



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evolution du poids des patientes sous contraceptifs  
hormonaux : étude en vie réelle dans un cabinet de  
médecine générale de la métropole lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre à 16 heures  
au Pôle Formation

**Par Claire DELATTRE**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pascal ODOU**

**Madame le Docteur Aimée DJEBARA**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Emmanuel CHAZARD**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## **Remerciements**

J'adresse mes remerciements :

**A Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD,**

**Professeur des Universités,**

**Gynécologie médicale,**

**Université de Lille.**

**Praticien Hospitalier,**

**Chef du Service de Gynécologie Médicale, Orthogénie, Sexologie,**

**Hôpital Jeanne de Flandres, CHU de Lille.**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Pascal ODOU,**

**Professeur des Universités,**

**Directeur du Groupe de Recherche sur les formes Injectables et**

**Technologies Associées (EA 7365),**

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille,**

**Université de Lille.**

**Pharmacien responsable,**

**Institut de Pharmacie,**

**CHU de Lille.**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Aimée DJEBARA,**

**Gynécologue médical,**

**Centre de Planification,**

**Unité Territoriale de Prévention et d'Action Sociale de Villeneuve d'Ascq.**

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Pour votre aide et votre enseignement au cours de mon stage en PMI, veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mes remerciements sincères.

**A mon directeur de thèse,**

**Monsieur le Docteur Emmanuel CHAZARD,**

**Maitre de conférences des Universités,**

**Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication,**

**Université de Lille**

**Praticien hospitalier**

**Service Méthodologie, Biostatistiques, Gestion de données, Archives,**

**CHU de Lille**

Pour avoir créé le programme objectif thèse, pour nous avoir accueillis au CERIM et pour m'avoir accompagnée à chaque étape de la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mes remerciements les plus sincères.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance :

**A Marine Van Berleere**, interne en médecine, pour la réalisation des statistiques de cette étude et pour les nombreuses rectifications effectuées.

**Au Docteur Bertrand Legrand**, praticien libéral au Cabinet de la Bourgogne à Tourcoing, qui a pris en charge ses patients, collecté les données analysées dans ce travail et nous a permis de les analyser.

Je dédie cette thèse :

**A mes maîtres de stage** pour leur pédagogie et leurs enseignements au cours de ces trois années.

**A ma famille et mes amis :**

A mes parents pour leur soutien inconditionnel,

A mes frères et à Caroline,

A Damien, mon conjoint : merci pour ton soutien et ta patience,

A tonton Daniel et Joëlle,

A Jonathan, Marraine et Mamy qui auraient été si fiers de moi,

A mes fidèles amies : Aurélie, Caro et Gaëlle,

A mes amies de médecine devenues des amies chères : Cécile, Marine, Claire et Victoria.

## Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
COC	Combined oral contraceptive
DIU	Dispositif intra-utérin
DRSP	Drospirénone
DSG	Désogestrel
ECR	Essais contrôlés randomisés
EE	Ethinylestradiol
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
GSD	Gestodène
HAS	Haute Autorité de Santé
INN	International Non-proprietary Name
INPES	Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
IP	Indice de Pearl
IUD	Intrauterine device
LH	Luteinizing Hormone
LNG	Lévonorgestrel
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OP	Oestroprogestatifs
POC	Progestin-only contraceptive
POP	Pilules oestroprogestatives
TEV	Thromboembolique veineux
WHO	World Health Organization

# Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>I.   PHYSIOLOGIE DU CYCLE MENSTRUEL.....</b>	<b>1</b>
<b>A.   Définition.....</b>	<b>1</b>
<b>B.   Cycle utérin.....</b>	<b>2</b>
1.   Phase de desquamation .....	2
2.   Phase de régénération .....	3
3.   Phase de prolifération .....	3
4.   Phase de transformation glandulaire .....	3
5.   Phase de sécrétion glandulaire .....	3
<b>C.   Cycle ovarien .....</b>	<b>4</b>
1.   Le cycle folliculaire .....	5
a)   L'ovulation .....	5
b)   Le corps jaune .....	5
2.   Le cycle exocrine .....	6
3.   Le cycle endocrine.....	6
<b>D.   Régulations hormonales.....</b>	<b>7</b>
<b>II.   TYPES DE CONTRACEPTIFS .....</b>	<b>10</b>
<b>A.   Contraceptifs oestroprogestatifs.....</b>	<b>10</b>
1.   Mode d'action .....	10
2.   Composition .....	11
a)   Les pilules de première génération.....	11
b)   Les pilules de deuxième génération.....	11
c)   Les pilules de troisième génération .....	12
d)   Les autres pilules.....	12
3.   Contre-indications absolues .....	14
4.   Risque vasculaire .....	14
5.   Risque carcinologique .....	15
6.   Autres effets bénéfiques .....	15

B.	Contraceptifs progestatifs .....	16
1.	Les microprogestatifs oraux .....	16
a)	Lévonorgestrel .....	17
b)	Désogestrel .....	17
2.	L'implant progestatif .....	17
3.	Les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel .....	18
4.	Contraception macroprogestative .....	18
a)	Macroprogestatifs per os .....	19
b)	Progestatif injectable .....	19
5.	Contre-indications absolues .....	20
6.	Effets secondaires .....	20
C.	Contraception d'urgence .....	21
D.	Contraception non hormonale .....	21
1.	DIU au cuivre .....	21
2.	Méthodes barrières .....	22
E.	Contraceptifs intéressant notre étude .....	22
III.	EVOLUTION PONDERALE DES FEMMES HORS CONTRACEPTION .....	22
A.	Définition du poids .....	22
B.	Evolution du poids .....	22
1.	La puberté .....	23
2.	La grossesse .....	25
3.	L'allaitement .....	26
4.	La ménopause .....	27
C.	Principaux facteurs influençant le poids .....	27
1.	Dysthyroïdies .....	28
2.	Diabète .....	28
3.	Pathologies psychiatriques .....	28
4.	Médicaments .....	28
IV.	VARIATION DU POIDS SOUS CONTRACEPTION HORMONALE .....	29
A.	Poids et contraception progestative .....	29

1.	Implant microprogestatif .....	29
2.	DIU au lévonorgestrel.....	30
3.	Microprogestatifs oraux .....	30
B.	<i>Poids et contraception oestroprogestative</i> .....	31
1.	Éthinylestradiol 20 µg/lévonorgestrel 100 µg .....	31
2.	Éthinylestradiol 30 µg/lévonorgestrel 150 µg .....	31
3.	Désogestrel 150 µg/éthinylestradiol 20 µg .....	32
4.	Désogestrel 150 µg/éthinylestradiol 30 µg .....	33
5.	Autres pilules oestroprogestatives .....	33
C.	<i>Intérêt d'une étude complémentaire</i> .....	34
V.	LES BASES DE DONNEES EN MEDECINE .....	35
A.	<i>Intérêts de la réutilisation de données de vie réelle</i> .....	35
B.	<i>Avantages et inconvénients des études en vie réelle</i> .....	36
C.	<i>Objectifs de la réutilisation des données en santé</i> .....	37
1.	Mieux prévenir et prendre en charge les maladies .....	37
2.	Améliorer la pharmacovigilance .....	37
VI.	OBJECTIF DE L'ETUDE .....	38
<b>ARTICLE EN ANGLAIS.....</b>		<b>39</b>
I.	ABSTRACT.....	39
II.	KEYWORDS .....	40
III.	INTRODUCTION.....	40
IV.	METHODS .....	42
A.	<i>Design and setting</i> .....	42
B.	<i>Patients and data</i> .....	42
C.	<i>Method</i> .....	43
D.	<i>Statistical analyses</i> .....	43
V.	RESULTS.....	44
A.	<i>Study population</i> .....	44

B. <i>Medical condition of the patients</i> .....	45
C. <i>Weight variation</i> .....	46
VI. DISCUSSION .....	49
<b>DISCUSSION EN FRANÇAIS</b> .....	<b>52</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b> .....	<b>55</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....	<b>56</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>57</b>
<b>ANNEXE 1 – RELATION ENTRE CONTRACEPTIFS ET VARIATIONS DE POIDS</b> .....	<b>64</b>
<b>ANNEXE 2 – DESCRIPTION DETAILLEE DES CONTRACEPTIFS</b> .....	<b>66</b>
A. <i>Contraceptifs oestroprogestatifs</i> .....	66
1. Mode d'action .....	66
2. Composition .....	68
a) Les pilules de première génération .....	68
b) Les pilules de deuxième génération .....	68
c) Les pilules de troisième génération .....	69
d) Les autres pilules .....	69
(1) Les pilules à la drospirénone.....	70
(2) Les pilules à l'acétate de cyprotérone .....	70
(3) Les pilules à l'œstradiol.....	70
e) Les oestroprogestatifs par voie cutanée et vaginale.....	70
3. Risque vasculaire .....	71
a) Risque artériel .....	71
b) Risque veineux .....	72
B. <i>Contraceptifs progestatifs</i> .....	73
1. Mode d'action .....	73
2. Classification.....	74
3. Les microprogestatifs oraux .....	75
a) Lévonorgestrel .....	75

b) Désogestrel .....	76
4. Implant progestatif.....	76
5. DIU au lévonorgestrel.....	76
6. Contraception macroprogestative .....	77
c) Macroprogestatifs per os .....	77
d) Progestatif injectable .....	78
7. Autres effets bénéfiques .....	78
C. Contraception d'urgence.....	79

# Introduction

## I. Physiologie du cycle menstruel

### A. Définition

Chez la femme, la fonction de reproduction suit une évolution cyclique, le cycle menstruel (Figure 1), qui regroupe l'ensemble des variations anatomiques et physiologiques de l'axe hypophyso-hypothalamo-ovarien et du tractus génital du début d'une menstruation à la suivante.

Deux phénomènes sont prépondérants au cours de celui-ci : l'ovulation avec libération d'un gamète apte à être fécondé et la préparation de l'endomètre à une éventuelle implantation. La desquamation de la muqueuse utérine (menstruation) marque la fin du cycle menstruel en l'absence de nidation (1). La durée habituelle du cycle menstruel est de 28 jours mais il peut être plus long ou plus bref et n'est pas toujours régulier. Il commence à la puberté et se termine à la ménopause.

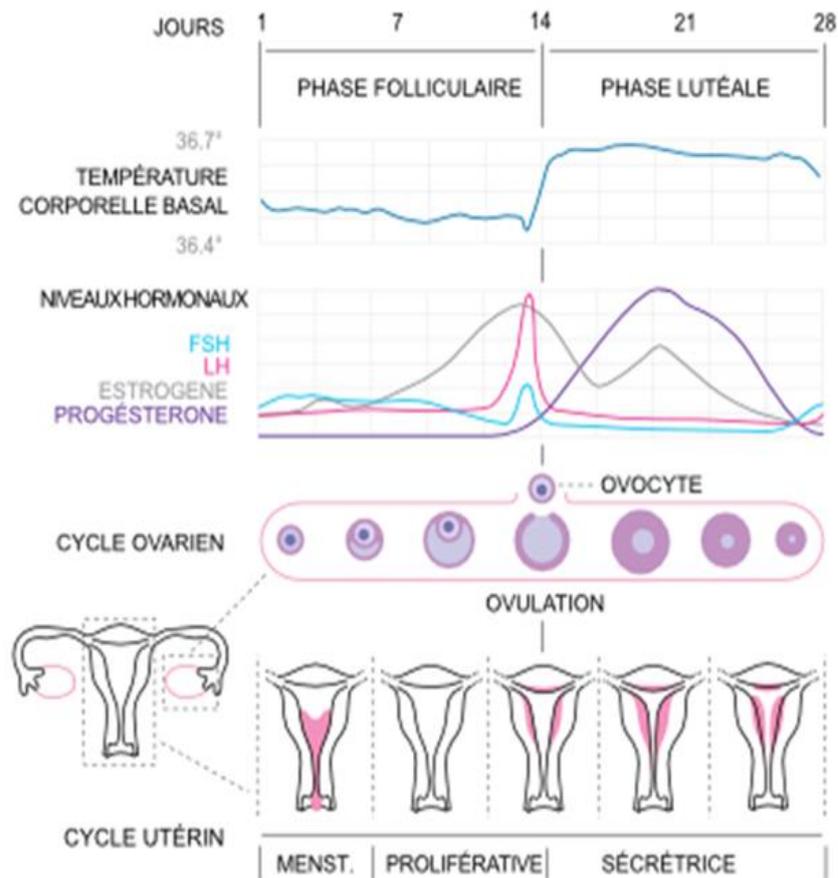


Figure 1 : Cycle menstruel (d'après (2)).

## B. Cycle utérin

Par convention, le premier jour du cycle correspond au premier jour des règles.

### 1. Phase de desquamation

La phase de desquamation correspond aux règles qui durent entre deux et huit jours, en moyenne cinq jours. Elles sont dues à une chute des taux plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone, liée à la dégénérescence du corps jaune qui provoque un affaissement de la zone fonctionnelle de l'endomètre avec une ischémie (due aux contractions rythmiques des artérioles) entraînant une nécrose des glandes, du chorion et des vaisseaux responsables de la menstruation. Il ne reste plus que la zone résiduelle qui persiste avec quelques culs-de-sac glandulaires ouverts dans la cavité utérine et des petits vaisseaux (Figure 2) (3).

## 2. Phase de régénération

La phase de régénération (de J5 à J8) correspond à la sécrétion de 17-bêta-œstradiol qui stimule la croissance de l'endomètre à partir des culs-de-sac glandulaires. L'épithélium de surface se reforme, les glandes s'allongent un peu, ainsi que les artérioles, et les mitoses sont nombreuses dans l'épithélium de surface, les glandes et le chorion (2).

## 3. Phase de prolifération

La phase de prolifération (de J9 à J14) est la phase de croissance de la muqueuse ; les glandes et les artères s'allongent plus vite que le chorion, ce qui entraîne une légère sinuosité des glandes et un début de spiralisation des artères en profondeur (3).

## 4. Phase de transformation glandulaire

La phase de transformation glandulaire (de J15 à J21) est une phase de sécrétion débutant sous l'action combinée des œstrogènes et de la progestérone, les glandes deviennent plus longues et plus sinueuses et la spiralisation des artérioles s'accroît (2).

## 5. Phase de sécrétion glandulaire

La phase de sécrétion glandulaire (de J22 à J28) est marquée par des glandes de plus en plus contournées, la lumière glandulaire est déformée par des pointes ou épines conjonctives du chorion ; le glycogène a gagné le pôle apical et est excrété hors de la cellule : c'est la phase de sécrétion-excrétion ; les artérioles atteignent leur spiralisation maximale (3).

Ce cycle est contrôlé par des hormones (Figure 1). Schématiquement on note deux phases : la phase folliculaire, qui correspond à la croissance d'un ovocyte jusqu'à l'ovulation, et la phase lutéale, qui se situe après l'ovulation (2).

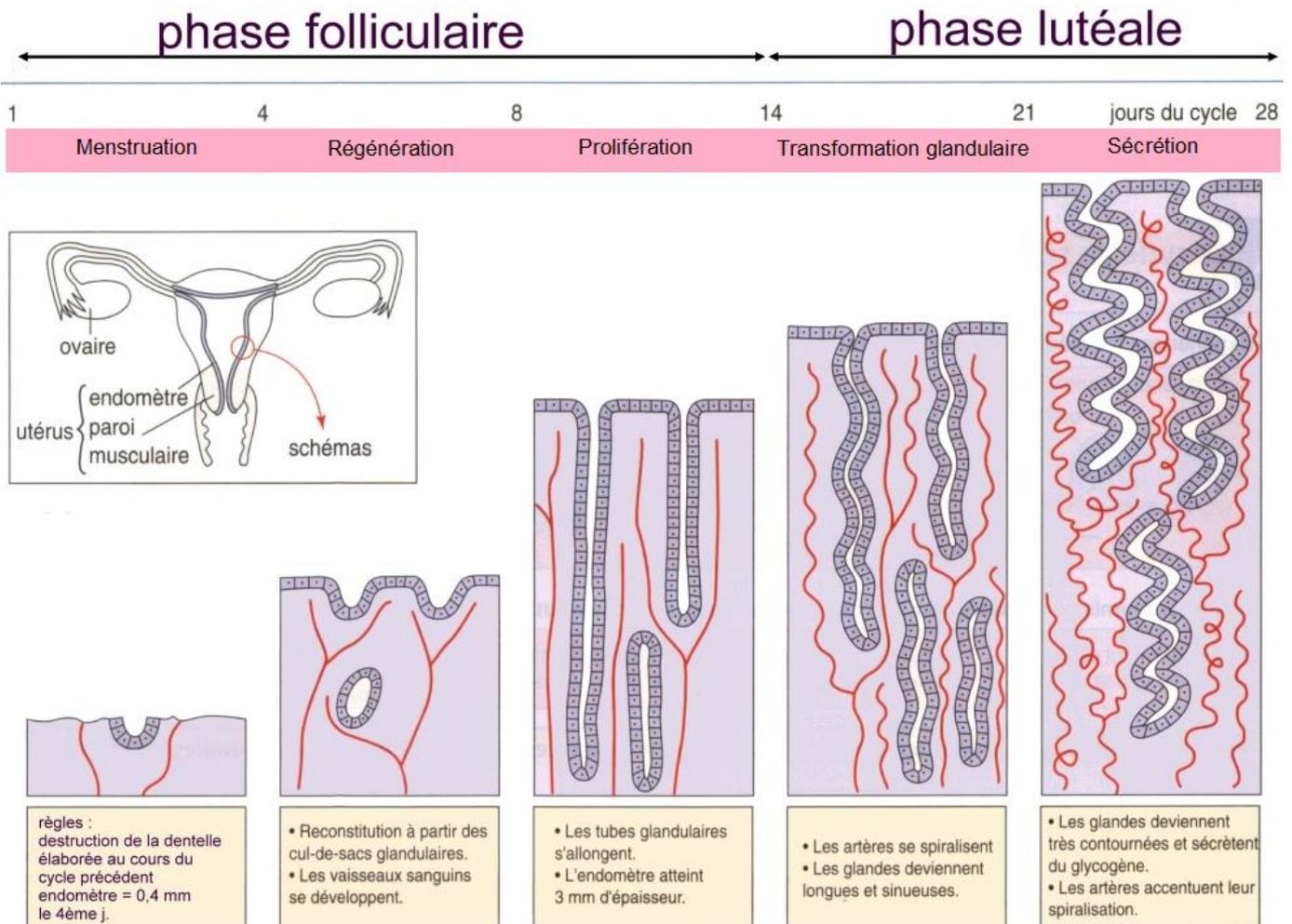


Figure 2 : Cycle utérin (d'après(4)).

### C. Cycle ovarien

Le cycle ovarien comprend la reprise de l'ovogenèse (l'ovocyte I à 2n chromosomes est bloqué au stade de la prophase de la première méiose depuis la vie fœtale), les sécrétions hormonales ovariennes indispensables à l'ovulation, aux modifications utérines pour la fécondation et la préparation de l'endomètre à la nidation.

Le fonctionnement endocrine et exocrine de l'ovaire a comme support anatomique le follicule ovarien qui varie lui aussi de façon cyclique.

Les ovaires sécrètent des hormones, la progestérone et les œstrogènes. Ces derniers, libérés à partir du cinquième jour, permettent à la muqueuse utérine de

s'épaissir. Pendant ce temps, dans un des deux ovaires, un des milliers d'ovocytes présents depuis la naissance grossit à l'intérieur d'un follicule dont les cellules se multiplient en plusieurs couches concentriques (2).

Il existe trois cycles dans l'ovaire, détaillés ci-après.

## 1. Le cycle folliculaire

Il existe deux types de follicules : les follicules évolutifs ou gamétogènes dont un seul par cycle atteindra la maturité (follicule de De Graaf) et les follicules involutifs qui dégèneront. Il existe différents types de follicules évolutifs correspondant à des stades de maturation progressive de la même structure morphologique ; ce sont chronologiquement : le follicule primordial, le follicule primaire, le follicule secondaire, le follicule tertiaire (préantral puis cavitaire) et le follicule mûr ou follicule de De Graaf.

Chaque follicule contient un ovocyte de premier ordre ou ovocyte I ( $2n$  chromosomes) bloqué au stade de la prophase de la première méiose (1).

### a) L'ovulation

Au quatorzième jour du cycle menstruel, en moyenne, le follicule éclate ; il libère l'ovocyte mûri devenu ovule (Figure 3), qui quitte l'ovaire pour être happé par la trompe correspondante (2).

S'il est fécondé par un spermatozoïde, l'ovule devient une cellule-œuf puis un préembryon et migre dans l'utérus. Une fois fixé dans l'utérus, l'embryon envoie des signaux hormonaux au follicule éclaté, devenu corps jaune qui, à son tour, fabrique des hormones pour bloquer les règles. La grossesse commence alors.

### b) Le corps jaune

La ponte ovulaire a lieu 36 heures après le pic ovulatoire, le follicule de De Graaf, vidé de son contenu, s'affaisse et se plisse ; c'est le follicule déhiscent qui va se transformer en corps jaune (Figure 3).

L'absence d'implantation va signifier au corps jaune sa fin de vie.

## 2. Le cycle exocrine

Le cycle exocrine correspond à la reprise de l'ovogenèse sous l'action de l'estradiol.

## 3. Le cycle endocrine

Les cellules de la thèque interne, sous l'action de la LH (Luteinizing Hormone), synthétisent des androgènes. Ces androgènes sont transformés en œstrogènes par l'action d'une aromatasé synthétisée par les cellules folliculaires sous l'effet de la FSH (Follicle Stimulating Hormone).

Les cellules folliculaires sécrètent aussi une hormone polypeptidique, l'inhibine, qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH, particulièrement dans la deuxième moitié de la phase pré-ovulatoire, ce qui serait une des causes de l'involution des follicules.

Le follicule dominant, plus riche en récepteurs à FSH, donc sensible à des taux plasmatiques faibles de cette hormone, est le seul à continuer sa maturation et deviendra le follicule de De Graaf. Lorsque l'estradiol se maintient à un certain taux pendant 48 heures, il y a un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de LH déclenchant le pic de LH, responsable direct de l'ovulation (2).

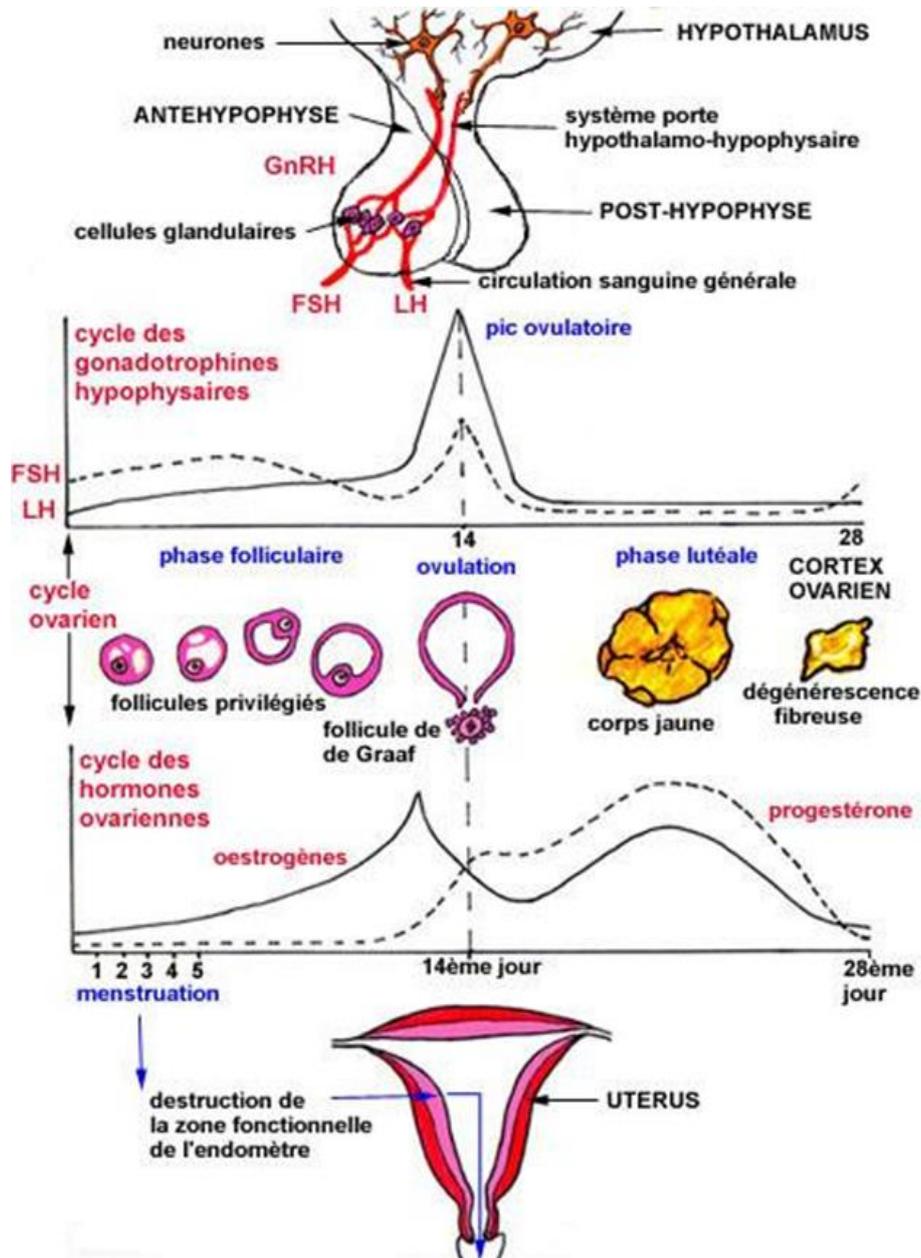


Figure 3 : Schéma général d'une ovulation (d'après (2)).

## D. Régulations hormonales

Le cycle menstruel fait l'objet de régulations hormonales.

La commande première vient de l'hypothalamus relié à l'hypophyse, glande située à la base du crâne. Certains neurones de l'hypothalamus libèrent une hormone, la gonadolibérine ou GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), de façon pulsatile, dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire qui provoque la sécrétion hypophysaire (par des cellules glandulaires de

l'antéhypophyse) de la FSH et la LH ; les variations du taux plasmatique de ces hormones au cours du cycle définissent le cycle hormonal hypophysaire.

La FSH, hormone folliculo-stimulante, indispensable au développement des follicules, assure la maturation d'un follicule par cycle, le follicule de De Graaf et par ailleurs elle détermine, avec la LH, l'installation de la fonction endocrine des follicules au stade préantral.

La décharge plasmatique d'une forte dose de FSH et surtout de LH déclenche l'ovulation qui a lieu 36 heures après le début de la montée du pic ovulatoire.

La LH, hormone lutéinisante, permet la formation du corps jaune lors de la 2ème phase du cycle et est responsable de la transformation cellulaire des cellules de la granulosa en grandes cellules lutéales (lutéinisation), source de la progestérone.

Pendant la deuxième moitié du cycle précédent, le taux élevé d'œstradiol et de progestérone agissant via l'axe hypothalamo-hypophysaire supprime la production de FSH et de LH par la glande pituitaire. La production déclinante d'œstradiol et de progestérone par le corps jaune à la fin du cycle élimine cette suppression et le taux de FSH augmente.

Les follicules dans les ovaires nécessitent un seuil de FSH au-dessous duquel aucune stimulation ne se produit. Initialement les valeurs de FSH sont inférieures à ce seuil, mais elles augmentent lentement jusqu'à ce que le seuil soit franchi et dès lors qu'un groupe de follicules est stimulé vers une croissance active.

Plusieurs jours de croissance sont nécessaires avant que les follicules commencent à produire l'œstradiol qui est sécrété dans le flux sanguin et atteignent l'hypothalamus pour fournir le signal indiquant que le seuil a été atteint.

Il y a aussi un taux intermédiaire de production de FSH, qui doit être dépassé avant qu'un follicule ne soit porté à sa réponse ovulatoire complète, et un taux maximum, qui ne doit pas être dépassé, sinon trop de follicules sont stimulés et

plusieurs ovulations se produisent. Le taux maximum est seulement de 20% au-dessus du seuil et en conséquence un contrôle rétroactif précis de la production de FSH par les œstrogènes produits par les follicules est essentiel (2).

Proche de l'ovulation, le follicule dominant produit rapidement des taux croissants d'œstradiol. Cette hormone stimule la production de glaire cervicale et supprime aussi la production de FSH qui passe sous la valeur du seuil, retirant ainsi l'apport nécessaire aux autres follicules qui sont en compétition pour la course à l'ovulation. La chute du taux de FSH provoque aussi un mécanisme de maturation au sein du follicule dominant qui rend celui-ci réceptif à la LH. Le taux élevé d'œstradiol active par ailleurs un mécanisme rétroactif positif dans l'hypothalamus qui entraîne une décharge massive de LH par la glande pituitaire. Cette décharge de LH est le déclic qui initie la rupture du follicule (ovulation) généralement de 24 à 36 heures après son commencement. La production ovarienne d'œstradiol chute brutalement entre l'intervalle séparant le pic de LH et l'ovulation (1).

Après l'ovulation, le follicule qui s'est rompu est transformé en corps jaune et la production de la seconde hormone ovarienne, la progestérone, augmente rapidement en même temps que celle d'œstradiol (Figure 3).

Cette progestérone provoque le changement brutal dans les caractéristiques de la glaire cervicale. La disparition du corps jaune (aux environs du 26<sup>e</sup> jour) du cycle ovarien (en cas de non fécondation) provoque l'arrêt de la synthèse de progestérone et induit la desquamation d'une partie de l'endomètre qui s'étend sur une période de 3 à 5 jours et se caractérise par des saignements.

Le premier jour des règles est aussi le premier jour du nouveau cycle (2).

## II. Types de contraceptifs

La contraception est définie par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme étant l'utilisation d'agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour empêcher la survenue d'une grossesse non désirée (5).

De très nombreuses méthodes contraceptives sont actuellement disponibles en France : hormonales ou mécaniques, administrées par voie orale, sous cutanée, vaginale ou sous forme de dispositif intra-utérin, réversibles ou définitives, féminines ou masculines.

Malgré un large choix, la contraception idéale n'existe pas, chaque méthode présentant ses avantages, mais aussi ses inconvénients. Depuis l'avènement de la contraception moderne qui remonte à il y a environ un demi-siècle, les contraceptifs oraux représentent une méthode essentielle de contrôle des naissances. C'est la deuxième méthode réversible de contraception à l'échelon mondial après le dispositif intra-utérin (DIU) et, de loin, la première méthode contraceptive en France (6) malgré une baisse significative d'utilisation (36.5% en 2016 contre 40.5% en 2013) liée aux polémiques de ces dernières années, selon l'enquête Baromètre santé 2016 (7).

Les contraceptifs sont rapidement évoqués ci-après. Une description plus détaillée est disponible en Annexe 2.

### A. Contraceptifs oestroprogestatifs

#### 1. Mode d'action

Selon l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaires des Produits de Santé), la HAS (Haute Autorité en Santé) et l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé), l'indice de Pearl (IP), correspondant au nombre de grossesses susceptibles de se produire pour 100 femmes utilisant

une méthode de contraception pendant un an, pour la pilule oestroprogestative (POP) est compris entre 0% et 0,77% (8) lorsque celle-ci est parfaitement utilisée. Cette efficacité est liée au « triple verrou contraceptif » des POP (9) :

- Inhibition de l'ovulation
- Modification du mucus cervical rendant le col imperméable aux spermatozoïdes
- Modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation

Cependant, l'efficacité des POP en utilisation courante n'est pas toujours parfaite : le taux de grossesse après la première année d'utilisation était estimé à 9% en 2011 par l'OMS (10), selon Trussel (11). Ceci est notamment dû aux oublis de pilule (12). Pour cette raison, d'autres contraceptifs oestroprogestatifs (OP) tels que le patch et l'anneau vaginal ont été mis au point.

## 2. Composition

La contraception oestroprogestative associe un œstrogène de synthèse (éthinyloestradiol) ou naturel (17- $\beta$ -œstradiol), et un progestatif de synthèse de première, deuxième (2G), troisième (3G), voire quatrième génération (Tableau 1). Différentes compositions ont été proposées pour améliorer la tolérance métabolique et réduire les effets secondaires (9).

### **a) Les pilules de première génération**

Ce sont les pilules qui contiennent de la noréthistérone, progestatif à forte activité androgénique souvent mal toléré et un dosage important en éthinyloestradiol (EE). En France, une seule pilule de ce type est encore commercialisée (TRIELLA®).

### **b) Les pilules de deuxième génération**

Les pilules de 2G sont les plus prescrites en France. Elles sont peu chères, remboursées et globalement bien tolérées. Elles sont prescrites en première intention et contiennent comme progestatif le lévonorgestrel (LNG) ou le norgestrel.

**c) Les pilules de troisième génération**

Les progestatifs de 3G sont le désogestrel (DSG), le gestodène (GSD) et le norgestimate. Ils sont caractérisés par une activité antigonadotrope puissante, ce qui a permis d'obtenir des pilules à 15-20 µg d'EE et leur activité androgénique très faible. Ces mêmes progestatifs sont par ailleurs utilisés sans EE, en contraception microprogestative.

**d) Les autres pilules**

Les autres contraceptifs oraux combinés (parfois classés dans la 4ème génération) contiennent des progestatifs qui ne sont pas dérivés de la testostérone tels que la drospirénone (DRSP), l'acétate de chlormadinone, l'acétate de cyprotérone, le diénogest ou le nomégestrol (13). Ces 2 derniers progestatifs sont contenus dans les pilules à l'estradiol dont 2 spécialités sont actuellement disponibles en France : QLIRA® et ZOELY®.

	Progestatif	Spécialités (®)	Phases	Dosage EE	Dosage progestatif
1 <sup>re</sup> génération	Noréthistérone	Triella	Triphasique	35 µg	500-750-1000 µg
	Norgestrel	Stédiril	Monophasique	50 µg	500 µg
2 <sup>e</sup> génération	Lévonorgestrel	Minidril, Ludéal	Monophasique	30 µg	150 µg
		Leeloo	Monophasique	20 µg	100 µg
		Seasonique (cycle étendu)	Monophasique	30 µg	150 µg
		Adépal	Biphasique	30-40 µg	150-200 µg
		Trinordiol, Daily	Triphasique	30-40-30 µg	50-75-125 µg
	Norgestimate	Effiprev	Monophasique	35 µg	250 µg
		Triafémi	Triphasique	35 µg	180-215-250 µg
	Désogestrel	Varnoline	Monophasique	30 µg	150 µg
		Mercilon	Monophasique	20 µg	150 µg
3 <sup>e</sup> génération	Gestodène	Minulet, Monéva	Monophasique	30 µg	75 µg
		Harmonet, Méliane	Monophasique	20 µg	75 µg
		Mélodia, Minesse	Monophasique	15 µg	60 µg
		Phaéva, Triminulet	Triphasique	30-40-30 µg	50-70-100 µg
	Norelgestromine	Evra (patch) <sup>a</sup>	Monophasique		
	Gestodène	Lisvy (Patch) <sup>a</sup>	Monophasique		
	Étonogestrel	Nuvaring (anneau vaginal) <sup>a</sup>	Monophasique		
Pilules dites de 4 <sup>ème</sup> génération	Acétate de cyprotérone	Diane 35	Monophasique	35 µg	
	Drospirénone	Jasmine	Monophasique	30 µg	3 mg
		Jasminelle, Yaz	Monophasique	20 µg	3 mg
	Acétate de chlormadinone	Bélara	Monophasique	30 µg	2 mg
Pilules à l'estradiol	Diénoigest	Qlaira	Quadriphasique	3-2-2-1 mg E2	0-2-3-0 mg
	Acétate de nomégestrol	Zoély	Monophasique	1,5 mg E2	2,5 mg

Tableau 1 : Principaux oestroprogestatifs disponibles en 2016 (d'après (9)).  
 EE : éthinylestradiol ; E2 : estradiol. [a] Formes non orales équivalent à une pilule de troisième génération dosée à 15-20 µg d'EE.

### 3. Contre-indications absolues

Les contre-indications absolues des POP (14) sont :

- Antécédent personnel de pathologie thrombo-embolique veineux ou artériel
- Thrombophilie acquise ou constitutionnelle
- Hypertension artérielle non contrôlée
- Tabagisme  $\geq$  15 cigarettes/jour si âge  $>$ 35 ans
- Diabète avec complications vasculaires
- Antécédent personnel de cancer du sein
- Migraine accompagnée de signes neurologiques focaux (aura)
- Hépatopathies sévères
- Autres maladies hormono-dépendantes (lupus très évolutif, méningiome, otospongiose...)

### 4. Risque vasculaire

Il existe une augmentation modérée du risque thromboembolique veineux (TEV) et artériel (14). Le risque TEV est propre à chaque association OP et dépendrait à la fois de la dose d'œstrogène et de la génération du progestatif associé.

Ainsi, certaines POP de 3<sup>ème</sup> génération minidosées présenteraient le même risque que les POP de 2<sup>ème</sup> génération minidosées (15,16).

Le risque de survenue d'un accident TEV chez des utilisatrices de contraceptifs OP est maximal la première année de prise et diminuerait progressivement pour se stabiliser ensuite à partir de la troisième année d'utilisation (17). Un bilan de thrombophilie n'est pas systématique mais doit être prescrit avant la mise en route d'une contraception OP chez les patientes ayant des antécédents familiaux au premier degré d'accidents thromboemboliques veineux, sans facteur favorisante retrouvé.

Le risque thromboembolique artériel est fortement influencé par la présence de facteurs de risque cardiovasculaire à savoir le tabagisme, l'hypertension artérielle, la migraine avec aura, les hypercholestérolémies, le diabète, l'obésité, l'âge (augmentation du risque surtout après 35 ans) et certains facteurs héréditaires (antécédents familiaux d'accidents vasculaires < 50 ans) (18).

A noter que les pilules actuellement commercialisées en France sont toutes minidosées et que l'augmentation du risque d'accident artériel est identique quelle que soit la génération de la pilule (19,20).

### **5. Risque carcinologique**

Une minorité d'études mettent en évidence un discret sur-risque de cancer du sein en cas de prise d'OP (surtout en cas de prise prolongée), avec un risque relatif situé entre 1,2 et 1,6 selon les études (21–23). Dans ces mêmes études, ce léger sur-risque diminue après l'arrêt pour rejoindre finalement celui des non utilisatrices de pilule (21,22).

Une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus a été décrite chez les utilisatrices de contraception orale, notamment pour les durées de prise prolongées (supérieure à 10 ans) (24).

A l'inverse, la prise d'une contraception hormonale entraîne une réduction significative du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire de l'ordre de 30 à 50%, avec un effet positif lié à la durée d'utilisation (25–27).

On note également la réduction du risque de cancer du côlon et du rectum de 20%.

### **6. Autres effets bénéfiques**

Les POP permettent de réduire les ménorragies, les dysménorrhées, les signes d'hyperandrogénie et le syndrome prémenstruel. Elles diminuent également le

risque de développer les pathologies bénignes du sein (fibroadénomes et mastopathies fibrokystiques) et les fibromes utérins (18).

## B. Contraceptifs progestatifs

La contraception progestative existe depuis plus de 40 ans. Elle est considérée plus souvent comme une contraception de deuxième intention, en alternative à la contraception OP. Elle intéresse les femmes chez qui l'éthinylestradiol est contre-indiqué, notamment en cas de contre-indication cardiovasculaire ou temporairement dans le post-partum ou au cours de l'allaitement (28).

Le tableau 2 présente les progestatifs ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en contraception en France et leur mode d'administration.

Mode d'administration	Nom du produit (DCI)	Spécialités (®)	Dosage (mg)	IP selon AMM (%)
Orale	Désogestrel	Cerazette	0,075	0,52
	Lévonorgestrel	Microval	0,03	1
Implant sous-cutané	Etonogestrel	Nexplanon	68	0 à 3 ans (IP corrigé)
Dispositif intra-utérin	Lévonorgestrel	Jaydess	13,5	0,4 à 1 an / 0,3 à 3 ans
		Mirena	52	0,2 à 1 an / 0,7 à 5 ans
Injectable (intramusculaire)	Médroxyprogestérone	Dépo-provera	150	0.3

Tableau 2 : Progestatifs ayant une autorisation de mise sur le marché en contraception en France selon leur mode d'administration, leur dosage et leur efficacité (d'après (29)).

### 1. Les microprogestatifs oraux

La pilule microprogestative consiste en la prise orale de très faibles doses de progestatifs, le LNG ou le DSG, de façon continue. Elle nécessite une prise quotidienne rigoureuse à heure fixe pour assurer son efficacité.

### a) Lévonorgestrel

Le lévonorgestrel dosé à 30 µg par jour (MICROVAL®) agit principalement sur la glaire cervicale et l'endomètre. Il a une action faible et très variable sur l'axe gonadotrope. Le délai maximal d'un retard de prise est de 3 heures.

### b) Désogestrel

Le désogestrel dosé à 75 µg par jour (ex : OPTIMIZETTE®) a une action contraceptive périphérique et anti-ovulatoire. Ainsi, le délai maximal de retard dans la prise des comprimés est augmenté à 12 heures.

## 2. L'implant progestatif

L'implant progestatif, NEXPLANON®, est un petit bâtonnet cylindrique en plastique, de 4 cm de long sur 2 mm de diamètre implanté sous anesthésie locale dans la partie interne du bras. Son principe actif est l'etonogestrel (ENG), progestatif de troisième génération (Figure 4) et sa durée d'action est de 3 ans. L'aménorrhée est obtenue dans 1/3 des cas. L'effet contraceptif est immédiat quand l'implant est inséré dans les 5 premiers jours du cycle et disparaît dans la semaine suivant le retrait (30).

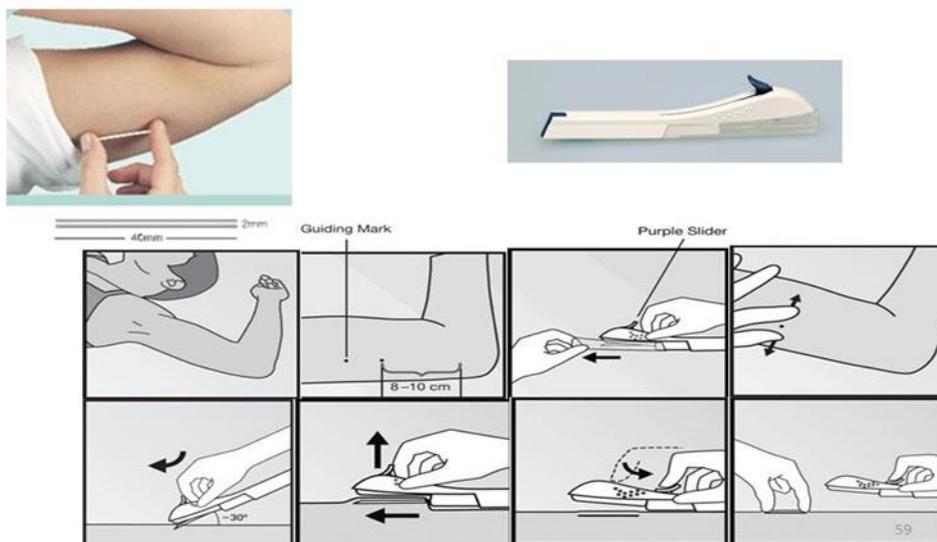


Figure 4 : Etapes de pose de NEXPLANON® (d'après (31)).

### 3. Les dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel

Il existe 2 types de DIU au lévonorgestrel en France : MIRENA® (Figure 5) et JAYDESS®.

MIRENA® entraîne une atrophie de l'endomètre, un épaissement de la glaire cervicale et une suppression partielle de l'activité ovarienne (persistance de l'ovulation dans 85% des cas). Sa durée d'utilisation est de 5 ans.

Les troubles menstruels et saignements intercurrents sont les manifestations les plus fréquentes (jusqu'à 50%) avec parfois des saignements très abondants (8%). Néanmoins, la fréquence des saignements tend à diminuer avec le temps et l'aménorrhée s'installe à partir du 6<sup>e</sup> mois et sur toute la durée d'utilisation chez 20% (à 1 an) et jusqu'à 50% des femmes en fonction des études (32,33). JAYDESS®, stérilet hormonal commercialisé depuis novembre 2013, a le même mode d'action que MIRENA®. Il est plus fin de 4 mm et plus court de 2 mm ce qui rendrait son insertion plus aisée. Sa durée d'action est de 3 ans (34).

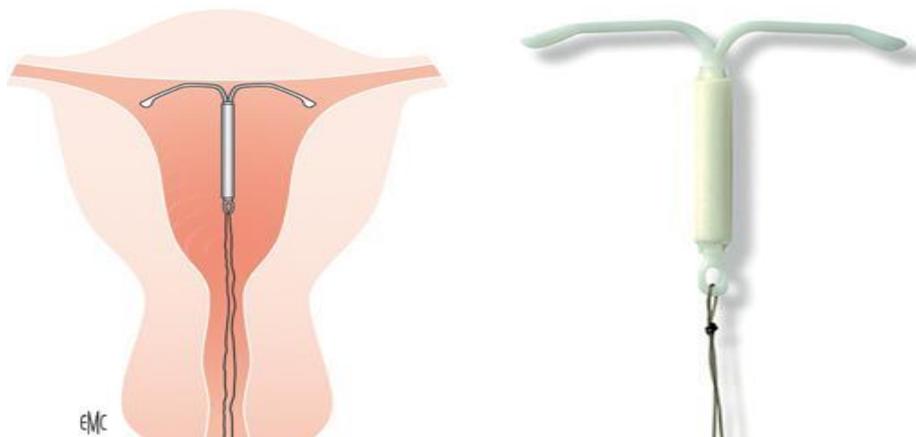


Figure 5 : DIU au lévonorgestrel (MIRENA®) (d'après (28)).

### 4. Contraception macroprogestative

Contrairement à la contraception microprogestative, la contraception macroprogestative repose sur l'administration de fortes doses de progestatifs de synthèse.

**a) Macroprogestatifs per os**

Les dérivés prégnanes et norprégnanes sont contraceptifs du fait de leur puissant pouvoir antigonadotrope, bien qu'ils ne disposent pas d'AMM pour cette indication en France. L'efficacité contraceptive est assurée par une administration d'au moins 20 jours sur 28.

Les plus utilisés sont l'acétate de chlormadinone (LUTERAN®), la promégestone (SURGESTONE®), l'acétate de nomégestrol (LUTENYL®) et l'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®). Pour ce dernier, il est usuel de prescrire une œstrogénothérapie complémentaire pour améliorer le confort des patientes et diminuer le risque osseux lié à l'hypoestrogénie secondaire au puissant effet antigonadotrope (18).

Les macroprogestatifs oraux sont indiqués en cas de d'intolérance aux contraceptions OP et microprogestatives, de contre-indications aux œstrogènes et de pathologies gynécologiques œstrogénodépendantes telles que les mastopathies, endométriose, les myomes utérins ou l'hyperplasie endométriale (30).

**b) Progestatif injectable**

La méthode injectable est utilisée essentiellement dans les pays en voie de développement. En France, elle reste une méthode d'exception réservée aux femmes qui ne peuvent pas s'astreindre à des prises orales quotidiennes (troubles psychiatriques sévères) et qui ont une contre-indication au stérilet.

Elle consiste en une injection intramusculaire faite entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle d'une solution de 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone (DEPO- PROVERA®) tous les 90 jours.

L'effet contraceptif s'exerce essentiellement par un blocage de l'ovulation d'où leur grande efficacité. Cependant, la méthode injectable possède de nombreux effets secondaires que sont les signes d'hypoestrogénie (sècheresse vaginale,

bouffées vasomotrices), la prise de poids, les saignements intercurrents, la diminution de densité minérale osseuse et un retour de la fertilité différé de 3 à 12 mois après la fin théorique de l'activité du produit (28).

## 5. Contre-indications absolues

Les contre-indications absolues, identiques pour les microprogestatifs et les macroprogestatifs (30), sont :

- Cancer du sein et autres tumeurs hormono-dépendantes
- Méningiome
- Hépatopathies sévères
- Hépatite virale évolutive
- Tumeurs hépatiques
- Thrombose veineuse profonde en cours/récente (< 3 mois)
- Accident vasculaire artériel (IDM, AVC) en cours/récent

## 6. Effets secondaires

Les macroprogestatifs peuvent entraîner une prise de poids modérée et une atrophie endométriale marquée responsable de troubles du cycle (aménorrhée principalement, rares spottings).

Quelle que soit la voie d'administration, les microprogestatifs présentent comme principaux effets secondaires :

- Une hyperandrogénie modérée (acné, séborrhée)
- Des troubles du cycle à type de spottings. Il s'agit du principal motif de retrait prématuré de l'implant
- Une hyperestrogénie relative responsable de mastodynies, d'œdèmes cycliques ou de douleurs pelviennes
- La survenue de kystes fonctionnels ovariens

Pour le lévonorgestrel seul, il existe un risque accru de grossesse extra utérine par inhibition du péristaltisme tubaire sans blocage de l'ovulation (18).

## **C. Contraception d'urgence**

Il s'agit d'une méthode de contraception d'exception dont l'objectif est d'empêcher la survenue d'une grossesse, soit après un rapport non ou mal protégé chez une femme n'utilisant pas de contraception, soit en cas d'oubli de la contraception hormonale habituelle lorsqu'il y a eu un rapport à risque.

Il existe 3 méthodes :

- Administration de fortes doses de Lévonorgestrel (NORLEVO®) en prise unique le plus rapidement possible dans les 72 heures après le rapport potentiellement fécondant
- Administration d'acétate d'Ulipristal 30 mg (ELLAONE®) en une prise orale unique. Son efficacité semble supérieure plus de 72 heures après le rapport fécondant et s'étend jusqu'à 120 heures (32)
- Pose d'un DIU au cuivre dans les 5 jours après un rapport non protégé provoquant une inflammation locale de l'endomètre qui empêche l'implantation de l'ovocyte fécondé. Le DIU entraîne aussi une toxicité sur les spermatozoïdes empêchant la fécondation. Parfois techniquement difficile, cette méthode est très efficace et utile car proposant directement un moyen de contraception ultérieur (33).

## **D. Contraception non hormonale**

### **1. DIU au cuivre**

Il existe différents modèles de DIU au cuivre adaptés aux différentes conditions anatomiques (taille de l'utérus, ouverture du col). Il y a en effet des DIU dits « standards » et des DIU de petite taille dits « short » indiqués pour les femmes

nullipares, l'indication majeure restant la femme multipare dont la vie sexuelle est stable. La pose du DIU est recommandée en période de règles. Le retrait peut se faire à n'importe quel moment du cycle. La durée d'action des DIU au cuivre est de 5 ans.

## **2. Méthodes barrières**

Sous cette appellation, l'OMS regroupe un certain nombre de méthodes contraceptives dont l'efficacité est nettement moindre que les méthodes précédemment décrites.

Il s'agit du préservatif masculin, féminin et des spermicides.

### **E. Contraceptifs intéressant notre étude**

Nous nous intéresserons aux contraceptifs hormonaux systémiques féminins tels que les contraceptifs microprogestatifs et oestroprogestatifs oraux, l'implant microprogestatif et le DIU hormonal.

On exclura de notre étude les progestatifs injectables, le patch et l'anneau vaginal, peu prescrits en médecine générale et la contraception hormonale d'urgence, n'étant pas un traitement chronique.

## **III. Evolution pondérale des femmes hors contraception**

### **A. Définition du poids**

Le poids d'un objet est la force d'attraction qui agit sur lui, alors que la masse est la quantité de matière dans celui-ci. Par abus de langage, le mot poids est couramment utilisé comme synonyme de la masse.

### **B. Evolution du poids**

L'évolution du poids, pour un individu donné, dépend de la proportion de ses dépenses énergétiques par rapport à ses apports alimentaires. La dépense

énergétique journalière est composée de 3 paramètres d'importances différentes : le métabolisme de base qui représente 60 à 75% et qui correspond à la dépense énergétique minimale pour le fonctionnement et l'entretien de l'organisme ; l'activité physique qui varie de 15 à 30%, en fonction de la nature, de la durée et de l'intensité de l'exercice ; et l'effet thermique des aliments, pour environ 10%, qui représente l'ensemble des processus nécessaires à la conversion des aliments en énergie utilisable. Le métabolisme de base, et donc la dépense énergétique des 24 heures, varient de façon proportionnelle au poids et à la masse maigre. Jusqu'à l'âge de trente ans environ, l'hormone de croissance favorise la combustion des graisses et permet de maintenir un poids relativement stable.

Avec l'âge, la masse maigre diminue entraînant la baisse du métabolisme de base (on estime qu'il diminue de 2 à 3% par décennie à l'âge adulte).

Le nombre de calories dépensées au repos diminue, alors que l'alimentation reste souvent la même et par conséquent, les calories qui étaient autrefois brûlées par l'organisme, sont stockées sous formes de graisse. A cela s'ajoute une légère perte osseuse et un renouvellement cellulaire plus lent qui entraînent également une diminution du métabolisme de base.

La vie sexuelle de la femme comporte plusieurs épisodes où il existe une adaptation métabolique (grossesse) et où un ensemble de phénomènes concoure à une accumulation de masse grasse, voire de poids (puberté, ménopause) (35).

## 1. La puberté

La puberté représente l'ensemble des phénomènes physiques, psychiques, mentaux et affectifs caractérisant le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte, et aboutissant à la fonction de reproduction.

Elle se caractérise par une poussée de croissance contemporaine de l'apparition de caractères sexuels secondaires (pilosité et développement des seins). C'est une phase de croissance importante en taille et en poids qui accroît les besoins en énergie (Figure 6). Les filles gagnent beaucoup plus de tissu adipeux que les garçons. Ces derniers ont tendance à augmenter leur masse maigre et musculaire. Progressivement, la dépense énergétique (exprimée par kg de masse maigre) diminue pour atteindre la valeur de l'adulte.

La dépense énergétique totale est 35% plus élevée (et la dépense énergétique de repos est supérieure de 27%) chez l'enfant par rapport aux jeunes adultes (35).

Dans les modifications pondérales de la puberté, l'influence des modifications comportementales est très importante. C'est une phase où les enfants gagnent en autonomie dans leur activité physique (de façon à avoir ou ne pas avoir d'activité physique) et dans leur alimentation (achat des aliments, confiseries...). Ces modifications comportementales subissent une influence culturelle notable qui se modifie au fil des années et l'évolution du temps passé devant un écran (télévision, ordinateur) en est un exemple. Ainsi les jeunes gens ont une variabilité importante de leur prise de poids, et de sa composition, au moment de la puberté.

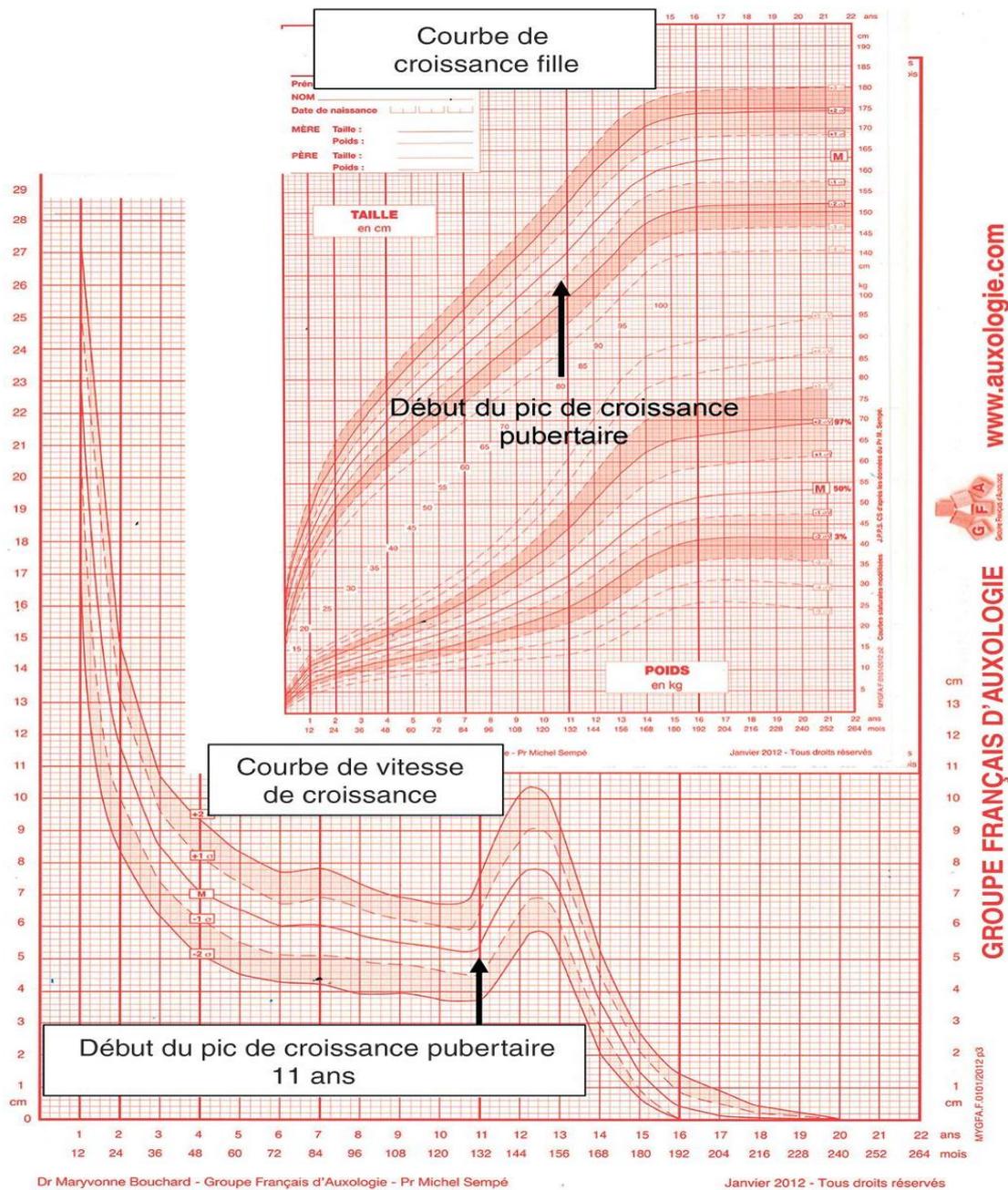


Figure 6 : Courbe de croissance de la fille de la naissance à 22 ans en France (d'après (36)).

## 2. La grossesse

La grossesse est une période d'adaptation du métabolisme énergétique. La femme va construire un organisme nouveau et mettre de l'énergie en réserve pour préparer la période d'allaitement. Ceci entraîne des modifications de la composition corporelle (augmentation du volume de certains organes, création de nouveaux organes comme le placenta, et augmentation de la masse grasse). Étant donné le peu de variations de la consommation alimentaire induites par la

grossesse, il doit exister une adaptation des différents postes de la dépense d'énergie.

La dépense énergétique de repos est augmentée en proportion de l'augmentation de la masse corporelle, et de la masse maigre ; c'est la partie la plus coûteuse de la grossesse.

L'effet thermique de l'alimentation n'est pas modifié par la grossesse.

Pour ce qui est des activités physiques pour lesquelles le poids a peu d'importance (par exemple la pratique de la bicyclette) le coût énergétique n'est pas modifié jusqu'au troisième trimestre. L'intensité et la durée de l'activité physique varient énormément en fonction de critères culturels et environnementaux (dans les pays en voie de développement, il n'est parfois pas envisagé qu'il y ait une période de repos avant et après l'accouchement).

On estime les besoins énergétiques supplémentaires associés à la grossesse à environ 260 kilocalories par jour, pendant les trois trimestres. Ceux-ci assurent une prise de poids raisonnable (entre 10 et 12 kg). Le niveau d'activité physique évolue au cours de la grossesse puisqu'il passe de 1,8 fois le métabolisme de base avant la grossesse, à 1,5-1,6 à la fin de celle-ci (essentiellement par une augmentation de la dépense énergétique de repos) (37).

### **3. L'allaitement**

L'allaitement représente un coût énergétique supplémentaire à cause de la production du lait, du coût induit par le changement de masse grasse, et de ceux liés à la variation d'activité physique. Le volume de lait produit par jour est remarquablement constant entre les femmes, mais évolue au cours de l'allaitement. La valeur énergétique du lait est d'environ 0,61 kilocalories par gramme. Il en coûte environ 20% de kilocalories en plus pour en assurer la synthèse. La dépense énergétique de repos et l'effet thermique des aliments ne

sont pas modifiés au cours de l'allaitement. Il existe une réduction importante de l'activité physique dans les sociétés occidentales, chez les femmes ayant choisi l'allaitement. La prise alimentaire moyenne des femmes au cours de l'allaitement (entre 70 et 380 kilocalories par jour) ne suffit pas à compenser son coût énergétique (environ 600 kilocalories par jour lors de l'allaitement exclusif). L'allaitement favorise donc la perte de poids après l'accouchement (37).

#### **4. La ménopause**

La ménopause est définie, a posteriori, par une aménorrhée d'une durée supérieure ou égale à un an, et est précédée par une phase de périménopause. La période ménopausique accélère les effets de l'âge en favorisant la prise de poids et la modification de la composition corporelle caractérisée par une réduction de la masse maigre, une distribution plus androïde de l'adiposité avec augmentation de la masse grasse abdominale viscérale.

La prise de poids est liée à l'âge plutôt qu'à la ménopause en elle-même (38). La plupart des études qui s'intéressent à l'évolution du poids en fonction de l'âge décrivent en fait une augmentation linéaire du poids de 20 à 56 ans, un peu supérieure à 10 kg (39), sans accentuation particulière à la ménopause : le poids s'insinue progressivement. Une des causes principales de la prise de poids est sûrement la diminution du métabolisme de base, associée à celle de la masse maigre. Il existe également une réduction des dépenses énergétiques du fait d'une activité physique réduite et la carence hormonale diminue la qualité de vie ce qui peut entraîner des conduites alimentaires erronées (40).

### **C. Principaux facteurs influençant le poids**

Certaines pathologies influent sur le poids par la maladie en elle-même ou par son traitement, pouvant générer alors des facteurs de confusion.

## 1. **Dysthyroïdies**

Ce dysfonctionnement de la glande thyroïde fréquent, notamment chez les femmes après 50 ans, peut entraîner une modification du poids. L'hyperthyroïdie provoque une accélération du métabolisme et entraîne plutôt une diminution du poids, tandis que l'hypothyroïdie ralentit le métabolisme et cause une prise de poids (41).

## 2. **Diabète**

Le diabète de type 2 est fortement corrélé à l'obésité par le mécanisme d'insulinorésistance qu'elle entraîne. D'autre part, le traitement du diabète, en diminuant la glycémie, limite les pertes caloriques induites par la glycosurie et favorise la prise de poids. Enfin, certaines classes médicamenteuses sont connues pour provoquer une prise de poids, notamment les sulfamides hypoglycémiantes ou l'insuline, par les hypoglycémies induites nécessitant, alors, la prise de collations supplémentaires.

## 3. **Pathologies psychiatriques**

Quasiment toutes les pathologies psychiatriques peuvent engendrer, de par leur nature, une perte ou plus généralement une prise de poids, comme le syndrome anxiodépressif, l'anorexie mentale ou au contraire la boulimie, ou encore les psychoses. Leurs traitements peuvent induire une prise de poids.

## 4. **Médicaments**

Plusieurs médicaments sont connus pour engendrer une prise de poids comme les antidépresseurs, les antipsychotiques, les sulfamides hypoglycémiantes ou encore les corticoïdes au long cours. Certains, comme les diurétiques, provoquent une perte de poids.

## IV. Variation du poids sous contraception hormonale

Cette partie s'intéresse aux références bibliographiques retrouvées dans la littérature concernant la variation pondérale des femmes sous contraceptifs hormonaux. Dans les études ci-dessous, la référence est tantôt le DIU au cuivre, tantôt un placebo, tantôt une autre méthode de contraception hormonale systémique.

### A. Poids et contraception progestative

D'après Lopez 2016 (42) (n=11450), après examen de 22 études scientifiques, il n'existe pas de preuve probante d'une modification de poids ou de composition corporelle avec l'utilisation des contraceptifs progestatifs. La prise de poids moyenne à 6 ou 12 mois était inférieure à 2 kg pour la plupart des études, et les auteurs pointaient du doigt de nombreuses insuffisances méthodologiques.

#### 1. Implant microprogestatif

Deux des trois études de la littérature concernant l'implant progestatif ont montré qu'il n'y avait pas de modification significative de poids entre les utilisatrices d'implant et de DIU non hormonal (43,44) :

D'après Vickery 2013 (43) (n=360), dans le modèle de régression ajusté en fonction de l'âge et de la race, l'implant à l'etonogestrel n'a pas été significativement associé au changement de poids, en kg, par rapport au DIU au cuivre, à 1an (+1.37 kg IC 95% [-0.16 ; 2.91] p=0.08).

D'après Dos Santos 2016 (44) (n=149), les changements de poids, d'IMC et de composition corporelle, après 12 mois d'utilisation continue, ne différaient pas significativement entre les utilisatrices du MIRENA® (+0.5 kg), de l'implant sous cutané (+0.1 kg) et du DIU de cuivre (+0.4 kg) p=0.97.

D'après Modesto & Dal'Ava 2015 (45) (n=75), les utilisatrices de l'implant avaient un gain de poids par rapport aux utilisatrices de DIU au cuivre, à 12 mois (respectivement +4.1 kg vs -0.1 kg p<0.001).

## 2. DIU au lévonorgestrel

Trois études ont montré qu'il n'y avait pas de modification significative de poids des patientes sous DIU au LNG par rapport au DIU au cuivre (46,47).

D'après Dal 'Ava 2012 (46) (n=76), à 12 mois, le groupe des femmes sous DIU au LNG ne différait pas significativement en variation de poids comparativement au DIU au cuivre (respectivement +2.9 kg vs 1.4 kg p=0.068).

D'après Modesto 2015 (47) (n=1204), le poids des femmes augmentait au cours des dix années d'observation, indépendamment du fait qu'elles utilisaient un contraceptif hormonal ou non hormonal. Les groupes DIU au LNG et DIU au cuivre ne différaient pas significativement pour le gain de poids moyen à 1 an (respectivement 0.7 kg vs 0.2 kg p=0.1719) et à 10 ans (respectivement 4 kg vs 4.9 kg p=0.3475), après ajustement sur le nombre d'enfants et les années d'école. Pour les sujets qui avaient pris leur contraception pendant au moins 3 ans consécutifs, seuls ceux utilisant la méthode injectable avaient un gain de poids significatif par rapport à ceux qui utilisaient le DIU au LNG (p<0,0197) ou le DIU au cuivre (p <0,029) à 10 ans.

D'après Vickery 2013 (43), dans le modèle de régression ajusté en fonction de l'âge et de la race, le changement de poids avec le DIU au LNG n'était pas significativement différent à 12 mois par rapport au DIU au cuivre (+0.46 kg IC 95% [-1.04 ;1.95] p=0.55).

## 3. Microprogestatifs oraux

D'après Napolitano 2015 (48) (n=110), étude s'intéressant aux femmes périménopausées, les variations moyennes de poids en kg, à 1 an, ne différaient

pas significativement entre le groupe des femmes traitées par DSG 75 µg et celui sans contraception hormonale (respectivement 0.3 kg vs -0.2 kg p=0.58) ; il en était de même entre le groupe des femmes avec DIU au LNG et celui sans contraception hormonale (respectivement 0.6 kg vs -0.2 kg p=0.31).

## **B. Poids et contraception oestroprogestative**

D'après Gallo 2014 (49) (n=3756), après examen de 39 études contrôlées randomisées, il n'existe pas de preuve suffisante pour déterminer l'effet des contraceptifs combinés sur le poids.

### **1. Éthinylestradiol 20 µg/lévonorgestrel 100 µg**

Trois études se sont intéressées aux variations pondérales sous EE 20 µg/LNG 100 µg (LEELOO, LOVALULO®, OPTILOVA®).

D'après Coney 2001 (50) (n=473), les changements de poids moyens par rapport au poids initial étaient similaires pour le groupe EE 20 µg/LNG 100 µg et le placebo (respectivement +0,72 kg vs +0,56 kg p=0.39) à 6 mois de traitement.

Pour Mayeda 2014 (51) (n=150), il n'y avait pas de changement significatif de poids chez les utilisatrices de EE 20 µg/LNG 100 µg et EE 30 µg/LNG 150 µg après 3 mois de contraception orale (respectivement -0.044 vs +0.069 p=0.72), que les femmes soient obèses ou non (-0.33 kg vs +0.21 kg p=0.11).

Les résultats de Lello 2007 (52) (n=78) n'ont révélé aucune différence significative de variation de poids corporel entre les utilisatrices de EE 20 µg/LNG 100 µg et les femmes sans contraception hormonale, sur une période d'étude de 6 cycles.

### **2. Éthinylestradiol 30 µg/lévonorgestrel 150 µg**

D'après Oelkers 1995 (53) (n=60), le poids corporel moyen diminuait significativement de 0.78 kg dans le groupe EE 30 µg/DRSP 3 mg et de 0.68 kg dans le groupe EE 20 µg/DRSP 3 mg par rapport aux poids de base alors qu'il

augmentait de 0.68 kg dans le groupe EE 30 µg/LNG 150 µg, au 6<sup>ème</sup> cycle de traitement

### 3. Désogestrel 150 µg/éthinyloestradiol 20 µg

Trois études ont comparé DSG 150 µg/EE 20 µg (MERCILON®, DESOBEL®) à 2 autres associations oestroprogestatives.

D'après Gruber 2006 (49) (n=441), il existait un changement de poids significatif, au 7<sup>ème</sup> cycle, entre le groupe DRSP 3mg/EE 20 µg (JASMINELE®, DROSPIBEL®, YAZ®, BELANETTE®) et le groupe DSG 150 µg/EE 20 µg (respectivement -0.22 kg vs +0.45 kg p=0.0072).

D'après Endrikat 1999 (54) (n=1476), le poids restait constant tout au long de l'étude pour 74.5% des femmes sous GSD 75 µg/EE 20 µg et 73.4% des femmes sous DSG 150 µg/EE 20 µg. 10.5% des femmes de chaque groupe perdaient plus de 2 kg. 14.8% des femmes du groupe GSD 75 µg/EE 20 µg et 16.4% des femmes du groupe DSG 150 µg/EE 20 µg gagnaient plus de 2 kg.

D'après Serfaty 1998 (55) (n=801), le poids corporel était stable (+/- 2 kg par rapport aux poids de base) pour la majorité des femmes réparties en 2 groupes : celles sous DSG 150 µg/EE 20 µg et celles sous GSD 75 µg/EE 20 µg. De même, il n'y avait aucune différence significative de poids entre les patientes des 2 groupes pendant l'étude. En effet, avant traitement, le poids moyen était de 57.7 kg dans le groupe DSG/EE et 57.4 kg dans le groupe GSD/EE, il était respectivement de 57.6 et 57.9 kg après 6 cycles de traitement. La proportion des femmes qui gagnaient au moins 2 kg (15.6 et 17.9% pour les groupes respectifs DSG/EE et GSD/EE) était similaire à celles qui perdaient au moins 2 kg (19 et 12.4% pour les groupes respectifs DSG/EE et GSD/EE) au 6<sup>ème</sup> cycle de traitement.

#### 4. Désogestrel 150 µg/éthinyloestradiol 30 µg

Deux études ont comparé DSG 150 µg/EE 30 µg (VARNOLINE®) à 2 autres associations oestroprogestatives :

D'après Lachnit-Fixson 1984 (49) (n=469), il existait 3 fois plus de risque de prendre plus de 2 kg au 6ème cycle pour le groupe des femmes sous DSG 150 µg/EE 30 µg par rapport au groupe LNG 50-75-125 µg/EE 30- 40-30 µg (TRINORDIOL®, DAILY®, AMARANCE®) (OR=3,29 IC 95% [1,84 ; 5,88] p=0.000059).

D'après Oelkers 2000 (56) (n=60), au 13ème cycle de traitement, le poids restait constant dans le groupe DRSP 3 mg/EE 30 µg alors qu'il augmentait de 1.6 kg par rapport au poids de base dans le groupe DSG 150 µg/EE 30 µg. Le poids moyen restait stable (+/- 2 kg) chez 53.6% des femmes des 2 groupes, au 13ème cycle. Le nombre de femmes qui perdaient ou prenaient plus de 2 kg par rapport au poids de base était similaire dans les 2 groupes.

#### 5. Autres pilules oestroprogestatives

Beksinska 2010 (57) (n=205) n'a trouvé aucune preuve d'augmentation de poids chez les adolescentes de 15 à 19 ans utilisatrices de pilule combinée par rapport aux non utilisatrices sur une période de 4-5 ans. Les femmes gagnaient du poids au fil du temps : en moyenne +2.3 kg dans le groupe des pilules combinées avec 30 à 40 µg d'EE et +2.8 kg dans le groupe des non utilisatrices (p=0.02). Il n'y avait aucune preuve d'une différence de gain de poids dans le temps entre les femmes dans les catégories non obèse et en surpoids/obèse.

D'après Berenson 2009 (58) (n=703), l'utilisation de la pilule combinée (DSG 150 µg/EE 20 µg pendant 21 jours puis 2 j de placebo puis 10 jours d'EE 10 µg, non commercialisée en France) n'a pas entraîné de gain de poids par rapport à la contraception non hormonale (abstinence, préservatifs et ligature tubaire), à 3

ans (respectivement + 1.47 kg vs +2.05 kg  $p=0.168$ ) mais a entraîné une augmentation du pourcentage de masse grasse.

Pour De Melo 2003 (59) ( $n=112$ ), l'utilisation de GSD 75 µg/EE 20 µg pendant 6 mois n'a pas entraîné de gain de poids significatif par rapport aux utilisatrices de contraception non hormonale (DIU au cuivre ou préservatifs).

### **C. Intérêt d'une étude complémentaire**

La prise de poids induite par la contraception hormonale fait encore partie de l'imaginaire collectif. Cette préoccupation peut décourager son initiation, entraîner une mauvaise observance et donc engendrer de nombreuses grossesses non désirées (42,60). Par conséquent, la variation du poids sous contraception hormonale est une problématique pour les médecins généralistes. La réticence à l'égard des preuves scientifiques pourrait être due au fait que les études actuelles sont, en majeure partie, interventionnelles et ne reflètent pas pleinement ce qui se passe dans la réalité et la pratique courante, les patientes modifiant de manière consciente ou inconsciente leur mode de vie habituel dès lors qu'elles sont incluses dans une étude. De plus, elles excluent en général un grand nombre de patientes ne correspondant pas aux critères d'inclusion et leurs résultats ne sont pas forcément extrapolables.

Des études complémentaires en vie réelle sont nécessaires afin de vérifier ce qui a été démontré dans les études antérieures et d'apporter une preuve supplémentaire aux connaissances actuelles.

En outre, à notre connaissance, aucune étude n'a utilisé de base de données d'un cabinet de médecine générale en France.

Même si les essais contrôlés randomisés (ECR) restent la méthodologie de référence pour l'obtention de l'AMM, les autorités sanitaires demandent aujourd'hui de compléter ces informations par des données de vie réelle et des

études post-AMM pour mieux évaluer le rapport des produits de santé dans les conditions réelles d'utilisation tout au long de la vie.

## V. Les bases de données en médecine

Les essais comparant des stratégies à visée diagnostique, thérapeutique et pronostique sont les méthodologies principales utilisées en recherche clinique. Les ECR sont considérés comme la meilleure méthodologie pour apporter une preuve d'efficacité et/ou de sécurité d'un produit de santé, devant les méta-analyses et les revues systématiques de la littérature (61).

Depuis quelques années, les technologies facilitant la communication, l'archivage, la mise en commun et l'ouverture des données ont permis le développement d'énormes bases de données : le « big data », ce terme désignant les données massives (62).

Ces données peuvent parfois être réutilisées à des fins de recherche : ce concept est nommé « data reuse » ou « secondary use of data » (63). Initialement développé dans les domaines de la banque, de l'assurance et de la grande distribution (64), il s'étend depuis peu dans le domaine de la santé. Dans ce champ, il est possible d'analyser l'ensemble des données socio-démographiques et de santé, disponibles auprès de différentes sources qui les collectent pour diverses raisons, initialement en rapport avec le soin individuel du patient. Il représente une source presque inépuisable de nouvelles connaissances, indispensables à l'innovation et aux progrès médicaux (63).

### A. Intérêts de la réutilisation de données de vie réelle

Les informations des ECR sont, depuis peu, complétées par l'analyse des données de vie réelle afin de mieux évaluer l'apport des produits de santé.

En effet, la validité interne des ECR est très bonne mais la validité externe peut être discutée, la transposabilité des résultats peut être remise en question car ces essais sont réalisés à partir de populations de malades sélectionnés, avec des critères d'inclusion et d'exclusion parfois bien spécifiques, ne correspondant pas toujours à celles observées dans notre pratique professionnelle. Les effets indésirables sont évalués sur des échantillons insuffisants et les résultats significatifs ne sont pas toujours prédictifs d'une pertinence clinique du fait de la faiblesse de la quantité d'effet. Certaines recommandations, fondées sur « l'Evidence Based Medicine » ne prennent pas en compte la problématique du patient dans sa globalité et son environnement habituel, avec ses comorbidités. L'étude en vie réelle permet d'apprécier les impacts généraux des produits de santé en situation pragmatique, lors de leur mise en œuvre dans la vraie vie. Elle permet également de réévaluer économiquement les produits de santé après leur mise sur le marché, mais aussi d'évaluer leur bon usage ou encore leur tolérance (63).

## **B. Avantages et inconvénients des études en vie réelle**

L'avantage non négligeable de la réutilisation des données est son faible coût, à la différence des ECR très chers et souvent difficiles à financer, puisqu'elle consiste en l'analyse de données brutes déjà récoltées. De plus, les données sont disponibles très rapidement, collectées en continu et de manière massive, permettant de compléter avec une plus grande puissance statistique celles des ECR qui sont, en général, longues à obtenir, limitées dans le temps et en effectif (65). Par ailleurs, les analyses en vie réelle intègrent mieux l'environnement, le mode de vie, les comorbidités et autres influences qui peuvent interférer avec le patient et/ou son traitement.

En contrepartie, les méthodologies rétrospectives sont plus problématiques avec de nombreux biais de sélection, de mesure, de mémorisation et de confusion, la collecte et la conservation des données n'ayant pas les standards qualitatifs des ECR. De plus, elles répondent de manière approximative et beaucoup moins précise que les ECR à la question posée et leur méthodologie est plus complexe.

## **C. Objectifs de la réutilisation des données en santé**

### **1. Mieux prévenir et prendre en charge les maladies**

Les données multidimensionnelles récoltées à long terme sur de larges populations, permettent d'identifier des facteurs de risque pour certaines maladies comme le cancer, le diabète, l'asthme ou encore les maladies neurodégénératives. Ces facteurs permettent ensuite d'adresser des messages de prévention et de mettre en place des programmes spécifiques en fonction des populations, notamment dans les populations à risque.

Le data reuse permet également, grâce au traitement de grandes quantités de données cliniques individuelles, le développement de systèmes d'aide au diagnostic et d'outils permettant la personnalisation des traitements. Il peut également permettre de vérifier l'efficacité d'un traitement sur le long terme (63).

### **2. Améliorer la pharmacovigilance**

L'analyse de données issues de cohortes ou de bases médico-économiques sur le long terme peut permettre d'observer beaucoup de phénomènes, et notamment de faire des rapprochements entre des traitements et la survenue d'évènements de santé. Cette pratique permet de repérer des évènements indésirables graves, d'alerter sur certains risques et d'anticiper leur survenue (5).

## VI. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer en vie réelle, à partir des données médicales issues des consultations d'un cabinet de médecine générale, la variation du poids des patientes sous contraception hormonale (contraception orale oestroprogestative et contraception progestative pure à usage systémique et local) à 3 mois de traitement.

Les objectifs secondaires étaient de réaliser cette même analyse à 1.5 mois, 6 mois et 12 mois ; puis de mettre en évidence les covariables capables d'influencer le changement de poids.

## Article en anglais

### **Evolution of the weight of women using hormonal contraception. Study in real life in a general medicine practice.**

#### **I. Abstract**

**Objectives.** Numerous studies examined the effect of hormonal contraception on weight but they are interventional, and therefore do not necessarily reflect the real life. The aim of the study was to evaluate the weight variation of women using hormonal contraception in real life by reusing the data routinely collected in primary care. We also studied covariates (medical condition and other drugs).

**Methods.** The design is a historical cohort performed in real life, in a general practice in Tourcoing, North of France. Consultation and weight data were collected from January 2013 to June 2015. The weight variation was studied for women using hormonal contraceptives (second and third generation combined oral contraceptives (COCs), progestin-only contraceptives (POCs)) relative to their baseline weight. Significant covariates were searched for using a multiple regression analysis.

**Results.** The analysis included 277 women accounting for 341 statistical individuals with a median age of 27.9 years: 62.2% used a second generation COC, 31.1% used a POC, 5.57% used a third generation COC and 1.17% used a copper intrauterine device (IUD). The mean follow-up was 285 days. The mean weight variation at 3 months was -0.168 kg [-0.546; 0.209], and was not significantly different than 0 ( $p=0.38$ ). Results were similar at 1.5, 6 or 12 months. The women lost in average 0.704 kg per year ( $p=0.00043$ ). Compared with other contraceptives, copper IUDs were associated with a significant mean weight loss

of 3.90 kg per year ( $p=4.6 \times 10^{-6}$ ). Hypothyroidism was associated with a significant mean weight gain of 2.21 kg per year ( $p=0.0027$ ).

**Conclusion.** In this real-life study, COCs and the POCs for systemic and topical use do not appear to be associated with a significant weight variation. This study also demonstrates that it is possible to perform secondary use of data that are routinely collected in primary care settings, and opens challenging and promising fields for research in general practices.

## II. Keywords

Hormonal contraception, intrauterine device, weight, family practice, data reuse.

## III. Introduction

Contraception is defined by WHO as the use of agents, devices, methods or procedures to prevent the occurrence of an unwanted pregnancy (5). The birth control pill represents the second reversible method of contraception worldwide after the intrauterine device (IUD). In France, combined oral contraception is by far the first contraceptive method (7). Progestin-only contraceptives (POCs), used as a second option in case of contraindication to combined oral contraceptives (COCs), consist of progestin-only pills, etonogestrel (ENG) implant, or levonorgestrel intrauterine devices. Numerous studies have examined the effect of hormonal contraception on weight (42,49). A systematic review concluded that available evidence was insufficient to determine the effect of COCs on weight (49). Other studies found that women may gain weight over time, irrespectively from the contraception method: in (57), the average weight variation after 5 years follow-up was 2.3 kg in the COC group, versus 2.8 kg in the control group compared to weight baseline. There was no significant weight variation between 20 µg of ethinyl estradiol (EE) and 100 µg of levonorgestrel

(LNG) users compared to non-hormonal contraception users at 6 months (52), nor between 20 µg of EE and 100 µg of LNG users compared to 30 µg of EE and 150 µg of LNG users at 3 months (51). The use of 75 µg of gestodene and 20 µg of EE had no significant effect on weight at 6 months compared to non-hormonal contraception users (59). Similarly, there was no evidence of weight gain in COC users (30-40 EE) aged 15 to 19 years compared to non-users over the 4-5 year period (57). Regarding POC, a Cochrane systematic review demonstrated limited evidence of change in weight; mean weight gain at 6 or 12 months was less than 2 kilograms for most studies (42). There was no significant weight variation between implant users and copper IUD users (43,44) and between hormonal IUD users and copper IUD (43,46,47) at 12 months. Changes in body weight over 12 months did not differ significantly between copper IUD, LNG IUD and implant users (44). Only one study found a significant weight gain in implant users compared to copper IUD users at 12 months (45).

However, hormonal contraceptives-induced weight variations are still part of collective imagination. This concern can deter the initiation of contraceptives and cause early discontinuation among users (42,60). Consequently, variation of the weight in long-term use of hormonal contraception is an issue for general practitioners.

Reluctance to scientific evidence might be due to the fact that the current studies were, for the most part, interventional and therefore did not necessarily reflect what was happening in real-life, as patients consciously or unconsciously modify their life style when they participate in a study. Real-life complementary studies could be useful to verify what has been demonstrated in previous studies, and to provide and update further evidence to current knowledge. Moreover, few studies interested in analyzing databases from general practices (63).

Therefore, the aim of this study is to reuse medical data collected routinely in a general practice setting, in order to measure in real life the variation in weight of patients using hormonal contraception (COCs and POCs for systemic and local use). The main objective is to evaluate the weight variation after 3 months of drug intake. Secondary objectives are to evaluate the weight variation after 1.5, 6 and 12 months, and to search for covariates that significantly alter the weight.

## IV. **Methods**

### **A. Design and setting**

We carried out a monocentric real-life observational study, consisting in an historical cohort. The study took place in a group practice of three general practitioners in Tourcoing, in the Lille region, North of France. Data were routinely collected from January 2013 to June 2015, for the patient care. Data were secondarily reused for the present study. Consultations with 5,658 patients were available and were anonymized prior to their analysis.

### **B. Patients and data**

All the patients treated in the group practice were included, if they had at least a prescription of hormonal contraceptives for systemic use (ATC code "G03A\*"), or intrauterine contraceptives (ATC code "G02BA\*"). We excluded the following patients: 9 patients under 16 years old, 151 pregnant women, 1 patient with history of bariatric surgery, 2 patients suffering from Crohn's disease (one of them also having HIV), 1 patient with neoplasia and 1 patient using only the contraceptive patch (ATC code "G03AA13"). The following data were available: demographic and administrative data (age, dates of venue), biometric data (weight in kilograms, size in meters, pulse, blood pressure, and temperature), laboratory results (including dates, values and normality range), diseases

encoded using a local terminology, and prescribed drugs (including dates, ATC codes, UCD codes, and therapeutic indications).

### **C. Method**

As data only referred to drug prescriptions and not drug administrations, each drug prescription was assumed to initiate a 3-month period of administration. When a woman sequentially used different contraceptive methods, those sequences were analyzed separately. The different covariates were considered with respect to their start and stop dates. The weight (in kilograms) was followed-up as long as possible after the first drug prescription.

### **D. Statistical analyses**

The analyses were carried out using R software version 3.3.1 (66). Quantitative variables were reported using their mean and standard deviation (SD) in case of symmetric distribution, or median and quartiles otherwise. Qualitative variables were reported using proportions, and number of cases.

The Fisher's exact test was used to test independency between qualitative variables. The Kruskal-Wallis test was used to test independency between qualitative and quantitative variables.

In order to answer the principal objective, the weight at 3 months was estimated using a linear interpolation for patients having at least a weight measure after 3 months. A one Sample T-Test was used to test the nullity of the average weight variation. The same procedure was used at 1.5, 6 and 12 months. In order to highlight covariates that might significantly influence weight variations, a penalized LASSO regression model was used to study the weight change over time. Each weight measurement was used in the model, and was represented as the weight variation from baseline. Values of patient  $i$  were weighted with  $1/k_i$ ,  $k_i$

being the number of weight measures for patient  $n^{\circ}i$ , a cluster effect was set on patient ids, and the intercept of the regression was forced to 0. The following regression model comprehended interactions between time in years and the following covariates: age, 4 groups of contraceptives (POCs, copper IUDs, second and third generation COCs), other significant treatments (antidepressant drugs, neuroleptic drugs, antiepileptic drugs, diuretics and insulin), significant morbidities (hypothyroidism, hyperthyroidism, type 1 or 2 diabetes), and smoking cessation.

All tests were double-sided, and a 5% threshold was used for significance.

## V. Results

### A. Study population

The analysis included 277 women (Figure 7). As some of them used different contraception methods during the study period, 341 statistical individuals were included, with a median age of 27.9 years [22.4; 34.8]. Among those individuals, 212 used a second generation COC (62.2%), 106 used a POC (31.1%), 19 used a third generation COC (5.57%) and 4 used a copper IUD (1.17%). Among POC users, 22.9% received desogestrel (DSG) 75  $\mu$ g, 6.74% received ENG implant, and 1.47% used hormonal IUD. Among second generation COC, 22.6% used LNG 100  $\mu$ g/EE 20  $\mu$ g, 19.1% used LNG 150  $\mu$ g/EE 30  $\mu$ g, 14.7% used LNG 50-75-125  $\mu$ g/EE 30-40-30  $\mu$ g and 5.87% used LNG 150-200  $\mu$ g/EE 30-40  $\mu$ g. Among third generation COC, 4.40% used DSG 150  $\mu$ g/EE 30  $\mu$ g and 1.17% used DSG 150  $\mu$ g/EE 20  $\mu$ g. All patients were weighed: 126 patients (36.9%) had one weight value, and 215 patients (63.1%) had at least two weight values (Figure 8). In total, 1161 weights were measured.

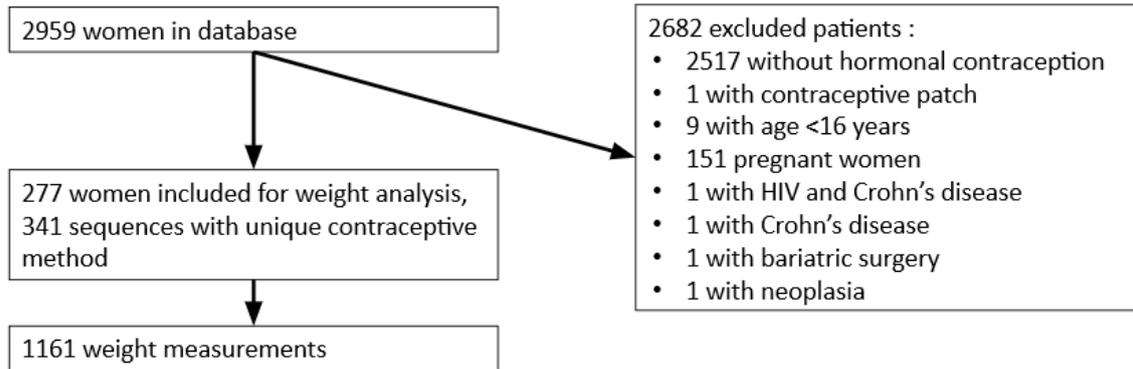


Figure 7: Flow chart.

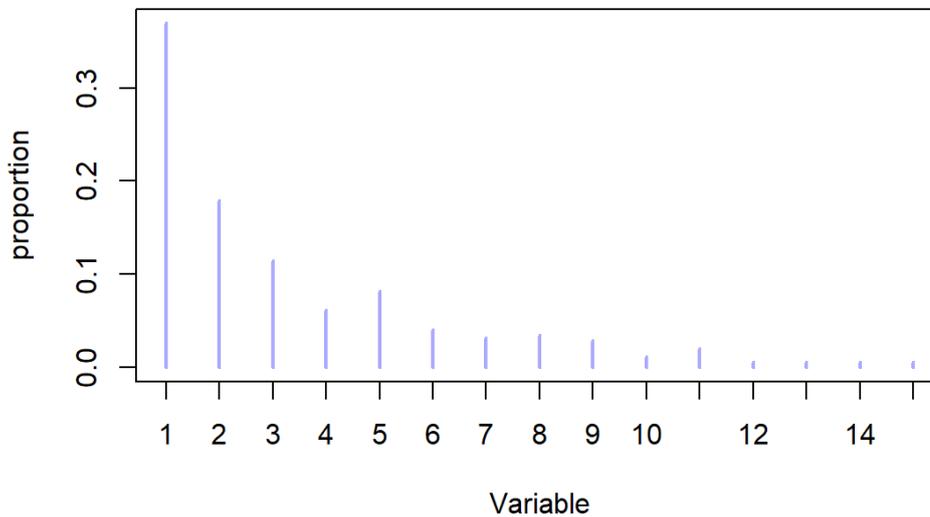


Figure 8: Number of weight measures per participant (X: number of measures, Y: proportion of patients).

## B. Medical condition of the patients

Some patients had one or several comorbidities that could influence their weight: 16 had hypothyroidism (4.69%), 8 were stopping smoking (2.35%), 6 had diabetes mellitus (1.76%), 3 had type 1 diabetes (0.88%), and 1 had hyperthyroidism (0.29%). Only one patient had 2 comorbidities.

Some patients were taking other drugs that could influence their weight: 35 were taking antidepressants (10.3%), 7 neuroleptic drugs (2.05%), 4 insulin (1.17%), 3

diuretics (0.88%), and 2 antiepileptic drugs (0.59%). Only 5 patients were taking 2 other drugs.

### **C. Weight variation**

The median weight at baseline was 61 kg [53; 72]. The weight variation was analyzed using 341 individuals, and 1,161 values (Figure 7). The average follow-up was 285 days. The individual weight variations for each contraceptive prescribed in INN (international non-proprietary name) are represented on Figure 9. Similarly, Figure 10 represents the same data, by groups of contraceptives.

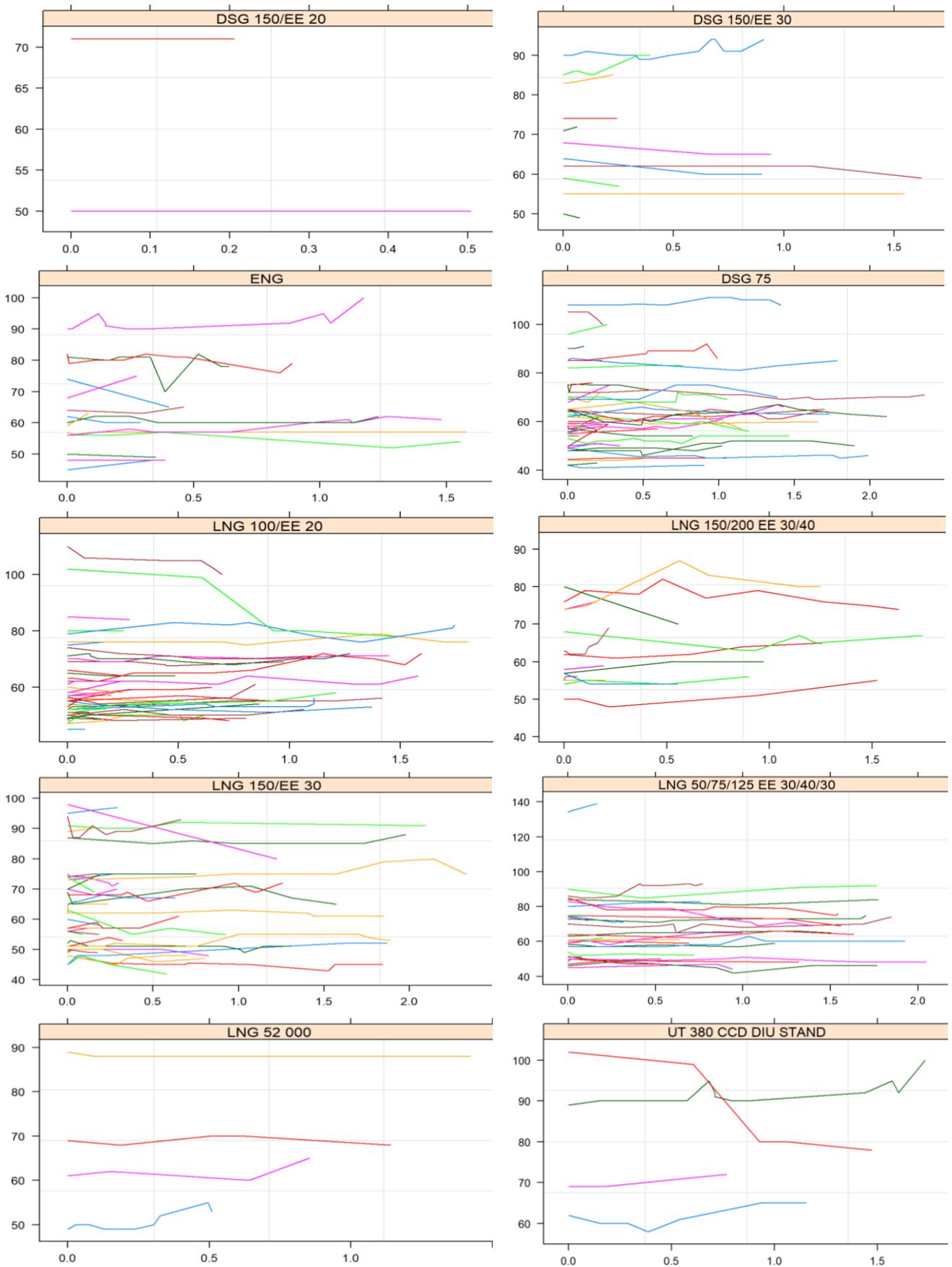


Figure 9: Spaghetti plot representing the weight variation (Y, in kg) as a function of time (X, in years).  
 Each chart corresponds to an INN. Each broken line represents a patient.  
 (ENG: etonogestrel implant. LNG 52 000: IUD containing 52 000 µg of levonorgestrel)

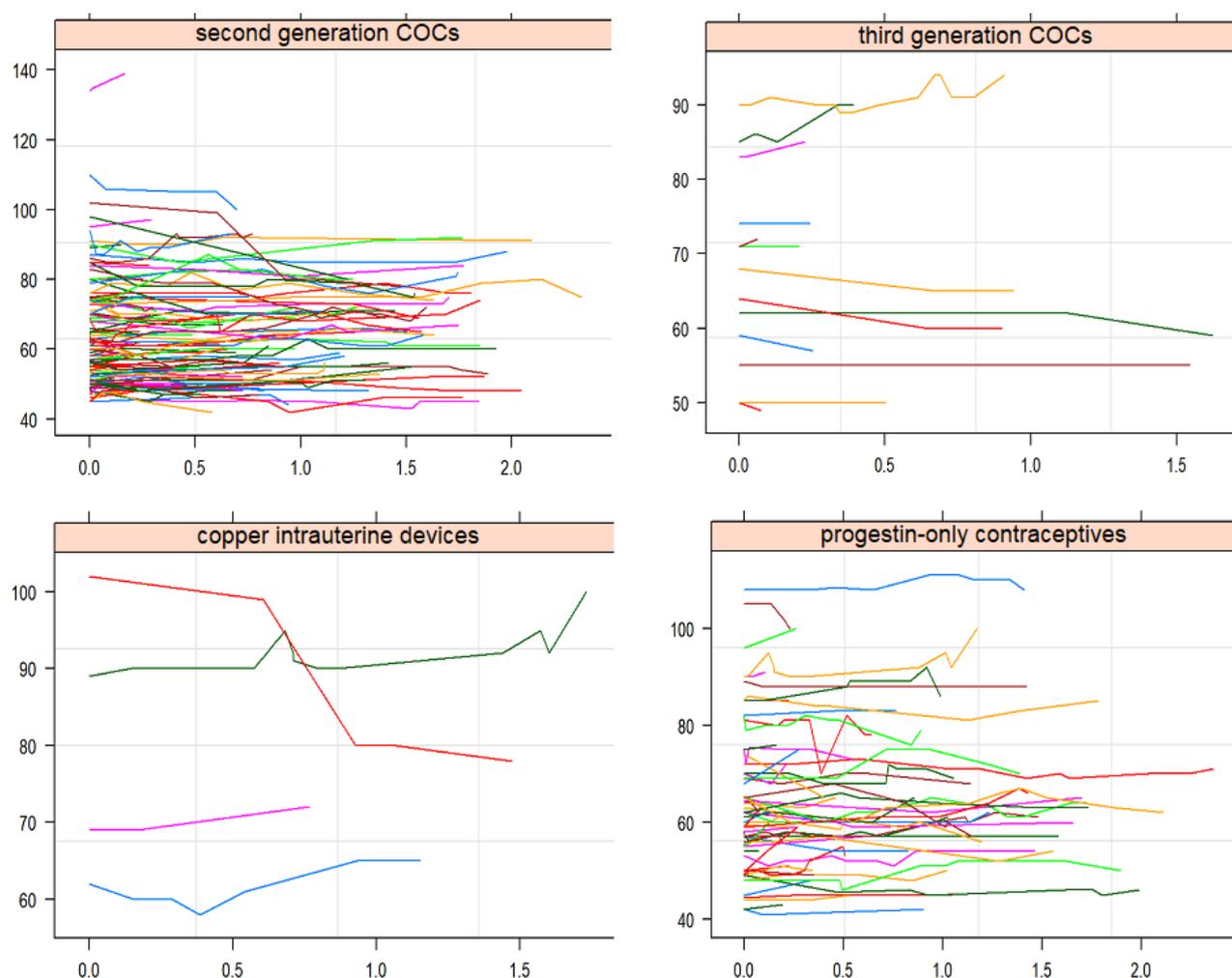


Figure 10: Spaghettis plot representing the weight variation (Y, in kg) as a function of time (X, in years). Each chart corresponds to a group of contraceptives. Each broken line represents a patient.

Regarding the principal objective, the average observed weight variation at 3 months, evaluated on 49.1% of patients, was -0.168 kg (95% confidence interval: [-0.546; 0.209]), which was not significantly different from 0 ( $p=0.38$ ). Regarding the secondary objectives, the weight variation was not significantly different from 0 at 1.5 months (mean difference of 0.080 kg [-0.143; 0.304],  $p=0.48$ , using 60% of patients), 6 months (mean difference of -0.247 kg [-0.762; 0.268],  $p=0.34$ , using 43% of patients), or 12 months (mean difference of -0.212 kg [-1.26; 0.837],  $p=0.69$ , using 26% of patients). Globally, time was associated with a significant average weight loss of 0.704 kg per year ( $p=0.00043$ ). Copper intrauterine device group was associated with a significant average weight gain of 3.90 kg per year

( $p=4.6 \cdot 10^{-6}$ ) compared to other contraceptives groups (second, third generation COCs and POCs).

Conversely, hypothyroidism was associated with a significant average weight gain of 2.21 kg per year ( $p=0.0027$ ). Other covariates were not associated with significant weight variation (Figure 11).

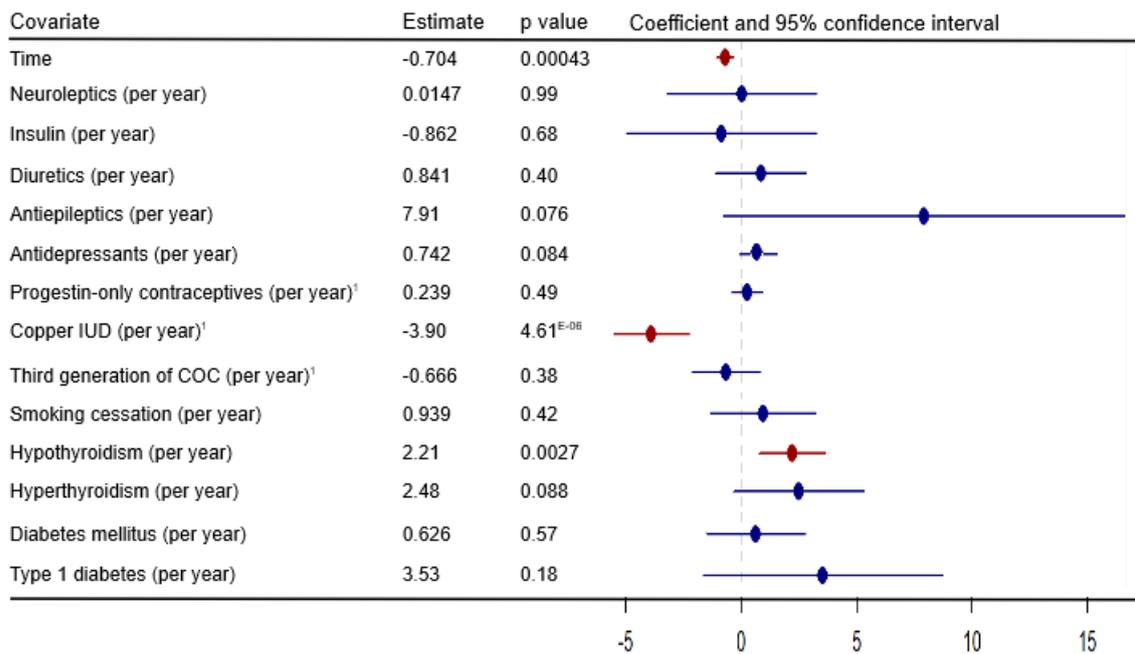


Figure 11: Coefficients of the linear regression. Outcome: weight in kg  
 (<sup>1</sup> reference: second generation of COC).

## VI. Discussion

The principal objective of this work was to measure the weight variation of patients using hormonal contraceptives, in a primary care, in real life. We did not observe any significant weight variation over time for the four categories: second generation COCs, third generation COCs, POCs and copper IUDs. Those results are consistent with those of the literature for POCs (42–44,46–48) and COCs (49–52,54,55,57–59).

Only four studies reported conflicting results: patients using contraceptive implant had a significant weight gain compared to copper intrauterine device users, at 12 months (45) and patients using DSG 150 µg/EE 30 µg gained 1.6 kg above weight

baseline, at 13 months of treatment (56). Two studies showed a small but statistically significant weight variation (less than 0.8 kg) with drospirenone (DRSP) 3 mg/EE 20 µg, DRSP 3 mg/EE 30 µg, EE 30 µg/LNG 150 µg (53) and DSG 150 µg/EE 20 µg (49), at respectively, 6 and 7 months.

About the secondary objective, we have been able to observe the inconstant contribution of the cofactors, although their importance must be interpreted with caution. We found that the women using hormonal contraception lost 0.704 kilograms per year while a study highlighted a weight gain of 2.3 kilograms with COC (and 2.8 kilograms without contraception) in adolescent aged 15-19 years, at 5 years (57). One possible explanation might be that weight gain is due to the fact that patients included were growing adolescents, whereas women in our study were older (median age of 29 years), and had stopped growing. Then, a weight loss could be related to the application of dietary and lifestyle measures provided by their general practitioner. Our patients with copper intrauterine device had a significant weight gain of 3.9 kg per year compared to those of 3 other groups, while no significant weight variation was found in literature (47). However, we could check that none of them was pregnant before being included in our cohort.

The patients with hypothyroidism gained weight over time which is consistent with clinical practice. No study was interested in hypothyroidism as covariate because this disease was one of exclusion criteria (43,45–48,53,58).

Moreover, covariates not significantly associated with a weight variation in the multivariate model should not be interpreted as “independent from the weight variation” because they might be associated with significant covariates.

This study has several advantages: the total number of patients is high (277 patients, 341 sequences), and we could analyze a high number of weight values.

The statistical method provided a rigorous estimation of weight variation over time

with appropriate account of covariates. As the data were collected in real life, this study enabled to get results more easily generalizable to the ambulatory patients and especially at a lower cost (61,63,67).

This study also demonstrates that it is possible to perform secondary use of data that are routinely collected in primary care settings, despite the only purpose of data collection was to cure patients. This result is important because primary care databases are underexploited for research purposes (63). In France, several hundred million general medical consultations take place every year and could be used to development of real-life studies. Secondary use of primary care data opens challenging and promising fields for medical research.

## Discussion en français

L'objectif principal de ce travail était de mesurer en vie réelle la variation de poids des patientes sous contraceptifs hormonaux en soins primaires, à 3 mois de traitement. Nous n'avons pas observé de variation de poids significative au fil du temps pour les quatre classes étudiées : pilules oestroprogestatives de deuxième génération, de troisième génération, les contraceptifs progestatifs purs et les DIU au cuivre.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de la littérature concernant la contraception progestative (42–44,46–48) et oestroprogestative (49–52,54,55,57–59).

Seules quatre études rapportaient des résultats contradictoires : les patientes sous implant progestatif avaient un gain de poids significatif par rapport aux utilisatrices de DIU au cuivre, à 12 mois (45) et les patientes sous DSG 150 µg/EE 30 µg prenaient 1.6 kg par rapport à leur poids de base, à 13 mois de traitement (56). Deux études concluaient à une petite variation significative de poids (moins de 0.8 kg) sous DRSP 3 mg/EE 20 µg, DRSP 3 mg/EE 30 µg, EE 30 µg/LNG 150 µg (53) et DSG 150 µg/EE 20 µg (49), à respectivement 6 et 7 mois.

En ce qui concerne l'objectif secondaire, nous avons pu constater la contribution variable des cofacteurs, bien que leur importance doive être interprétée avec prudence. Nous avons trouvé que les femmes sous contraception hormonale perdaient 0.704 kg par an alors qu'une étude a mis en évidence une prise de poids de 2,3 kg sous POP (et +2.8 kg sans prise de contraceptifs) chez des adolescentes âgées de 15 à 19 ans à l'inclusion, à 5 ans (57). On peut penser que cette prise de poids était liée au fait que les patientes incluses étaient des adolescentes en période de croissance alors que les femmes de notre étude, plus âgées (âge médian de 29 ans) avaient terminé leur croissance et une perte

de poids pouvait être liée, en partie, à l'application de conseils hygiéno-diététiques prodigués par leur médecin généraliste.

Nos patientes sous DIU au cuivre avaient un gain de poids significatif de 3.90 kg par an par rapport à celles des 3 autres groupes de contraceptifs. Ce résultat est étonnant, d'autant plus qu'aucune variation significative de poids sous DIU au cuivre n'était mise en évidence dans la littérature (47). Cela nous a donc amené à vérifier qu'aucune de ces 4 patientes n'étaient enceintes avant d'être incluses dans l'étude.

En revanche, nos patientes atteintes d'hypothyroïdie prenaient significativement du poids au fil du temps ce qui est cohérent avec la pratique clinique. Aucune étude de la littérature ne s'est intéressée à l'hypothyroïdie comme covariable car cette pathologie était souvent citée comme critère d'exclusion (43,45–48,53,58). Par ailleurs dans notre étude, les autres covariables qui n'ont pas été retrouvées significativement associées à une variation de poids dans le modèle multivarié ne doivent pas être interprétées comme « indépendantes de la variation de poids », car elles pourraient quand même être associées à des covariables significatives.

Cette étude présente plusieurs avantages : le nombre total de patientes est élevé (341) et nous avons pu analyser un nombre important de valeurs de poids. La méthodologie statistique a permis d'obtenir une estimation rigoureuse de la variation de poids dans le temps, avec une prise en compte appropriée des covariables. Comme les données ont été recueillies dans la vie réelle, cette étude permet d'obtenir des résultats qui peuvent être plus facilement généralisés aux patientes ambulatoires (61,63,67).

Il conviendrait de refaire ce type d'étude en incluant encore plus de patientes afin de pallier l'effectif insuffisant des femmes sous DIU au cuivre pour augmenter ainsi la puissance des résultats. Cette étude a démontré qu'il était facilement

possible d'exploiter secondairement les données collectées de manière routinière en soins primaires, même si le but initial de cette collecte de données était le suivi et le traitement des patients. Cette étude est importante car les bases de données en soins primaires sont sous-exploitées à des fins de recherche (63). En France, plusieurs centaines de millions de consultations en médecine générale ont lieu chaque année et pourraient servir à la réalisation d'études en vie réelle.

L'utilisation secondaire des données recueillies en soins primaires ouvre des domaines stimulants et prometteurs pour la recherche médicale dans les années à venir.

## Table des figures

FIGURE 1 : CYCLE MENSTRUEL (D'APRES (2)).	2
FIGURE 2 : CYCLE UTERIN (D'APRES(4)).	4
FIGURE 3 : SCHEMA GENERAL D'UNE OVULATION (D'APRES (2)).	7
FIGURE 4 : ETAPES DE POSE DE NEXPLANON® (D'APRES (31)).	17
FIGURE 5 : DIU AU LEVONORGESTREL (MIRENA®) (D'APRES (28)).	18
FIGURE 6 : COURBE DE CROISSANCE DE LA FILLE DE LA NAISSANCE A 22 ANS EN FRANCE (D'APRES (36)).	25
FIGURE 7: FLOW CHART.	45
FIGURE 8: NUMBER OF WEIGHT MEASURES PER PARTICIPANT (X: NUMBER OF MEASURES, Y: PROPORTION OF PATIENTS).	45
FIGURE 9: SPAGHETTIS PLOT REPRESENTING THE WEIGHT VARIATION (Y, IN KG) AS A FUNCTION OF TIME (X, IN YEARS). EACH CHART CORRESPONDS TO AN INN. EACH BROKEN LINE REPRESENTS A PATIENT.	47
FIGURE 10: SPAGHETTIS PLOT REPRESENTING THE WEIGHT VARIATION (Y, IN KG) AS A FUNCTION OF TIME (X, IN YEARS). EACH CHART CORRESPONDS TO A GROUP OF CONTRACEPTIVES. EACH BROKEN LINE REPRESENTS A PATIENT.	48
FIGURE 11: COEFFICIENTS OF THE LINEAR REGRESSION. OUTCOME: WEIGHT IN KG ( <sup>1</sup> REFERENCE: SECOND GENERATION OF COC).	49

## Table des tableaux

TABLEAU 1 : PRINCIPAUX OESTROGESTATIFS DISPONIBLES EN 2016 (D'APRES (9)). EE : ETHINYLESTRADIOL ; E2 : ESTRADIOL. [A] FORMES NON ORALES EQUIVALANT A UNE PILULE DE TROISIEME GENERATION DOSEE A 15-20 MG D'EE. ....	13
TABLEAU 2 : PROGESTATIFS AYANT UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN CONTRACEPTION EN FRANCE SELON LEUR MODE D'ADMINISTRATION, LEUR DOSAGE ET LEUR EFFICACITE (D'APRES (29)). ....	16
TABLEAU 3 : FREQUENCE DES VARIATIONS PONDERALES SOUS DIFFERENTS CONTRACEPTIFS SELON LES RCP DU VIDAL (VERSION DU 21/02/2017).....	64
TABLEAU 4 : GROUPES DE PROGESTATIFS (D'APRES (28)).....	75

## Références bibliographiques

1. Merviel P, Cabry R, Brzakowski M, Dupond S, Boulard V, Lourdel E, et al. Cycle menstruel. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitement/00-43083](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/datatraitement/00-43083) [Internet]. 12 sept 2010 [cité 2 févr 2017] ; Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/275704/resultatrecherche/1>
2. Le cycle menstruel [Internet]. [cité 2 févr 2017]. Disponible sur : <http://www.cngof.fr/communiqués-de-presse/103-le-cycle-menstruel>
3. Rôle et anatomie fonctionnelle de l'endomètre [Internet]. [cité 12 nov 2017]. Disponible sur : <http://www.embryology.ch/francais/gnidation/role02.html#menstruelle>
4. Cycle utérin [Internet]. [cité 17 nov 2017]. Disponible sur : <http://imagesbiogeolox.free.fr/reproduction/original/CYCLE%20uterin%20schema.html>
5. OMS | Contraception [Internet]. WHO. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur : <http://www.who.int/topics/contraception/fr/>
6. World Contraceptive Use Wall Chart United Nations: Population Division (2003) [Internet]. Disponible sur : [http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2003/WallChart\\_CP2003.pdf](http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2003/WallChart_CP2003.pdf)
7. Baromètre santé 2016 - Contraception - 1806.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1806.pdf>
8. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme : AFSSAPS, ANAES, INPES (2004).
9. Gabriel R, Fevre A. Contraception estroprogestative. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitement/00-67235](http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/datatraitement/00-67235) [Internet]. 25 nov 2016 [cité 7 févr 2017] ; Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1096102/references/#bib0065>
10. Medical eligibility criteria for contraceptive use Geneva: WHO, fifth edition 2015.
11. Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Kowal D, Policar M, editors. Contraceptive technology: twentieth revised edition. New York (NY): Ardent Media; 2011.
12. Aubeny E., Buhler M., Colau J.C., Vicaut E., Zadikian M., Childs M. The Coraliance study: non-compliant behavior. Results after a 6-month follow-up of patients on oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004.
13. Pr Sophie CATTEAU-JONARD, Dr Geoffroy ROBIN. Actualités sur la contraception oestroprogestative.

14. Dr Geoffroy Robin, Dr Brigitte Letombe, Dr Christine Rousset-Jablonski, Pr Sophie Christin-Maitre, Pr Israël Nisand. Faut-il vraiment avoir peur de la pilule contraceptive ? [Internet]. 2017 [cité 30 oct 2017]. Disponible sur : <http://syngof.fr/wp-content/uploads/2017/09/Texte-de-la-commission-GM-CNGOF.pdf>
15. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 mars 2014;(3):CD010813.
16. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 12 sept 2013;347:f5298.
17. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 25 oct 2011 ;343:d6423.
18. Dr Héloïse Gronier, Dr Geoffroy Robin, Pr Didier Dewailly. Contraception. *La revue du praticien* vol. 61. Juin 2011 ; Disponible sur : [http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP\\_2011\\_6\\_849.pdf#page=2](http://www.larevuedupraticien.fr/sites/default/files/RDP_2011_6_849.pdf#page=2)
19. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 14 juin 2012;366(24):2257-66.
20. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. févr 2013;27(1):35-45.
21. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet Lond Engl*. 22 juin 1996;347(9017):1713-27.
22. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: A Prospective Study of Young Women. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 oct 2010;19(10):2496-502.
23. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E. Use of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 1 nov 2002;11(11):1375-81.
24. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 29 sept 2007;335(7621):651.
25. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. déc 2010;16(6):631-50.

26. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* sept 2015;16(9):1061-70.
27. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet Lond Engl.* 26 janv 2008 ;371(9609)303-14.
28. Duranteau L. Contraception par progestatifs. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesgy00-44372](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesgy00-44372) [Internet]. 30 janv 2008 [cité 8 févr 2017]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/69221/resultatrecherche/8>
29. Duranteau L. Contraception par progestatifs. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesgy00-65090](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesgy00-65090) [Internet]. 14 juin 2017 [cité 15 nov 2017] ; Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1124643/resultatrecherche/2>
30. Pr Sophie CATTEAU-JONARD. Contraception progestative. 2017.
31. pose NEXPLANON - Recherche Google [Internet]. Faculté de médecine Paris 7 Diderot. [cité 10 févr 2017]. Disponible sur : [https://www.google.fr/search?q=NEXPLANON&biw=1184&bih=564&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwix15TtqIXSAhWLOsAKHew6AG8Q\\_AUIBigB#tbm=isch&q=pose+NEXPLANON&imgc=zHxc7eNXaJsaXM](https://www.google.fr/search?q=NEXPLANON&biw=1184&bih=564&source=Inms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwix15TtqIXSAhWLOsAKHew6AG8Q_AUIBigB#tbm=isch&q=pose+NEXPLANON&imgc=zHxc7eNXaJsaXM) :
32. Backman T. Benefit-risk assessment of the levonorgestrel intrauterine system in contraception.
33. Glasier A.F., Smith K.B., van der Spuy Z.M., Ho P.C., Cheng L., Dada K., et al. Amenorrhea associated with contraception-an international study on acceptability.
34. Fiche Avis nouveau médicament - jaydess\_06112013\_synthese\_ct13150.pdf [Internet]. [cité 14 nov 2017]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/jaydess\\_06112013\\_synthese\\_ct13150.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/jaydess_06112013_synthese_ct13150.pdf)
35. RITZ P, SALLÉ A, FOURNIÉ A. Poids et hormones sexuelles. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000380005291](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0007996000380005291) [Internet]. 16 févr 2008 [cité 8 mars 2017] ; Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79019/resultatrecherche/27>
36. Iconographie : Puberté normale et pathologique - EM Premium [Internet]. [cité 17 avr 2017]. Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/module/displayarticle/article/1045388/iconosup/fig0010>
37. La dépense énergétique - cours.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2017]. Disponible sur : [http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition\\_3/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_3/site/html/cours.pdf)

38. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry OP. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health across the Nation.
39. BASDEVANT A., ELIA D., MIMOUN S. Evénements gynéco-endocriniens et variations pondérales : étude rétrospective chez les femmes françaises âgées de 52 à 58 ans.
40. Fluctuations pondérales à la ménopause [Internet]. [cité 19 avr 2017]. Disponible sur : [http://www.gfmer.ch/Presentations\\_Fr/Fluctuations\\_ponderales.htm](http://www.gfmer.ch/Presentations_Fr/Fluctuations_ponderales.htm)
41. Bjergved L, Jørgensen T, Perrild H, Laurberg P, Krejbjerg A, Ovesen L, et al. Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study. *PLoS One*. 2014;9(4):e93515.
42. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, et al. Progestin-only contraceptives: effects on weight. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd ; 2016 [cité 22 nov 2016]. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008815.pub4/abstract>
43. Zevidah Vickery, Tessa Madden, Qihong Zhao, Gina M. Secura, Jenifer E. Allsworth, Jeffrey F. Peipert. Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception* 88 (2013) 503–508.
44. Silva Dos Santos P de N, Madden T, Omvig K, Peipert JF. Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception. *Contraception*. 30 déc 2016;
45. Modesto W, Dal Ava N, Monteiro I, Bahamondes L. Body composition and bone mineral density in users of the etonogestrel-releasing contraceptive implant. *Arch Gynecol Obstet*. déc 2015;292(6):1387-91.
46. Dal'Ava N, Bahamondes L, Bahamondes MV, de Oliveira Santos A, Monteiro I. Body weight and composition in users of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. oct 2012;86(4):350-3.
47. Waleska Modesto, Priscila de Nazaré Silva dos Santos, Vinicius Machado Correia, Luiza Borges and Luis Bahamondes. Weight variation in users of depot-medroxyprogesterone acetate, the levonorgestrel-releasing intrauterine system and a copper intrauterine device for up to ten years of use. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept*. févr 2015;20(1):57-63.
48. Napolitano A, Zanin R, Palma F, Romani C, Grandi G, Di Carlo C, et al. Body composition and resting metabolic rate of perimenopausal women using continuous progestogen contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept*. 2016;21(2):168-75.
49. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd ; 2014 [cité 23 nov 2016]. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003987.pub5/abstract>

50. Coney P, Washenik K, Langley RG, DiGiovanna JJ, Harrison DD. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception*. juin 2001;63(6):297-302.
51. Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL. Weight and Body Composition Changes During Oral Contraceptive Use in Obese and Normal Weight Women. *J Womens Health*. 1 janv 2014;23(1):38-43.
52. Lello S, Vittori G, Sorge R, Guardianelli F. Effects on body weight and body composition of a low-dose oral estroprogestin containing ethinyl estradiol 20 micrograms plus levonorgestrel 100 micrograms. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. nov 2007;23(11).
53. Oelkers W, Foidart JM, Dombrovicz N, Welter A, Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralecorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 1995;80(6):1816-21.
54. J. Endrikat, B. Düsterberg, A. Ruebig, C. Gerlinger, and T. Strowitzki. Comparison of Efficacy, Cycle Control, and Tolerability of Two Low-dose Oral Contraceptives in a Multicenter Clinical Study. *Contraception* 1999;60:269–274.
55. Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low-dose oral contraceptives containing 20 micrograms ethinylestradiol and either 150 micrograms desogestrel or 75 micrograms gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care Off J Eur Soc Contracept*. déc 1998;3(4):179-89.
56. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Heithecker R. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. juin 2000;14(3):204-13.
57. Beksinska ME, Smit JA, Kleinschmidt I, Milford C, Farley TMM. Prospective study of weight change in new adolescent users of DMPA, NET-EN, COCs, non-users and discontinuers of hormonal contraception. *Contraception*. janv 2010;81(1):30-4.
58. Berenson AB, Rahman M. Changes in weight, total fat, percent body fat, and central-to-peripheral fat ratio associated with injectable and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2009;200(3):329.e1-8.
59. N. R de Melo, J.M Aldrighi. a prospective open-label study to evaluate the effects of the oral contraceptive Harmonet (gestodene 75/EE 20) on body fat. 2003;
60. Gupta S. Weight gain on the combined pill--is it real? *Hum Reprod Update*. oct 2000;6(5):427-31.
61. Hervé Maisonneuve, Gérard Babany. Données de vie réelle et recherche clinique : le complément des données des essais randomisés ? [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur : [http://www.h2mw.eu/redactionmedicale/2016/01/LPM%20Donn%C3%A9es%20vie%20r%C3%A9elle\\_%202015\\_1-s2.0-S0755498215000809-main.pdf](http://www.h2mw.eu/redactionmedicale/2016/01/LPM%20Donn%C3%A9es%20vie%20r%C3%A9elle_%202015_1-s2.0-S0755498215000809-main.pdf)

62. Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a Literature-Driven Definition of Big Data in Healthcare. *BioMed Res Int* [Internet]. 2015 [cité 12 oct 2017] ;2015. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468280/>
63. Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform.* août 2017;26(1):38-52.
64. Fayyad U, Piatetsky-Shapiro G, Smyth P. From Data Mining to Knowledge Discovery in Databases. *AI Mag* 1996 Mar 15;17(3):37.
65. E. Chazard. Data reuse of big data from medical devices and hospital databases [Internet]. [cité 16 oct 2017]. Disponible sur : [http://www.chazard.org/emmanuel/pdf\\_cours/chazard\\_bigdatareuse\\_0\\_bigdata\\_datareuse.pdf](http://www.chazard.org/emmanuel/pdf_cours/chazard_bigdatareuse_0_bigdata_datareuse.pdf)
66. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2016.
67. Chazard E, Ficheur G, Bernonville S, Luyckx M, Beuscart R. Data Mining to Generate Adverse Drug Events Detection Rules. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* nov 2011;15(6):823-30.
68. European Medicines Agency. News and events - Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 7-10 October 2013.
69. Lopez L.M., Grimes D.A., Gallo M.F., Stockton L.L., Schulz K.F. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception.
70. Ruan X, Mueck AO. Oral contraception for women of middle age. *Maturitas.* nov 2015;82(3):266-70.
71. Gronier H, Gronier-Gouvernel H, Robin G. [Cardiovascular risks of combined oral contraceptives - beyond the French controversy]. *Gynecol Obstet Fertil.* Mars 2014;42(3):174-81.
72. Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse : prescription des pilules de 2e génération contenant du lévonorgestrel en première intention - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Contraceptifs-oraux-combines-et-risque-de-thrombose-veineuse-prescription-des-pilules-de-2e-generation-contenant-du-levonorgestrel-en-premiere-intention-Point-d-information>
73. Hall K.S., Trussell J., Schwarz E.B. Progestin-only contraceptive pill use among women in the United States *Contraception* 2012; 86: 653-658 [cross-ref].
74. Grimes D.A., Lopez L.M., O'Brien P.A., Raymond E.G. Progestin-only pills for contraception *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007541.
75. Rice C., Killick S., Hickling D., Coelingh Bennink H. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses *Hum Reprod* 1996; 11: 737-740.

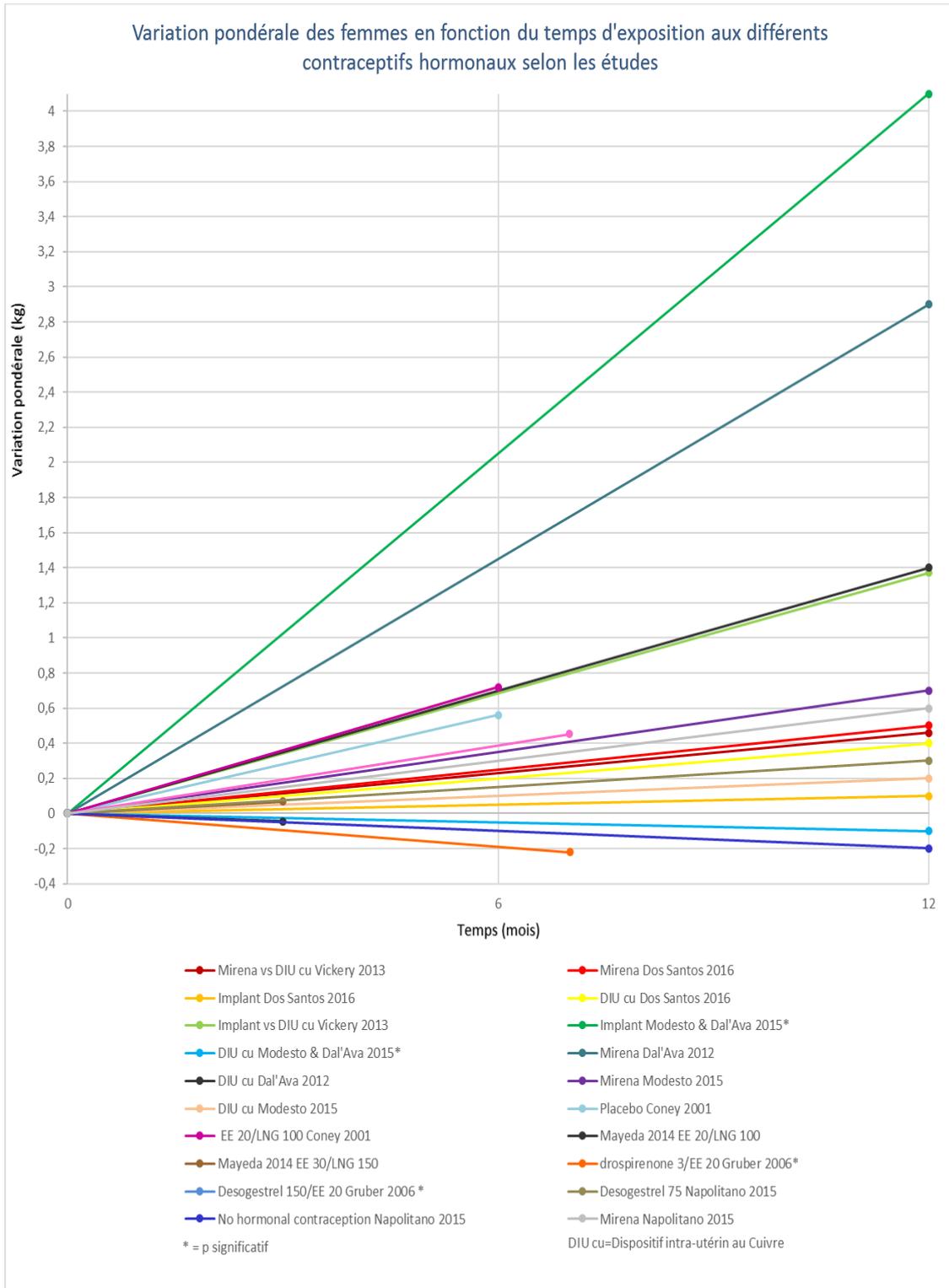
76. Kovacs G. Progestogen-only pills and bleeding disturbances. *Hum Reprod Oxf Engl.* oct 1996;11 Suppl 2:20-3.
77. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update.* oct 2015;21(5):640-51.
78. Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J, et al. Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia. *N Engl J Med.* 10 janv 2013;368(2):128-37.
79. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* Mars 2012 ;119(3):519-26.

## Annexe 1 – Relation entre contraceptifs et variations de poids

Nom des contraceptifs	Prise de poids	Perte de poids
<b>Pilules oestroprogestatives</b>		
optidril	++	++
minidril-ludéal Gé	++	++
optilova-lovalulo Gé	++	++
leeloo Gé	++	-
melodia-minesse	++	++
meliane-gestodène/EE 60/15 Gé	++	++
desobel Gé 20-mercilon	++	-
desobel Gé 30-varnoline-varnoline continue	++	-
jasmine	+	+
jasminelle-jasminelle continue	++	+
adepal-pacilia Gé	++	++
Trinordiol-daily Gé-ewanecia Gé	++	++
Tri-minulet	++	++
Zoely	++	
Triafemi	++	
<b>microprogestatifs</b>		
Nexplanon	+++	++
Cerazette-Clareal Gé-Optimizette Gé	++	
Antigone Gé	++	
microval		
mirena	++	

Tableau 3 : Fréquence des variations pondérales sous différents contraceptifs selon les RCP du Vidal (version du 21/02/2017).

- +++ : très fréquent (≥10%)
- ++ : fréquent (≥1% - <10%)
- + : peu fréquent (≥0.1% - <1%)
- : rare (≥0.01% - <0.1%)



## **Annexe 2 – Description détaillée des contraceptifs**

La contraception est définie par l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme étant l’utilisation d’agents, de dispositifs, de méthodes ou de procédures pour empêcher la survenue d’une grossesse non désirée (5).

De très nombreuses méthodes contraceptives sont actuellement disponibles en France : hormonales ou mécaniques, administrées par voie orale, sous cutanée, vaginale ou sous forme de dispositif intra-utérin, réversibles ou définitives, féminines ou masculines.

Malgré un large choix, la contraception idéale n’existe pas, chaque méthode présentant ses avantages, mais aussi ses inconvénients. Depuis l’avènement de la contraception moderne qui remonte à il y a environ un demi-siècle, les contraceptifs oraux représentent une méthode essentielle de contrôle des naissances. C’est la deuxième méthode réversible de contraception à l’échelon mondial après le dispositif intra-utérin (DIU) et, de loin, la première méthode contraceptive en France (6) malgré une baisse significative d’utilisation (36.5% en 2016 contre 40.5% en 2013) liée aux polémiques de ces dernières années, selon l’enquête Baromètre santé 2016 (7).

### **A. Contraceptifs oestroprogestatifs**

#### **1. Mode d’action**

L’œstrogène et le progestatif exercent un rétrocontrôle négatif sur l’axe hypothalamo-hypophysaire : les sécrétions de LH et FSH sont inhibées, empêchant la croissance folliculaire et l’ovulation.

La pilule oestroprogestative (POP) est une des méthodes les plus efficaces de contraception. Selon l’AFSSAPS, la HAS et l’INPES, l’indice de Pearl (nombre de grossesses susceptibles de se produire pour 100 femmes utilisant une méthode

de contraception pendant un an), pour la pilule combinée, est compris entre 0% et 0,77% (8) lorsque celle-ci est parfaitement utilisée.

Cette efficacité est en rapport avec le mécanisme d'action des oestroprogestatifs (OP) sous le mode du « triple verrou contraceptif » (9) :

- Inhibition de l'ovulation
- Modification du mucus cervical empêchant les spermatozoïdes de franchir le col utérin
- Modification de l'endomètre qui devient impropre à la nidation

La plupart des progestatifs contenus dans les pilules actuelles sont dérivés de la testostérone. Ils se fixent sur le récepteur de la progestérone, ce qui permet l'action contraceptive, mais également sur les récepteurs des androgènes, des glucocorticoïdes et des minéralocorticoïdes, ce qui est responsable d'effets secondaires androgéniques (séborrhée, acné, diminution du HDL cholestérol) et gluco- ou minéralocorticoïdes (rétention hydrosodée, œdèmes).

La composante oestrogénique participe à l'effet antigonadotrope de la pilule, mais elle permet principalement de stabiliser l'endomètre pour éviter les saignements non prévus, et provoquer des hémorragies de privation à intervalles réguliers. Elle permet également de compenser la carence oestrogénique induite par l'action antigonadotrope du progestatif.

Il faut cependant tenir compte que l'efficacité des OP en utilisation courante n'est pas toujours parfaite : le taux de grossesse après la première année d'utilisation était estimé à 9% en 2011 par l'OMS (10), selon Trussel (11).

Dans l'étude Coraliance, 18% des femmes disaient oublier plus ou moins souvent de reprendre la pilule le jour prévu (12).

Ceci a probablement justifié la mise au point de nouveaux contraceptifs OP améliorant l'observance tels que le patch et l'anneau vaginal.

## 2. Composition

La contraception OP associe un œstrogène de synthèse (éthinyloestradiol) ou naturel (17- $\beta$ -œstradiol), et un progestatif de synthèse de première, deuxième (2G), troisième (3G), voire quatrième génération (Tableau 1). L'introduction de progestatifs de moins en moins androgéniques et de plus en plus antigonadotropes a permis progressivement d'améliorer la tolérance de la pilule et de réduire le dosage en œstrogènes (9).

Les POP actuelles sont des pilules combinées associant dans chaque comprimé de l'éthinyloestradiol et un progestatif, à dose constante ou à dose variable, d'où le terme de pilule monophasique (un seul dosage), biphasique, triphasique voire quadriphasique. Elles sont prescrites sous forme discontinue (prise de 21 comprimés par mois) ou continue (1 comprimé par jour avec des comprimés placebos permettant une meilleure observance).

### **a) Les pilules de première génération**

Ce sont les pilules qui contiennent de la noréthistérone, progestatif à forte activité androgénique souvent mal toléré et un dosage important en éthinyloestradiol (EE). En France, une seule pilule de ce type est encore commercialisée (TRIELLA®).

### **b) Les pilules de deuxième génération**

Les pilules de 2G sont les plus prescrites en France. Elles sont peu chères, remboursées (à l'exception de SEASONIQUE®) et globalement bien tolérées. Les recommandations actuelles sont de prescrire ces pilules de 2G en première intention lors de l'initiation d'une POP. Cependant, les progestatifs de 2G (lévonorgestrel et norgestrel) gardent une activité androgénique résiduelle qui peut aggraver une acné préexistante et constituer un facteur limitant en pratique quotidienne.

### **c) Les pilules de troisième génération**

Les progestatifs de 3G sont le désogestrel (DSG), le gestodène (GSD) et le norgestimate.

Ils ont trois points communs : ils sont dérivés de la testostérone, comme les progestatifs de 1G et 2G, ils ont une activité antigonadotrope puissante, ce qui a permis d'obtenir des pilules à 15-20 µg d'éthinylestradiol et leur activité androgénique est très faible. Sur ce point, il faut distinguer les pilules de 3G et la contraception microprogestative. Les progestatifs de 3G utilisés seuls (micropilule CERAZETTE® et ses génériques, implant NEXPLANON®) gardent une activité androgénique résiduelle et peuvent aggraver une acné préexistante, de même que les progestatifs de 2G utilisés seuls (micropilule MICROVAL®, DIU MIRENA®).

En revanche, les pilules de 3G n'ont pas d'effet aggravant sur l'acné, probablement parce que la faible activité androgénique du progestatif est neutralisée par l'œstrogène.

Les pilules au norgestimate telles que TRIAFEMI® et EFFIPREV® mériteraient probablement d'être classées à part : Elles contiennent 35 µg d'EE et leur risque thromboembolique veineux (TEV) est comparable à celui des pilules de 2G (68), ce qui autorise leur prescription comme pilules de première intention.

De plus, TRIAFEMI® est la seule pilule à avoir obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) comme contraceptif et traitement de l'acné.

### **d) Les autres pilules**

D'autres pilules, dites de quatrième génération par certains, forment un groupe hétérogène, tant par leur composition que par le risque TEV, et cette catégorie devrait être redéfinie.

Sur le plan pharmacologique, le seul point commun de ces pilules est que leur progestatif n'est pas dérivé de la testostérone.

**(1) Les pilules à la drospirénone**

La Drospirénone (DRSP) est un progestatif faiblement antiandrogénique ayant un effet antiminéralocorticoïde pour diminuer la rétention hydrosodée présente chez certaines femmes (9).

**(2) Les pilules à l'acétate de cyprotérone**

DIANE® et ses génériques sont des pilules dosées à 35 µg d'EE. L'acétate de cyprotérone est un progestatif antiandrogénique : il inhibe le récepteur de la testostérone et a en plus une activité antiandrogénique périphérique (inhibition de la 5 alpha réductase). Ces pilules ont été suspendues en 2013, elles sont revenues sur le marché en 2014 après une réévaluation de leur rapport bénéfice/risque par l'Agence Européenne du Médicament mais ce sont désormais des produits à prescription restreinte dont la seule indication est le traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère.

**(3) Les pilules à l'œstradiol**

Leur mise au point a été une prouesse pharmacologique, mais l'attrait de la nouveauté a été éclipsé par l'opprobre jeté sur les pilules de 3G et de 4G. L'œstradiol a une demi-vie courte, qui est prolongée par la micronisation, et s'accumule peu dans les tissus périphériques (contrairement à l'EE qui a une demi-vie longue et une accumulation importante). Son impact hépatique est moins important que celui de l'EE. Les données biologiques suggèrent que les modifications induites par l'œstradiol, au dosage utilisé dans ces pilules, sont comparables à celles obtenues avec 10 µg d'EE. Cependant, le risque TEV induit par ces pilules reste mal évalué (68). Deux pilules à l'estradiol sont actuellement disponibles en France : QLAIRA® et ZOELY®.

**e) *Les oestroprogestatifs par voie cutanée et vaginale***

Les patchs contraceptifs EVRA® et LISVY®, ainsi que l'anneau vaginal NUVARING®, sont classés dans la troisième génération.

Ils assurent des taux plasmatiques en EE comparables à ceux d'une pilule dosée à 15-20 µg d'EE, et ont un risque TEV similaire pour EVRA® et NUVARING® ; le risque n'est pas connu pour LISVY® dont la commercialisation est récente. Les patches et anneaux sont des contraceptions non orales (absorption muqueuse pour l'anneau vaginal et cutanée pour les patches) qui ont été commercialisées pour minimiser les risques d'oublis, et donc augmenter la compliance et diminuer les risques de grossesses non désirées. Malheureusement, les données sur la compliance sont limitées, mais il semblerait qu'elle soit effectivement améliorée, au moins pour les patches (69).

EVRA® n'est pas toujours bien toléré avec des manifestations d'hyperestrogénie fréquentes (mastodynies, nausées, etc.), et la commercialisation récente de LISVY® dont le progestatif est le gestodène (norelgestromine pour EVRA®) laisse peut-être espérer une meilleure tolérance et donc une meilleure acceptation de cette méthode, certes intéressante mais finalement peu utilisée par les patientes.

Les utilisatrices de NUVARING® rapportent quant à elles moins d'effets secondaires (69) que sous pilule avec cependant plus d'irritation vaginale ; cette contraception est donc plus souvent poursuivie que les patches.

Contrairement au 17-β-estradiol, l'EE absorbé par voie cutanée ou vaginale a le même impact sur le risque TEV, ce qui fait que ces contraceptifs ont un risque similaire aux autres contraceptions de troisième génération.

### **3. Risque vasculaire**

#### **a) Risque artériel**

Les accidents vasculaires artériels (infarctus du myocarde et cérébral) sont essentiellement dus aux facteurs de risque de la patiente, à savoir le tabagisme,

l'hypertension artérielle, la migraine avec aura, les hypercholestérolémies, le diabète, l'obésité, l'âge (augmentation du risque surtout après 35 ans) et certains facteurs héréditaires (antécédents familiaux d'accidents vasculaires < 50 ans). Si les OP peuvent doubler le risque d'accident vasculaire artériel, leur fréquence est extrêmement faible dans la population de femmes jeunes en âge de procréer : chez les femmes de moins de 30 ans, on compte 6 cas d'infarctus cérébral pour 1 000 000 par an chez les non utilisatrices de pilules, versus 15 cas pour 1 000 000 d'utilisatrices de POP par an (70). A noter que les pilules actuellement commercialisées en France sont toutes minidosées et que l'augmentation du risque d'accident artériel est identique quelle que soit la génération de la pilule (19,20).

#### **b) Risque veineux**

Les POP augmentent modérément le risque d'accident TEV, dans une fréquence qui reste encore extrêmement faible chez les patientes jeunes en âge de procréer. Dans une population de femmes de moins de 40 ans qui n'utilisent pas de contraception, la fréquence des accidents TEV varie de 5 à 10 accidents pour 100 000 femmes par an. Chez les utilisatrices de POP, ce chiffre augmente de 20 à 40 accidents pour 100 000 utilisatrices par an selon le type de pilule utilisé (71,72).

Ce risque TEV est propre à chaque association OP et dépendrait à la fois de la dose d'œstrogène et de la génération du progestatif associé. Ainsi, certaines POP de 3<sup>ème</sup> génération minidosées présenteraient le même risque que les POP de 2<sup>ème</sup> génération minidosées (15,16). Le risque de survenue d'un accident TEV chez des utilisatrices de contraceptifs OP est maximal la 1<sup>ère</sup> année de prise et diminuerait ensuite progressivement pour se stabiliser ensuite à partir de la troisième année d'utilisation (17). Le risque veineux est, comme le risque artériel, conditionné par les facteurs de risque préexistants (14).

## B. Contraceptifs progestatifs

La contraception progestative existe depuis plus de 40 ans. Elle a longtemps été considérée comme une contraception de deuxième intention, en alternative à la contraception oestroprogestative, notamment chez les femmes chez qui les œstrogènes sont contre-indiqués. La démonstration d'une efficacité comparable, de l'absence de risque cardiovasculaire associée à son utilisation, et la mise à disposition de nouveaux modes d'administration permettent de considérer la contraception progestative comme une contraception de première intention (73). La tolérance reste néanmoins le principal inconvénient (74).

### 1. Mode d'action

Les progestatifs incluent la progestérone et les stéroïdes synthétiques qui miment les actions de la progestérone. L'effet principal de la progestérone est la transformation sécrétoire de l'endomètre succédant à l'action des estrogènes : les progestatifs s'opposent à la prolifération cellulaire stimulée par les estrogènes. Néanmoins cet effet dépend de la capacité du progestatif à inhiber les effets des estrogènes (effet antiestrogène), de la dose du progestatif et de la durée de l'effet progestatif.

Les progestatifs entraînent un effet contraceptif selon quatre types de mécanisme :

- Modification de la glaire cervicale : diminution de la production, épaissement et augmentation de la viscosité du mucus cervical qui altèrent la pénétration des spermatozoïdes
- Inhibition de la transformation de l'endomètre qui diminue la possibilité d'implantation
- Diminution du péristaltisme tubaire associé à une diminution de la motilité ciliaire

- Inhibition de l'ovulation inconstante selon les progestatifs

Les effets liés à ces différents mécanismes d'action varient quantitativement en fonction du type de progestatif, de la dose et du mode d'administration (28).

L'effet antiovulatoire est assuré par une concentration suffisante du progestatif obtenue soit par une administration orale continue ou parentérale (injection intramusculaire), soit par une diffusion du progestatif par un implant sous-cutané ou un dispositif intra-utérin.

A faible dose, l'inhibition gonadotrope est moins profonde que celle obtenue avec un contraceptif combiné. En effet, au cours de l'administration orale quotidienne de lévonorgestrel (0.030 mg) ou de désogestrel (0.075 mg), le pic ovulatoire est supprimé, mais la sécrétion basale des gonadotrophines n'est pas effondrée et laisse persister un développement folliculaire qui maintient une sécrétion d'œstradiol (75). Cette inhibition gonadotrope partielle, qui entraîne parfois une dystrophie ovarienne kystique, implique une prise quotidienne à heures fixes (29).

## 2. Classification

On classe les progestatifs de synthèse en trois groupes en fonction du stéroïde dont les molécules dérivent : progestérone, 17-hydroxyprogestérone (dérivés prégnanes), ou testostérone (dérivés estranes et gonanes) (Tableau 4).

Les progestatifs utilisés seuls pour la contraception sont des dérivés de la testostérone et classés en progestatifs de 1G, 2G et 3G.

Les progestatifs de 1ère génération sont les dérivés de la nortestostérone (dérivés estranes), qui se transforment, pour être actifs, en noréthistérone. Ils ne sont pas commercialisés en France.

Les dérivés de 2ème génération incluent le norgestrel et le lévonorgestrel (LNG).

Les progestatifs de 3ème génération comprennent les dérivés du lévonorgestrel : le désogestrel ou son dérivé actif, l'étonogestrel (ENG), le gestodène, le norgestimate et son dérivé actif, le norelgestromine.

Les dérivés de la progestérone (19-norprogestérones) tels que l'acétate de nomégestrol, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone sont des macroprogestatifs qui n'ont pas d'AMM pour la contraception en France.

Groupes de progestatifs	Classe thérapeutique	molécule
Dérivés de la progestérone	retroprogestérone	dydrogestérone
	dérivés de la 19-norprogestérone (norprégnanes)	acétate de nomégestrol (Lutenyl®) trimégestone Nestérone
	dérivés de la 17-hydroxyprogestérone (prégnanes)	Acétate de médroxyprogestérone Acétate de cyprotérone(Androcur®) Acétate de chlormadinone(Luteran®)
Dérivés de la testostérone (estrane)	Noréthistérone et dérivés	noréthistérone acétatenoréthindrone lynestrénol noréthinodrel
	Gonanes	Lévonorgestrel norgestimate désogestrel étonogestrel
Dérivé de la spironolactone		Drosprénone

Tableau 4 : Groupes de progestatifs (d'après (28)).

### 3. Les microprogestatifs oraux

La pilule microprogestative consiste en la prise orale de très faibles doses de progestatifs, le LNG ou le DSG, de façon continue. Elle nécessite une prise quotidienne rigoureuse à heure fixe pour assurer son efficacité.

#### a) Lévonorgestrel

Le Lévonorgestrel dosé à 30 µg par jour (MICROVAL®) agit principalement sur la glaire cervicale et l'endomètre. Il a une action faible et très variable sur l'axe gonadotrope. Le délai maximal d'un retard de prise est de 3 heures.

### **b) Désogestrel**

Le désogestrel dosé à 75 µg par jour (ex : OPTIMIZETTE®) a une action contraceptive périphérique et anti-ovulatoire. Ainsi, le délai maximal de retard dans la prise des comprimés est augmenté à 12 heures.

Sous pilules microprogestatives, les irrégularités menstruelles à type de saignements intercurrents sont très fréquentes (76).

## **4. Implant progestatif**

Il s'agit d'un petit bâtonnet cylindrique en plastique, de 4 cm de long sur 2 mm de diamètre implanté sous anesthésie locale dans la partie interne du bras dont le principe actif est l'etonogestrel (Figure 4). Sa durée d'action est de 3 ans. L'aménorrhée est obtenue dans 1/3 des cas. Il existe un risque de spotting par atrophie endométriale dans 1/3 des cas, de kystes ovariens fonctionnels par persistance de la croissance folliculaire et d'aggravation de l'acné.

L'implant est posé entre le 1er et le 3ème jour du cycle chez une femme n'ayant pas de contraception hormonale préalable ou dans la semaine suivant le dernier comprimé actif, chez une femme ayant une contraception œstroprogestative. Il peut aussi être posé après une interruption volontaire de grossesse ou un accouchement. La libération d'un progestatif à faible dose confère à cet implant un mode d'action comparable à celui des micropilules : inhibition quasi-constante de l'ovulation et épaissement de la glaire cervicale (29).

## **5. DIU au lévonorgestrel**

Il existe 2 types de DIU au lévonorgestrel en France : MIRENA® (Figure 5) et JAYDESS®.

MIRENA® est un dispositif en T en polyéthylène contenant du sulfate de baryum, recouvert d'un manchon au niveau du corps en polydiméthyl-siloxane contenant 52 mg de lévonorgestrel.

Son action contraceptive résulte d'une action combinée du DIU et des effets du lévonorgestrel sur l'endomètre (atrophie glandulaire) et le mucus cervical. L'ovulation persiste dans 85% des cas et la sécrétion plasmatique d'estradiol est respectée.

L'expérience clinique du MIRENA® est large puisqu'il a été approuvé en Europe en 1990 puis dans plus de 100 pays et utilisé par plus de 3 millions de femmes dans le monde. Sa durée d'utilisation est de 5 ans.

Les troubles menstruels et saignements intercurrents sont les manifestations les plus fréquentes (jusqu'à 50%) avec parfois des saignements très abondants (8%). Néanmoins, la fréquence des saignements tend à diminuer avec le temps et l'aménorrhée s'installe à partir du 6<sup>e</sup> mois et sur toute la durée d'utilisation chez 20% (à 1 an) et jusqu'à 50% des femmes en fonction des études (32,33). JAYDESS®, stérilet hormonal commercialisé depuis novembre 2013, a le même mode d'action que MIRENA®. Il est plus fin de 4 mm et plus court de 2 mm ce qui rendrait son insertion plus aisée. Sa durée d'action est de 3 ans (34).

On note un risque de perforation au décours de l'insertion et d'expulsion du dispositif.

## **6. Contraception macroprogestative**

### **c) *Macroprogestatifs per os***

Ce sont des progestatifs dérivés de la progestérone des groupes prégnane et norprégnane (Tableau 4). Ils peuvent être utilisés, à dose adaptée, dans un but contraceptif. L'action principale est centrale, par effet antigonadotrope, mais aussi périphérique. Cependant, aucune étude n'a calculé d'indice de Pearl, ils n'ont donc pas l'AMM en contraception. En raison de l'hypoestrogénie induite par certains progestatifs, notamment l'acétate de cyprotérone, on peut associer l'administration d'estradiol naturel dans un but substitutif, en l'absence de contre-

indication à une estrogénothérapie (18). L'efficacité contraceptive n'est complète qu'au deuxième cycle de traitement, mais c'est alors un antigonadotrope très puissant. Ce type de contraception semblerait dénué de tout retentissement métabolique ou vasculaire. Il est particulièrement indiqué lorsqu'il existe des pathologies gynécologiques estrogéno-dépendantes telles que les mastopathies, l'endométriose, les myomes utérins ou l'hyperplasie endométriale (30).

#### **d) Progestatif injectable**

La méthode injectable est utilisée essentiellement dans les pays en voie de développement. En France, elle reste une méthode d'exception réservée aux femmes qui ne peuvent pas s'astreindre à des prises orales quotidiennes (troubles psychiatriques sévères) et qui ont une contre-indication au stérilet. Elle consiste en une injection intramusculaire faite entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle d'une solution de 150 mg d'acétate de médroxyprogestérone (DEPO-PROVERA®) tous les 90 jours.

L'effet contraceptif s'exerce essentiellement par un blocage de l'ovulation d'où leur grande efficacité. Cependant la méthode injectable possède de nombreux effets secondaires que sont les signes d'hypoestrogénie (sècheresse vaginale, bouffées vasomotrices), la prise de poids, les saignements intercurrents, la diminution de densité minérale osseuse et un retour de la fertilité différé de 3 à 12 mois après la fin théorique de l'activité du produit (27).

### **7. Autres effets bénéfiques**

De la même façon que pour la contraception hormonale combinée, il est observé des bénéfices non contraceptifs de la contraception par progestatifs (77).

Ils concernent les symptômes gynécologiques dont la correction a un impact immédiat sur la qualité de vie comme la réduction des ménorragies, en particulier

lorsqu'elles s'accompagnent d'une anémie. Cet effet est largement démontré avec le DIU au lévonorgestrel (78).

Des études suggèrent également un effet positif du progestatif injectable, de l'implant et du DIU progestatif sur les douleurs liées à l'endométriose (79).

### **C. Contraception d'urgence**

Il s'agit d'une méthode de contraception d'exception dont l'objectif est d'empêcher la survenue d'une grossesse, soit après un rapport non ou mal protégé chez une femme n'utilisant pas de contraception, soit en cas d'oubli de la contraception hormonale habituelle lorsqu'il y a eu un rapport à risque.

Il existe 3 méthodes :

- Administration de fortes doses de Lévonorgestrel (NORLEVO®) en prise unique le plus rapidement possible dans les 72 heures après le rapport potentiellement fécondant, agissant en inhibant ou retardant l'ovulation. Cette méthode est en vente libre et est gratuite pour les mineures. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est prise rapidement
- Administration d'acétate d'Ulipristal 30 mg (ELLAONE®) en une prise orale unique. Il s'agit d'un modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone actif qui agit en retardant l'ovulation. Son efficacité semble supérieure plus de 72 heures après le rapport fécondant et s'étend jusqu'à 120 heures (32). Cette contraception est délivrée sur ordonnance et est désormais remboursée par la Sécurité sociale
- Pose d'un DIU au cuivre dans les 5 jours après un rapport non protégé provoquant une inflammation locale de l'endomètre qui empêche l'implantation de l'ovocyte fécondé. Le DIU entraîne aussi une toxicité sur les spermatozoïdes empêchant la fécondation. Parfois techniquement

difficile, cette méthode est très efficace et utile car proposant directement un moyen de contraception ultérieur (33).

**AUTEUR :**                      **Nom :** DELATTRE            **Prénom :** Claire

**Date de Soutenance :**    Mercredi 20 décembre 2017 à 16 heures

**Titre de la Thèse :**            Evolution du poids des patientes sous contraceptifs hormonaux : étude en vie réelle dans un cabinet de médecine générale de la métropole lilloise.

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement :**    Thèse d'exercice

**DES + spécialité :**            DES de Médecine Générale

**Mots-clés :**                    contraception hormonale, dispositif intra-utérin, poids, médecine générale, réutilisation de données.

**Résumé :**

**Objectif.** De nombreuses études ont examiné l'effet de la contraception hormonale sur le poids mais elles sont interventionnelles et ne reflètent pas la vie réelle. L'objectif de cette étude était d'évaluer la variation de poids des patientes sous contraception hormonale dans la vie réelle en réutilisant les données médicales collectées en soins primaires. Puis nous avons étudié les covariables qui pouvaient influencer cette variation.

**Méthode.** Nous avons mené une étude observationnelle en vie réelle dans un cabinet de médecine générale à Tourcoing. Les poids ont été collectés de janvier 2013 à juin 2015. La variation de poids était étudiée chez les femmes sous contraceptifs hormonaux (deuxième et troisième génération de pilules oestroprogestatives (POP), contraceptifs progestatifs (CP)) par rapport à leur poids initial. Nous avons recherché les covariables significatives grâce au modèle de régression multiple.

**Résultats.** L'analyse comprenait 277 patientes soit 341 individus statistiques avec un âge médian de 27.9 ans : 62.2% utilisaient une POP de deuxième génération, 31.1% un CP, 5.57% une POP de troisième génération et 1.17% utilisaient un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre. Parmi les utilisatrices de CP, 22.9% utilisaient le désogestrel 75 µg, 6.74% l'implant et 1.47% le DIU hormonal. Le suivi moyen était de 285 jours. La variation moyenne de poids à 3 mois était de -0.168 kg [-0.546 ; 0.209] et n'était pas significativement différente de zéro ( $p=0.38$ ). Les résultats étaient similaires à 1.5, 6 ou 12 mois. Les femmes perdaient 0.704 kg par an ( $p=0.00043$ ). Comparé aux autres groupes de contraceptifs, l'utilisation du DIU au cuivre était associée à une perte moyenne de poids significative de 3.90 kg par an ( $p=4.6 \cdot 10^{-6}$ ). L'hypothyroïdie était associée à une prise moyenne de poids de 2.21 kg par an ( $p=0.0027$ ).

**Conclusion.** Cette étude a démontré que la prise de POP et de CP n'était pas associée à une variation de poids dans la vie réelle et qu'il était possible d'utiliser secondairement des données collectées de façon routinière en soins primaires, ce qui ouvre des champs de recherche médicale stimulants et prometteurs.

**Composition du Jury :**

**Président :**            **Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD**

**Asseseurs :**            **Monsieur le Professeur Pascal ODOU**  
                                 **Monsieur le Docteur Emmanuel CHAZARD**  
                                 **Madame le Docteur Aimée DJEBARA**