement par le rein et le foie. L'élimination rénale se fait par voie urinaire et résulte du passage du médicament dans le rein. On distingue trois phénomènes physiologiques : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. L'élimination rénale est conditionnée par la qualité de la fonction rénale (une insuffisance rénale risque de la diminuer ce qui nécessite une adaptation de la posologie pour éviter le surdosage). L'élimination hépatique ou biliaire permet aux métabolites sécrétés par le foie dans la bile d'être éliminés par voie fécale. Il existe aussi d'autres voies d'élimination : certains métabolites sont éliminés par voie pulmonaire, sudorale, lacrymale, salivaire, la peau ou le lait maternel. Les facteurs influençant l'élimination sont la variation du pH urinaire, une élimination compétitive, certaines pathologies, l'âge, la grossesse et la clairance ...

Paramètre	Définition
T_{max}	Délai jusqu'à la concentration plasmatique maximale mesurée
C_{max}	Concentration plasmatique maximale mesurée sur la période spécifiée
$t_{1/2}$	Temps final nécessaire pour que la concentration plasmatique soit réduite de moitié
CL (autorisation)	Volume de plasma à partir duquel une substance est complètement éliminée par unité de temps
AUC (aire sous la courbe)	L'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps, du temps 0 au temps t

Tableau 1. PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES, DESCRIPTEURS ET DÉFINITIONS

SOURCE <https://slideplayer.fr/slide/4793424/>

3.2 Modifications pharmacologiques en lien avec l'obésité

• Absorption

L'absorption du médicament dépend de plusieurs facteurs, notamment de la dose du médicament et de la voie d'administration. L'absorption influence la biodisponibilité d'un médicament ou la quantité absorbée dans la circulation systémique. Les médicaments administrés par voie intraveineuse ont une biodisponibilité de 100 %, car ils sont immédiatement délivrés dans la circulation. La biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale, en revanche, dépend de l'efficacité avec laquelle le composé est absorbé par l'intestin, ainsi que de la quantité métabolisée par l'épithélium gastro-intestinal ou le foie. Par exemple, une dose intraveineuse d'éthinylestradiol (EE) a une biodisponibilité de 100 %, tandis que la même dose administrée par voie orale a une biodisponibilité de seulement 44 % [1]. Les médicaments oraux pénètrent dans la circulation porte (hépatique) après avoir été

absorbés par l'intestin. Le métabolisme hépatique qui se produit avant que le médicament n'atteigne la circulation systémique est appelé métabolisme de premier passage ; cela peut grandement affecter la proportion du médicament disponible pour exercer son effet thérapeutique. Les voies d'administration alternatives, telles que transdermique, transvaginale ou intramusculaire, évitent le métabolisme de premier passage et peuvent améliorer la biodisponibilité du médicament par rapport à l'administration orale.

L'absorption implique aussi le mouvement d'un médicament du site d'administration vers la circulation. L'absorption détermine la rapidité avec laquelle (T_{max}) un composé atteint sa concentration maximale (C_{max}). De nombreux facteurs affectent l'absorption des médicaments chez les personnes obèses. Par exemple, le débit cardiaque est globalement plus élevé chez les personnes obèses [2]. L'augmentation du débit cardiaque peut entraîner une augmentation du taux et de la quantité de médicament absorbé, car le flux sanguin vers le système digestif est accru. Les personnes obèses ont également des taux de vidange gastrique accrus [3]. Avec un passage plus rapide du médicament dans l'estomac, le T_{max} peut être inférieur. Certains modèles animaux d'obésité suggèrent que les transporteurs et la sécrétion pendant le processus d'absorption peuvent également être affectés par l'obésité [4], affectant la quantité de médicament biodisponible et donc la concentration (par exemple, C_{max}). Les progestatifs tels que le lévonorgestrel sont entièrement absorbés par le tractus gastro-intestinal, tandis que les œstrogènes tels que l'éthinylestradiol sont soumis à un effet de premier passage où les enzymes métaboliques de l'intestin réduisent leur biodisponibilité.

La quantité de graisse sous-cutanée chez une personne peut avoir un impact sur la quantité de médicament absorbée lorsqu'elle est injectée par voie sous-cutanée ou appliquée par voie transdermique. Le débit sanguin par gramme de graisse chez une personne souffrant d'obésité morbide est nettement différent du taux chez une personne sans obésité [5]. Ces changements peuvent avoir un impact à la fois sur le taux et sur l'étendue du médicament absorbé via ces voies d'administration. Cela pourrait encore une fois avoir un impact sur T_{max} et C_{max} . Les études sur les contraceptifs administrés par cette voie n'ont pas directement impliqué ce facteur, mais il peut contribuer aux expositions plus faibles observées chez les femmes obèses, qui seront décrites ci-dessous. La voie intramusculaire et sous-cutanée ne sont pas recommandées chez les patients obèses, du fait des risques d'injection intra lipomateuse dans le premier cas et de l'imprévisibilité de la traversée de la couche lipidique sous-cutanée dans le second. Les voies orale et intraveineuse sont donc à privilégier. Mais étant donné que peu de médicaments concernant la contraception se font en intra musculaire et/ou sous-cutanée, ce problème ne sera pas abordé à l'exception du patch transdermique et l'injection de médoprogestérone.

- Distribution

La distribution représente le mouvement d'un médicament dans différents compartiments du corps. Le taux et l'étendue de la distribution sont déterminés par la masse corporelle, la composition grasse et maigre de cette masse, le flux sanguin vers les tissus et la liaison plasmatique et tissulaire du médicament. L'espace de distribution est décrit en termes de volume de distribution, ou Vd . Le volume de distribution affecte principalement la demi-vie d'un médicament, comme l'indique la relation $t_{1/2} = 0,693 \times Vd / CL$. Chez les personnes obèses, la masse maigre et grasse globale est augmentée, mais le rapport masse maigre/masse grasse est nettement inférieur [6]. Un médicament ayant une lipophilie élevée aura une plus grande affinité pour le plus grand volume de graisse chez un individu obèse ; par conséquent, le Vd augmenterait. Plusieurs marqueurs de taille corporelle différents pertinents pour l'obésité sont corrélés à Vd , notamment le poids corporel maigre, la masse sans graisse et le poids corporel ajusté [7].

La quantité de graisse sous-cutanée chez une personne obèse peut également avoir un impact sur la distribution des médicaments et sur le Vd . Un médicament peut être destiné à l'espace intramusculaire mais peut être injecté de manière incorrecte dans la graisse sous-cutanée en raison de la profondeur accrue de la graisse. La libération de la graisse sous-cutanée peut être plus lente que celle de l'espace intramusculaire ; par conséquent, les concentrations de C_{min} et C_{max} peuvent être affectées [8].

La liaison aux protéines plasmatiques peut également être altérée chez les personnes obèses, ce qui a un impact sur leur distribution. La principale protéine plasmatique liant les médicaments est l'albumine. Il ne semble pas y avoir de différence dans la concentration plasmatique d'albumine chez les personnes obèses par rapport à celles ayant un IMC normal [9]. Cependant, certaines lipoprotéines qui lient l'albumine sont considérablement augmentées chez les personnes obèses. Cela peut conduire à une liaison compétitive où un médicament est déplacé de l'albumine par des lipoprotéines. La globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) est une protéine plasmatique importante qui lie les androgènes et les œstrogènes endogènes ainsi que les progestatifs. La SHBG est diminuée dans les populations obèses, ce qui peut entraîner non seulement une augmentation des hormones stéroïdes circulantes libres, mais également une diminution des concentrations sériques globales [10]. Les rôles complexes de l'albumine et de la SHBG dans la pharmacocinétique du lévonorgestrel ont été décrits par Natavio *et al.* [11] et Reinecke *et al.* [12].

• Métabolisme

Le métabolisme est la transformation chimique d'un médicament par l'intermédiaire d'enzymes. La majeure partie du métabolisme des médicaments a lieu dans le foie. Les enzymes présentes dans le foie modifient les médicaments en effectuant des réactions chimiques spécifiques, par exemple oxydation, réduction, hydrolyse, conjugaison ...L'activité de ces enzymes est diminuée par la présence de cytokines pro-inflammatoires ; les

personnes obèses ont des taux circulants accrus. En conséquence, une altération de la fonction enzymatique dans le foie des personnes obèses peut être en partie responsable de certains changements dans les taux de métabolisme [13].

De plus, on pense que la stéatose hépatique influence la fonction enzymatique locale [14], une maladie plus courante dans l'obésité. L'obésité est associée à une infiltration graisseuse du foie, ce qui peut entraîner un dysfonctionnement hépatique global et une activité enzymatique réduite, en particulier chez les personnes obèses morbides. Il est également associé à une diminution de l'activité de l'enzyme hépatique CYP3A4, l'enzyme principalement responsable du métabolisme des stéroïdes contraceptifs [15].

- Elimination

L'excrétion des médicaments et de leurs métabolites dans l'urine fait partie de l'élimination des médicaments.

Avec l'obésité, de nombreux paramètres rénaux sont augmentés : zone glomérulaire, taux de filtration glomérulaire, taux de sécrétion tubulaire et débit plasmatique rénal [16]. L'IMC semble également être inversement corrélé au pH urinaire [17]. La réabsorption d'un médicament dépend souvent du pH de l'urine. La clairance (CL) et la réabsorption peuvent avoir un impact sur la demi-vie ($t_{1/2}$) d'un médicament. Tous les médicaments contraceptifs sont modérément à hautement liposolubles et subissent donc une réabsorption tubulaire importante et ont de faibles clairances rénales. Cependant, leurs métabolites les plus solubles dans l'eau sont excrétés dans l'urine.

Les effets d'un médicament sur les fonctions de l'organisme, connus sous le nom de **pharmacodynamie**, sont la principale raison de s'inquiéter des altérations pharmacocinétiques. Des exemples de résultats pharmacodynamiques des contraceptifs sont la suppression du développement folliculaire ovarien, des modifications des caractéristiques de la glaire cervicale ou des effets hormonaux sur l'endomètre. Il est généralement admis que la pharmacocinétique influence les résultats pharmacodynamiques, bien que les relations exactes entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ne soient pas entièrement claires. Cela semble être particulièrement vrai pour les hormones contraceptives, pour lesquelles il peut exister une grande variabilité intra-individuelle et interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques, en particulier pour les hormones contenues dans les contraceptifs oraux [18]. Cette variabilité peut expliquer des réponses différentes à un contraceptif donné, telles que les saignements ou l'échec de la contraception.

En fin de compte, les ramifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'obésité et de la contraception restent mal comprises.

II. Les contraceptions oestro-progestatives (COP)

1 Généralités

Tous les contraceptifs oestroprogestatifs sont une association

- **d'un estrogène.** Cet estrogène est de l'éthinyl-estradiol (EE) le plus souvent.

et

- **d'un progestatif.** Le type de progestatif détermine la génération de la COP : 2^{ème} génération si lévonorgestrel, 3^{ème} et 4^e génération si autre progestatif (désogestrel, drospirénone, dienogest)

La contraception oestroprogestative minidosée peut être administrée par voie orale (pilules), par voie transdermique (patch) ou par voie vaginale (anneaux).

L'association oestro-progestive est contraceptive de plusieurs manières selon leur composition :

- L'éthinyl-estradiol, hormone de synthèse, a une action anti-gonadotrope c'est à dire qu'il bloque de la sécrétion de FSH et de GnRH. Ainsi l'ovulation ne sera pas déclenchée. Dans les pilules avec 17β estradiol ou oestrogène naturel, c'est uniquement le progestatif qui a un effet antigonadotrope.
- Le progestatif a à la fois
 - o une fonction antigonadotrope. Cette fonction est plus ou moins puissante selon le type de progestatif : levonorgestrel < progestatif type désogestrel, drospirénone. Ainsi Microval® (minidosé avec 0.03 md de lévonogestrel) n'a pas d'action anti-gonadotrope
 - o une action sur la glaire la rendant imperméable aux spermatozoïde
 - o une action sur l'endomètre le rendant impropre à la nidation par atrophie

Il faut **7 jours d'imprégnation hormonale pour bloquer l'ovulation.** Ce chiffre est très important à retenir car il constitue la base du raisonnement pour comprendre la conduite à tenir en cas d'oubli d'une contraception oestroprogestative.

Quand commencer une contraception oestroprogestative ?

Lors d'une primo-prescription :

- Soit commencer classiquement, le 1er jour des règles.
- Soit commencer à n'importe quel moment du cycle, à condition d'avoir écarté tout risque de grossesse. Il s'agit alors de la technique du Quick start (« démarrage rapide »). Dans ce cas, bien rappeler à la patiente qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive supplémentaire pendant 7 jours, temps d'imprégnation hormonale nécessaire pour bloquer l'ovulation.

En relais d'une autre contraception oestroprogestative :

- Soit commencer la nouvelle contraception oestroprogestative le jour où la femme aurait dû reprendre sa contraception habituelle. Cette option permet à la femme de garder ses repères de prise.
- Soit enchaîner immédiatement la nouvelle contraception oestroprogestative (c'est-à-dire sans observer de pause pour les plaquettes de 21 comprimés ou sans prendre les comprimés de placebo pour les plaquettes de 28 comprimés). Cette option bloque les « règles » et peut entraîner des spotting. Elle peut également changer les repères de prise. Savoir que les laboratoires pharmaceutiques préfèrent cette dernière option qui les protège du risque de grossesse, notamment lorsqu'une femme passe à une plus faible dose d'estrogènes.

Interactions médicamenteuses :

En cas d'association avec certains médicaments, le principal risque est une diminution de l'efficacité du contraceptif oestroprogestatif.

Associations déconseillées : exemples d'interactions à risque et pour lesquelles mieux vaut utiliser une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou DIU au cuivre) pendant la durée de l'association.

- > inducteurs enzymatiques (ex. : rifampicine, certains anticonvulsivants comme le topiramate à partir de 200 mg/j ou la lamotrigine en période d'ajustement posologique)
- > ulipristal (Ellaone®) : risque d'antagonisme d'action (effet annulé)
- > inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ; nelfinavir
- > modafinil (Modiodal®)

Effets indésirables :

Globalement bien tolérés, ils peuvent être à l'origine d'effets secondaires mineurs :

- saignements imposants d'éliminer une grossesse par la réalisation d'un test de grossesse plasmatique
- mastodynie : nécessite le plus souvent une modification de type de COP à climat hormonal différent

- prise de poids : nécessite la réévaluation des règles hygiéno diététiques
- acné : nécessite une modification de type COP à climat hormonal différent

Contre-indications :

- antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse ou artérielle- thrombophilie biologique connue
- risque élevé de thrombose veineuse
- migraine avec aura- dyslipidémie sévère
- HTA non contrôlée
- diabète avec complications vasculaire
- pancréatite ou antécédent de pancréatite avec hypertriglycéridémie sévère
- la période des 6 semaines post-partum - pathologies hormonodépendantes contre-indiquant les estrogènes comme le lupus ou le méningiome- hépatopathie sévère
- saignements vaginaux non diagnostiqués
- utilisation de traitement inducteur enzymatique
- en cas de chirurgie majeure avec immobilisation prolongée

2 Les différentes COP et leur lien avec l'obésité

2.1 la « pilule »

La COP (contraception oestroprogestative) par voie orale est la contraception hormonale la plus prescrite notamment chez les jeunes femmes en raison de son bon contrôle menstruel et son excellente efficacité. Cependant, il existe des contre-indications qu'il faut savoir rechercher afin d'optimiser sa balance risque-bénéfice en minimisant les risques. Les différentes COP sont classées en fonction de différents paramètres. Elles peuvent être distinguées selon :

- le type d'œstrogène

- synthétique (éthinyloestradiol ou EE)
- naturel (17 β estradiol ou valérate d'estradiol).

On trouve des estrogènes naturels uniquement dans deux COP sur le marché : Qlaira® et Zoely®). En ce qui concerne Qlaira® étant donnée la complexité de la formulation (différents

paliers de dosage, dont 2 *placebo*) il est capital de respecté l'ordre de présentation des comprimés.

- **le dosage en EE** de : 40 à 15 µg d'EE. Les COP de 1^{ère} génération commercialisées dans les années 1960, contenaient un fort dosage en œstrogène (50 µg d'EE). Elles ne sont plus commercialisées. Les COP de 1^{ère} génération n'étant plus commercialisées, il existe maintenant uniquement des COP dites minidosées

- **la variation de leur contenu en hormones** tout le long de la plaquette.

- monophasique : même dosage dans tous les comprimés
- biphasique : deux variations de dosage
- triphasique : trois variations de dosage
- quadriphasique : quatre variations de dosage

Il est important de noter que pour les pilules biphasiques et triphasiques, les variations n'ont pas montré d'intérêt médical vrai. D'ailleurs la confusion entre les couleurs pendant la prise est sans conséquence grave.

En effet, il y a peu de différences entre les dosages hormonaux au sein d'une même plaquette.

- **la génération du progestatif associé** qui confère l'appellation des pilules de

- première génération : norethistérone (retiré du marché depuis 2016)
- deuxième génération : lévonorgestrel ou norgestrel. La présence de lévonorgestrel « signe » les pilules de 2^{ème} dont la prescription est recommandée en première intention
- troisième génération : norgestimate, désogestrel, gestodène
- autres générations (parfois indûment appelées quatrième génération) : drospirénone, acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, diénogest, acétate de nomégestrol

- **l'existence ou non d'une séquence placebo** :

- prise discontinuée avec 7 jours d'arrêt
- prise continue avec comprimés actifs (21 ou 24 j) et comprimés placebo (7 ou 4 j)

- **la prise en charge par la sécurité sociale**

- remboursés : contraception orale de deuxième génération
- non remboursés : tous les autres types de contraception combinées

Génération du progestatif	Progestatif	Phases	Dosage	Spécialités	Présentation
2ème	Lévonorgestrel	Monophasique	Lévonorgestrel 100 µg, EE 20 µg	Asterluna®, Leeloo®, Lolistrel®, Lovavulo®	21 cp
				Asterlunacontinu®, Leeloo continu®, Otilova®	21 cp actifs + 7 placebo
			Lévonorgestrel 150 µg, EE 30 µg	Ludéal®, Milevoni®, Minidril®, Qiadev	21 cp
		Biphasique	Lévonorgestrel 150 puis 200 µg, EE 30 puis 40 µg	Optidril®	21 cp actifs + 7 placebo
				Adépal®, Pacilia®	7 + 14 cp actifs
Triphasique	Lévonorgestrel 50 puis 75 puis 125 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Daily®, Evanezia®, Trinordiol®	6 + 5 + 10 cp actifs		

Tableau 2. LES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS (COC) MINIDOSÉS DE DEUXIÈME GÉNÉRATION

source : <https://www.maformationofficinale.com/formation/contraception-sial/learn>

3ème	Désogestrel	Monophasique	Désogestrel 150 µg, EE 20 µg	Désobel® 150/20, Mercilon®	21 cp
			Désogestrel 150 µg, EE 30 µg	Désobel® 150/30, Varnoline®	21 cp
				Varnoline continu®	21 cp actifs + 7 placebo
	Gestodène	Monophasique	Gestodène 60 µg, EE 15 µg	Mélodia®, Minesse®	24 cp actifs + 4 placebo
			Gestodène 75 µg, EE 20 µg	Carlin® 75/20, Harmonet®	21 cp
				Carlin® 75/30, Minulet®	21 cp
		Triphasique	Gestodène 50 puis 70 puis 100 µg, EE 30 puis 40 puis 30 µg	Perléane®	6 + 5 + 10 cp actifs
	Norgestimate	Monophasique	Norgestimate 250 µg, EE 35 µg	Femi®, Naravela®	21 cp
				Optikinzy®	21 cp actifs + 7 placebo
		Triphasique	Norgestimate 180 puis 215 puis 250 µg, EE 35 µg	Triafemi®	7 + 7 + 7 cp actifs

Tableau 3. LES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS (COC) MINIDOSÉS DE TROISIÈME GÉNÉRATION

source : <https://www.maformationofficinale.com/formation/contraception-sial/learn>

Génération du progestatif	Progestatif	Phases	Dosage	Spécialités	Présentation
Autres (ou 4ème génération)	Chlormadinone	Monophasique	Chlormadinone 2 mg, EE 30 µg	Bélara®	21 cp
				Bélara continu®	21 cp actifs + 7 placebo
	Drospirénone	Monophasique	Drospirénone 3 mg, EE 20 µg	Belanette®, Drospibel® 3/20, Jasminelle®	21 cp
				Jasminelle continu®	21 cp actifs + 7 placebo
				Espizène continu®, Phizoe®, Yaz®	24 cp actifs + 4 placebo
				Drospirénone 3 mg, EE 30 µg	Convuline®, Drospibel® 3/30, Jasmine®
	Diénogest	Monophasique	Diénogest 2 mg, EE 30 µg	Misalfa®	21 cp
				Oedien®	21 cp actifs + 7 placebo
		Multiphasique	Diénogest 0 puis 2 puis 3 puis 0 puis 0 mg, valérate d'estradiol 3 puis 2 puis 2 puis 1 puis 0 mg	Qlaira®	2 + 5 + 17 + 2 cp actifs + 2 placebo
	Nomégestrol	Monophasique	Nomégestrol acétate 2.5 mg, estradiol 1.5 mg	Zoely®	24 cp actifs + 4 placebo

EE : Éthynylestradiol
En gras : spécialité de référence

D'après ANSM - contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er janvier 2015
et base de données publique des médicaments - septembre 2022

Tableau 4. LES CONTRACEPTIFS ORAUX COMBINÉS (COC) MINIDOSÉS DE QUATRIÈME GÉNÉRATION ET AUTRES

Source : <https://www.maformationofficinale.com/formation/contraception-sial/learn>

Conseils lors d'une 1ère délivrance à l'officine

- **Montrer une plaquette** Lors de la première délivrance, il peut être utile de montrer une plaquette ou une photo de la plaquette pour mieux expliquer à la femme.

- **Repérer le jour**

Lors de la toute 1ère prise, il faut expliquer à la femme de bien repérer le jour de la semaine où elle prend la toute 1ère pilule, car toutes les plaquettes à venir commenceront toujours ce même jour de la semaine (Lun, Mar, Mer...). Et ceci, même si, par exemple, ses règles ne sont pas terminées au moment de la reprise de la nouvelle plaquette. Utiliser le repère des jours prévu par le fabricant chaque fois que possible.

> Il est fondamental que la femme comprenne bien que l'arrêt des 7 jours entre les plaquettes de 21 comprimés est la durée maximale de l'arrêt. On peut le réduire sans danger, mais l'augmenter expose à un risque de grossesse.

- **Repérer l'heure**

Il faut conseiller de prendre la pilule le plus régulièrement possible, la femme choisissant le moment le plus opportun pour elle afin de ne pas oublier.

N'hésitez pas à donner des conseils comportementalistes pour éviter les oublis de prise :

- lier la prise à un geste quotidien (brossage des dents par ex)

- mettre en place un rappel (sonnerie de portable par ex), etc

Avec ce type de pilule : en cas de décalage horaire, conseiller à la femme de garder une heure de prise identique à la France, que le voyage se fasse vers l'est ou vers l'ouest (ex. : si prise à 22h en France, la prise se fera à 22h à Cuba ou à Tokyo).

- **Toujours avec soi**

Il est important de conseiller à la femme d'avoir la pilule avec elle surtout si elle a une vie mouvementée et d'avoir l'ordonnance originale avec ses papiers qui permet d'avoir un dépannage dans le cadre de la législation en cours.

- **Prévenir les échecs de contraception**

La 1ère délivrance est également l'occasion d'informer de la conduite à tenir en cas d'oubli de prise en remettant à la femme une carte « que faire en cas d'oubli de pilule » à compléter

en fonction de la pilule délivrée. Le pharmacien devra également informer, en particulier les adolescentes, de la possibilité d'utiliser une contraception d'urgence en cas de nécessité.

Que faire en cas d'oubli d'une pilule, de vomissements, de diarrhée ?

Pas d'inquiétude si l'oubli d'une pilule est inférieur à 12 heures (conduite à tenir : prendre immédiatement la pilule oubliée puis les suivantes à l'heure habituelle). Par contre, il y a une perte d'efficacité si l'oubli d'une pilule est supérieur à 12 heures.

Dans ce cas :

- prendre immédiatement la pilule oubliée puis les suivantes à l'heure habituelle (2 peuvent être prises en même temps)
- prévoir une contraception supplémentaire pendant 7 jours (pour retrouver l'efficacité contraceptive)
- prendre une contraception d'urgence si rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli.

Si l'oubli a lieu dans les 7 dernières pilules actives de la plaquette : finir la plaquette actuelle et enchaîner la plaquette suivante sans faire l'arrêt des 7 jours (ou en jetant les placebos). Ce raisonnement est valable pour tous les oublis de pilules oestroprogestatives, sauf pour Qlaira®. En effet, pour cette pilule, la conduite à tenir diffère suivant la couleur du comprimé oublié. Il faut donc suivre les informations du fabricant. De plus, la période pendant laquelle un préservatif est conseillé, suite à un rapport sexuel non protégé à risque, est de 9 jours et non 7 jours comme pour les autres pilules oestroprogestatives

Que faire en cas d'oubli de plusieurs pilules actives consécutives ? En France, contrairement aux pays étrangers (ex. : Canada, Royaume-Uni), les recommandations des autorités de santé ne prévoient pas une conduite précise à tenir dans cette situation, pourtant possible. Conduite à tenir raisonnable : - prendre simultanément 2 pilules actives - jeter les autres pilules actives oubliées - prévoir une contraception supplémentaire pendant 7 jours - la contraception d'urgence semble être hautement souhaitable.

Que faire en cas de décalage horaire ? Conseiller à la femme de garder une heure de prise identique à la France que le voyage se fasse vers l'est ou vers l'ouest

Comment faire pour bloquer des règles non souhaitées ? Une femme peut enchaîner de temps en temps 2 plaquettes de pilules sans faire d'arrêt si elle veut bloquer ses règles pour des raisons de convenance. C'est sans danger. Le seul inconvénient est la possibilité de spotting, surtout si la pilule est bi ou triphasique. En effet, les variations des dosages exposent à des saignements. Dans le cas des pilules avec placebo, il faut jeter les placebos et enchaîner immédiatement avec les pilules actives de la plaquette suivante. Seasonique®, contraceptif oestroprogestatif à cycle prolongé (prise en continu sur 3 mois puis arrêt de 7 jours), constitue une alternative.



Figure 6. PLAQUETTE D'UNE PILULE OESTROPROGESTATIVE DE 2EME GÉNÉRATION : OPTILOVA®

source : <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/forum/affich-2021144-question-sur-la-pillule>

2.2 La pilule oestroprogestative et l'obésité :

La pilule contraceptive est le moyen de contraception le plus prescrit en France. Quid de son rapport bénéfices/risques chez la patiente obèse ?

Concernant les études que retrouvée : Deux études datant de 2010 [19] et [20] se sont interrogées sur des données de pharmacocinétique s'intéressant aux contraceptifs oraux œstroprogestatifs (COP) et n'ont pas permis de déterminer l'effet de l'obésité sur leur efficacité. Des chercheurs ont montré que chez les femmes obèses sous contraception orale combinée (COC) contenant 30 µg d'éthinylestradiol (EE) et 150 µg de lévonorgestrel (LNG) (équivalent de Optidril®), des concentrations circulantes plus faibles des deux stéroïdes étaient retrouvées par rapport aux femmes ayant un IMC normal. Néanmoins, les concentrations minimales (Cmin, qui correspondent à la concentration 24 heures après la prise du comprimé) de ces molécules se sont révélées être similaires dans les deux groupes de femmes. D'autres chercheurs toujours dans ces mêmes études ont également trouvé des concentrations plus faibles de LNG et d'EE chez les femmes obèses après prise de COC associé à 20 µg d'EE et 100 µg de LNG (équivalent Optilova®). Ces études limitées n'ont pas réellement évalué les paramètres pharmacocinétiques liés à l'absorption et à la distribution de ces stéroïdes. De plus le nombre de patientes est faible : seulement 30 patientes pour la première étude (15 femmes de poids "normal" et 15 femmes obèses), un peu plus pour la seconde étude : 226 patientes inscrites et 180 qui ont terminé l'étude. Cependant, l'évaluation de l'activité folliculaire de ces femmes n'a montré aucune différence avec celle de femmes de poids normal, démontrant leur efficacité contraceptive. L'obésité n'entraverait en rien l'efficacité des COP.

Une autre étude de 2019 [21] regroupant 89 femmes s'est intéressée à pharmacocinétique (PK) des contraceptifs oraux combinés (COC) contenant du lévonorgestrel chez les femmes obèses tout en reprenant plusieurs études avec des doses de LNG 100 mcg / EE 20 mc et 150 mcg de LNG / EE 30 mcg. L'étude a montré des changements constants dans les

paramètres pharmacocinétiques des personnes obèses, comme le montrent des études antérieures. Malgré ces différences observées dans $la C_{max}$, l'ASC, la CL et $la t_{1/2}$, on pensait qu'elles n'avaient pas d'impact clinique réel. Au lieu de cela, les niveaux minimum d'EE et de LNG, qui se sont révélés similaires entre les groupes obèses et non obèses, suggèrent que la suppression de l'ovulation et les taux de grossesse étaient probablement similaires.

Les chercheurs de cette étude en ont conclu « Les principaux effets de l'obésité sur le GNL et l'EE étaient une augmentation modeste de la CL et une augmentation marquée des paramètres de distribution. Nous n'avons observé aucune différence liée à l'obésité dans les concentrations minimales de GNL et d'EE. »

Les études tendent à confirmer que malgré certaines différences pharmacocinétiques, les effets contraceptifs « attendus » restent présents même chez des personnes souffrant d'obésité.

Autre point à développer dans le cadre cette thèse : la COP est, en elle-même, associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse : le risque relatif d'accident thromboembolique veineux varie en effet de 2 à 4 selon la COP utilisée comme le montre cette étude [22] Une étude cas témoins [23] réalisée entre 1989 et 1993 auprès de 769 cas dans 9 pays a mis en lumière que contrairement aux autres facteurs de risque cardiovasculaire, la combinaison de l'obésité et de la contraception orale semble multiplicative concernant le risque thromboembolique veineux. Chez les femmes, l'obésité serait associée à un risque thromboembolique veineux qui augmente avec l'importance de l'IMC, en dehors de toute utilisation de contraception orale œstroprogestative (COP).

L'étude [24] corrobore cela. Trois mille huit cent trente-quatre patients présentant une première thrombose veineuse et 4 683 sujets témoins ont été inclus, toutes non enceintes et sans tumeur maligne active. Il s'est avéré le risque relatif d'accident thrombo-embolique veineux est accru à 3,70 pour les femmes ayant un IMC supérieur à 30 par rapport aux femmes dont l'IMC est inférieur à 21 montrant un lien entre l'IMC et la survenue de type d'accident. L'étude montre aussi que les femmes obèses utilisant une COP ont ainsi un risque thromboembolique veineux 24 fois supérieur à celui des femmes dont l'IMC est normal et qui n'utilisent pas de COP.

Concernant le risque artériel, il existe très peu d'études spécifiques chez les patientes obèses. Des chercheurs lors d'une étude datant de 2001 [25] ont évalué le risque d'infarctus du myocarde chez des femmes présentant ou non une obésité et utilisant ou non une COP. Cette étude a recruté 248 femmes âgées de 18 à 49 ans qui avaient eu un premier infarctus du myocarde entre 1990 et 1995 et 925 femmes témoins qui n'avaient pas eu d'infarctus du myocarde et qui étaient appariés selon l'âge ou encore où elles vivaient. Les chercheurs ont conclu « Le risque d'infarctus du myocarde était accru chez les femmes

utilisant des contraceptifs oraux de deuxième génération. Les résultats concernant l'utilisation de contraceptifs oraux de troisième génération n'étaient pas concluants mais suggéraient que le risque était inférieur à celui associé aux contraceptifs oraux de deuxième génération. Le risque d'infarctus du myocarde était similaire chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux, qu'elles présentent ou non une mutation prothrombotique. » Autre chose importante dans le sous-groupe des femmes obèses, le risque relatif en l'absence de COP, a été évalué à 3,4, mais il est de 5,1 chez les femmes obèses utilisant une COP. Il est néanmoins important de noter que ces événements sont extrêmement rares chez les femmes de moins de 35 ans.

Ces études montrent bien qu'il existe un réel risque thromboembolique et/ou artériel chez les patients obèses et qu'il est inhérent pour les professionnels de la santé de tenir compte les facteurs de risques cardiovasculaires afin de minimiser les risques.

2.3 le patch :

C'est un patch beige carré (4,5 sur 4,5 cm) contenant de **l'éthinylestradiol** (estrogène minidosé) et du **norelgestromine** (progestatif de 3ème génération), commercialisé sous le nom d'Evra®. Il libère sur 1 semaine ces hormones qui vont être absorbées par la voie cutanée. 3 patchs sont donc mis en place pour 3 semaines suivies d'un arrêt d'1 semaine où surviennent les règles. Attention : Du fait d'un risque thromboembolique doublé avec le patch contraceptif Evra® par rapport aux pilules de 1ère et 2ème génération, l'ANSM recommande qu'il ne soit prescrit qu'en deuxième intention.

Point d'information

- 27/02/2013

La mise en place et le retrait ont lieu le même jour de la semaine. Son efficacité, ses effets indésirables et ses contre-indications sont les mêmes que pour toutes les autres voies d'administration des COP. Quelques caractéristiques le distinguent cependant. En effet, c'est **le seul moyen de contraception cutané.**

Mode d'emploi :

1. Appliquer sur une peau sèche, saine, non irritée, en dehors de toute application de crème ou lotion, sur l'abdomen, les fesses, les bras, la partie supérieure du thorax.
2. Eviter les zones de frottement : ceinture, soutien-gorge. L'application sur les seins est interdite.
3. Appliquer en chauffant le patch avec la main au moins 10 secondes et vérifier que les bords sont bien collés. Vérifier la présence et la bonne adhésion du patch chaque jour.

4. Au bout d'une semaine, le patch est décollé et un autre est reposé à un endroit différent. Le patch retiré doit être replacé dans son sachet et le fabricant recommande de le rapporter à la pharmacie. Les décollements et les réactions allergiques (6 %) sont des effets indésirables propres à ce mode d'administration.

Que faire en cas d'oubli de pose du 2ème ou du 3ème patch ?

Un patch reste efficace pendant 48 heures supplémentaires au maximum. Une femme n'a donc pas de risque de grossesse si elle a eu un rapport sexuel non protégé durant ces 2 jours supplémentaires. Au-delà des 48 heures, il y a un risque de perte d'efficacité contraceptive. La conduite à tenir est alors la même que celle en cas d'oubli de pose du 1er patch : - poser immédiatement un nouveau patch (recommencer un nouveau cycle de 3 patchs, quelle que soit la semaine d'oubli) - prévoir une contraception supplémentaire pendant 7 jours (temps nécessaire pour bloquer à nouveau l'ovulation) - prendre une contraception d'urgence si rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli.

Que faire en cas de décollement d'un patch ?

Un patch décollé reste efficace pendant 24 heures supplémentaires au maximum. Au-delà des 24 heures, il y a un risque de perte d'efficacité contraceptive. Conduite à tenir : - poser immédiatement un nouveau patch (recommencer un nouveau cycle de 3 patchs, quelle que soit la semaine d'oubli)

- prévoir une contraception supplémentaire pendant 7 jours (temps d'imprégnation hormonale nécessaire pour bloquer à nouveau l'ovulation) - prendre une contraception d'urgence si rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli.

Distinguer l'oubli de pose du 2ème ou du 3ème patch de l'oubli de pose du 1er patch qui, lui, est hautement risqué. L'arrêt des 7 jours sans patch est la durée maximale de l'arrêt. Le temps relativement court pour réagir impose à la femme de disposer d'un stock minimal de patchs.



Figure 7. PATCH EVRA®, COLLÉE SUR L'ABDOMEN D'UNE PATIENTE

source : <https://www.vidal.fr/actualites/5877-evra-patch-l-ansm-recommande-de-preferer-un-contraceptif-oral-de-1re-ou-2e-generation.html>

2.4 Le patch et l'obésité :

Concernant le patch, des doutes persistaient quant à son utilisation chez les femmes obèses : les concentrations sériques maximales en hormones pourraient être diminuées comparativement aux femmes non obèses. Il y aurait plus d'échecs notamment lorsque le patch est placé sur l'abdomen comme certains paramètres pharmacocinétiques le sous-entendaient.

Peu d'études françaises voire pas du tout portaient sur le patch. Seules quelques études américaines traitaient de ce sujet.

Une étude [26] justement relatait que l'AUC de l'EE et du progestatif chez les utilisatrices de patch étaient diminuées chez les patientes avec un excès pondéral par rapport à celles en ayant pas. Autre fait relevé par cette même étude, par rapport à un COC quotidien contenant les mêmes hormones, l'ASC de l'EE et de la norelgestromine délivrée par le patch est plus élevée que lorsqu'elle est prise par voie orale. L'augmentation du poids corporel et de la surface corporelle a été associée à des diminutions de l'ASC de l'EE et de la norelgestromine chez les utilisateurs de patch, mais celles-ci n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives mais cela témoigne bien de changements en termes de pharmacocinétique.

Une autre étude de 2002 [27] a montré une notion de poids à ne pas dépasser qui serait de 90kg par rapport à la "pleine efficacité" du patch. Cette étude concernait 3319 femmes.

Cette étude notifiait que *" Par la suite, une analyse groupée des données pour le patch contraceptif a déterminé que les femmes pesant plus de 90 kg avaient un taux d'échec significativement accru par rapport aux femmes pesant moins de 90 kg Sur 15 grossesses survenues au cours de 22 160 cycles de traitement, cinq d'entre elles sont survenues chez des femmes pesant plus de 90 kg (qui représentaient moins de 3% de la population de l'étude). Les auteurs ont conclu que les femmes de cette catégorie de poids peuvent présenter un risque accru d'échec de la contraception avec l'utilisation du patch. »*

'Le problème de cette étude c'est d'une part son année de publication (2002) et d'autre part le fait que l'IMC n'a pas été pris en compte mais seulement le poids.

En revanche, elle met en lumière un fait intéressant puisqu'il semblerait qu'il y ait plus d'échecs lorsque le patch était placé sur l'abdomen, ce qui diminuerait de 25 % la biodisponibilité des hormones.

Une autre étude de 2013 [28] a voulu comparer sur 2-3 ans le taux d'échec contraceptif avec le patch, l'anneau et la pilule sur 7400 femmes. Or cette étude n'a montré aucune augmentation du taux d'échec par IMC chez les utilisateurs du patch. Ils ont notifié en revanche qu'il était préférable d'utiliser des LARC (contraception réversible à action prolongée) comme le DIU ou l'implant à savoir des moyens de contraception de longue durée plutôt que le patch. Que faut-il retenir ? Peu d'études et à fortiori, pas de réelles différences en termes d'efficacité entre une patiente obèse et non obèse.

L'utilisation du patch reste toutefois controversée quant à sa prescription chez une patiente obèse compte tenu du passage des hormones dans les "graisses" par voie SC. Conseiller peut être en tant que pharmacien à la patiente ayant un excès pondéral de ne pas le coller sur l'abdomen ou sur des zones où la graisse serait plus forte selon les répartitions quand cela n'est pas notifié par le prescripteur pour ne pas compromettre son efficacité et globalement **changer le site d'application aussi souvent que nécessaire**. La graisse étant une zone de frottements, cela pourrait compromettre l'adhésion du patch à la peau d'autant plus le **peu d'études** portant sur son efficacité chez ces patientes.

2.5 l'anneau vaginal :

C'est un anneau souple qui contient de **l'éthinylestradiol** 15 µg (estrogène minidosé) et de **l'étonogestrel** 120 µg (progestatif de 3ème génération). Il libère sur 3 semaines ces hormones qui vont être absorbées par la muqueuse vaginale, excellente voie d'administration. Un anneau est donc mis en place pour 3 semaines suivies d'un arrêt d'1 semaine où surviennent les règles. La mise en place et le retrait ont lieu le même jour de la semaine et approximativement à la même heure.

Conservation et délivrance :

> Nuvaring® :

- Avant la délivrance : stockage à l'officine entre +2 et +8°C, 36 mois maximum.
- Au moment de la délivrance : noter la date de la délivrance et la date limite d'utilisation sur chaque sachet car un anneau ne doit pas être inséré plus de 4 mois après la délivrance.
- Après la délivrance : conservation de 4 mois à une température inférieure à 30°C.

> Anneaux génériques (ex. : Etoring®, Etonogestrel/éthinylestradiol) :

- Conservation à l'abri de la lumière dans leur emballage d'origine
- Insertion au moins 1 mois avant la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet.

L'anneau vaginal peut être utilisé avec des tampons hygiéniques, préservatifs et agents anti infectieux locaux (ovules antifongiques par exemple). Cependant, il ne doit pas être utilisé avec les méthodes barrières féminines (diaphragme, cape, préservatif féminin). La partie supérieure du vagin est presque horizontale et très peu sensible, ce qui explique que les expulsions spontanées sont rares et que dans la grande majorité des cas, il n'est perçu ni par l'homme ni par la femme. En cas de gêne lors du rapport sexuel, l'anneau vaginal peut être retiré moins de 3 heures et remis en place après avoir été humidifié à l'eau froide ou tiède (mais pas à l'eau chaude).

Que faire si un anneau vaginal est resté plus de 3 heures en dehors du vagin ?

- pendant les 2 premières semaines d'utilisation : remettre l'anneau en place (après l'avoir rincé à l'eau froide ou tiède) et utiliser une contraception supplémentaire pendant 7 jours (temps d'imprégnation hormonale nécessaire pour bloquer à nouveau l'ovulation)
- pendant la 3ème semaine d'utilisation : mettre un nouvel anneau, ne pas observer de semaine d'arrêt (blocage des règles) et prévoir également une contraception supplémentaire pendant 7 jours. Dans tous les cas, prendre une contraception d'urgence si rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli.

Que faire si l'anneau vaginal n'a pas été enlevé au bout des 3 semaines ?

L'anneau reste efficace pendant 1 semaine supplémentaire au maximum. Une femme n'a donc pas de risque de grossesse si elle a eu un rapport sexuel non protégé durant cette semaine.

Que faire si l'anneau vaginal n'a pas été remis en place le jour prévu et à l'heure prévue, après la semaine d'arrêt ?

- poser immédiatement le nouvel anneau
- prévoir une contraception supplémentaire pendant 7 jours (temps d'imprégnation hormonale nécessaire pour bloquer à nouveau l'ovulation)
- prendre une contraception d'urgence si rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli.



Figure 8. L'ANNEAU VAGINAL ETORING®

source : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2948471-anneau-contraceptif-inconvenients-effets-secondaires-prix-efficacite/>

2.6 L'anneau vaginal et l'obésité

Les études sur l'anneau vaginal ont inclus très peu de femmes obèses cependant l'efficacité semble être similaire chez les femmes obèses et chez les femmes de poids normal, du fait sans doute de l'absorption locale de médicaments à travers la muqueuse vaginale. C'est ce qu'a montré une étude [29] de 2013 qui comparait les marqueurs sériques et physiologiques de l'ovulation chez 18 femmes de poids normal et 19 femmes obèses utilisant l'anneau. Les résultats de l'étude ont trouvé des concentrations d'EE plus faibles chez les participants obèses, mais aucune différence dans les concentrations d'étonogestrel. Bien que cette étude ait un petit échantillon (37 femmes au total) pour évaluer les taux de grossesse, il n'y avait aucune différence dans le développement du follicule ovarien ou les taux de progestérone sérique entre les deux groupes, ce qui suggère que l'efficacité contraceptive est maintenue chez les femmes obèses.

De plus, rappelons que physiologiquement le passage vaginal des oestroprogestatifs contourne le métabolisme de premier passage hépatique, et le niveau d'hormones est plus élevé plus tôt chez les femmes obèses, ce qui améliore l'inhibition hypothalamo-hypophyse-ovarienne et rend compte d'une meilleure efficacité de cette méthode de contraception du fait de sa non absorption orale. Ceci étant, il y a des inconvénients qui subsistent avec cet anneau comme son non-remboursement ou encore les risques thrombo-emboliques qu'il peut entraîner étant un moyen de contraception oestroprogestative au même titre que la pilule ou le patch.

Une autre étude datant de 2012 [30] concernait 40 patientes (20 de poids de normal et 20 obèses) et a montré cela en conclusion *“Bien que les femmes obèses présentaient des taux d'EE inférieurs lors de l'utilisation d'un anneau vaginal contraceptif, elles présentaient une*

excellente suppression du développement des follicules ovariens , similaire à celle des femmes de poids normal. Cela prédit que l'efficacité de l'anneau vaginal contraceptif sera similaire chez les femmes ayant un IMC allant jusqu'à 39,9. Les taux sériques plus faibles d'EE chez les femmes obèses peuvent expliquer le plus grand nombre de jours de saignements ou de spotting signalés. Les taux sériques étaient certes plus bas mais l'efficacité contraceptive tout aussi bonne. Le problème c'est qu'il y a peu d'études et peu de patientes lors de ces études. Mais sa voie d'administration (vaginal) permet à l'anneau d'être une bonne alternative pour les femmes souffrant d'obésité après évaluation de la balance bénéfiques/risques.

En conclusion, la contraception oestroprogestative peut être utilisée chez la patiente souffrant d'obésité mais avec vigilance comme le rappelle le Dr Geoffroy Robin qui va dans le sens des études retrouvées. Pour lui la contraception oestro-progestative expose à un plus grand risque cardio-vasculaire notamment un risque thrombotique artériel et un risque thromboembolique veineux MAIS **une COP oestroprogestatif peut être dispensée si :**

→ **si la patiente a moins de 35 ans**

→ **si la patiente a un IMC < 35**

→ **si la patiente ne présente aucun facteur de risque cardiovasculaire** tels que le tabagisme, une dyslipidémie, une migraine même sans aura ... Quant « au meilleur » moyen contraceptif oestroprogestatif chez la femme obèse ? il n'y en pas, chacun présente ses avantages comme ses inconvénients et doit être adapté à chaque patiente.

Sinon il faudra préférer une méthode progestative ou une méthode intra utérine.

Mais pourquoi ne pas donner d'emblée une contraception progestative ou intra utérine à une patiente souffrant d'obésité ? Car certaines patientes ont besoin d'une empreinte oestrogénique notamment dans des cas d'endométriose, d'hyperandrogénie ou de SOPK (syndrome des ovaires polykystiques) d'où la nécessité d'évaluer la balance bénéfiques/risques. De plus, le remboursement de certaines pilules notamment de 2^{ème} génération ou chez les moins de 26 ans ainsi que leur facilité d'accès constitue un facteur inhérent à prendre en compte lors du choix.

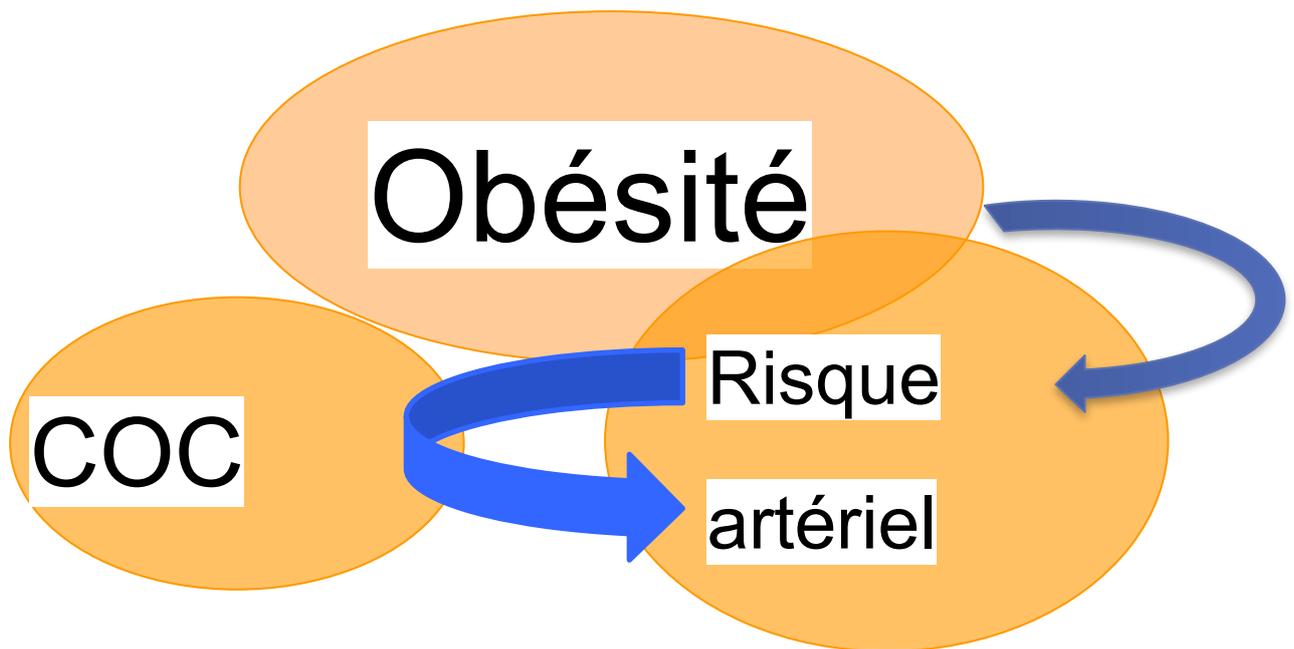


Figure 9. LIENS ENTRE L'OBÉSITÉ, COC ET LE RISQUE ARTÉRIEL

source : <http://www.amiform.com/web/gyneco-2021-embiez/n4.ob-coc.pdf>

III. Les contraceptions progestatives (intra-utérines exclues)

1 Généralités

Les contraceptions progestatives sont formulées uniquement à base de progestatif. Si on baisse la dose du progestatif, on bloque toujours l'ovulation, mais on ne bloque plus la synthèse d'estradiol par l'ovaire. Il n'est donc plus nécessaire d'ajouter un estrogène. Mais, il faut que le produit soit pris en continu sinon il y a risque ovulatoire.

Exemples : Cérazette® (désogestrel *per os*), Nexplanon ® (Etonogestrel *per cutané*), Mirena® et Jaydess® (lévonorgestrel intra-utérin). Comme explicité précédemment, un dosage de progestatif trop bas empêchera le blocage ovulatoire. L'efficacité contraceptive est alors principalement liée à un effet sur la glaire (épaississement), la mobilité des cils tubaires et l'endomètre. Dans ce cas, il est impératif de prendre le produit tous les jours à la même heure. Exemple : Microval® (lévonorgestrel *per os*).

Dans les 2 cas, la prise continue des contraceptions progestatives peut faire disparaître les hémorragies de privation c'est-à-dire créer une aménorrhée. Cette aménorrhée est dû à un endomètre trop fin (atrophie). Cette atrophie peut également créer des spotting (petites pertes sanguines irrégulières)

2 les différents progestatifs et leur lien avec l'obésité

2.1 Les micropilules progestatives :

Ces pilules n'étant pas associées à un risque cardiovasculaire, thromboembolique ou métabolique, elles sont principalement proposées aux femmes pour lesquelles l'apport d'estrogènes est contre-indiqué ou mal toléré ainsi qu'aux femmes qui allaitent. Or, elles pourraient être prises par presque toutes les femmes sans examen pelvien, sans examens de laboratoire, même si tabagisme, antécédents de phlébite, troubles de la coagulation, migraines avec aura, diabète, obésité. Les contre-indications sont rares : thrombophlébite évolutive, cancer hormono-dépendant (sein, utérus, ovaire) ou antécédent, maladies sévères du foie : hépatites, cirrhoses, tumeurs. Les interactions médicamenteuses sont les mêmes que celles décrites avec la contraception oestroprogestative. Le Thesaurus déconseille en plus l'association micropilules avec des doses supérieures ou égales à 12 mg/j de perampanel (Fycompa®).

Cependant, le contrôle du cycle menstruel se fait mal et limite souvent leur prescription ou leur poursuite.

Il existe plusieurs molécules sur le marché :

Lévonorgestrel : Microval®

Désogestrel : commercialisé sous de nombreux nom (Cérazette® Elfasette® Optimizette® Antigone®)

Drospirénone la particularité de ce contraceptif est que son progestatif possède un léger effet diurétique (effet anti aldostérone). Cette propriété explique sans doute une tendance minime, par rapport à d'autres contraceptifs, à lutter contre la rétention d'eau. La

drospirénone est utilisée comme contraceptif, soit seule (Slinda®) soit en association avec de l'EE (ex Jasmine®)

Génération du progestatif	Progestatif	Dosage	Spécialités	Présentation
2ème	Lévonorgestrel	Lévonorgestrel 30 µg	Microval®	28 cp
3ème	Désogestrel	Désogestrel 75 µg	Antigone®, Cérazette®, Desopop®, Elfasette®, Optimizette®	28 cp
Autres	Drospirénone	Drospirénone 4 mg	Slinda®	24 cp actifs + 4 placebo

En gras : spécialité de référence

D'après ANSM - contraceptifs oraux commercialisés en France au 1er janvier 2015 et base de données publique des médicaments - septembre 2022

Tableau 5. LES CONTRACEPTIFS ORAUX PROGESTATIFS

source : <https://www.maformationofficinale.com/formation/contraception-sial/learn>

→ Cas particulier du **DiénoGEST** : progestatif n'ayant pas l'AMM seul comme contraceptif et réservé à la prise en charge de l'endométriose. Il est utilisé comme contraceptif en association avec la 17βEstradiol.] Le diénoGEST agit sur l'endométriose en réduisant la production endogène d'estradiol et en inhibant ainsi les effets trophiques de l'estradiol sur l'endomètre tant eutopique qu'ectopique. Administré en continu, le diénoGEST génère un environnement endocrinien hypo-estrogénique, hyperprogestogénique, entraînant une décidualisation initiale du tissu de l'endomètre, suivie d'une atrophie des lésions liées à l'endométriose.

Les effets indésirables plus importants concernent le changement du rythme des saignements. Ils peuvent être rares ou absents, faibles, irréguliers, prolongés, fréquents. L'absence de saignement (aménorrhée) nécessite des explications détaillées : Elle est liée à la prise continue. Elle évite l'anémie, la fatigue, les règles douloureuses.

Il n'y a pas de risque de grossesse s'il n'y a pas eu d'oubli (faire au plus un test de grossesse). Certaines femmes culturellement ne supportent pas l'absence de règles. Il faut en tenir compte et les renvoyer vers le prescripteur. D'autres femmes, au contraire, sont très heureuses de ne pas avoir de menstruations. On retrouve également comme effets indésirables des maux de tête, des nausées, une tension des seins, des douleurs du bas ventre, la prise de poids, l'acné, la séborrhée et la chute modérée des cheveux chez les femmes prédisposées.

Prévenir les femmes que leurs règles ne seront à peu près régulières que dans seulement 30 % des cas. Plus la prise est régulière, moins il y a d'effets indésirables, notamment les spotting et moins il y a de risque d'oubli et donc moins de risque de grossesse.

Quand commencer ?

- le premier jour des règles ou selon la technique du Quick start
- 3 semaines après un accouchement
- en relais d'une pilule oestroprogestative, le lendemain du dernier comprimé
- 1 semaine avant le retrait d'une contraception intra-utérine

Que faire en cas d'oubli ?

Il y a un risque de grossesse en cas d'oubli de plus de 3 heures pour le lévonorgestrel 30µg (Microval®) et de plus de 12 heures pour le désogestrel 75 µg (Cérazette® et génériques) et la drospirénone 4 mg (Slinda®). La conduite à tenir en cas d'oubli, vomissements, diarrhée est la même que pour les pilules oestroprogestatives



Figure 10. PLAQUETTE DU PROGESTATIF OPTIMIZETTE®

source : <http://www.pharmacie-du-cora.com/optimizette-rappel-de-lot-n1958550/>

2.2 Les microprogestatifs et l'obésité

Très peu d'études se sont intéressées à l'efficacité des contraceptions progestatives seules chez les femmes en surpoids ou obèses. En particulier, aucune donnée n'existe sur l'efficacité chez ces femmes des microprogestatifs par voie orale, aux doses prescrites habituellement.

Une étude [31] analysé les données démographiques de 12 279 femmes âgées de 15 à 44 ans dans le cadre de l'Enquête nationale sur la croissance familiale aux états unis. Les données ont été collectées en continu de 2006 à 2010 par des entretiens en personne et informatisés auprès des ménages.

Les analyses décrivent l'utilisation des POP en fonction des caractéristiques sociodémographiques et reproductives et des profils de risque thromboembolique.

L'étude a montré que dans l'ensemble, 0,4 % de toutes les femmes en âge de procréer aux États-Unis utilisent actuellement des POP. L'utilisation des POP était plus élevée chez les femmes en post-partum et qui allaitaient que chez leurs homologues (toutes les valeurs p <0,001). Les femmes présentant un risque plus élevé de thromboembolie (femmes âgées, obèses, diabétiques ou fumeuses) présentaient des proportions d'utilisation de POP similaires à celles des femmes ne présentant pas ces risques.

Cette étude montre donc que peu d'américaines utilisent cette méthode et qu'en tirer des conclusions notamment en France semble compliqué.

2.3 Les macroprogestatifs

Certains progestatifs étaient utilisés comme contraceptifs en dehors de toute AMM, particulièrement en péri-ménopauses. Il s'agit de progestatifs du groupe pregnane et norpregnane. Exemples : Chlormadinone (Ex. : anciennement Lutéran®, qui n'existe plus que sous générique), Nomégestrol (Lutényl® 5 mg et génériques) Ils sont pris pendant 21 jours avec une interruption pendant 7 jours. Ils sont aussi anti-ovulatoires et baissent fortement le taux d'estrogènes circulants. Comme ils n'ont pas d'AMM pour cette indication, ils sont utilisés sous la responsabilité du prescripteur souvent dans le cas de pathologies gynécologiques associées ou de maladies graves. Il est maintenant connu que la prise de chlormadinone et de nomégestrol est associée à un risque de méningiome. Les recommandations qui en ont été formulées par l'ANSM rendent complexes cette prescription et de nombreux médecins ont renoncé à leur prescription. Ces nouvelles modalités de prescription et de délivrance pour ces progestatifs sont les suivantes : le médecin doit remettre à la patiente un document d'information lors de toute prescription ou renouvellement du traitement : > Pour tout traitement de moins d'1 an, le médecin doit apposer, sur l'ordonnance, la mention « traitement inférieur à 1 an », mention indispensable pour que le pharmacien puisse dispenser le traitement. > Pour tout traitement d'une durée supérieure à 1 an, le prescripteur et la patiente doivent signer une attestation annuelle d'information. Cette attestation doit être présentée au pharmacien à chaque délivrance du médicament.

De ce fait (absence AMM et risque méningiome) les macroprogestatifs ne sont pas abordés dans le cadre de ce travail.

2.4 L'implant contraceptif sous-cutané

Ce LARC (Long-Acting Reversible Contraceptive) un petit bâtonnet souple de la taille d'une allumette contenant de **l'étonogestrel** (progestatif de 3ème génération) à placer au niveau de la face interne du bras non dominant. En France, commercialisé sous le nom de Nexplanon®. Il est prévu pour assurer une contraception efficace pour 3 ans maximum. Cette contraception est préconisée par le laboratoire jusqu'à 40 ans. Les effets indésirables sont identiques à toutes les contraceptions progestatives et plus ou moins bien acceptés. La fertilité revient très rapidement après le retrait d'un implant.

Pour information : L'implant doit être palpé par le professionnel après sa pose, puis ensuite, de façon régulière par la patiente ; 1 à 2 fois par mois, pour s'assurer que le dispositif est bien en place et n'a pas migré (risque de migration dans l'artère pulmonaire). Il n'est pas rare que l'implant soit difficile à palper chez des femmes qui ont pris beaucoup de poids.

Quand et où l'insérer ?

L'idéal est entre J1-J5 en l'absence de contraception antérieure. En cas d'insertion plus tardive dans le cycle, une contraception locale doit être associée durant 7 jours et une grossesse éliminée au moindre doute.

Globalement très bien toléré, l'implant contraceptif peut être à l'origine d'effets secondaires, motivant parfois son retrait :

- métrorragies inexplicables, fréquentes après l'insertion mais régressant le plus souvent après quelques mois
- kystes fonctionnels ovariens en relation avec l'action anti-gonadotrope inconstante, voire partielle
- aménorrhée souvent souhaitée mais pas par toutes les femmes qui désirent avoir des règles régulières-plus rarement acné ou prise de poids

Contre-Indications absolues :

- grossesse en cours
- pathologies hormono- dépendantes contre-indiquant les progestatifs

Contre-indications relatives :

- acné sévère
- antécédent de kyste ovarien fonctionnel

Il est le moyen de contraception le plus efficace en France. Cela a été notifié grâce à l'indice de Pearl qui est un outil évaluant l'efficacité d'un moyen de contraception. Il décrit le nombre de femmes qui, grâce à un moyen de contraception, conçoivent un enfant dans un

certain laps de temps. L'indice de Pearl est une méthode de calcul. Il correspond au nombre de grossesses non désirées pour 100 femmes par an qui utilisent le même moyen de contraception et indique le taux d'échec. En d'autres termes, il indique la proportion de femmes utilisant un moyen de contraception qui tombent enceintes dans l'année malgré l'utilisation, par exemple, de la pilule. Par exemple, un indice de Pearl de 3 indique que sur 100 femmes utilisant une méthode de contraception particulière, 3 auront un enfant dans un délai d'un an.

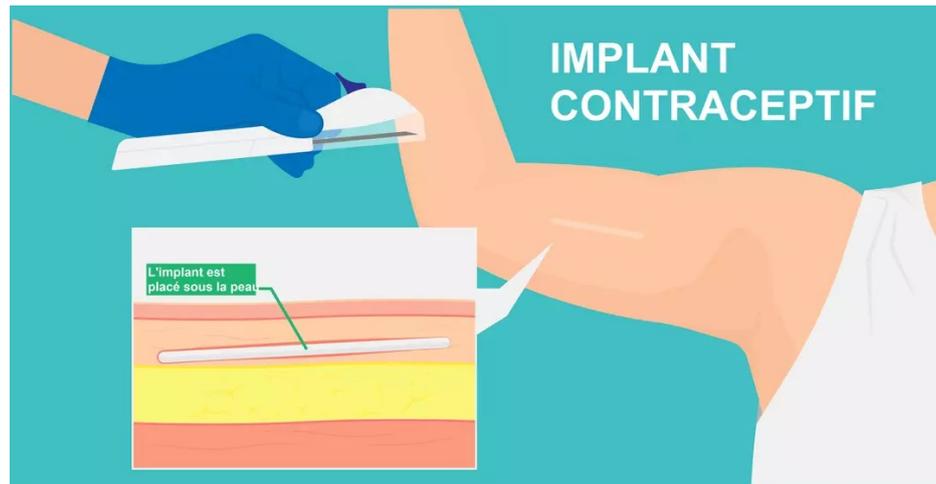


Figure 11. L'IMPLANT CONTRACEPTIF SOUS CUTANÉ INSÉRÉ DANS LE BRAS

source : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/1712620-implant-contraceptif-danger-poids-pose-bras-prix/>

2.5 L'implant contraceptif sous-cutané et l'obésité :

Il serait recommandé de changer l'implant chez la femme obèse de façon précoce, c'est à dire après 2 ans d'utilisation contre 3 normalement. Ce serait apparemment une pratique courante mais qui serait finalement sans réel fondement scientifique dans l'état actuel des connaissances.

Comme le souligne le Dr Geoffroy Robin (précédemment cité) l'implant chez la femme obèse peut être très bien gardé pendant 3 ans comme n'importe quelle femme.

A l'époque le laboratoire ayant commercialisé l'implant avait identifié lors d'études avant la commercialisation des ovulations itératives seulement chez des patientes obèses au cours de la troisième année. Mais attention, ils n'ont identifié que deux ou trois épisodes d'ovulation sur 1 an et il se trouve que c'était chez 3 patientes qui souffraient d'obésité. L'agence européenne du médicament en a alors conclu qu'il y avait un risque de baisse d'efficacité et a donc proposé ce changement anticipé chez les femmes obèses et à l'inverse

aux états unis comme il n'y avait aucune grossesse rapportée, ils ont dit de changer l'implant tous les 3 ans.

Quid des études ?

Une première étude datant de 2012 [32] a voulu comparer la pharmacocinétique de l'implant chez les femmes obèses (n = 13 ; médiane d'IMC à 41 kg/m²) et chez les femmes de poids normal (n = 4 ; médiane d'IMC à 20 kg/m²) au cours des 180 premiers jours suivant la pose soit 6 mois. Il serait admis qu'il faille un taux plasmatique d'au moins 90 pg/mL d'étonogestrel pour que l'efficacité contraceptive de l'implant soit assurée, taux bien au-dessus des 35µg/l que l'implant délivre chaque jour.

Ces auteurs retrouvent des taux plasmatiques d'étonogestrel plus bas chez les obèses sans que cela ne 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 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 3 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 pg/mL à 3 ans de la pose de l'implant et ce quelle que soit leur IMC.

Une autre étude plus vieille celle-ci (de 2005) en Australie [33] a répertorié 218 grossesses avec l'implant dont 45 qui ne disposaient pas de données suffisantes pour évaluer la raison de l'échec de la contraception et 46 participantes étaient déjà enceintes. Parmi les 127 cas restants, la raison la plus courante de grossesse non désirée était l'échec de l'insertion de l'implant chez 84 femmes. L'étude ne précisait pas en revanche le nombre de participantes.

Une autre étude de 2012 [34] a étudié 1168 femmes porteuses de l'implant dont 28% étaient des femmes en surpoids et 35% obèses. Les taux cumulés d'échecs sur 3 ans étaient de moins de 1 pour 100 année-femme (nombre de grossesses pour 100 femmes au bout d'un an) et ne variaient pas selon l'IMC. Cette étude semble là aussi corroborer qu'il n'y ait pas de diminution d'efficacité de l'implant chez les femmes obèses.

La méta-analyse de la Cochrane de Lopez et al. en 2013 [35] va également dans ce sens puisqu'elle ne retrouve pas de modulation de l'efficacité de l'implant selon le poids.

De même pour les chercheurs du projet Contraceptive CHOICE ont également estimé le taux d'échec de l'implant d'étonogestrel chez les femmes obèses et de poids normal [36]. Le projet contraceptive CHOICE est une vaste étude de cohorte prospective conçue pour promouvoir l'utilisation de méthodes contraceptives réversibles à action prolongée pour réduire les grossesses non désirées qui a été fait aux Etats-Unis. Les participants reçoivent gratuitement une contraception réversible de leur choix puis les chercheurs collectent la taille

et le poids de base de chaque participant. Au cours de chaque enquête, les participantes ont été interrogées sur les règles manquées et les grossesses possibles. Toute participante soupçonnant une grossesse a été invitée à se présenter pour un test de grossesse urinaire. L'analyse a intégré les 8 445 premiers participants inscrits à CHOICE, parmi lesquels 1 168 ont choisi l'implant et 4 200 ont choisi le DIU. Des outils statistiques ont par la suite estimés les taux d'échec chez les femmes en surpoids et obèses utilisant l'implant et le DIU.

Une grossesse a été observée chez une participante obèse au cours de 1 377 années-femmes d'utilisation d'implants, pour un taux d'échec cumulé chez les femmes obèses de 0,23 pour 100 années-femmes. Il n'y avait aucune différence significative dans les taux d'échec entre les groupes d'implants, quelle que soit la catégorie d'IMC.

Ces différentes études mettent en lumière une très bonne efficacité de l'implant chez la femme obèse. Le pharmacien d'officine doit rassurer la patiente qui peut bien garder l'implant 3 ans et lui rappeler qu'il sera tout aussi efficace que chez une autre patiente malgré ce qu'il se dit. Insister en revanche sur le fait de bien se palper 1 à 2 fois par mois pour s'assurer que le dispositif est bien mis en place ou qu'il n'a pas migré notamment chez ce type de patientes pouvant avoir un excès de graisse dans les bras rendant la tâche un peu plus délicate.

2.6 les progestatifs injectables

Ils sont peu utilisés en France (acétate médroxyprogestérone Dépo-provera®) où ils sont plutôt réservés au milieu psychiatrique et aux cas psycho-sociaux, contrairement à d'autres pays où ils sont largement utilisés. Une injection intra-musculaire profonde a lieu tous les 3 mois (2 semaines de retard au maximum étant tolérées entre les injections). Le retour de la fertilité peut être long, plusieurs mois après l'arrêt.

2.7 Les progestatifs injectables et l'obésité

Un essai randomisé, prospectif, à l'aveugle datant de 2004 a comparé les effets de l'acétate médroxyprogestérone par voie intramusculaire et par voie sous cutanée. [37]

Les femmes ont été suivies pendant 3 mois d'un cycle de traitement et jusqu'à ce qu'elles reprennent l'ovulation ou jusqu'à 1 an après l'arrêt du médicament à l'étude. Les résultats ont été stratifiés par catégorie d'IMC et aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques n'a été trouvée entre les différentes catégories d'IMC. La concentration minimale moyenne d'acétate de médroxyprogestérone était la plus faible chez les femmes ayant un IMC > 30 kg/m², mais elle était toujours supérieure au seuil nécessaire pour supprimer l'ovulation (200 pg/ml). Là aussi donc une modification en termes de pharmacocinétique mais qui n'entrave en rien l'efficacité du produit.

Une étude de 2006 [38] avait pour objectif d'examiner la profondeur de la graisse sous-cutanée au niveau des sites d'injection intramusculaire fessière. Pour ce faire, ils ont pris pris 100 participants. L'étude a révélé que 12 patients avaient une profondeur ventroglutée supérieure à 35 mm, profondeur maximale d'une aiguille verte, et 26 patients avaient une profondeur ventroglutaire supérieure à 25 mm, profondeur maximale d'une aiguille bleue. 43 patients avaient une profondeur dorsoglutée supérieure à 35 mm et 72 avaient une profondeur dorsoglutée supérieure à 25 mm. Le site intramusculaire était probablement plus profond chez la femme. Ils ont conclu que les aiguilles vertes et bleues standards n'atteignent pas les muscles fessiers chez un nombre considérable de patients.

Cette étude bien que technique montre surtout que la profondeur de la graisse sous-cutanée chez certaines femmes obèses pourrait nécessiter l'utilisation d'aiguilles plus longues que celles habituellement utilisées pour l'injection intra cutanée. De plus, l'acétate de médroxyprogestérone présente une activité glucocorticoïde et androgénique ce qui suscite la question de la tolérance métabolique et vasculaire à long terme chez les femmes obèses. Cette contraception est donc loin d'être idéale pour les patientes souffrant d'obésité.

IV. Les contraceptions intra-utérines

1 Les dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre

C'est un petit dispositif très léger en plastique, en forme de T autour duquel sont enroulés des fils de cuivre. Il se pose lors d'une consultation médicale par un médecin ou une sage-femme. La pose se fait en fin des règles (col assoupli), ou à n'importe quel moment après avoir vérifié que la femme n'est pas enceinte. De nombreux médecins prescrivent en préalable des AINS car c'est le plus efficace sur les douleurs gynécologiques. Certains médecins ont recours au misoprostol (Gymiso®, MisOone®) à prendre entre 1h et 3h avant la pose. Cette pratique pour dilater le col de d'utérus est hors AMM. **C'est un des moyens de contraception les plus efficaces** car fait partie des LARC et évite à la patiente les oublis. **Il assure une contraception efficace de 5 à 10 ans selon les fabricants.**

Surveiller 2 à 3 mois après la pose, puis 1 ou 2 fois par an. Exemples : - UT380®, NT380®, Gynelle 35®, etc. : DIU standard (largeur : 29,9 mm / longueur : 34 mm) - UT380 short®, NT380 short®, etc. : DIU (largeur : 23,2 mm / longueur : 29,5 mm) adaptés aux nullipares et aux femmes ayant une petite cavité utérine.

Le cuivre est toxique pour l'ovocyte et les spermatozoïdes. Cette toxicité est prépondérante dans le mécanisme d'action et l'efficacité des DIU au cuivre. Le cuivre inhibe également la pénétration des spermatozoïdes dans le mucus cervical.

Il y a en parallèle une réaction inflammatoire stérile de l'endomètre mais qui est considérée comme secondaire. Médicalement, on considère qu'il y a grossesse à partir du moment où il y a implantation de l'embryon dans la paroi utérine et relations hormonales entre la mère et l'embryon. Le DIU n'est donc pas abortif et bien un moyen de contraception. Toutes les femmes, quel que soit leur âge, peuvent bénéficier de ce type de contraception, y compris celles qui n'ont pas d'enfant. De même, les femmes en post partum peuvent en bénéficier à partir de 4 semaines après l'accouchement.

La fertilité revient très rapidement après le retrait d'un DIU. Bien qu'il soit appelé stérilet, le DIU ne rend pas stérile.

Les contre-indications sont les suivantes :

- cancer de l'ovaire ou de l'endomètre
- risques majeurs d'IST : multi partenariat,
- malformations utérines
- infection vaginale en cours- allergie au cuivre
- traitements anticoagulants (pas de données alarmantes).

Les risques de complications sont les suivants : maladie inflammatoire pelvienne chez les femmes ayant une IST préalable (chlamydia ou gonorrhée), rares perforations ponctuelles à la pose, guérissant sans traitement, exceptionnelles migrations du DIU. Le risque est principalement un risque infectieux lors de la pose ou des changements de DIU. Les effets indésirables sont notamment une augmentation assez fréquente de la durée et de l'abondance des règles qui deviennent parfois douloureuses les premiers mois. Cela peut contribuer à une anémie, principalement chez les femmes ayant un déficit en fer préalable.

En officine, ne pas hésiter à montrer la photo du DIU dispensé (ou spécimen demandé au laboratoire) pour lutter contre les idées reçues concernant sa taille et son poids

- rassurez sur les fils de nylon qui ne sont pas gênants car ils se recourbent sur le col et ne sont pas perçus (en particulier au moment du rapport sexuel)
- expliquez que l'efficacité n'est diminuée ni par les anti-inflammatoires ni par les antibiotiques - rappelez les effets indésirables pour faciliter leur acceptation
- invitez à consulter en cas de douleurs pelviennes et pertes vaginales anormales

Si une femme est enceinte sous DIU, elle peut mener la grossesse à terme !

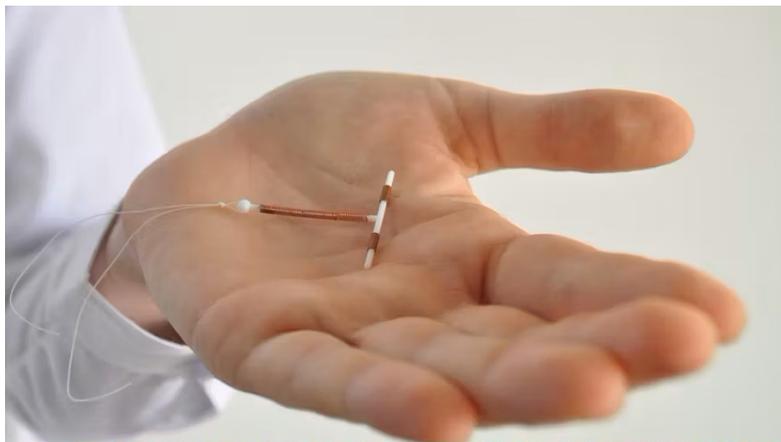


Figure 12. DIU AU CUIVRE TT

source : <https://www.vidal.fr/actualites/14488-dispositifs-intra-uterins-cdd-au-cuivre-desormais-fournis-avec-un-kit-complet-de-pose.html>

2 Les systèmes intra-utérins au lévonorgestrel (SIU)

Bien que parfois dénommés « dispositifs libérant du lévonorgestrel », les SIU au lévonorgestrel (Mirena®, Jaydess®, Kyleena®), Donasert® sont officiellement considérés comme des médicaments, à l'inverse des dispositifs intra-utérins (DIU) au cuivre qui sont des dispositifs médicaux. Ils constituent une excellente contraception mais sont en principe des moyens contraceptifs de 2^{ème} intention après le DIU au cuivre. Ces SIU se présentent sous la forme d'un support plastique en T portant un réservoir qui délivre le lévonorgestrel en continu pour une période de 3 ans à 6 ans (3 pour Jaydess®, 5 pour Mirena® et Kyleena®, 6 pour Donasert®).

L'action contraceptive est surtout due à l'effet local du progestatif (le lévonorgestrel) qui provoque notamment une imperméabilisation de la glaire et une atrophie endométriale. La pose, le retrait et la surveillance des SIU sont identiques à ceux des DIU au cuivre. Les contre-indications sont les mêmes que celles des DIU au cuivre.

Les conseils sont identiques à ceux donnés lors de la délivrance d'un DIU au cuivre. Malgré son faible passage systémique, le lévonorgestrel expose en plus les femmes à des affections hépatiques aiguës, des tumeurs hormono-dépendantes, une thrombophlébite évolutive.

Les effets indésirables sont :

- des modifications du cycle (spottings, règles prolongées ou raccourcies, absence de règles plus ou moins bien vécue suivant les femmes) comparables à ceux des pilules microprogestatives ou de l'implant, avec une période d'adaptation de 3 à 6 mois.
- des kystes fonctionnels de l'ovaire

- une tension des seins
- une prise de poids et de l'acné chez les femmes prédisposées.

Les systèmes intra-utérins ayant la particularité de donner des aménorrhées, rassurez les patientes inquiètes sur cette absence de règles. Expliquez-leur que cela peut améliorer notamment les réserves en fer et lutter contre l'anémie. Elles peuvent éventuellement faire un test de grossesse pour se rassurer (environ après 6 semaines d'aménorrhée) mais pas plus en l'absence d'autres symptômes.



Figure 13. LE SIU JAYDESS®

source : <https://clanicamillet.es/blog/jaydess-ha-llegado-el-mini-diu/L>

3 Les contraceptions intra utérines et l'obésité

En raison de l'effet contraceptif des DIU s'effectuant principalement via des actions locales sur l'utérus, il n'y a aucune raison de penser que les DIU seraient moins efficaces chez les femmes obèses que chez les femmes de poids normal. Les DIU constituent une contraception de choix chez 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. Les SIU au lévonorgestrel ont une action essentiellement locale au niveau utérin, ainsi l'IMC n'a pas d'incidence sur la diffusion hormonale. Quant aux effets systémiques, ils seraient négligeables compte tenu des très faibles taux circulants du lévonorgestrel.

Il existe peu d'études évaluant les différences d'efficacité contraceptive du DIU en fonction du poids. Aux Etats-Unis, il existe désormais deux types de DIU contenant du GNL.

Le dispositif le plus largement disponible délivre 20 µg de GNL/jour pendant au moins 5 ans et sera probablement efficace encore plus longtemps. Un DIU nouvellement approuvé,

légèrement plus petit, est destiné à fournir une contraception pendant 3 ans, avec un taux de libération de LNG plus faible (14 µg/jour) sous le nom de Skyla équivalent de Jaydess® en France. Aucune donnée faisant état d'une efficacité différentielle en fonction du poids n'est disponible. Le fabricant rapporte que des femmes avec un IMC allant jusqu'à 55 kg/m² ont été inscrites à l'essai clinique menant à l'approbation de la FDA américaine, bien que l'IMC moyen soit de 25,3 kg/m² [39]. L'IMC n'a pas été signalé pour les femmes ayant connu les cinq grossesses survenues parmi les 1 432 participantes au cours de la première année d'utilisation. Les études éluderaient-elles volontairement le poids ? Ce SIU tels que Jaydess présente-il un risque pour les femmes souffrant d'obésité ? Physiologiquement peu de chances compte tenu de la libération du LNG dans la cavité vaginale. Mais aucune étude est venue étayer cela.

Une analyse des données du projet Contraceptive CHOICE (une vaste étude prospective menée à St. Louis, MO, États-Unis) qui a fourni à plus de 9 000 femmes une contraception gratuite a estimé le taux d'échec du DIU (à la fois le DIU-LNG et le DIU au cuivre) chez les femmes obèses et de poids normal. Plus de 4 200 femmes ont reçu un DIU, dont la majorité ont choisi le SIU-LNG [40] Au total, 12 grossesses ont été observées parmi les utilisatrices du DIU (cinq chez les femmes de poids normal, aucune chez les femmes en surpoids et sept chez les femmes obèses) au cours d'une période de 5 985 femmes-années d'utilisation. Les taux d'échec du DIU étaient inférieurs à un pour 100 années-femme et ne différaient pas selon la catégorie d'IMC.

Malgré le peu d'études faites sur ce genre de contraception, **le seul (vrai) problème des DIU résiderait en des techniques d'insertion plus difficiles : ils nécessiteraient des spéculums beaucoup plus longs et plus grands et une table d'examen adaptée au poids des patientes.** Contrairement aux idées reçues, il n'y a pas d'étude montrant une augmentation du risque d'expulsion des DIU et SIU lors d'un amaigrissement, même s'il est rapide. Il faut mettre fin à cette idée préconçue. C'est pourquoi en tant que pharmaciens il est important de répondre à cette prétendue information et rassurer les patientes en leur rappelant ce sont que des rumeurs infondées.

Le DIU notamment au cuivre reste un excellent choix pour une patiente souffrant d'obésité ou dans un processus de chirurgie bariatrique car il est dénué de toute hormone de même pour le SIU où son progestatif agissant localement n'entraîne pas d'effets délétères chez la femme souffrant d'obésité.

V. Autres méthodes de contraception

Elles dépendent de la motivation des utilisateurs et doivent être utilisées à chaque rapport sexuel, quel que soit le moment du cycle.

1 Les méthodes barrières de contraception

1.1 Les préservatifs masculins et féminins

Le principe, simple, consiste à empêcher l'émission de spermatozoïdes susceptibles de traverser le col. Bien que simple, cette méthode requiert un apprentissage et un usage correct à chaque acte sexuel pour la plus grande efficacité.

Attention Il y a toujours de **très nombreux accidents de préservatifs en France** (glissements, ruptures, porosité, etc.) et qui ne sont pas toujours suivis d'une prise de contraception d'urgence. Ces incidents sont favorisés par l'utilisation de préservatifs non marqués (NF ou CE), des poses défectueuses ou encore la sécheresse vaginale. Il s'agit de la **seule méthode de protection contre les infections sexuellement transmissibles (IST)**, comme le SIDA, les hépatites B. Pour prévenir ce risque, il est donc conseillé de l'associer aux méthodes hormonales.

> Sur le préservatif masculin

Dans le cadre de la stratégie de prévention des IST, les marques de préservatifs (Eden®, Sortez couverts®, Be Loved® et Ormelle®) sont prises en charge à 100% par l'Assurance maladie pour tous les jeunes âgés de moins de 26 ans, sans présentation d'une prescription, à raison d'1 boîte prise en charge par dispensation ou à 60 % sur prescription d'un médecin ou d'une sage-femme pour les adultes âgés de 26 ans et plus. Pour agir au mieux, il est intéressant d'avoir une gamme étendue de préservatifs hypoallergéniques, en polyuréthane, de proposer des préservatifs résistants (ex. : Reflex condoms ultra plus®). Si le préservatif est la seule contraception utilisée, il est important d'expliquer au couple que ce n'est pas la méthode de contraception la plus fiable et de lui proposer d'avoir une contraception d'urgence d'avance pour pouvoir la prendre en cas d'accident de préservatif. Attention il existe un risque de perte d'efficacité du préservatif en latex en cas de traitement local vaginal (souvent des ovules, contenant principalement des antifongiques). Il est alors prudent de recommander d'utiliser des préservatifs sans latex, par exemple en silicone ou en polyuréthane.

> Sur le préservatif féminin (So Sexy®, Ormelle®, L-PLaisir®)

il s'agit d'une gaine de nitrile lubrifiée extrêmement résistante. Il est de même longueur mais beaucoup plus large que le préservatif masculin pour s'adapter et se mouler à la paroi vaginale.

Même si sa largeur peut rebuter ses utilisatrices, il permet à la femme de se protéger quand il y a refus ou réticence du compagnon de mettre un préservatif masculin. Les avantages sont : absence d'allergie, pas de compression du pénis, protection des organes génitaux externes (intéressant en cas d'herpès ou de condylomes vulvaires), mise en place possible 8 h avant le rapport, pas de nécessité de le retirer immédiatement après l'éjaculation.



Figure 14. UN MODÈLE DE PRÉSERVATIF FÉMININ

source : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2248632-preservatif-feminin-nom-efficacite-prix-mettre/>

1.2 La diaphragme

disque souple, bombé, en silicone, réutilisable, à placer au fond du vagin obligatoirement avec un spermicide. L'objectif est d'empêcher les spermatozoïdes de franchir le col de l'utérus. Caya® (taille unique) est le diaphragme le plus fréquemment prescrit aujourd'hui et est réutilisable pendant environ 2 ans si l'entretien est correct. Il doit être mis au maximum 2h avant ou au moment du rapport sexuel. Il doit être laissé en place pendant au moins 6 heures après le rapport (retrait entre 6 et 24h après le dernier rapport). En revanche, Les diaphragmes n'exercent pas de protection valable contre les infections sexuellement transmissibles (IST).



Figure 15. SCHÉMA D'UN DIAPHRAGME FÉMININ

source : <https://www.contraception-diaphragme.com/le-diaphragme-a-taille-unique/principe-diaphragme-caya>

1.3 Les capes cervicales

Actuellement, Femcap® est la seule cape en silicone réutilisable commercialisée mais elle est très peu employée car elle obture un tiers du vagin et est gênante pour l'homme. Cette méthode est un des moyens de contraception barrière les moins efficaces.



Figure 16. UNE CAPE CERVICALE À CÔTÉ D'UNE SERVIETTE HYGIÉNIQUE

Source : <https://www.contraception-diaphragme.com/le-diaphragme-a-taille-unique/principe-diaphragme-caya>

2 Méthodes locales et naturelles

2.1 Les méthodes locales : les spermicides_

Les spermicides actuellement commercialisés sont uniquement à base de chlorure de benzalkonium (ex. : Pharmatex®, Femadexil®), un produit surfactif qui tue les spermatozoïdes par déséquilibre osmotique. Ils peuvent exister sous différentes présentations (ovules, capsules, crèmes en canule à usage unique ou tubes de crème avec ou sans applicateur). Ils sont très peu utilisés comme seule méthode de contraception (0,2 à 0,4 % des femmes en France). Ils sont davantage utilisés en appoint, avec les diaphragmes par exemple ou les préservatifs. Ils peuvent être utiles pour espacer les naissances ou en péri-ménopause, quand la fertilité diminue. Leur utilisation n'est pas suffisamment efficace pour être conseillée dans l'année qui suit un accouchement, les chiffres montrant que les grossesses survenant à ce moment sont très souvent interrompues (10% des IVG). Rappeler de respecter le mode d'emploi, entre autres : - la non introduction de savon ou de médicaments anioniques (antiseptiques type Dermacide®) dans le vagin qui diminuent l'efficacité contraceptive - la possible inactivation d'un spermicide en cas de traitement local vaginal (souvent des ovules, contenant principalement des antifongiques) - la possibilité d'une intolérance locale.

Les spermicides ne protègent pas des infections sexuellement transmissibles

2.2 Méthodes naturelles de contraception

Ces méthodes ne doivent pas être stigmatisées. Elles sont une option contraceptive pour des couples motivés qui ne souhaitent pas recourir à une autre méthode pour des raisons privées, philosophiques ou religieuses. **Le retrait ou coït interrompu** : Il s'agit du retrait de l'homme du vagin avant éjaculation. Cette méthode est peu sûre car l'éjaculation et l'orgasme ne sont pas toujours simultanés, **les sécrétions séminales avant l'éjaculation peuvent contenir des spermatozoïdes** et en cas d'éjaculation à la vulve, des spermatozoïdes peuvent gagner le col de l'utérus.

L'abstinence périodique : L'analyse de la glaire par la femme elle-même et/ou la réalisation d'une courbe de température permettent de déterminer la période la plus fécondante (5 jours avant l'ovulation) où il faut éviter une émission de spermatozoïdes dans le vagin. Certaines femmes optimisent l'étude de leur cycle en utilisant des home-tests d'ovulation.

En cas d'allaitement maternel strict : La prolactine s'élève puis baisse au bout de 10-15 jours avec une sécrétion pulsatile jusqu'à 3 mois, inhibant ainsi la FSH et l'ovulation. C'est cette sécrétion de prolactine qui est utilisée dans la méthode de contraception la plus utilisée au monde, dite MAMA (Méthode par l'Allaitement Maternel et l'Aménorrhée).

Cette sécrétion de prolactine peut durer jusqu'à 6 mois, si les conditions strictes suivantes

sont respectées :

- l'allaitement doit être exclusif (aucun complément de lait artificiel car cela espace les tétées), - le bébé doit avoir moins de 6 mois,
- la mère ne doit pas avoir eu son retour de couches (autrement dit, pas de règles),
- il ne doit pas y avoir plus de 4 heures entre 2 tétées de bonne qualité en journée (5 à 6 heures la nuit)

Concernant toutes ces méthodes, aucune donnée ou études concernant l'obésité est sortie à ce jour.

Une obésité sévère peut rendre difficile la pose d'une cape ou d'un diaphragme. Mais à part cela rien à notifier.

L'obésité ne joue en rien sur les préservatifs, le retrait ou l'utilisation de spermicides.

Il s'agit toutefois de techniques contraceptives moins efficaces avec des indices de Pearl pas en faveur d'une utilisation régulière. En revanche, le préservatif qui protège des IST en plus d'être une méthode contraceptive dite mécanique reste intéressant pour cette double utilité et son remboursement sur ordonnance.

VI. Les contraceptions d'urgence

1 La contraception d'urgence par voie orale

En France, 2 types de contraception d'urgence par voie orale sont disponibles :

- **le lévonorgestrel** (ex. : Norlevo®, Lévonorgestrel Biogaran®, Lévonorgestrel EG®, Lévonorgestrel Mylan®, Lévonorgestrel Zentiva®, Levosolo®, Levunique®) et
- **l'ulipristal** (ex. : Ellaone®, Ulipristal acétate Biogaran®, Ulipristal acétate Mylan®) Le lévonorgestrel est un progestatif de 2ème génération. L'ulipristal est un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone (les SPRM). Sa structure chimique est proche de la mifépristone (Mifegyne®, Miffee®) mais l'ulipristal n'est pas abortif aux doses préconisées (30 mg). Mécanisme d'action : Il s'agit de contraception de rattrapage après un échec ou un oubli de contraception. Ces 2 contraceptions d'urgence visent à décaler l'ovulation au-delà des 4 jours pendant lesquels les spermatozoïdes sont féconds. Les mécanismes d'action précis sont encore mal connus mais ces 2 molécules agissent principalement par inhibition ou retardement de l'ovulation.

Posologie :

- Le lévonorgestrel : un comprimé (dosé à 1,5 mg) à prendre au plus tôt après le rapport sexuel à risque (si possible dans les 12 heures) et au plus tard dans les 72 heures (3 jours).
- L'ulipristal : un comprimé (dosé à 30 mg) à prendre au plus tôt après le rapport sexuel à risque et au plus tard dans les 120 heures (5 jours).

Attention : La contraception d'urgence est encore improprement appelée « pilule du lendemain », ce qui peut induire en erreur les femmes qui pensent qu'elle doit être prise le lendemain du rapport sexuel. Or, elle doit être prise le plus tôt possible (au plus tard dans les 3 jours après le rapport pour le lévonorgestrel ; dans les 5 jours après le rapport pour l'ulipristal)

Efficacité :

- Selon l'OMS : l'efficacité est de 95% si la prise du lévonorgestrel a lieu dans les 24 heures suivant le rapport sexuel à risque. Il y a une réduction d'au moins 75% du risque de grossesse si la prise a lieu dans les 72 heures suivant le rapport sexuel à risque.

- Selon les données HRA Pharma, l'efficacité de l'ulipristal est supérieure à celle du lévonorgestrel. Mais à ce jour, aucune étude indépendante n'a confirmé cette notion. Des études suggèrent **une possible baisse d'efficacité des 2 contraceptions d'urgence par**

voie orale chez les femmes en surpoids et obèses, mais ces études ne sont pas suffisamment solides pour recommander d'augmenter les posologies chez ces femmes. L'ulipristal est déconseillé pendant la grossesse. S'il est dispensé au comptoir, le pharmacien doit s'assurer de l'absence de grossesse en vérifiant notamment qu'il n'y a pas de retard de règles, ni de symptômes évocateurs (de type nausées, seins tendus, etc.).

Conduites à tenir :

Si la femme ne prend pas de pilule contraceptive : la conduite à tenir est identique quelle que soit la contraception d'urgence choisie :

- Prise de la contraception d'urgence au plus tôt après le rapport sexuel à risque
- Protéger les rapports suivants jusqu'aux règles
- Faire un test de grossesse si 7 jours de retard de règles

Si la femme prend une pilule contraceptive : la conduite à tenir diffère selon la contraception d'urgence choisie :

Si lévonorgestrel :

- Prise du comprimé de lévonorgestrel au plus tôt après le rapport sexuel à risque
- Continuer la pilule contraceptive habituelle
- Contraception locale (ex. préservatif) pendant 7 jours, le temps de retrouver l'efficacité de la contraception

Si ulipristal :

- Prise du comprimé d'ulipristal au plus tôt après le rapport sexuel à risque
- Continuer la pilule contraceptive habituelle
- Contraception locale pendant 12 jours.

En effet, l'efficacité contraceptive peut être diminuée car il y a un antagonisme d'action (effet annulé) entre l'ulipristal et le progestatif

Pour vérifier que la contraception d'urgence a été efficace, il est possible de conseiller de faire un test de grossesse 21 jours après le rapport à risque. Il est recommandé de remettre une brochure d'informations lors de toute délivrance de contraception d'urgence par voie orale. Vous pouvez commander des exemplaires de ces brochures sur le site du Cespharm.

→ Législation : Depuis le 1er janvier 2023, dans le but d'améliorer la prévention en santé sexuelle, la contraception d'urgence hormonale (par lévonorgestrel ou ulipristal), délivrée en officine, est prise en charge à 100% sans prescription médicale, pour les jeunes femmes mineures et les femmes majeures en âge de procréer. Cette délivrance doit s'accompagner d'une information claire et concise sur la contraception d'urgence et sur les possibilités de consultation médicale et d'examens biologiques gratuits en vue de la prescription de

contraceptifs lorsque la femme a moins de 26 ans.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : les nausées, les saignements dans plus de 10% des cas, le décalage fréquent des règles suivantes (avancées ou retardées). En cas de vomissement dans les 3 heures suivant la prise, il est conseillé de reprendre un comprimé de lévonorgestrel ou d'ulipristal. Il est important que la femme reprenne la même molécule pour éviter tout risque d'interaction entre les 2 contraceptions d'urgence (avec risque de perte d'efficacité).

La contraception d'urgence (lévonorgestrel 1,5 mg et ulipristal 30 mg) n'est pas abortive. Elle ne rend pas la femme infertile.

L'allaitement est non recommandé :

- pendant 8 heures après la prise de lévonorgestrel
- pendant 7 jours après la prise d'ulipristal

Il est important de rappeler qu'il ne faut pas prendre les 2 contraceptions d'urgence en même temps ou de façon très rapprochée, car il y a un antagonisme d'action (effet annulé) entre le lévonorgestrel et l'ulipristal.



Figure 17. PLUSIEURS MODÈLES DE PILULES DITES DU LENDEMAIN

source : <https://www.mtvshuga.com/babi/news/la-pilule-du-lendemain/>

2 Les dispositifs intra-utérins au cuivre

Le DIU est une excellente contraception d'urgence, s'il est inséré dans les 5 jours qui suivent un rapport sexuel à risque. Il évite dans ce cas plus de 96% des grossesses. L'indication du DIU en tant que contraception d'urgence est méconnue et le DIU très peu posé dans cette indication. C'est un choix particulièrement adapté pour une femme qui envisageait cette contraception, mais trouver un médecin rapidement pour la pose et formé à celle-ci n'est pas toujours facile : penser aux Centres de planification.

Quelle contraception d'urgence préconiser aux femmes sous médicament inducteur enzymatique (ex. : certains antiépileptiques, antirétroviraux, le millepertuis, etc.) ? Le métabolisme du lévonorgestrel et de l'ulipristal est augmenté par la prise concomitante de médicaments, ou de produits à base de plantes, inducteurs enzymatiques, principalement les inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Pour les femmes souhaitant utiliser une contraception d'urgence et ayant été traitées par un produit de santé inducteur enzymatique au cours des 4 dernières semaines, il est préconisé d'utiliser une contraception d'urgence non hormonale, à savoir un dispositif intra-utérin au cuivre. Il peut être placé jusqu'à 5 jours après un rapport sexuel non protégé. Si elles se trouvent dans l'impossibilité d'utiliser un tel dispositif, il leur est recommandé de doubler la dose standard de lévonorgestrel (de 1,5 mg à 3 mg) afin de compenser la réduction de la concentration plasmatique du lévonorgestrel. L'ulipristal, quant à lui, n'est pas recommandé dans cette situation.

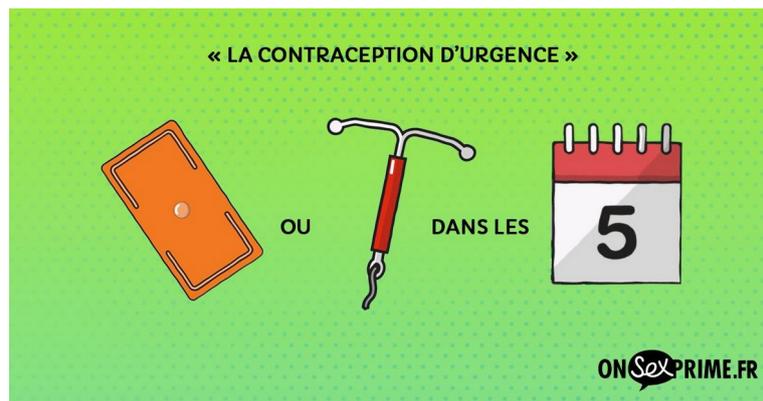


Figure 18. INFORMATION SUR LA CONTRACEPTION D'URGENCE EFFICACE DANS LES 5 JOURS

source : <https://x.com/SantePubliqueFr/status/1146803834733436928>

3 La contraception d'urgence et l'obésité

La contraception d'urgence est le seul domaine dans lequel les effets de l'obésité sur la pharmacocinétique et sur l'efficacité ultérieure sont évidents.

Une méta analyse [41] de 2011 de deux essais contrôlés randomisés comparait l'efficacité de l'ulipristal acétate (UPA) au lévonorgestrel pour la contraception d'urgence. Parmi plusieurs variables testées, l'IMC s'est avéré avoir le plus grand impact sur le risque de grossesse après l'utilisation de l'une ou l'autre des méthodes de contraception d'urgence , mais le risque était plus élevé avec le LNG qu'avec l'UPA. Le risque de grossesse était

quatre fois plus élevé chez les femmes obèses prenant la pilule du lendemain au lévonorgestrel que chez les femmes de poids normal (OR : 4,41 ; $p < 0,05$).

Une autre étude [42] tend à confirmer cela. En effet, cette étude portait sur les études en phase 3 de l'ulipristal d'acétate et on retrouvait aussi une baisse d'efficacité liée à l'IMC avec des taux de grossesse variant de 1,3% pour les non obèses contre 8,3% chez les obèses. Après il est dommage qu'il n'y eût que 41 patientes à cette étude.

Une autre étude de 2019 [43] a examiné la pharmacocinétique de 1,5 mg de lévonorgestrel chez les femmes de poids corporel normal, obèse et extrêmement obèse. Dix femmes ayant un IMC normal, 11 femmes obèses et 5 femmes extrêmement obèses ont été étudiées. Comme représenté sur la figure 19, les valeurs de C_{max} et d'ASC étaient nettement inférieures dans ce dernier groupe. Les Concentrations moyennes de LNG total en fonction du temps pour les trois groupes de femmes ayant reçu des comprimés de 1,5 mg. Les concentrations sériques de LNG sont systématiquement plus élevées chez les femmes ayant un IMC normal et les plus faibles dans le groupe extrêmement obèse. L'absorption s'est produite rapidement, produisant un pic net au bout d'environ 2 heures, suivi d'un déclin biexponentiel avec une longue demi-vie terminale, généralement en moyenne de 30 à 46 heures sur la période d'échantillonnage de 96 heures.

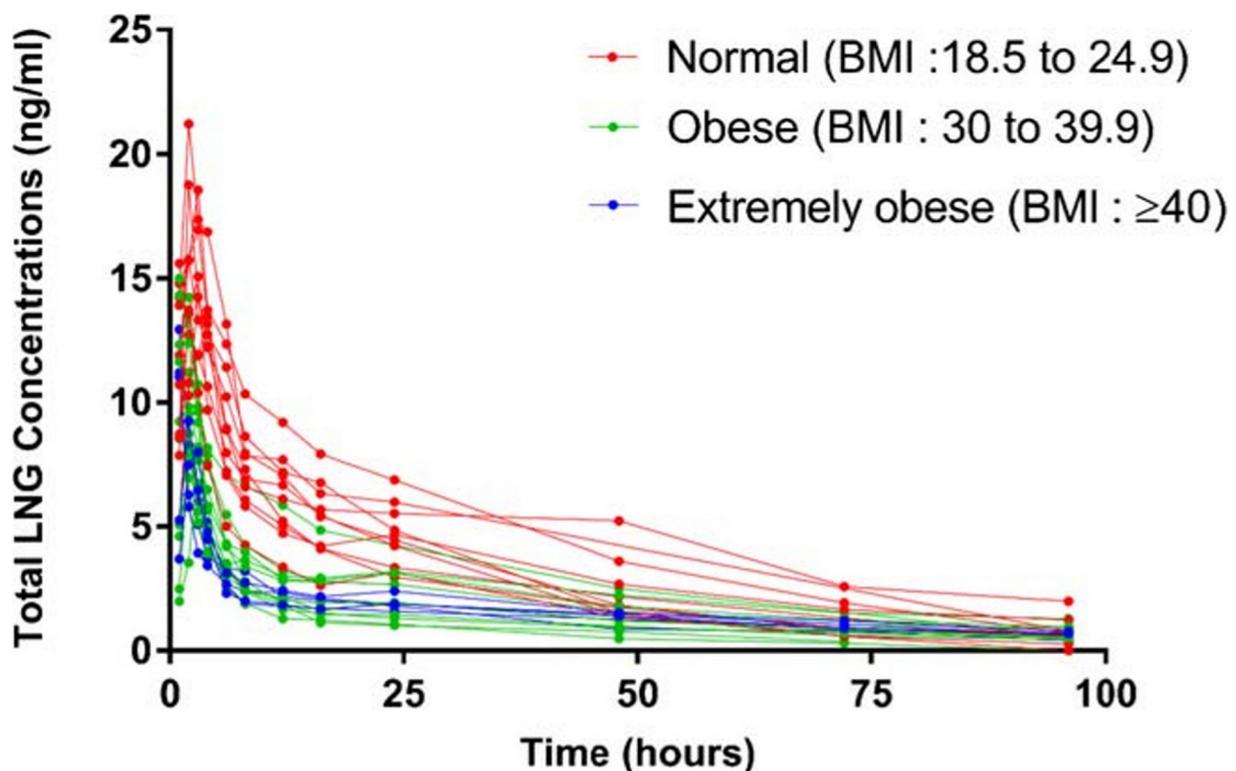


Figure 19. CONCENTRATIONS DE GNL (LÉVONORGESTREL) AU FIL DU TEMPS PAR GROUPE D'IMC (BMI EN ANGLAIS) DE L'ÉTUDE [43]

source : Natavio M, Stanczyk FZ, Molins EAG, Nelson A, Jusko WJ. Pharmacocinétique du contraceptif d'urgence au lévonorgestrel à 1,5 mg chez les femmes ayant un indice de masse corporelle normal, obèse et extrêmement obèse . *La contraception* . 2019 ; 99 (5) : 306-11

Paramètres (unités)	IMC normal n=10	IMC obèse n = 11	IMC extrêmement obèse n=5
	Total GNL		
<i>C</i> _{max} (ng/mL)	16,2 (2,8)	10,5 (2,8)	10,5 (1,9)
<i>T</i> _{max} (h)	2,5 (2,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)
ASC (h×ng/mL)	360,1 (109,3)	208,1 (87,0)	197,8 (26,5)
<i>t</i> 1/2 (h)	29,7 (10,6)	41,0 (13,6)	46,4 (6,6)
<i>V</i> _{ss} (L)	162,2 (54,6)	404,7 (140,2)	466,4 (39,6)
<i>T</i> _M (h)	39,0 (13,4)	52,5 (17,9)	62,3 (9,6)
<i>Cl</i> (L/h)	4,48 (1,19)	8,51 (3,71)	7,70 (1,09)

Tableau 6. RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU GNL TOTAL ET LIBRE POUR CHAQUE GROUPE IMC DE L'ÉTUDE 43

Source : Natavio M, Stanczyk FZ, Molins EAG, Nelson A, Jusko WJ. Pharmacocinétique du contraceptif d'urgence au lévonorgestrel à 1,5 mg chez les femmes ayant un indice de masse corporelle normal, obèse et extrêmement obèse . *La contraception* . 2019 ; 99 (5) : 306-11

On voit là ici que chez les femmes obèses et très obèses, *C*_{max}, *T*_{max} et ASC sont diminuent quand la clairance, le temps de demi-vie augmentent. Les concentrations du LNG diminuent selon son poids et la clairance est plus longue à mesure que l'IMC augmente.

De même Lors de l'administration initiale, des concentrations significativement plus faibles de SHBG ont été trouvées chez les individus extrêmement obèses par rapport aux individus ayant un IMC normal (27,6 contre 55,4 nmol/L, *p* = 0,037). Des différences de SHBG ont également été observées aux temps 24, 48 et 72 h entre les groupes. Les concentrations de SHBG étaient similaires chez les sujets obèses et extrêmement obèses. En conséquence, des valeurs *t* 1/2 et MRT plus longues dans ces groupes ont été observées, car l'espace de distribution plus grand entraîne une rétention plus longue du GNL chez les femmes obèses. Les femmes avec un IMC > 30 présentaient des concentrations de SHBG plus faibles, ce qui expliquait les différences de CL basées sur le LNG total par rapport au LNG libre.

Des **concentrations plus faibles de SHBG se produisent dans** l'obésité comme rappelé dans la partie pharmacocinétique. De plus, les diminutions de SHBG après une exposition

au GNL sont bien connues. On suppose que le mécanisme de réduction de la SHBG avec le GNL est une diminution de la production hépatique.

Il existe une variante de SHBG qui diminue l'affinité pour la testostérone provoquant une augmentation de la fraction libre [44]. Peut-être que les taux plus élevées de GNL trouvées pour deux personnes dans cette étude étaient dues à ce facteur. Des études pharmacocinétiques d'un plus grand nombre de femmes obèses seraient nécessaires pour déterminer si sur ces deux sujets il y avait des valeurs aberrantes ou un sous-groupe présentant des différences génétiques.

Ces résultats, ainsi que d'autres, ont contribué à considérer que les personnes obèses devraient recevoir une double dose de LNG [45] mais plusieurs études sont en cours pour déterminer si cela devrait être recommandé.

Il faudrait donc en théorie privilégier la pose de DIU au cuivre chez les femmes obèses comme contraception d'urgence, cependant la faisabilité du geste dans les délais, soit dans les 5 jours suivant le rapport à risque est difficilement réalisable en pratique. Cela amène à deux choses en tant que pharmacien d'officine :

- ➔ Conseiller en priorité l'ulipristal d'acétate (EllaOne) pour les femmes souffrant d'obésité et désireuse d'une contraception d'urgence quand l'insertion d'un DIU n'est pas possible et/ou pas voulue.
- ➔ Choisir les bons mots afin de pas vexer la personne si elle préfère le norlevo pour une question de prix ou parce elle estime qu'il faudrait une norlevo car elle s'est renseignée et préfère cette molécule. Les mots sont importants et délicats à choisir pour l'orienter vers les autres méthodes qui se révèlent être plus efficaces et ce sans blesser les patientes.

VII. Cas particulier de la chirurgie bariatrique

1 Principe général :

La contraception des femmes candidates à la chirurgie bariatrique est une question primordiale. En effet, un délai d'au moins 12 mois à 18 mois après la chirurgie est recommandé avant de débiter une grossesse. La contraception doit donc être mise en place avant la chirurgie.

Indications de la chirurgie bariatrique :

- Patients âgés de 18 à 65 ans, risque opératoire acceptable.
- IMC > 40 kg/m² ou IMC > 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment HTA, syndrome d'apnées du sommeil, autres troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères, en particulier diabète de type 2, maladies ostéoarticulaires invalidantes, stéatohépatite non alcoolique).
- Après échec d'un traitement médical et diététique pendant au moins 6 à 12 mois. La chirurgie bariatrique repose sur deux mécanismes d'action.
 - Les **techniques restrictives** visant à réduire la capacité gastrique, et ainsi à limiter les quantités lors des prises alimentaires, comprennent :
 - **l'anneau gastrique** : posé autour de la partie supérieure de l'estomac, il délimite une petite poche se déversant dans le reste de l'estomac à travers un chenal étroit. L'anneau est relié par une tubulure à un boîtier sous-cutané, ce qui permet de le gonfler et de réduire le diamètre de ce chenal ;
 - **la sleeve gastrectomy** qui veut dire gastrectomie en manchon qui consiste en une résection verticale de la grande courbure de l'estomac, transformant la partie résiduelle en un tube d'une capacité d'environ 200 ml. On parle alors de manchon.
 - Les **techniques mixtes** associant à une réduction gastrique une malabsorption par court-circuit digestif :
 - **le by-pass** consiste à créer par agrafage une petite poche gastrique de 20 à 30 cm³, le reste de l'estomac est exclu. La petite poche est raccordée au tube digestif par l'intermédiaire d'une anse prélevée au niveau du jéjunum, réalisant une anse en Y de longueur variable ;
 - **la dérivation biliopancréatique**, plus rarement pratiquée, associe une sleeve gastrectomy à un court circuit intestinal distal. Le rétablissement de la continuité se fait à 100 cm de la jonction iléo-caecale, endroit où les aliments sont digérés.

Différents montage de chirurgie bariatrique

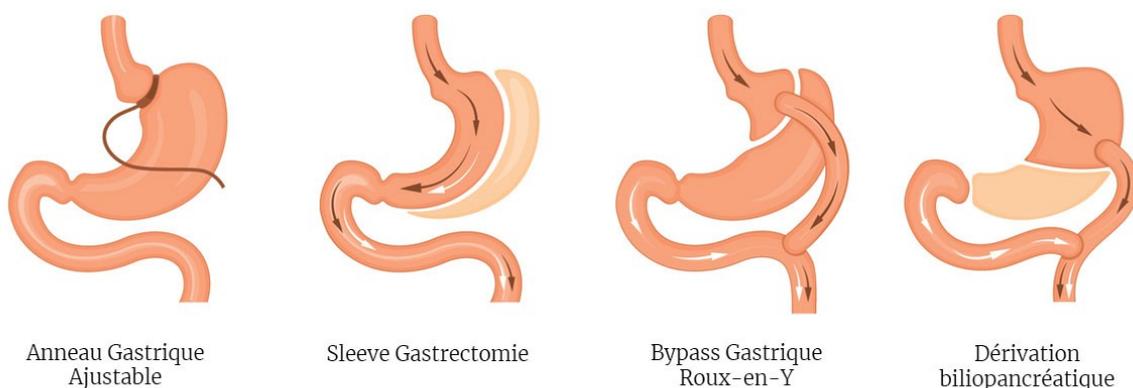


FIGURE 21 : LES DIFFÉRENTS MONTAGES DE LA CHIRURGIE BARIATRIQUE

SOURCE : [HTTPS://WWW.MYBODYRESHAPE.FR/OBESITE/CHIRURGIE-BARIATRIQUE/](https://www.mybodyreshape.fr/obesite/chirurgie-bariatrique/)

Les effets sont salvateurs et nombreux ; ils comprennent une perte de poids importante qui est maximale dans l'année qui suit la chirurgie. En moyenne, on estime que l'anneau permettrait une perte de poids de 25 à 30 kg, la *sleeve gastrectomy* de 25 à 35 kg, le *by-pass* de 45 à 50 kg et la dérivation biliopancréatique, de 60 à 65 kg.

On observe également une réduction de la morbidité : à 2 ans, l'incidence du diabète est 30 fois plus faible, et on observe une amélioration significative de l'HTA, une réduction des taux d'apnées du sommeil et une diminution de l'incidence de l'hypertriglycéridémie chez les patients opérés.

On parle souvent de la balance bénéfices/risques en santé mais il existe aussi la balance bénéfices/inconvénients.

Si pour beaucoup de patients, la qualité de vie et la perte de poids sont de véritables miracles. Pour certains, au-delà de toutes les complications qu'une chirurgie peut avoir en amont, il existe des inconvénients qu'il est important de notifier.

Sur le plan chirurgical, un accompagnement s'impose pour détecter des complications telles que la sténose de l'anastomose ou des occlusions du grêle sur des adhérences post chirurgicales. Sur le plan digestif, la chirurgie bariatrique se complique parfois d'ulcère de l'estomac notamment à l'endroit de la suture, de reflux œsophagien ou de douleurs abdominales et nausées après les repas. Sur le plan nutritionnel, un suivi doit accompagner les patientes ayant eu une chirurgie bariatrique pour éviter une reprise de poids, des carences alimentaires qui sont fréquentes et des troubles du comportement alimentaire. Il faudra prévenir par un suivi psychologique notamment les addictions, la dépression et les

éventuelles tentatives de suicide (qui représentent 3 % des complications. Des complications esthétiques liées à la perte de poids importante et rapide sont parfois mal vécues par les patients, comme le tablier abdominal et l'affaissement cutané des bras, des cuisses et de la poitrine.

Une réintervention chirurgicale peut être programmée en cas de survenue de complications.

Pour minimiser les risques, il est primordial de bien choisir l'établissement qui procèdera à la chirurgie bariatrique. Par ailleurs, comme pour toute opération, un deuxième avis auprès d'un chirurgien bariatrique expérimenté peut vous être utile. Il permettra d'étudier, avant l'opération, la balance entre les bénéfices et les risques des différentes chirurgies bariatriques ou d'une obésité morbide non traitée.

Concernant le plan nutritionnel, si les déficits nutritionnels sont réputés moins fréquents après chirurgie purement restrictive (anneau gastrique ajustable, sleeve gastrectomie) qu'après chirurgie malabsorption (by-pass gastrique, dérivation bilio-pancréatique), les apports alimentaires sont parfois réduits de façon drastique après chirurgie restrictive, exposant alors à des carences nutritionnelles sévères.

Depuis 2009, la Haute Autorité de santé recommande de prescrire une supplémentation systématique en multivitamines, calcium, vitamine D, fer et vitamine B12 (à vie, par défaut) après chirurgie malabsorptive, et de discuter d'une supplémentation en fonction du bilan clinique et biologique après chirurgie restrictive. À l'inverse, les recommandations émises en 2013 par plusieurs sociétés savantes américaines plaident pour une supplémentation systématique en multivitamines, calcium, vitamine D, fer et vitamine B12 après by-pass gastrique comme après sleeve gastrectomy, et la littérature récente suggère que cette attitude doit sans doute être privilégiée. Ce sont des informations importantes pour le pharmacien chez lesquels les compléments alimentaires sont vendus et où il est souvent le principal protagoniste de ces produits.

Qu'en est-il de la fertilité ?

Il y aurait visiblement des améliorations au niveau ovulatoire. De même pour la grossesse puisque les risques de diabète gestationnel, de prééclampsie, de prématurité, de retard de croissance ou de macrosomie seraient diminués.

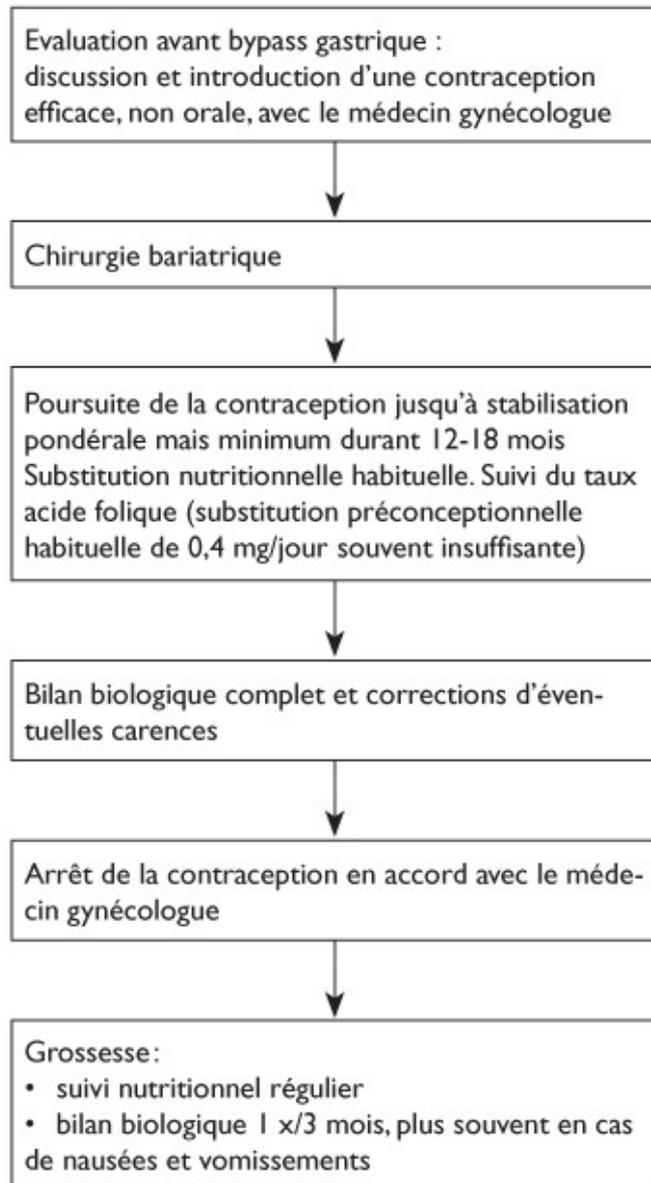


Figure 20. RÉCAPITULATIF DU PARCOURS DE SOIN D'UNE FEMME OBÈSE APRÈS UNE CHIRURGIE BARIATRIQUE ET DÉSIREUSE D'UNE GROSSESSE

2 Contraception et chirurgie bariatrique

La HAS recommande d'éviter une grossesse après chirurgie bariatrique jusqu'à ce que le poids soit stabilisé (période de 12 à 18 mois), en raison du risque de carence nutritionnelle et des conséquences potentielles sur le développement de l'enfant.

En effet, c'est durant cette période que la perte pondérale est la plus importante et une grossesse pourrait alors se compliquer d'une malnutrition du fœtus, avec un risque de faible poids de naissance ou de malformation. C'est pourquoi, pendant cette période, une contraception est indispensable chez les femmes en âge de procréer. Au-delà, on

recommande la programmation de la grossesse, après correction d'éventuelles carences comme dit plus haut.

Il y a et il y aura de plus en plus de "patientes bariatriques" en officine. La contraception en amont de la chirurgie et les conseils associés seront une denrée rare pour ces patientes partagées entre le flou, le stress pour qui tout cela est nouveau.

Bien entendu, elles seront très bien encadrées par l'équipe pluridisciplinaire qui les suit. La situation est particulière car la restauration parfois rapide d'une fonction gonadotrope normale, surtout en cas de syndrome des ovaires polykystiques associé, mais aussi l'impérative nécessité de programmer les grossesses imposent l'utilisation d'un moyen contraceptif à la fois efficace et adapté à la technique chirurgicale utilisée.

Concernant les différents contraceptifs, la modification drastique de l'anatomie gastro-intestinale résultant de la chirurgie bariatrique peut cependant être à l'origine de changements majeurs de biodisponibilité pour un médicament administré par voie orale. Certaines enzymes, responsables du métabolisme des médicaments et certains transporteurs sont en effet principalement localisés dans l'intestin grêle proximal contourné.

Les médicaments qui sont absorbés de façon importante à ce niveau peuvent ainsi avoir une biodisponibilité orale qui sera augmentée après la mise en place d'un *bypass*.

Une étude [46] a regroupé plus de 26 études toutes en lien entre les médicaments et les techniques de chirurgie bariatrique, elle met en exergue les modifications notamment pharmacocinétiques qu'il peut y avoir entre médicaments et les techniques chirurgicales précédemment citées. L'effet de la chirurgie bariatrique sur l'absorption des médicaments semble spécifique au médicament. Les médicaments intrinsèquement mal absorbés, hautement lipophiles et/ou soumis à une recirculation entérohépatique présentaient le plus grand potentiel de malabsorption. Les preuves les plus cohérentes d'une diminution de l'absorption ont été trouvées pour la cyclosporine, la thyroxine, la phénytoïne et la rifampicine.

Une absorption réduite du médicament peut survenir après une chirurgie bariatrique et cet effet semble spécifique au médicament. Un ajustement individuel de la dose et une surveillance thérapeutique peuvent être nécessaires. Des études contrôlées rigoureusement menées sont nécessaires pour évaluer l'effet des procédures bariatriques modernes sur l'absorption des médicaments."

L'estomac résiduel, réduit après *bypass* et sleeve gastrectomie, peut modifier considérablement les processus biopharmaceutiques des médicaments oraux qui ont lieu dans le tractus gastro-intestinal (impliquant la vidange gastrique, la dissolution médicamenteuse, etc., alors diminuées). Dans l'étude de 2019 [47] qui regroupe des essais cliniques, réalisées depuis quelques années, les scientifiques ont évalué l'effet du *bypass*

sur l'absorption sur différents médicaments administrés par voie orale . Il reste cependant difficile de tirer une conclusion générale sur l'effet du bypass sur la biodisponibilité de ces médicaments car, pour certains, elle peut être augmentée (atorvastatine, moxifloxacine, metformine), et pour d'autres, réduite (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) Des études contrôlées sont également nécessaires pour évaluer spécifiquement les effets de l'obésité et du bypass.

Une autre étude récente de 2021 [48] réalisée chez 20 femmes ayant bénéficié d'un bypass et 20 femmes témoins, a évalué la pharmacocinétique, après la prise d'une dose unique, d'un contraceptif oral combiné (COC) associant 30 µg d'EE et 150 µg de LNG. Les résultats de cette étude pilote suggèrent que le bypass n'affecte pas l'absorption de ces deux composés juste de légères différences de concentration du lévonorgestrel.

Une autre étude pharmacocinétique de 2019 [49] faite en suède s'est intéressée par ailleurs à l'absorption de désogestrel (prise orale de 75 µg) chez 14 femmes, avant et après leur chirurgie bariatrique par bypass. Comme cela était attendu, une perte de poids significative a été observée chez toutes les femmes après chirurgie. Le désogestrel étant absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, cette chirurgie devait altérer son absorption. Néanmoins, aucune différence significative, avant et après la mise en place du bypass, n'a pourtant été observée dans l'aire sous la courbe des concentrations sur 24 heures, les demi-vies (temps nécessaire pour que, après administration du médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié), ainsi que le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale de l'étonogestrel (métabolite actif du désogestrel). Par contre, les concentrations maximales se sont révélées être supérieures à celles mesurées avant l'opération (après 52 ± 2 semaines). Cette première étude n'a donc révélé aucun changement cliniquement significatif de la pharmacocinétique de l'étonogestrel, suggérant que le désogestrel, son précurseur, peut être utilisé oralement sans crainte de perte d'efficacité par les femmes après une chirurgie par bypass. Mais là encore 14 femmes ne suffisent pas à affirmer cela. Les études n'ont pas assez de patientes pour confirmer ou infirmer les possibles changements qu'une technique de chirurgie bariatrique pourrait influencer dans la pharmacologie des contraceptifs ou des médicaments en général.

Etant donné que les procédures restrictives n'interfèrent pas avec la capacité d'absorption de l'intestin, on ne pense pas qu'elles diminuent l'efficacité des contraceptifs oraux. Les procédures mal absorbantes, cependant, peuvent être une autre histoire. Un exemple courant d'une telle procédure est le pontage gastrique Roux-en-Y. Cette procédure limite chirurgicalement la taille de l'estomac (composant restrictif) et contourne une partie importante du duodénum, créant intentionnellement un état de malabsorption. Cette malabsorption peut également diminuer la capacité de l'intestin à absorber les hormones des contraceptifs oraux, ce qui pourrait à son tour diminuer leur efficacité contraceptive.

D'après l'OMS : Pour une femme de moins de 35 ans, sans facteur de risque cardiovasculaire associé, et présentant un IMC supérieur à 30 kg/m², les avantages des COP sont plus importants que les risques théoriques. Les précautions d'emploi listées dans les autorisations de mises sur le marché des COP mentionnent néanmoins l'obésité comme facteur à prendre en considération.

Les contraceptions microprogestatives, les progestatifs injectables, les implants et le dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel sont classés sans restriction d'utilisation chez les femmes obèses. Il existe néanmoins une augmentation de poids sous contraception progestative injectable chez l'adolescente obèse, ce qui doit faire discuter son utilisation.

Après chirurgie restrictive pure (anneau, *sleeve*), les contraceptifs oraux combinés ou progestatifs peuvent être employés, en tenant compte des restrictions liées aux facteurs de risque associés.

Après intervention entraînant une malabsorption, comme le *bypass*, les contraceptifs oraux restent contre-indiqués. On leur préférera les implants progestatifs et les dispositifs intra-utérins.

VIII. Arbres décisionnels

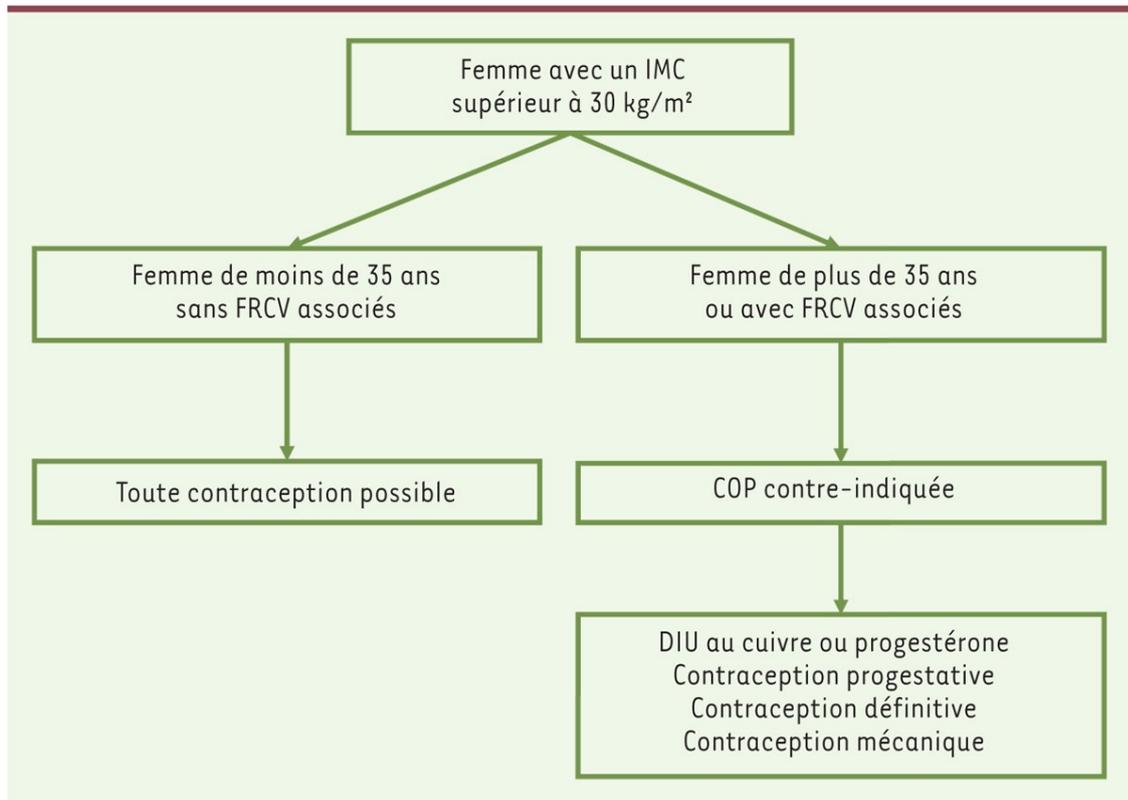


Figure 21. ALGORITHME : CHOIX DE LA CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES SOUFFRANT D'OBÉSITÉ

Source : Contraception dans le contexte de l'obésité, Ciangura C, Bachelot A, Med Sci, Volume 37, Number 10, 2021, 882 – 887. DOI <https://doi.org/10.1051/medsci/2021147>)

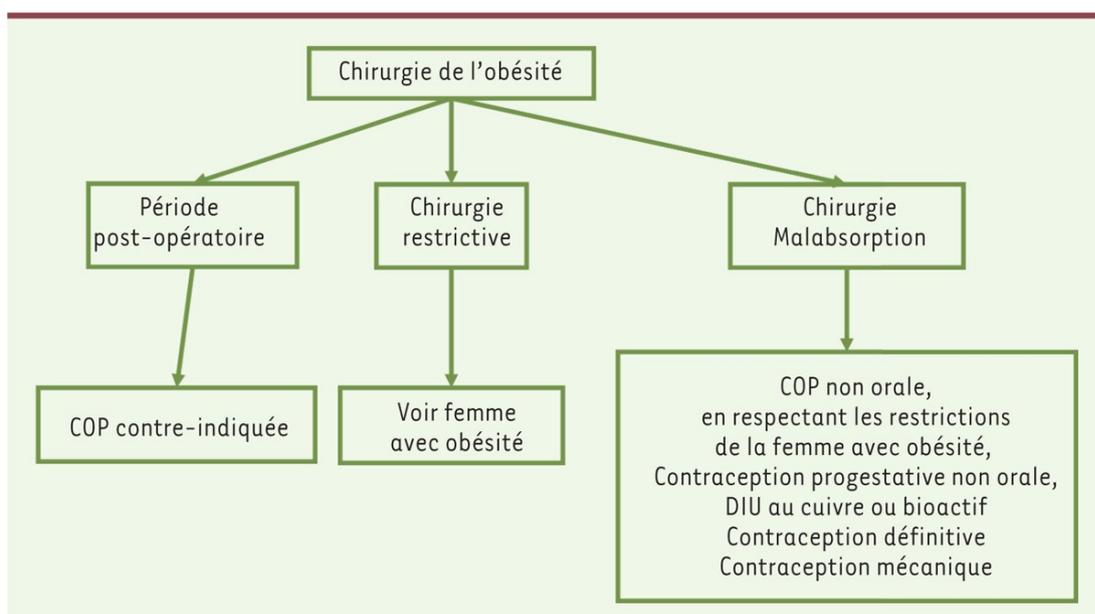


Figure 22. ALGORITHME : CHOIX DE LA CONTRACEPTION CHEZ LES FEMMES AYANT UN ANTÉCÉDENT DE CHIRURGIE BARIATRIQUE

Source : Contraception dans le contexte de l'obésité, *Ciangura C, Bachelot A*, Med Sci, Volume 37, Number 10, 2021, 882 – 887. DOI <https://doi.org/10.1051/medsci/2021147>)

IX. Conclusion

Cette thèse a permis de mettre en exergue un manque relatif de données concernant les femmes obèses et leur contraception.

Avec le peu d'études, il a tout de même été possible d'exposer la situation en France notamment dans une période encline aux changements avec de nombreuses modifications dans la législation et la délivrance de ces produits en officine.

Il faut savoir que la plupart des études pharmacocinétiques excluent les femmes dont le poids est supérieur à 130 % de leur poids idéal et ces études notent généralement une variabilité interindividuelle significative des concentrations sériques d'hormones contraceptives, même parmi les participantes de poids normal. De même, les essais cliniques de nouveaux contraceptifs ont historiquement exclu les femmes obèses. Cependant, toutes les femmes reçoivent les mêmes doses d'hormones contraceptives, quel que soit leur poids. La variabilité significative des concentrations sériques d'hormones entre les individus soulève la question de savoir si cette approche universelle est réaliste, compte tenu en particulier de la prévalence croissante de l'obésité et des graves conséquences d'une contraception inadéquate. La question est également pertinente étant donné que la dose d'EE contenue dans les contraceptifs oraux a régulièrement diminué au cours des dernières décennies. On ne sait pas si ces doses plus faibles exposent les femmes à un risque accru d'échec contraceptif ?

Les pharmaciens étant des acteurs clés du système de santé et par leur facilité d'accès pour les patients en général et pour les patients souffrants d'obésité, il apparaissait important de dépeindre la situation.

Au fil des années, le nombre de personnes obèses va augmenter et des solutions claires devront être envisagées et/ou maintenues afin de prendre en charge au mieux ces patientes.

X. Bibliographie

- [1] Back DJ, Bates M, Breckenridge AM et al. La pharmacocinétique du lévonorgestrel et de l'éthynylestradiol chez la femme – études avec Ovrán et Ovránette. La contraception. 1981 ; 23 (3):229-239
- [2] Adams JP et Murphy PG. L'obésité en anesthésie et soins intensifs . Journal britannique d'anesthésie . 2000 ; 85 (1):91-108. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [3] Wisen O, Johansson C. Fonction gastro-intestinale dans l'obésité : motilité, sécrétion et absorption après un repas test liquide . Métabolisme . 1992 ; 41 (4): 390-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [4] Geier A, Dietrich CG, Grote T, Beuers U, Prüfer T, Fraunberger P et al. "Caractérisation de la régulation des transporteurs d'anions organiques, du métabolisme du glutathion et de la formation de bile chez le rat Zucker obèse" . Journal d'hépatologie . 2005 ; 43 (6): 1021-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [5] Lesser GT, Deutsch S. Mesure du débit sanguin et de la perfusion du tissu adipeux chez l'homme par absorption de ⁸⁵Kr . J Appl Physiol . 1967 ; 23 (5): 621-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [6] Cheymol G. Effets de l'obésité sur les implications pharmacocinétiques du traitement médicamenteux . Clin Pharmacokinet . 2000 ; 39 (3): 215-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [7] Vert B, Duffull SB. Quel est le meilleur descripteur de taille à utiliser pour les études pharmacocinétiques chez les personnes obèses ? Br J Clin Pharmacol . 2004 ; 58 (2): 119-33. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [8] Nisbet AC. "Injections intramusculaires fessières dans la population de plus en plus obèse : étude rétrospective" . Bmj . 2006 ; 332 (7542) :637-8. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [9] [Edelman AB, Cherala G, Stanczyk FZ. "Métabolisme et pharmacocinétique des stéroïdes contraceptifs chez les femmes obèses : une revue" . La contraception . 2010 ; 82 (4): 314-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [10]. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. Int J Obes Relat Metab Disord. 2000;24 Suppl 2:S64–70. [PubMed] [Google Scholar]

- [11] Natavio M, Stanczyk FZ, Molins EAG, Nelson A, Jusko WJ. Pharmacokinetics of the 1.5 mg levonorgestrel emergency contraceptive in women with normal, obese and extremely obese body mass index. *Contraception*. 2019;99(5):306–11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [12] Reinecke I, Hofmann B, Mesic E, Drenth HJ, Garmann D. An integrated population pharmacokinetic analysis to characterize levonorgestrel pharmacokinetics after different administration routes. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1639–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [13] Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2792–800. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [14] Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2005;5(1):70–5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [15] Back DJ, Bates M, Breckenridge AM et al. La pharmacocinétique du lévonorgestrel et de l'éthinylestradiol chez la femme – études avec Ovran et Ovranette. *La contraception*. 1981 ; 23 (3):229-239.
- [16] Henegar JR, Bigler SA, Henegar LK, Tyagi SC, Hall JE. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1211–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [17] Li WM, Chou YH, Li CC, Liu CC, Huang SP, Wu WJ et al. Association de l'indice de masse corporelle et du pH urinaire chez les patients atteints de lithiase urinaire . *Urol Rés* . 2009 ; 37 (4) : 193-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [18] 9. Goldzieher JW, Stanczyk FZ. Contraceptifs oraux et variabilité individuelle des taux circulants d'éthinylestradiol et de progestatifs. *La contraception*. 2008 ; 78 (1):4-9.
- [19] Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER et al. Pharmacocinétique d'un contraceptif oral combiné chez les femmes obèses et de poids normal. *Contraception* 2010 ; 81 : 474-480. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [20] Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER et al. Suppression ovarienne chez les femmes de poids normal et obèses pendant l'utilisation d'un contraceptif oral : un essai contrôlé randomisé. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 275-283. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [21] Luo D, Westhoff CL, Edelman AB, Natavio M, Stanczyk FZ, Jusko WJ. Modification de la pharmacocinétique des contraceptifs oraux combinés dans l'obésité - évaluation multi-

études . La contraception . 2019 ; 99 (4):256–63 [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[22] Skeith L, Le Gal G, Rodger MA. contraceptives and hormone replacement therapy: How strong a risk factor for venous thromboembolism? *Thromb Res Oral* 2021 ; 202 : 134-8.

[23] Effet de différents progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogènes sur la maladie thromboembolique veineuse. Étude collaborative de l'Organisation mondiale de la santé sur les maladies cardiovasculaires et la contraception aux hormones stéroïdes. *Lancet* 1995 ; 346 : 1582–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[24] Pomp ER, le, CS, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risque de thrombose veineuse : l'obésité et son effet conjoint avec l'utilisation de contraceptifs oraux et les mutations prothrombotiques. *Br J Hématol* 2007 ; 139 : 289-296. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[25] Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1787-93

[26] J.A. Robinson, A.E. Burke Obesity and hormonal contraceptive efficacy *Womens Health*, 9 (5) (2013), pp. 453-466

[27] Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shangold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril*. 2002;77:S13–S18.

[28] McNicholas C, Zhao Q, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Peipert JF. Contraceptive failures in overweight and obese combined hormonal contraceptive users. *Obstet. Gynecol.* 2013;121:585–592.

[29] Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER et al. Pharmacocinétique et suppression ovarienne lors de l'utilisation d'un anneau vaginal contraceptif chez les femmes de poids normal et obèses. *Suis J Obstet Gynecol.* 2012 ; 207 :39.e1–6.

[30] Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER et al. Pharmacocinétique et suppression ovarienne lors de l'utilisation d'un anneau vaginal contraceptif chez les femmes de poids normal et obèses. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ; 207 : 39.e1-6.

[31] 25. Hall KS, Trussell J, Schwarz EB. Utilisation de la pilule progestative chez les femmes aux États-Unis. *La contraception.* 2012 ; 86 (6) : 653-658. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[32] S. Mornar, L.-N. Chan, S. Mistretta, A. Neustadt, S. Martins, M. Gilliam Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women *Am J Obstet Gynecol*, 207 (2) (2012), pp. 110e1-110e16

[33] M. Harrison-Woolrych, R. Hill Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia *Contraception*, 71 (4) (2005), pp. 306-308

[34] J. Huber, R. Wenzl Pharmacokinetics of implanon. An integrated analysis Contraception, 58 (6 Suppl.) (1998), pp. s85-s90

[35] L.M. Lopez, D.A. Grimes, M. Chen, C. Otterness, C. Westhoff, A. Edelman, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women Cochrane Database Syst Rev, 4 (2013), p. CD008452

[36] Xu H, Wade JA, Peipert JF, Zhao Q, Madden T et Secura GM. Taux d'échec contraceptif des implants sous-cutanés d'étonogestrel chez les femmes en surpoids et obèses. Obstet Gynecol. 2012 ; 120 : 21-26. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[37] Jain J, Dutton C, Nicosia A, Wajszczuk C, Bode FR, Mishell DR., Jr Pharmacocinétique, suppression de l'ovulation et retour à l'ovulation après une formulation sous-cutanée à plus faible dose de contraception ^{Depo-Provera®}. 2004 ; 70 : 11–18. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[38] Nisbet AC. Injections intramusculaires fessières dans la population de plus en plus obèse : une étude rétrospective. BMJ. 2006 ; 332 (7542):637-638. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[39] Skyla® · notice d'emballage. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. ; New Jersey, États-Unis : 2013. [[Google Scholar](#)]

[40] Le projet Choix contraceptif. Université de Washington ; St. Louis, Missouri : [Consulté le 1er avril 2013]. www.choiceproject.wustl.edu . [[Google Scholar](#)]

[41] A. Glasier, S.T. Cameron, D. Blithe, B. Scherrer, H. Mathe, D. Levy, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel

[42] C. Moreau, J. Trussell Results from pooled Phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception Contraception, 86 (6) (2012), pp. 673-680

[43] Natavio M, Stanczyk FZ, Molins EAG, Nelson A, Jusko WJ. Pharmacocinétique du contraceptif d'urgence au lévonorgestrel à 1,5 mg chez les femmes ayant un indice de masse corporelle normal, obèse et extrêmement obèse . La contraception . 2019 ; 99 (5) : 306-11. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[44] Ohlsson C, Wallaschowski H, Lunetta KL et al. Déterminants génétiques des concentrations sériques de testostérone chez les hommes . PLoS Genet . 2011 ; 7 : e1002313. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[45] Effet de différents progestatifs contenus dans les contraceptifs oraux à faible teneur en œstrogènes sur la maladie thromboembolique veineuse. Étude collaborative de l'Organisation mondiale de la santé sur les maladies cardiovasculaires et la contraception aux hormones stéroïdes. Lancet 1995 ; 346 : 1582–8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

[46] Padwal R, Brocks D, Sharma AMA systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. Obes Rev 2010 ; 11 : 41–50.

[47] Angeles PC, Robertsen I, Seeberg LT et al. The influence of bariatric surgery on oral drug bioavailability in patients with obesity: a systematic review. *J Obes Rev* 2019 ; 20 : 1299–1311

[48] Moreira de Brito C, de Melo ME, Mancini MC, et al. Pharmacokinetics of oral levonorgestrel and ethinylestradiol in women after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2021; 17 : 673–81.

[49] Ginstman C, Frisk J, Carlsson B et al. Plasma concentrations of etonogestrel in women using oral desogestrel before and after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a pharmacokinetic study. *BJOG* 2019

XI. ANNEXES

Annexe 1 Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS

Efficacité des méthodes contraceptives selon l'OMS 2011 (1)

Méthode de planification familiale	Taux de grossesses de la première année		Taux de grossesses sur 12 mois
	Utilisation correcte et régulière	Telle qu'utilisée couramment	Telle qu'utilisée couramment
Implants	0,05	0,05	
Vasectomie	0,1	0,15	
DIU au lévonorgestrel	0,2	0,2	
Stérilisation féminine	0,5	0,5	
DIU au cuivre	0,6	0,8	2
MAMA (pendant 6 mois)	0,9	2	
Injectables mensuels	0,05	3	
Injectables progestatifs	0,3	3	2
Contraceptifs oraux combinés	0,3	8	7
Pilules progestatives	0,3	8	
Patch combiné	0,3	8	
Anneau vaginal combiné	0,3	8	
Préservatifs masculins	2	15	10
Méthode d'ovulation	3		
Méthodes des Deux Jours	4		
Méthode des Jours Fixes	5		
Diaphragmes avec spermicides	6	16	
Préservatifs féminins	5	21	
Autres méthodes de connaissance de la fécondité		25	24
Retrait	4	27	21
Spermicides	18	29	
Capots cervicaux	26*, 9**	32*, 16**	
Pas de méthode	85	85	85

* Taux de grossesses pour les femmes qui ont accouché.

** Taux de grossesses pour les femmes qui n'ont jamais accouché.

Clé :

0-0,9	1-9	10-25	26-32
Très efficace	Efficace	Modérément efficace	Moins efficace



Que faire en cas d'oubli de pilule* ? Il faut réagir vite.

D704-235-20C

Nom de votre pilule :

Votre plaquette contient des comprimés inactifs oui non
(derniers comprimés de la plaquette) : nombre

Délai au-delà duquel il existe un risque de grossesse : 3 h 12 h

Si le décalage est inférieur au délai ci-dessus, prenez immédiatement le comprimé oublié (2 comprimés peuvent être pris le même jour), puis les comprimés suivants à l'heure habituelle. Il n'y aura pas de risque de grossesse.

* Recommandations de la HAS. La notice de votre pilule peut donner des indications différentes. En cas de doute ou d'incompréhension, demandez conseil à un professionnel de santé.



Si vous avez dépassé le délai indiqué sur la carte.

**Pour retrouver une contraception efficace,
il faut au moins 7 jours de comprimés actifs en continu après l'oubli.**

- 1 Prenez immédiatement le dernier des comprimés oubliés et poursuivez la plaquette à l'heure habituelle.
- 2 Utilisez des préservatifs pendant 7 jours.
- 3 Si l'oubli concerne 1 des 7 derniers comprimés actifs, poursuivez la plaquette jusqu'à la fin des comprimés actifs, puis enchaînez avec la plaquette suivante (sans jour d'interruption ou sans prise de comprimé inactif).

**En cas de rapport sexuel dans les 5 jours précédant l'oubli,
prenez une contraception d'urgence.**



Pour plus d'information ou pour être aidée, rendez-vous chez votre pharmacien, dans un centre de planification ou sur www.choisirsacontraception.fr

Le préservatif masculin

APRÈS AVOIR VÉRIFIÉ LA PRÉSENCE DE LA NORME CE SUR L'EMBALLAGE, LA DATE DE PÉREPTION DU PRÉSERVATIF ET S'IL N'A PAS ÉTÉ Plié OU PERCÉ, IL SUFFIT D'UN PEU DE DEXTÉRITÉ POUR UTILISER CORRECTEMENT VOTRE PRÉSERVATIF.



- 1** Déchirez l'emballage sur le côté et retirez délicatement le préservatif. Même en cas d'urgence, n'utilisez ni les ongles ni les dents.



- 2** Pincez le bout du préservatif entre le pouce et l'index afin d'en chasser l'air et placez-le sur le pénis en érection. Assurez-vous que la partie à dérouler est à l'extérieur. Dans le cas contraire, il ne se déroulera pas convenablement.



- 3** Déroulez vous-même ou avec l'aide de votre partenaire le préservatif jusqu'à la base du pénis. Ne superposez jamais deux préservatifs, car c'est très risqué et beaucoup moins confortable. Les frottements augmentent les risques de rupture.



- 4** Après l'éjaculation, et avant la fin de l'érection, retirez le préservatif. Evidemment, ne réutilisez jamais un préservatif. Pour chaque rapport, il faut en prendre un nouveau et répéter l'opération.



- 5** Enfin, faites un nœud en son milieu avant de le jeter à la poubelle. Il est déconseillé de jeter un préservatif dans la cuvette des toilettes.

LE GEL.

Les préservatifs sont généralement déjà lubrifiés ; il est cependant conseillé d'utiliser un gel lubrifiant à base d'eau (vendu en pharmacies, grandes surfaces, etc.) qui améliore le confort.

Attention, les lubrifiants gras comme la vaseline ou la crème solaire sont à proscrire car ils altèrent le latex et le rendent poreux.

Le préservatif féminin

LE PRÉSERVATIF FÉMININ EST AUSSI EFFICACE POUR LA CONTRACEPTION QUE POUR LA PROTECTION DES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES ET DU SIDA. BEAUCOUP D'UTILISATRICES LE TROUVENT PLUS CONFORTABLE CAR IL PEUT ÊTRE INSTALLÉ BIEN AVANT LE RAPPORT SEXUEL. À VOUS DE L'ESSAYER POUR EN JUGER.



1 Avant de mettre le préservatif, vous devez choisir une position confortable : debout avec une jambe sur une chaise, assise ou couchée.



2 Après avoir déchiré l'emballage à la main et extrait le préservatif (attention aux bagues et aux ongles qui peuvent l'endommager), vous devez presser l'anneau interne du préservatif (le plus petit des 2 anneaux) qui servira à l'introduire.



3 Introduisez soigneusement l'anneau interne dans le vagin en veillant bien à ce que le préservatif ne soit pas tordu.



4 Afin de le pousser aussi loin que possible, mettez votre index à l'intérieur du préservatif.



5 L'anneau externe doit rester en dehors du vagin et bien recouvrir la région des lèvres.



6 Au moment du rapport sexuel, vous devez bien guider avec votre main le pénis de votre partenaire à l'intérieur du préservatif. Vérifiez qu'il n'entre pas à côté du préservatif.



7 Pour retirer le préservatif, tordez l'anneau externe et tirez-le doucement de façon à fermer complètement l'ouverture du préservatif et empêcher le sperme de s'écouler. Remettez-le ensuite dans son emballage et jetez le tout à la poubelle.

L'UN SANS L'AUTRE.

Vous ne devez jamais utiliser les préservatifs masculin et féminin en même temps. Ils risquent de ne pas rester en place.

Toujours à portée de main

POURQUOI CHOISIR ENTRE ABSTINENCE OU PRISE DE RISQUE ?

Le préservatif est aujourd'hui un des moyens de contraception les plus efficaces et reste le seul moyen de lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le sida. Et grâce à des emballages rigides, il peut se conserver plus longtemps dans les poches et les sacs.

Les goûts et les couleurs

Pour varier les plaisirs, et répondre à toutes les pratiques et toutes les envies, il existe toute une gamme de préservatifs adaptés à tous les budgets...

- Les classiques, souvent les plus économiques.
- Les ultrafins qui se font oublier.
- Les masculins et les féminins.
- Les sans-latex destinés aux personnes allergiques.
- A effet retard sur l'éjaculation.
- Les parfumés à la fraise, banane, menthe, vanille, noix de coco et chocolat.
- Les anatomiques, les profilés pour plus de confort.
- Différentes tailles.
- Les fantaisistes dont il faut toujours vérifier la norme CE sur l'emballage.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE PHARMACIEN.

Contacts

SIDA INFO SERVICE

0 800 840 800 appel gratuit 24h/24.
Ecoute, information et orientation.
www.sida-info-service.org
Questions/réponses sous 48 heures.

Mouvement Français pour le Planning Familial

Accueil, consultations médicales,
contraception d'urgence et information.
www.planning-familial.org

CRIPS

Documentation, information et orientation.
www.lecrips.net

Fil Santé Jeunes

0 800 235 236 appel gratuit 24h/24.
Ecoute, information et orientation
par téléphone uniquement.
www.filsantejeunes.com

Contraception d'urgence : récapitulatif des méthodes utilisables

	Lévonorgestrel (LNG) per os (dose unique de 1,5 mg)	Ulipristal acétate (UPA) per os (dose unique de 30 mg)	Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre
Mode d'action	Progestatif agissant par inhibition ou retardement de l'ovulation	Modulateur sélectif des récepteurs à la progestérone agissant par inhibition ou retardement de l'ovulation	- Effet cytotoxique du cuivre sur les gamètes inhibant ainsi la fécondation - Inflammation locale de l'endo- mètre empêchant l'implantation dans l'utérus de l'ovocyte fécondé
Délai d'utilisation possible	D'autant plus efficace qu'elle est utilisée précocement après le rapport non ou mal protégé		Jusqu'à 120h (5 jours) après un rapport sexuel non ou mal protégé.
	Jusqu'à 72h (3 jours) après un rapport sexuel non ou mal protégé mais de préférence dans les 12h après le rapport , à n'importe quel moment du cycle menstruel sauf en cas de retard des règles.	Jusqu'à 120h (5 jours) après un rapport sexuel non ou mal protégé, à n'importe quel moment du cycle menstruel, sauf en cas de retard des règles.	
Contre-indications majeures	Hypersensibilité au LNG	Hypersensibilité à l'UPA	Celles des DIU (en particulier malformations utérines, infections en cours ou saignements inexplicables).
Précautions d'emploi	- Déconseillé chez les femmes présentant un risque de grossesse ectopique (antécédents de salpingite ou de grossesse extra-utérine) - Après la prise de LNG, allaitement non recommandé pendant 8h (allaier juste avant la prise du comprimé)	- Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère et d'asthme sévère insuffisamment contrôlé - Après la prise d'UPA, allaitement non recommandé pendant 7j (au cours de cette période, tirer et jeter le lait maternel afin de maintenir la stimulation de la lactation)	Avant la pose, évaluer et écarter un risque infectieux.
	- Indice de masse corporelle (IMC) élevés : données limitées et non concluantes d'une baisse d'efficacité - L'utilisation répétée de la contraception d'urgence au cours d'un même cycle est possible mais n'est pas recommandée		
Effets indésirables	Généralement modérés et de courte durée : troubles des règles, fatigue, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, céphalées, vertiges, tension mammaire		Ceux propres au DIU en général : - risque d'expulsion, risque de perforation lié à la pose (exceptionnel) - effets sur les règles (règles plus importantes ou dysménorrhée) - complications infectieuses
	Spécifiques au UPA : troubles de l'humeur, myalgies, douleurs dorsales, douleurs pelviennes		
Interactions médicamenteuses	Autres contraceptions hormonales : réduction possible de l'action contraceptive		Aucune
	- Inducteurs enzymatiques (anticonvulsivants, [phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine], rifabutine, rifampicine, griséofulvine, ritonavir, millepertuis)		
	Utilisation simultanée de LNG et de UPA non recommandée (antagonisme donc perte d'efficacité)		

	Lévonorgestrel (LNG) per os (dose unique de 1,5 mg)	Ulipristal acétate (UPA) per os (dose unique de 30 mg)	Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre
Modalités d'accès	Officine : délivrance gratuite pour toutes les femmes en âge de procréer (mineures et majeures) et sans ordonnance. Centres de planification et d'éducation familiale : délivrance anonyme et gratuite pour les mineures et pour les majeures sans couverture sociale Infirmeries scolaires : délivrance anonyme et gratuite pour les élèves des collèges et lycées (mineures ou majeures) Services universitaires et interuniversitaires de médecine préventive et de promotion de la santé : délivrance anonyme et gratuite pour les étudiantes		Ordonnance nécessaire établie par un médecin ou une sage-femme pour la délivrance et le remboursement.
Conseils aux femmes	- Adopter une méthode contraceptive complémentaire (préservatifs) jusqu'au début des règles suivantes - Informer sur la possibilité de l'avance ou du retard des règles - Réaliser un test de grossesse si les règles ne surviennent pas dans les 5 à 7 jours après la date attendue, ou en cas de saignements anormaux à la date prévue des règles, ou en cas de signes évocateurs de grossesse - En cas de vomissements survenant dans les 3h suivant la prise du comprimé ou en cas de fortes diarrhées, reprendre immédiatement un comprimé - Informer sur les méthodes de contraception régulières		- Rappeler que la pose d'un DIU représente également une méthode de contraception régulière efficace - Informer sur les complications potentielles et les symptômes les évoquant

Source : d'après la HAS : Fiche – Contraception d'urgence, Juillet 2019 et PLFSS 2023

Annexe 7 : brochure : chirurgie bariatrique : la place du pharmacien d'officine

4 TYPES DE CHIRURGIE SONT AUTORISÉS PAR LA HAS :

- RESTRICTIVES PURES** : lésion grille intacte.
 - Annexe Gastrectomie partielle
 - Sleeve Gastrectomy (Intragastric)
- MIXTE** : lésion grille partiellement court-circuitée.
 - Y-pouch gastrectomie partielle
 - Y-pouch sleeve gastrectomy
- MALABSORPTIVE** : Grille court-circuitée aux RMC → 50 kg/min.
 - Dérivation bilio-pancréatique avec double anastomose

Les nouvelles chirurgies qui émergent sont malabsorptives (SAD), Bypass en anneau, et ses sous autorisées par la HAS.

CE QU'IL FAUT CONNAÎTRE :

Les suppléments après chirurgie bariatrique :

- Adoce multivitaminé n'est assez complet pour couvrir les besoins.
- Toutes les multivitamines ne sont pas équivalentes.
- Choisir la multivitamine la plus complète en vitamines et minéraux (comparer les concentrations !).
- Nécessité d'ajouter des suppléments spécifiques.
- Surveillance biologique régulière pour adapter les suppléments spécifiques associés à la multivitamine (B₁₂, zinc, vitamine D, magnésium, vitamine B12, vitamine A etc...).

Des risques dont les patients n'ont pas conscience :

- En cas de non respect des contre-indications (troubles du comportement alimentaire, troubles de la personnalité).
- En cas de préparation hygiène alimentaire insuffisante.
- En cas de mauvaise compliance au suivi et aux suppléments.

Le pharmacien de proximité : un acteur à part entière dans le suivi :

- Du fait de la perte de contact fréquente des patients avec les centres spécialisés.

À garder en mémoire :

- Déficit d'assimilation et / ou d'absorption → Doses nécessaires supérieures aux doses recommandées dans le Vidal.
- Déficit en facteur intrinsèque → Vitamine B12 orale risquant d'être inefficace, nécessitant au minimum une ampoule orale par semaine ou équivalent d'une injection intra-musculaire par mois.
- Compatibilité d'absorption entre zinc, cuivre, fer → Ne pas les prendre en même temps.

Les conditions d'une chirurgie réussie : être conscient des contraintes

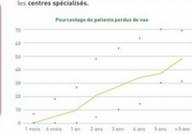
- Prise de suppléments à des doses précises à vie, certains non remboursés, avec en moyenne 1 comprimé par jour, voire dans certains cas jusqu'à 24 par jour.

CHIRURGIE BARIATRIQUE LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

PLAQUETTE INFORMATIVE À DESTINATION DES PHARMACIENS

La chirurgie bariatrique : qu'est-ce que c'est ?

Une technique chirurgicale visant à modifier l'assimilation et l'absorption des nutriments provenant de l'alimentation dans le but d'entraîner une balance énergétique négative et une perte de poids. Une chirurgie qui entraîne des modifications anatomiques créant une « malade » du tube digestif dont il faut gérer les conséquences nutritionnelles.



Document réalisé en partenariat avec :

- CHU ANGERS
- SAE Nutrition
- URPS Pharmaciens

Toujours AVEC VOUS

DES CONDITIONS D'ACCÈS STRICTEMENT DÉFINIES PAR LA HAS

2 CONDITIONS :

- Un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m² avec ou sans comorbidité ou > 35 kg/m² avec au moins une comorbidité sévère d'origine métabolique par la chirurgie (HTA, diabète, etc...)
- L'échec des mesures hygiène-diététiques bien réalisées (avec un régime personnalisé).

RESPECT DES CONTRE-INDICATIONS :

- Addictions sauf la cétamine depuis plusieurs années.
- Troubles du comportement alimentaire (antécédents d'anorexie, de compulsions...)



Document réalisé en partenariat avec :

- CHU ANGERS
- SAE Nutrition
- URPS Pharmaciens

Toujours AVEC VOUS

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

OBESITE ET CONTRACEPTION

Résumé

L'obésité augmente de plus en plus chaque année en France et dans le monde. On estime que près de la moitié des Français sont en surpoids ou en obésité. La contraception est une question essentielle chez la femme présentant une obésité. La question de l'influence de l'obésité sur la contraception peut être envisagée sous plusieurs angles : comme facteur de risque d'échec d'une contraception hormonale ; comme facteur de risque cardio-vasculaire, pouvant majorer ce risque lors de l'association à une contraception hormonale. Néanmoins, les données, mêmes peu nombreuses, laissent penser que l'efficacité de la plupart des méthodes de contraception n'est a priori pas diminuée chez ces femmes. Mais est-ce réellement le cas ? La littérature assez pauvre ne permet pas de répondre pleinement 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. L'avènement de la chirurgie bariatrique pose également de nouvelles problématiques. Elle est certes utilisée pour soulager l'obésité, mais constitue une situation complexe, qui impose une contraception dans la première année post-opératoire afin d'éviter toute grossesse. Le pharmacien par sa proximité et ses compétences se doit d'être renseigné sur ces nouveaux changements et être prêt à accompagner ces patientes de plus en plus nombreuses.

TITLE

OBESITY AND CONTRACEPTION

Summary

Nom et Prénom de l'auteur : Cliquez ici pour compléter

Obesity is increasing more and more every year in France and around the world. It is estimated that almost half of French people are overweight or obese. Contraception is an essential issue for women with obesity. The question of the influence of obesity on contraception can be considered from several angles: as a risk factor for failure of hormonal contraception; as a cardiovascular risk factor, which may increase this risk when combined with hormonal contraception. However, the data, even if few, suggest that the effectiveness of most contraceptive methods is not a priori reduced in these women. But is this really the case? The relatively poor literature does not allow these questions to be fully answered, obesity often being a factor of exclusion from studies, the results of these studies are therefore most often extrapolated to obese women. The advent of bariatric surgery also poses new problems. It is certainly used to relieve obesity, but constitutes a complex situation, which requires contraception in the first year post-operatively in order to avoid any pregnancy. The pharmacist, through his proximity and his skills, must be informed about these new changes and be ready to support these increasing numbers of patients.

Mots-clés

Obésité

Contraception

Bariatrique

Pilule