

**Université de Limoges**  
**Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement  
le 18 septembre 2017  
par

**DA COSTA Emma**

né(e) le 23 juillet 1990, à Le Creusot

**Contraception progestative par voie orale chez la femme obèse**  
[Sous-Titre de la thèse]

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur AUBARD Yves

M. le Professeur BUCHON Daniel

M<sup>me</sup> le Professeur DUMOITIER Nathalie

M<sup>me</sup> le Professeur TEISSIER Marie Pierre

M<sup>me</sup> le Professeur PREVOST Martine

Président

Juge

Juge

Juge

Juge







**Université de Limoges**  
**Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le 18 septembre 2017

par

**DA COSTA Emma**

né(e) le 23/07/1990, à Le Creusot

**Contraception progestative par voie orale chez la femme obèse**

[Sous-Titre de la thèse]

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur AUBARD Yves

M. le Professeur BUCHON Daniel

M<sup>me</sup> le Professeur DUMOITIER Nathalie

M<sup>me</sup> le Professeur TEISSIER Marie Pierre

M<sup>me</sup> le Professeur PREVOST Martine

Président

Juge

Juge

Juge

Juge



## Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

---

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L.
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL



<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE



<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES, GYNECOLOGIE MEDICALE et MEDECINE DE LA REPRODUCTION
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

**BRIE** Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE



<b>BARRAUD</b> Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>BOUTEILLE</b> Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>CHABLE</b> Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>ESCLAIRE</b> Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>LE GUYADER</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MURAT</b> Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G.**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel

**DUMOITIER** Nathalie

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**MENARD** Dominique

**PREVOST** Martine

## **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**HOUDARD** Gaëtan

**PAUTOUT-GUILLAUME** Marie-Paule

### **PROFESSEURS EMERITES**

**ADENIS** Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

**ALDIGIER** Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

**MERLE** Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

**MOULIES** Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

**VALLAT** Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

**VIROT** Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1<sup>er</sup> septembre 2016



## **Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique**

---

Le 1<sup>er</sup> novembre 2015

### **ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

<b>BLANC</b> Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>CHUFFART</b> Etienne	ANATOMIE
<b>DONISANU</b> Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>FAYE</b> Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON</b> Fabien	ANATOMIE
<b>KASPAR</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MANCIA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>MATHIEU</b> Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
<b>LOMBEL</b> Guillaume	IMMUNOLOGIE
<b>SERENA</b> Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

### **CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX**

<b>ARDOUIN</b> Elodie	RHUMATOLOGIE
<b>ASSIKAR</b> Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
<b>BIANCHI</b> Laurent	GASTRO-ENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
<b>BORDES</b> Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>BOURMAULT</b> Loïc	OPHTALMOLOGIE
<b>BUISSON</b> Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
<b>CASSON-MASSELIN</b> Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>CAZAVET</b> Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>CHAPELLAS</b> Catherine	REANIMATION
<b>CHATAINIER</b> Pauline	NEUROLOGIE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE



<b>COSTE-MAZEAU</b> Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
<b>CYPIERRE</b> Anne	MEDECINE INTERNE A
<b>DAIX</b> Thomas	REANIMATION
<b>DIJOUX</b> Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DOST</b> Laura	OPHTALMOLOGIE
<b>EVENO</b> Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>GANTOIS</b> Clément	NEUROCHIRURGIE
<b>GARDIC</b> Solène	UROLOGIE
<b>GONZALEZ</b> Céline	REANIMATION
<b>GSCHWIND</b> Marion	MEDECINE INTERNE B
<b>HOUMAÏDA</b> Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIO- VASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
<b>KENNEL</b> Céline	HEMATOLOGIE
<b>LACORRE</b> Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE d'URGENCE
<b>LAVIGNE</b> Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LE BIVIC</b> Louis	CARDIOLOGIE
<b>LE COUSTUMIER</b> Eve	MALADIES INFECTIEUSES
<b>LEGROS</b> Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
<b>LERAT</b> Justine	O.R.L.
<b>MARTIN</b> Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>MATT</b> Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
<b>MESNARD</b> Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>MONTCUQUET</b> Alexis	NEUROLOGIE



<b>PAPON</b> Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>PETITALOT</b> Vincent	CARDIOLOGIE
<b>PONTHIER</b> Laure	PEDIATRIE
<b>ROGER</b> Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>SAINT PAUL</b> Aude	PNEUMOLOGIE
<b>SCOMPARIN</b> Aurélie	O.R.L.
<b>TAÏBI</b> Abdelkader	CANCEROLOGIE
<b>TRIGOLET</b> Marine	PEDIATRIE

### **CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE**

**RUDELLE** Karen

### **CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE**

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

**LAUCHET** Nadège

### **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

**BALLOUHEY** Quentin  
CHIRURGIE INFANTILE  
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

**CROS** Jérôme  
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION  
(du 1<sup>er</sup> mai 2014 au 31 octobre 2018)



### A mes très chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.  
C'est grâce à vos encouragements que j'ai persévéré et que je me suis réalisée.  
J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.  
Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance et de ma sincère admiration.

### A ma très chère sœur

Tu es non seulement le miroir d'une partie de moi-même mais aussi une amie dont la place dans mon cœur est éternelle.  
Je ne peux suffisamment exprimer à travers ces lignes les sentiments d'amour et de tendresse qui m'animent.  
Je te souhaite toute la réussite possible dans ta vie privée et professionnelle.

### A mon compagnon

Tu es celui qui m'a toujours soutenu dans les moments difficiles.  
Tu es le socle qui m'empêche de vaciller, le nord de mes sentiers, le bouclier contre mes doutes, la source de mon bonheur et par-dessus tout, ma raison de vivre.  
Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.  
Qu'il me soit permis aujourd'hui de te témoigner mon profond amour et ma grande reconnaissance.



*Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver*  
**Pierre Dac**



## Remerciements

---

A Monsieur le Professeur AUBARD Yves

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail et de vous être rendu disponible lorsque j'en avais besoin. Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur BUCHON Daniel

Je vous remercie d'accepter de juger mon travail et vous témoigne en retour mon profond respect. Recevez ici ma sincère considération.

A Madame le Professeur DUMOITIER Nathalie

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury. Soyez certaine de l'expression de mes vifs remerciements et de ma profonde gratitude.

A Madame le Professeur TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté à mon sujet. Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude.

A Madame le Professeur PREVOST Martine

Vous avez si gentiment et spontanément accepté de participer au jury. Je vous suis sincèrement reconnaissante de juger ma thèse. Soyez assurée de toute ma sympathie.

A Monsieur le Professeur DALMAY François

Vous m'avez apporté une aide précieuse lors de la finalisation de mes statistiques et je vous en remercie.

A Madame le Professeur GAUTIER Sylvie

Veuillez trouver ici ma sincère reconnaissance pour votre aide concernant la correction de mon résumé en anglais.

A tous les médecins, les enseignants, les équipes soignantes qui m'ont accompagnée tout au long de ces études.

A mes amis, pour leur soutien et tous les bons moments.

Au soutien sans faille de ma famille qui a toujours été là pour moi. A mon père, qui m'a murmuré ma vocation. A ma mère dont j'admire toujours autant la générosité sans limites. A ma sœur pour qui j'ai tant d'affection.

A mon amour, avec qui la vie prend un sens et à notre avenir.



## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Table des matières

Introduction .....	21
I. Généralités .....	23
I.1. L'obésité féminine .....	23
I.1.1. Epidémiologie de l'obésité .....	23
I.1.2. Obésité et fertilité .....	25
I.2. La contraception de la femme obèse .....	26
I.2.1. Epidémiologie de la contraception .....	26
I.2.2. Pharmacologie de la contraception chez la femme obèse .....	28
I.2.3. Particularité de la contraception chez la femme obèse .....	32
I.2.3.1 Contraception oestro-progestative et obésité .....	32
I.2.3.2 Progestatifs et obésité .....	34
I.2.3.3 Dispositifs intra-utérins et obésité .....	35
I.2.3.4 Chirurgie bariatrique et contraception .....	35
I.2.4. Mise au point sur la contraception progestative par voie orale .....	36
I.2.4.1 Micro-progestatifs oraux .....	37
I.2.4.2 Macro-progestatifs oraux .....	38
I.3. Les échecs de la contraception .....	39
I.3.1. Grossesses survenant sous contraception orale .....	39
I.3.2. Epidémiologie des Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG) .....	40
I.3.3. Caractéristiques sociodémographiques des IVG .....	41
II. Matériel et méthodes .....	44
II.1. Schéma d'étude .....	44
II.1.1. Etude cas-témoins .....	44
II.1.2. Analyses statistiques et sous-groupes .....	45
II.1.3. Calcul du nombre de sujets nécessaires .....	48
II.2. Population étudiée .....	50
II.3. Variables .....	51
III. Résultats .....	55
III.1. Description de la population .....	55
III.1.1. Caractéristiques générales .....	55
III.1.2. Caractéristiques de la population selon l'IMC .....	55
III.1.3. Caractéristiques de la population selon l'âge .....	58
III.1.4. Caractéristiques de la population selon la gestité et la parité .....	58
III.1.5. Caractéristiques de la population selon la méthode de contraception .....	59
III.1.6. Caractéristiques de la population selon la catégorie socio-professionnelle .....	60
III.2. Comparabilité des groupes .....	61
III.3. Critère de jugement principal .....	63
III.4. Critères de jugement secondaire .....	66
III.4.1. Analyse en sous-groupe : pilule oestro-progestative .....	67
III.4.2. Analyse en sous-groupe : méthodes oestro-progestatives .....	68
III.4.3. Analyse en sous-groupe : autres méthodes hormonales .....	70
III.4.4. Analyse en sous-groupe : sauf méthodes oestro-progestatives .....	71
IV. Discussion .....	73
IV.1. Principaux résultats .....	73

IV.1.1. Critère de jugement principal.....	73
IV.1.2. Critères de jugement secondaire.....	75
IV.1.3. Généralisation des résultats.....	75
IV.2. Limites et biais.....	78
IV.3. Impact clinique et perspectives d'avenir.....	79
Conclusion .....	82
Références bibliographiques .....	84
Annexes .....	88
Serment d'Hippocrate.....	101



## Table des illustrations

---

Figure 1: Prévalence de l'obésité chez les femmes en France en fonction des tranches d'âge selon l'enquête ObEpi de 2012.....	24
Figure 2: Méthodes de contraception utilisées en France en 2013 selon l'âge des femmes[12] .....	28
Figure 3: Evolution des taux de recours à l'IVG selon l'âge de 1990 à 2015 [34]. .....	41
Figure 4: Histogrammes représentant la répartition de la population de mon étude selon l'âge (cellule réelle) puis la répartition hypothétique de cette population si elle avait suivi une loi normale (cellule normale idéale).....	46
Figure 5: Histogrammes représentant la répartition de la population d'étude selon l'IMC (cellule réelle) puis la répartition hypothétique de cette population si elle avait suivi une loi normale (cellule normale idéale).....	47
Figure 6: Répartition de la population de l'étude par classes d'IMC .....	56
Figure 7: Répartition de la population d'étude par classe d'âge .....	58
Figure 8: Répartition des différents types de contraception dans la population d'étude .....	60



## Table des tableaux

---

Tableau 1: Classification internationale de l'IMC selon l'OMS (2004)[1].	23
Tableau 2: Efficacité des différentes méthodes contraceptives selon l'OMS[25].	36
Tableau 3: Progestatifs micro-dosés disposant d'une AMM pour la contraception[30].	37
Tableau 4: Les macro-progestatifs par voie orale[30].	39
Tableau 5: Répartition théorique des groupes dans la population générale.	49
Tableau 6: Descriptif de la population.	55
Tableau 7: Répartition des différentes classes d'âge selon l'IMC.	56
Tableau 8: Moyenne de l'âge dans la population d'étude selon les différentes classes d'IMC.	56
Tableau 9: Répartition des femmes de l'étude selon l'IMC et le moyen de contraception	57
Tableau 10: Répartition de la parité dans la population d'étude selon l'IMC	57
Tableau 11: Moyenne de la parité selon la classe d'IMC.	57
Tableau 12: Répartition par classe d'âge de l'ensemble de la population d'étude	58
Tableau 13: Répartition de la population d'étude selon la parité et la gestité	59
Tableau 14: Répartition des différents modes de contraception dans la population d'étude	59
Tableau 15: Causes d'échec des différents modes de contraception.	60
Tableau 16: Répartition de la population d'étude selon la catégorie socio-professionnelle	61
Tableau 17: Descriptif de la population du groupe des progestatifs	61
Tableau 18: Descriptif de la population du groupe des autres modes de contraception	61
Tableau 19: Comparabilité des groupes "progestatifs" et « autres » par classe d'âge	62
Tableau 20: Comparabilité des groupes "progestatifs" et « autres » selon la parité	62
Tableau 21: Comparabilité des groupes selon la catégorie socio-professionnelle.	63
Tableau 22: Répartition des sujets de l'étude selon l'IMC et le type de contraception	64
Tableau 23: Pourcentage de femmes obèses selon chaque mode de contraception.	64
Tableau 24 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins	65
Tableau 25: Effectifs attendus sous H0	65
Tableau 26: Tableau de contingence de l'étude cas-témoins avec un seuil d'exposition à 35 kg/m <sup>2</sup> d'IMC	66
Tableau 27: Effectifs attendus sous H0 avec un seuil d'exposition à 35 kg/m <sup>2</sup> d'IMC	66
Tableau 28: Tableau de contingence de l'étude cas-témoins avec un seuil d'exposition à 40 kg/m <sup>2</sup> d'IMC.	66
Tableau 29 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe (progestatifs versus pilule estro-progestative)	67

Tableau 30: Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe (progestatifs versus pilule estro-progestative) .....	67
Tableau 31 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus pilule estro-progestative). .....	68
Tableau 32 : Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus pilule estro-progestative).....	68
Tableau 33 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 40 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus pilule estro-progestative). .....	68
Tableau 34: Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives) .....	69
Tableau 35: Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives).....	69
Tableau 36 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives). .....	69
Tableau 37 : Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives).....	69
Tableau 38: Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 40 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives). .....	70
Tableau 39 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe (progestatifs versus autres méthodes hormonales).....	70
Tableau 40: Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe (progestatifs versus autres méthodes hormonales) .....	70
Tableau 41 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus autres méthodes hormonales). .....	71
Tableau 42 : Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus autres méthodes hormonales). .....	71
Tableau 43 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 40 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus autres méthodes hormonales). .....	71
Tableau 44 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe (progestatifs versus sauf oestro-progestatifs) .....	72
Tableau 45: Effectifs attendus sous HO en sous-groupe (progestatifs versus sauf oestro-progestatifs) .....	72
Tableau 46: Comparaison de la répartition des IVG par classe d'âge avec les données de l'INSEE.....	76
Tableau 47: Catégories socioprofessionnelles des femmes de 15 ans ou plus en FRANCE métropolitaine selon l'INSEE (enquête emploi de 2015); résultats en moyenne annuelle[49]. .....	77

## Introduction

---

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'obésité par un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>[1]. L'obésité est un problème de santé publique en constante augmentation (la prévalence en France selon la dernière enquête ObEpi de 2012 est de 15 %) avec une nette prépondérance chez les femmes (15,7% versus 14,3% chez les hommes)[2].

Les complications liés à l'obésité maternelle affectent non seulement la mère mais aussi le fœtus, le nouveau-né ainsi que le développement de l'enfant d'où l'importance de protéger les patientes de grossesses non désirées pour pouvoir éventuellement les programmer dans de meilleures conditions.

Par ailleurs, les femmes obèses de moins de 30 ans sont environ 4 fois plus à risque de grossesses non désirées alors que paradoxalement l'obésité est corrélée à une hypofertilité. Les femmes obèses sont moins susceptibles de recourir à des services de soins de santé pour la contraception ou d'utiliser des contraceptifs oraux [3].

La question de la contraception chez la femme obèse soulève deux problématiques : l'obésité en tant que facteur de risque cardiovasculaire et thromboembolique et pouvant majorer ce risque lors de l'association à une contraception hormonale ; l'obésité en tant que facteur de risque d'échec d'une contraception hormonale. La littérature est néanmoins assez pauvre pour permettre de répondre à ces questions, l'obésité étant souvent un facteur d'exclusion des études, les résultats de ces études sont donc le plus souvent extrapolés aux femmes obèses.

Les données concernant l'efficacité des progestatifs oraux aux doses prescrites habituellement chez les patientes obèses sont insuffisantes et parfois contradictoires[4]. Or, les micro-progestatifs oraux représentent une intéressante alternative pour les femmes obèses qui sont plus à risque sur le plan cardio-vasculaire et thrombo-embolique. Le médecin généraliste est le premier recours des femmes en demande de contraception et la prévention des grossesses non désirées chez ces femmes est un enjeu majeur de santé de la reproduction.

Ma thèse porte sur la contraception progestative par voie orale chez la femme obèse et cherchera à répondre à la question suivante : parmi les Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG) du centre de planification ou d'éducation familiale de l'hôpital mère enfant de Limoges de 2007 à 2017, quelle est la proportion de femmes obèses (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>) sous pilule progestative comparativement à la proportion de femmes obèses sous d'autres modes de contraception (pilule oestro-progestative, patch, anneau vaginal, implant, dispositif intra-utérin, préservatif et méthodes naturelles)? Les objectifs secondaires seront d'apprécier, parmi les bénéficiaires de l'IVG, les pourcentages de femmes obèses sous pilule progestative comparativement à la proportion de femmes obèses dans les différents sous-groupes suivants : « pilule estro-progestative », « méthodes oestro-progestatives » (pilule, patch, anneau), « autres méthodes hormonales » (pilule estro-progestative, patch, anneau vaginal, implant, stérilet) et « sauf oestro-progestatifs » (stérilet, implant, préservatif et méthodes naturelles).



## I. Généralités

### I.1. L'obésité féminine

L'obésité correspond à un excès de masse grasse entraînant des conséquences néfastes pour la santé. Chez l'adulte jeune en bonne santé, la masse grasse corporelle représente 10-15 % du poids chez l'homme et 20-25 % chez la femme. En pratique, le statut pondéral est défini à partir de l'IMC qui est le rapport du poids (en kg) sur le carré de la taille (en mètre). Le tableau 1, ci-dessous, présente la classification internationale de l'IMC selon l'OMS.

Classification	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	
	Principal cut-off points	Additional cut-off points
<b>Underweight</b>	<b>&lt;18.50</b>	<b>&lt;18.50</b>
Severe thinness	<16.00	<16.00
Moderate thinness	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Mild thinness	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
<b>Normal range</b>	<b>18.50 - 24.99</b>	<b>18.50 - 22.99</b>
		<b>23.00 - 24.99</b>
<b>Overweight</b>	<b>≥25.00</b>	<b>≥25.00</b>
Pre-obese	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
<b>Obese</b>	<b>≥30.00</b>	<b>≥30.00</b>
Obese class I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obese class II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obese class III	≥40.00	≥40.00

Tableau 1: Classification internationale de l'IMC selon l'OMS (2004)[1].

#### I.1.1. Epidémiologie de l'obésité

L'obésité concerne aujourd'hui la quasi-totalité de la planète, y compris de nombreux pays émergents : selon l'OMS, 35 % des adultes dans le monde sont atteints d'obésité ou de surpoids. L'enquête ObEpi de 2012 a révélé que 32,3% des Français adultes de 18 ans et plus étaient en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) et 15% présentaient une obésité ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Le nombre d'adultes obèses en France est estimé à 6,9 millions, soit plus du double qu'en 1980. Toutefois, l'évolution entre 2009 et 2012 n'est pas significative, pour la première fois en plus de 30 ans, la progression de l'obésité ralentit enfin dans notre pays.

La prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes (15,7% versus hommes : 14,3%). C'est dans la tranche d'âge où la fécondité est à son apogée, chez les 18-24 ans qu'est observée la plus forte progression de l'obésité entre 2009 et 2012 (+ 35 %). Les variations dans les autres tranches d'âge se situant entre - 1,5 % à + 4,5 %. La prévalence de l'obésité a tendance à augmenter avec l'âge jusqu'à la tranche d'âge des 55-64 ans (Figure 1).



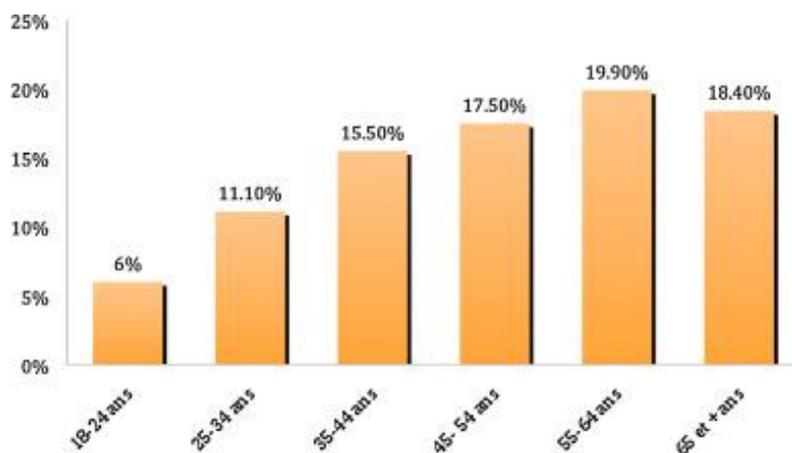


Figure 1: Prévalence de l'obésité chez les femmes en France en fonction des tranches d'âge selon l'enquête ObEpi de 2012

L'obésité est près de deux fois plus répandue dans les catégories les moins favorisées (16,7 % chez les ouvriers, 16,2 % chez les employés) que dans les catégories plus aisées (8,7 % chez les cadres supérieurs). L'augmentation de la prévalence a touché toutes les catégories de revenus ou d'éducation même si elle a été moins forte dans les catégories supérieures. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces écarts[2].

Le revenu est un facteur important. Près d'un adulte sur deux (48,4 %) touché par l'obésité, vit au sein d'un foyer aux revenus inférieurs à 1 200 euros contre 7 % de ceux qui ont un revenu mensuel supérieur à 5 300 euros. Le niveau d'études conditionne fortement les pratiques alimentaires. Le taux d'obésité est trois fois plus élevé chez les personnes d'un niveau d'instruction équivalent à celui de l'école primaire (24,5 %) que chez les diplômés d'un 3ème cycle d'études supérieures (7,3 %). Selon une étude du Centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de vie (CREDOC), les plus diplômés sont ceux qui ont l'alimentation la plus saine (plus de fruits et légumes, des apports plus élevés en nutriments, des meilleurs indices alimentaires...) parce que ce sont ceux qui s'intéressent le plus aux liens entre nutrition et santé[5].

La prévalence de l'obésité est inversement proportionnelle à la taille de l'agglomération. Parmi les régions UDA8, le Nord est la région à la plus forte prévalence d'obésité en 2012 (21,3%), puis le Bassin Parisien (17,8%) et l'Est (17,1%). Les 5 autres régions ont des prévalences de l'obésité relativement semblables et toutes inférieures à la moyenne nationale. Les régions subissant les plus fortes évolutions de l'obésité entre 1997 et 2012 sont la Région Parisienne avec 84,6% d'augmentation, le Bassin Parisien avec + 85,4% et l'Est avec + 83,9%[2].

D'après une étude de l'OMS, publiée en 2014, portant sur 53 pays, à propos de l'impact de l'évolution croissante de l'obésité mondiale, notre pays suivrait la tendance générale : en 2030, 58 % des femmes françaises seront en surpoids et 29 % d'entre elles seront obèses[6].



### I.1.2. Obésité et fertilité

L'obésité est un véritable problème de santé publique. Les complications recouvrant le domaine de la reproduction sont nombreuses et sous-estimées : hypofertilité spontanée, altération des résultats de l'assistance médicale à la procréation, risque accru de fausse couche et de malformation congénitale, difficultés du dépistage anténatal par l'échographie, complications obstétricales, per-partum, post-partum et néonatales et enfin diminution de l'indice de Pearl des méthodes contraceptives.

L'étude rétrospective de Bajos et al. de 2010 montre que les femmes obèses ont une sexualité comparable à celle des femmes non obèses. Cette étude démontre que celles-ci sont 2 fois plus nombreuses à n'utiliser aucun moyen de contraception lors d'un rapport sexuel et sont 8 fois plus nombreuses à utiliser un moyen de contraception non adapté comme le retrait par rapport aux femmes ayant un IMC normal. L'utilisation du retrait comme méthode contraceptive est d'autant plus importante que l'IMC est élevé. Selon cette même étude, les femmes obèses sont 4 fois plus exposées au risque de grossesses non prévues et ont presque 4 fois plus de risque de recourir à une interruption volontaire de grossesse [7].

Le poids, la masse grasse et l'obésité jouent un rôle majeur et, à de multiples niveaux, sur la reproduction féminine. Initialement, il s'agissait d'une maladie de l'adulte mais ces dernières années la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants et les adolescents a dramatiquement augmenté pour atteindre, en France, une estimation d'environ 20 % des enfants et adolescents. La présence d'une obésité à l'adolescence est associée à un risque plus élevé de nulliparité au cours de la vie par rapport aux femmes ayant un IMC normal selon l'étude du groupe de N. Santoro aux États-Unis[8].

L'obésité est aussi associée à une moindre fécondité des femmes, même au sein d'un sous-groupe ovulant normalement. Cette diminution de la fécondité existe même en dehors d'un syndrome des ovaires poly-kystiques, elle n'est donc pas le seul fait de l'anovulation. Ainsi, dans une grande étude de Gesink Law DC en 2007, le délai à la conception est allongé de 3 mois chez les femmes en surpoids et de 9 mois supplémentaires chez les femmes obèses. Cette diminution de la fertilité peut être expliquée de différentes façons : l'obésité entraînerait des modifications au niveau de l'endomètre dans un premier temps et l'insulino-résistance modifierait la composition du liquide folliculaire (augmentation des taux d'insuline, de triglycérides, de la protéine C réactive et des lactates et diminution de la Sex Hormone Binding Globuline)[8]. Une autre hypothèse évoque une baisse de la spermatogénèse chez les partenaires de ces femmes obèses, qui seraient eux aussi potentiellement obèses. Une étude française récente a évalué les comportements sexuels chez les femmes et hommes obèses. Cette étude basée sur un interrogatoire téléphonique de 6 824 femmes a montré que lorsque ces femmes avaient un partenaire, leur vie sexuelle n'était pas différente et le taux de satisfaction de la sexualité était identique chez les femmes obèses et chez les femmes avec un IMC normal[8].

D'autre part, l'obésité est connue comme un facteur de risque d'échec des techniques de procréation médicalement assistée. De nombreux mécanismes peuvent être impliqués dans ces échecs. Le premier repose sur une implantation diminuée en rapport avec une pathologie de l'endomètre. Le deuxième implique l'ovocyte, les femmes obèses présenteraient une véritable « maladie ovocytaire » secondaire à l'obésité d'après des modèles animaux. Ces modèles animaux démontrent les effets néfastes de l'obésité sur la fertilité dès le stade ovocytaire et très tôt au cours de l'embryogénèse sur la descendance.

Ces données soulignent l'importance de l'obtention d'un poids optimal avant la conception[8].

Il existe aussi des données dans l'espèce humaine où le fait d'avoir eu recours à la chirurgie bariatrique avant la conception induit des enfants de poids de naissance plus faible et un risque métabolique moins élevé chez les enfants issus de ces grossesses. Les facteurs de risque cardiovasculaires des enfants de femmes obèses avant et après chirurgie bariatrique ont été comparés. La perte de poids chez ces patientes après by-pass, est associée à une prévalence 3 fois moindre d'obésité sévère et pour la première fois, à une amélioration des marqueurs métaboliques tels que le taux lipidique, la tolérance au glucose et l'anthropométrie, dans la descendance[8].

La grossesse et l'accouchement chez les femmes obèses sont beaucoup plus dangereux que ne sont la contraception, l'avortement ou la stérilisation. Presque toutes les complications de la grossesse (à l'exception des fœtus hypotrophes) sont plus fréquentes chez les femmes obèses[9]. Les complications maternelles et fœtales de l'obésité sont le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle, la pré-éclampsie, les malformations congénitales, la macrosomie et les avortements spontanés précoces. L'accouchement est plus difficile techniquement. Les interventions chirurgicales sont plus fréquentes ainsi que les complications du post-partum tels que les infections, les hémorragies et les événements thromboemboliques. Le nouveau-né sera plus à risque de dystocie des épaules, de plexus brachial obstétrical, de fracture périnatale, d'anoxie périnatale, de détresse néonatale et d'inhalation méconiale voire de décès [10].

## **I.2. La contraception de la femme obèse**

### **I.2.1. Epidémiologie de la contraception**

Les experts en sciences sociales évoquent la notion de « norme contraceptive » pour caractériser les pratiques contraceptives socialement valorisées aux différentes phases de la vie sexuelle et reproductive. En France, cette norme se traduit par un recours au préservatif en début de vie sexuelle, à l'utilisation de la pilule dès que la vie sexuelle se régularise et au dispositif intra-utérin (DIU) comme alternative à la pilule à partir de 30 à 35 ans, une fois que les femmes ont eu au moins un enfant.

D'après le Baromètre santé 2010, 90,2 %des femmes sexuellement actives au cours des 12 derniers mois, non stériles, ayant un partenaire masculin, non enceintes et ne cherchant pas à avoir un enfant utilisent une méthode de contraception [11]. La France se situe parmi les pays européens ayant une prévalence contraceptive élevée. Les différentes sources de données disponibles sur la contraception montrent qu'en France :

- En 2013, la pilule était la méthode de contraception la plus utilisée : 41% des femmes âgées de 15 à 49 ans y avaient recours. Ce sont les femmes de 20 à 24 ans qui y ont le plus recours mais chez les 40-49 ans, elle est devancée par le DIU. L'utilisation de la pilule a légèrement diminué depuis 2000[12].
- Cette diminution est compensée par un recours à d'autres méthodes hormonales (implant contraceptif, patch contraceptif, anneau vaginal) à tous les âges sauf pour les femmes de 20-24 ans. Ces autres méthodes hormonales sont utilisées par 4,5%



des femmes. Parmi ces autres méthodes, l'implant est le plus utilisé, suivi de l'anneau puis du patch[12];

- 50% des pilules combinées œstroprogestatives utilisées en 2012 étaient des pilules de 3ème et 4ème génération dont l'utilisation a augmenté régulièrement au cours des dernières années au détriment des pilules de première et deuxième génération. Cette proportion a cependant diminué à 39 % partir de 2013 car les pilules de 3ème et 4ème génération ont fait l'objet d'un débat médiatique début 2013 ayant abouti à la fin de leur remboursement dès mars 2013. Cette controverse est née d'une plainte déposée contre un laboratoire pharmaceutique par une jeune femme ayant subi un accident vasculaire cérébral qui l'avait laissée lourdement handicapée alors qu'elle utilisait une pilule de 3ème génération[12]. Les pilules de 3ème génération et celles à base de drospirénone présentent de plus grand risques thromboemboliques que les pilules plus anciennes qui sont connus déjà depuis le début des années 2000.
- En 2010, les pilules progestatives seules représentaient moins de 15% de l'ensemble des pilules utilisées[13] ;
- Le stérilet est utilisé par 22,6% des femmes, essentiellement par les femmes de 35 ans ou plus. Le taux d'utilisation est fortement lié à la parité : 0 enfant : 1%, 1 enfant : 20%, 2 enfants ou plus : 40%. Un peu plus de la moitié des DIU utilisés aujourd'hui sont des DIU hormonaux[12] ;
- Le préservatif masculin est utilisé par 15,3% des femmes et majoritairement par les moins de 20 ans (32,8 % des 15-17 ans et 18,9% des 18-19 ans)[12];
- Le recours à la stérilisation est faible : il concerne 4,3% des femmes et 0,3% des hommes[12].
- Les méthodes dites naturelles sont utilisées par 9,5% des femmes, notamment les plus âgées (le retrait, la méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée, l'abstinence périodique et les méthodes locales). Un chiffre stable depuis les années 2000 [12];
- 3,1% des femmes ne souhaitant pas être enceintes n'utilisent aucune contraception. Cette situation est plus fréquente chez les femmes confrontées à une situation financière difficile, peu ou pas diplômées, ou vivant en milieu rural[12].
- En 2010, 23,9% des femmes de 15 à 49 ans déclarent avoir déjà utilisé une contraception d'urgence au cours de leur vie. 2 femmes sur 5 âgées de moins de 25 ans l'ont déjà prise[13].

Les données de prescription indiquent que les pilules œstroprogestatives prescrites par les médecins généralistes sont majoritairement des pilules de première ou deuxième génération alors que celles prescrites par les gynécologues sont le plus souvent de 3ème ou 4ème génération et enfin moins de 10% des DIU sont prescrits par des médecins généralistes. Les nouvelles méthodes hormonales – l'anneau, le patch, et surtout l'implant – sont également rarement prescrites par les médecins généralistes[14].



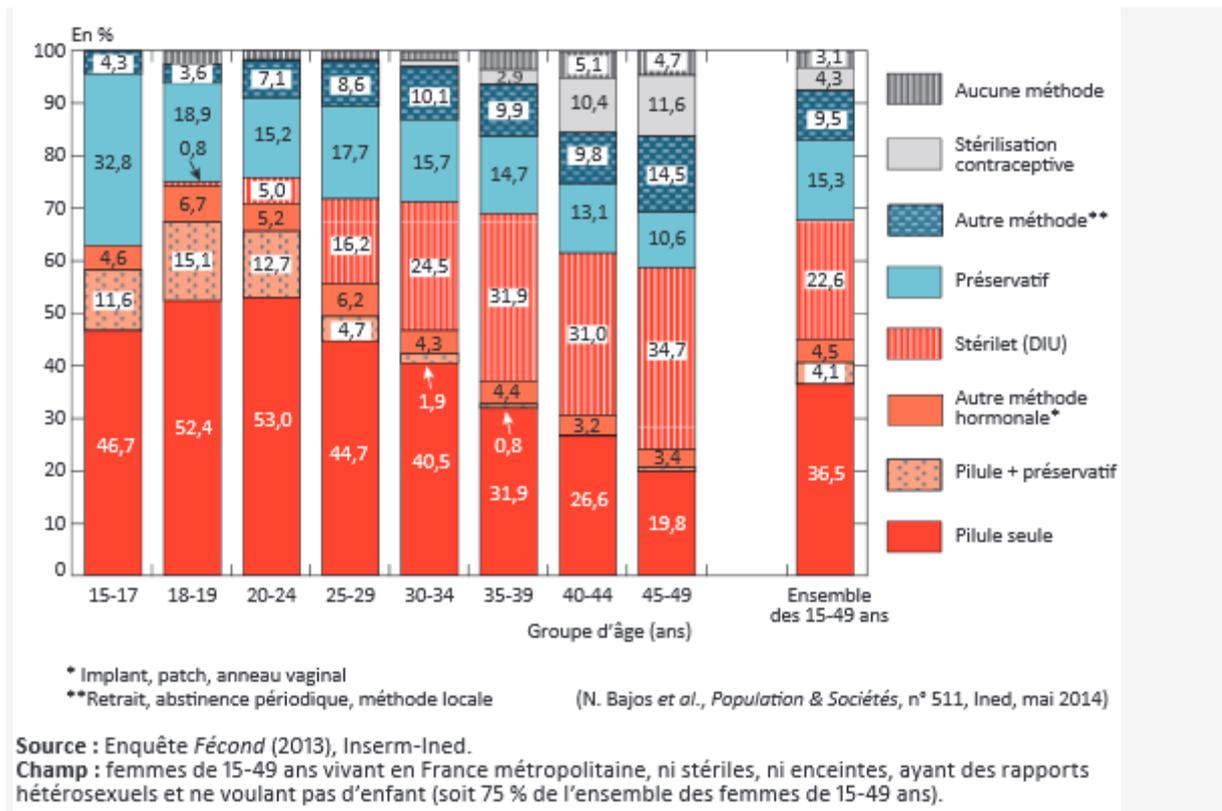


Figure 2: Méthodes de contraception utilisées en France en 2013 selon l'âge des femmes[12]

## I.2.2. Pharmacologie de la contraception chez la femme obèse

Les contraceptifs oraux peuvent être moins efficaces chez les femmes obèses. Bien que la grande étude de cohorte « d'Oxford-Family Planning Association » n'ait trouvée aucun effet du poids corporel sur l'efficacité des contraceptifs oraux, des études plus récentes aux États-Unis ont rapportées une influence de l'IMC. Une étude de cohorte rétrospective de la Coopérative de santé de Puget Sound Group en 2002 a constaté que les femmes dans le quartile le plus élevé de poids corporel ( $\geq 70.5$  kg) avaient un risque accru de grossesse accidentelle par rapport aux femmes de masse corporelle normale (risque relatif de 1,6). Une étude plus détaillée et rigoureuse de type cas-témoins de la même population a constaté une augmentation similaire du risque. Les femmes avec un  $IMC > 32.2$  avaient un risque plus élevé de grossesse accidentelle que les femmes de masse corporelle normale (OR 1,72; IC à 95% 1,04 à 2,82). Un effet de seuil existerait donc.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'effet de l'obésité sur les taux d'échec de la contraception orale. Cela pourrait être par simple dilution: les femmes obèses ont un plus grand volume de sang circulant dans lequel les stéroïdes sont transportés. D'autre part, les cellules graisseuses peuvent séquestrer des stéroïdes. Les femmes obèses peuvent aussi métaboliser les stéroïdes différemment que les femmes minces[9]. Elles auraient un métabolisme basal accéléré qui induirait un raccourcissement de la durée d'action du contraceptif et seraient dotées de plus d'enzymes hépatiques pour éliminer le médicament. L'échec de la contraception hormonale chez les femmes obèses peut être lié à une plus grande activité de l'axe hypothalamo-hypophysaire : ainsi, le temps nécessaire pour obtenir une concentration d'hormones optimale pour inhiber cet axe est plus long de 3 à 5 jours par

rapport aux femmes ayant un IMC normal. Il est donc nécessaire de prescrire une méthode locale barrière pendant la première semaine pour que la patiente obèse soit protégée. Le taux d'échec de la contraception diminue avec l'augmentation de la durée d'utilisation et l'âge des patientes [8].

Afin d'éclaircir le rôle de l'obésité dans l'efficacité des médicaments contraceptifs, une revue de la littérature a été réalisée en ce qui concerne la pharmacocinétique de l'éthinylœstradiol et de divers progestatifs donnés par diverses voies d'administration. La plupart des études montrent que les femmes obèses présentent des concentrations plasmatiques légèrement plus faibles de ces médicaments (environ 30%) y compris lorsqu'ils sont administrés aux mêmes doses que chez les femmes de poids normal. Bien que le mécanisme soit incertain, la littérature suggère que cela soit dû à une distribution plus importante du médicament dans la masse grasse[15].

Les différences dans les paramètres d'exposition sont généralement modestes. Cependant l'intérêt pour les modifications de l'exposition pour tout médicament doit être appréciée au regard de l'indice thérapeutique. Il est difficile de croire que les différences possibles dans l'efficacité contraceptive chez les femmes obèses peuvent être attribuées uniquement au degré modeste des paramètres pharmacocinétiques modifiés. Très simplement, les clairances augmentent et l'exposition diminue proportionnellement au poids[15].

Récemment, Westhoff et.al ont avancés que les modifications pharmacocinétiques observées chez les femmes obèses n'ont aucune pertinence clinique car les concentrations plasmatiques de lévonorgestrel sont bien au-dessus de la concentration thérapeutique minimale. Cependant, cette concentration thérapeutique du lévonorgestrel (0,4 ng / ml) est non-empiriquement dérivé de femmes ayant un IMC normal sous implant progestatif (Norplant®). Contrairement au Norplant, les contraceptions orales comprennent de l'éthinylœstradiol, un puissant inducteur de la sex hormone-binding globulin (SHBG), qui se lie fortement au lévonorgestrel. Tandis que le lévonorgestrel seul permet de réduire les taux de SHBG plasmatique d'environ 50% par rapport au taux de base, les contraceptifs oraux eux augmentent la SHBG d'environ 50%.

Le rôle de l'IMC est complexe, car l'obésité est associée à une diminution du taux de SHBG, mais aussi à des altérations dans le transport des médicaments. Par conséquent, les concentrations de lévonorgestrel non lié ou actif sont probablement différentes entre les utilisatrices obèses de contraception orale et celles traitées par du lévonorgestrel seul ayant un IMC normal. Ainsi, il est supposé que la concentration thérapeutique dans le tissu cible du lévonorgestrel combiné dans la contraception orale chez les femmes obèses n'est pas atteint. En outre, les concentrations tissulaires peuvent être différentes chez les femmes obèses dans les organes terminaux, tels que l'hypothalamus et le col de l'utérus[16].

Il est probable qu'un grand nombre de facteurs physiopathologiques et pharmacodynamiques outre la SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) et l'exposition médicamenteuse entrent en jeu, comme la compliance par exemple. Ceci nécessite une évaluation minutieuse et approfondie de l'effet des médicaments contraceptifs chez les femmes obèses[15].

Un essai contrôlé randomisé de Edelman en 2014 a étudié deux stratégies pour corriger l'anomalie pharmacocinétique observée (c'est-à-dire une prolongation du temps nécessaire pour atteindre des concentrations d'état stable lors du démarrage de la pilule ou après un



intervalle de temps sans hormones) chez les utilisatrices obèses d'une contraception orale. Ce délai suggère que les femmes obèses qui utilisent des contraceptifs oraux peuvent nécessiter un intervalle de temps plus long pour obtenir une efficacité contraceptive et que cela crée une «fenêtre d'opportunité» pour le recrutement folliculaire, l'ovulation, et donc la grossesse.

La prise continue d'une pilule faiblement dosée (20mcg d'éthinylestradiol EE / 100mcg de lévonorgestrel LNG) a éliminé le retard pour atteindre l'état d'équilibre alors qu'une pilule moyennement dosée (30mcg EE / 150mcg LNG) utilisée cycliquement ne l'a pas fait. Les sujets utilisant l'association de 30mcg EE / 150mcg LNG ont atteint des concentrations plasmatiques d'état stable sensiblement plus élevés de LNG et de EE par jour et ces concentrations étaient semblables à celles trouvées dans un groupe de femmes de poids normal prenant une association de EE 20 mcg / 100mcg LNG (référence). En d'autres termes, une augmentation du dosage n'a pas réduit le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre alors que la prise continue d'une faible dose est à l'état d'équilibre tout au long du régime posologique. Les deux stratégies thérapeutiques ont démontrées une plus grande suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien.

L'obésité affecte négativement la pharmacocinétique des pilules contraceptives faiblement dosées. Bien que l'impact de ces changements sur l'efficacité de la contraception orale est encore en débat, les paramètres pharmacocinétiques peuvent être normalisés chez les utilisatrices obèses par un dosage continu ou en augmentant le dosage[16].

L'utilisation de pilules ayant un intervalle libre de 4 jours plutôt que de 7 jours serait théoriquement intéressante pour éviter un risque de reprise de la fonction ovarienne dans cette situation. La prise en continu permet de diminuer la fréquence des hémorragies de privation, voire de les faire disparaître afin d'améliorer le confort des patientes. En effet, il n'a jamais été démontré que l'absence d'hémorragie de privation sous traitement oestro-progestatif pouvait exercer un quelconque effet néfaste sur la santé des femmes. Il s'agit donc de schémas d'administration intéressants pour :

- les femmes ne souhaitant plus être « réglées » ;
- les femmes qui présentent des pathologies invalidantes liées ou aggravées par les fluctuations hormonales en période péri-menstruelle (syndrome prémenstruel, dysménorrhées essentielles, migraines cataméniales...);
- les femmes qui présentent une endométriose responsable de dysménorrhées importantes ;
- les femmes qui présentent des situations à risque hémorragique (maladie de Willebrand, femmes sous antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants au long cours...)

Les conséquences à long terme de ce type de schéma d'administration sur les plans carcinologique et cardiovasculaire ne sont pas encore complètement connues et mériteront d'être étudiées lorsque l'on aura plus de recul. Néanmoins, les premières données sont rassurantes et encourageantes[17].

Les pilules combinées monophasiques (exemple : Minidril) sont les plus adaptées à la prise continue. Les pilules bi-phasiques et tri-phasiques en continue provoquent parfois des spotting qui peuvent être gênants. Les pilules combinées monophasiques faiblement dosées en œstrogène (moins de 20 µ par comprimé) prises en continue sont susceptibles d'entraîner des spotting chez certaines femmes. Aux Etats-Unis, la Food and Drug administration vient d'agréer une pilule nommée Seasonale, qui contient trois mois de prise ininterrompue. Sa composition n'est autre que celle de Minidril, une pilule couramment



employée dans le monde entier, mais sous forme de plaquette à prendre pendant trois mois d'affilée avec 7 jours d'arrêt entre chaque trimestre.

Les données d'une revue de pharmacologie de Cherala et Edelman en 2015 ont également prouvées que l'obésité provoque des altérations de la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux. L'impact réel sur l'échec est difficile à établir étant donné les taux d'échec importants en lien avec le manque d'observance. Toutefois, étant donné le type de modifications pharmacocinétiques causées par l'obésité, c'est à dire une demi-vie plus longue, une femme obèse est exposée à un plus grand risque d'échec si elle commet un oubli de pilule. Bien que le strict respect des posologies soit recommandé, l'utilisation parfaite pour toute personne prenant un médicament de façon quotidienne a été démontré comme étant presque impossible. Les études montrent qu'une femme sur cinq oublie sa pilule au moins une fois par mois[18].

Pour les femmes obèses qui veulent utiliser des contraceptifs oraux, la prise continue semble être une alternative raisonnable. En outre, il est important d'offrir des conseils sur les options de contraception non-orales telles que le stérilet ou l'implant. Les modifications pharmacocinétiques offrent l'explication mécanistique potentielle d'échec de la contraception orale, mais le rôle pharmacodynamique est tout aussi important. Compte tenu des altérations du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien induites par l'obésité et des effets individuels et combinés de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie sur l'insuffisance d'efficacité contraceptive, d'autres études doivent être menées dans le but de développer une contraception hormonale efficace chez la femme obèse[19].

Il existe 3 méthodes de contraception d'urgence : lévonorgestrel (Norlevo®), l'ulipristal acétate (Ellaone®) et les DIU au cuivre. L'efficacité de la contraception d'urgence dépend de trois variables : la date du rapport en fonction du moment du cycle ; l'existence d'une nouvelle relation sexuelle non protégée après la prise de la contraception d'urgence ; et enfin l'IMC qui a l'impact le plus significatif.

L'étude de Glasier et al. en 2011 met en évidence une augmentation significative du risque d'échec de la contraception hormonale d'urgence lorsque l'IMC augmente et notamment dans le groupe des femmes obèses. Ce risque est plus marqué en cas d'utilisation du lévonorgestrel par rapport à l'ulipristal acétate. L'efficacité du lévonorgestrel seul dépend du pic sanguin (influencé par la clairance du médicament) au moment critique qui précède l'ovulation. Il a été démontré que les contraceptifs d'urgence à base de lévonorgestrel sont moins efficaces chez les femmes obèses par rapport aux femmes ayant un IMC normal (OR 4.41 ; IC à 95% 2,05 à 9,44). Les données sur les études en phase 3 de l'ulipristal acétate retrouvent également une baisse d'efficacité liée à l'IMC avec des taux de grossesses variant de 1,3 % pour les non-obèses à 8,3 % chez les obèses.

La limite d'efficacité de Norlevo® a été fixée à 70kg par rapport à un poids de 88kg pour Ellaone®. Ainsi, les femmes présentant un IMC≥25 devraient utiliser Ellaone® ou mieux encore, un stérilet au cuivre dans les cinq jours suivant le rapport non protégé[20].

Il faudrait en théorie privilégier la pose de DIU au cuivre chez les femmes obèses en contraception d'urgence, cependant la faisabilité du geste dans les délais, c'est à dire dans les 5 jours suivant le rapport à risque, est difficilement réalisable en pratique. Il est donc essentiel dans ce contexte d'informer les patientes quant au risque d'échec un peu plus important de toutes les contraceptions hormonales d'urgence pour qu'elles puissent sans délai consulter dans des centres adaptés, en cas de test de grossesse positif, et sur la nécessité de bénéficier d'une contraception efficace[7].

### **I.2.3. Particularité de la contraception chez la femme obèse**

Une revue de la Cochrane de 2016 visant à examiner l'efficacité des contraceptifs hormonaux chez les femmes obèses ou en surpoids n'a pas retrouvé d'association entre l'IMC ou le poids et l'efficacité des contraceptifs hormonaux[21]. Les contraceptifs hormonaux étudiés comprennent les contraceptifs oraux oestro-progestatifs, les injectables, les implants, la contraception hormonale intra-utérine, le patch transdermique et l'anneau vaginal. Les micro-progestatifs par voie orale n'ont pas été étudiés car ils sont relativement peu utilisés dans le monde. Cependant, peu d'études ont été trouvées et il a été considéré que la qualité générale de la preuve était faible pour les objectifs de cette revue.

La contraception est une question essentielle chez la femme présentant une obésité. L'étude sociologique de N. Bajos réalisée en 2010 portant sur les conséquences de l'obésité sur la santé sexuelle [3] rapporte que les femmes obèses ne sont pas moins actives sexuellement et qu'elles ont cependant un risque plus élevé de grossesses non désirées. En effet, elles utilisent plus souvent une méthode contraceptive considérée comme moins efficace avec un suivi moins régulier. Elles sont moins susceptibles de recourir aux soins de santé pour la contraception et sont moins à même d'utiliser une contraception orale hormonale. Ajoutons que les adolescentes obèses ont plus souvent des conduites sexuelles à risque que celles de poids normal[22].

Il y a plus d'échecs de contraception chez les femmes obèses, sans qu'on puisse avancer d'explication claire. Les hypothèses sont multiples : pudeur, précarité sociale, représentations négatives des soignants, fréquence augmentée des troubles des règles, peur de la prise de poids avec les méthodes hormonales, crainte de la stérilité ou encore baisse d'efficacité de la contraception hormonale en lien avec l'IMC[22]?

Si aucune contraception n'est à priori contre-indiquée chez une femme de moins de 35 ans présentant une obésité isolée, ces femmes ont souvent des facteurs de risque cardiovasculaires associés devant faire reconsidérer l'emploi des contraceptions oestro-progestatives.

Certains effets indésirables plus fréquents chez les femmes obèses conduisent souvent à l'interruption intempestive de la méthode. La prise de poids est souvent plus une peur qu'une réalité, mais semble exister chez les adolescentes lors de la première prescription. Il est très difficile de préciser le rôle exact de la contraception hormonale.

On constate une augmentation des signes d'hyperandrogénie en cas de dystrophie ovarienne (plus fréquente dans les obésités androïdes avec insulino-résistance). Cela est retrouvé avec les contraceptions ne freinant pas l'axe gonadotrope (progestatifs quelle que soit la voie d'administration, DIU, oestro-progestatifs faiblement dosés).

Il y a également des troubles des règles plus fréquents avec les progestatifs et les DIU, en particulier des métrorragies secondaires à l'hyperoestrogénie secondaire à l'excès de tissu adipeux [7].

#### **I.2.3.1 Contraception oestro-progestative et obésité**



La question de l'efficacité de la contraception orale combinée administrée chez les femmes obèses est légitime du fait de l'augmentation de la clairance hépatique, du métabolisme basal et de la séquestration dans les tissus adipeux mais les résultats des différentes études sont contradictoires. La question est également pertinente étant donné que la dose d'éthinyl-estradiol dans les contraceptifs oraux a régulièrement diminué au cours des dernières décennies. Une revue de la littérature réalisée par Robinson et al. montre que plusieurs études sont discordantes concernant l'efficacité de la contraception orale combinée chez les obèses. Néanmoins, la majorité d'entre elles sont plutôt rassurantes[7].

Une étude de Mc Nicholas, publiée en 2013, incluant 7486 patientes dont 817 en surpoids et 873 obèses, a tenté de démontrer un lien entre le taux d'échec des contraceptions oestro-progestatives et l'augmentation de l'IMC. Beaucoup de données contradictoires circulent concernant les taux d'échec des contraceptions hormonales combinées chez les femmes obèses ou en surpoids. Il y a peu de rapports évaluant les résultats cliniques chez les femmes ayant un poids supérieur à 130% du poids corporel idéal et cette étude de Mc Nicholas commence à combler cette lacune. Elle ne retrouve pas de risque accru d'échec lors de l'utilisation de la pilule contraceptive, du patch ou de l'anneau vaginal chez les femmes obèses ou en surpoids [23].

Une revue de J. Trussel a analysé les données publiées en langue anglaise jusqu'en 2008. Le surpoids est associé à un risque un peu plus élevé d'échec en cas d'utilisation parfaite de la contraception oestro-progestative, passant de 0,23% à 0,51% durant la première année. En utilisation courante, ce chiffre passe de 7,6% à 11,9 %, ce qui reste une augmentation modeste. La contraception oestro-progestative reste donc plus efficace que les méthodes-barrière pour les femmes obèses, même aux faibles dosages. Toutes ces études ont des limites importantes qui ne pourraient être évitées que par des études cliniques prospectives[24].

La méta-analyse Cochrane confirme ces données pour la contraception oestro-progestative. Une étude (un sous-groupe de Burkman 2009) a montré qu'un IMC supérieur à 25 était associé à un risque relatif d'échec des contraceptions combinées de 2,49 (1,01-6,13). Mais aucun autre sous-groupe et aucune autre étude n'ont retrouvé cette association. Cependant, les auteurs de la Cochrane soulignent la faible qualité des preuves, modérée pour les études récentes, faible ou très faible pour les plus anciennes. Ils en appellent à des essais de taille suffisante prenant réellement en compte les nombreux facteurs confondants possibles[24].

À ce jour, il n'existe pas formellement, à la lecture de la littérature, de preuve d'une efficacité moins grande de la contraception oestroprogestative chez les femmes obèses l'utilisant correctement, quelle que soit la dose d'éthinyl-estradiol, malgré une quasi-absence de données en particulier pour les femmes ayant un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>[25].

L'étude de J. Dinger de 2010 portant sur l'efficacité de la contraception orale en fonction de l'IMC, de l'âge et d'autres facteurs a montré que la différence d'efficacité des pilules ne serait pas due au dosage en éthinylestradiol mais au choix du progestatif. Le poids de la patiente aurait peu d'effet sur l'échec de la contraception s'il s'agit du desogestrel, du gestodène, de la drospirénone ou du lévonorgestrel. Mais, un IMC ≥30 et un poids ≥75kg réduit l'efficacité de la contraception orale contenant de l'acétate de Chlormadinone. Cette dernière molécule étant très lipophile, elle s'accumule dans les tissus adipeux, entraînant ainsi une modification

du volume de distribution et donc des taux sous- thérapeutiques temporaires de l'hormone[26]. Il est à noter que cette molécule n'a pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la contraception.

Il existe peu de données concernant le patch contraceptif mais il perdrait de son efficacité si le poids est supérieur à 90 kg et si celui-ci est positionné au niveau de l'abdomen des femmes obèses ou en surpoids du fait d'une diminution de 25% de sa biodisponibilité. L'anneau vaginal quant à lui, semble avoir la même efficacité chez les patientes obèses et chez celles ayant un IMC normal. Cependant, ces deux méthodes contraceptives étant assimilées à des pilules de troisième génération, elles ne sont pas recommandées chez les patientes obèses[27].

L'obésité est associée à une augmentation du risque thrombo-embolique veineux. Ce risque augmente chez les femmes obèses utilisant une contraception oestro-progestative, la combinaison des risques obésité et contraception orale semblant au maximum additive. Les femmes obèses utilisant une contraception oestro-progestative ont ainsi un risque thrombo-embolique veineux 24 fois supérieur (OR : 23,8 ; IC 95% : 13,4–42,34) aux femmes d'IMC normal n'utilisant pas de contraception oestro-progestative. Une étude réalisée conjointement par la CNAMTS et l'ANSM publiée en 2016 dans le British Medical Journal a confirmé que les pilules dites de 2<sup>ème</sup> génération contenant du lévonorgestrel présentent un risque de thrombose veineuse deux fois plus faible par rapport aux pilules dites de 3<sup>ème</sup> génération contenant du gestodène ou du désogestrel. Cette étude montre également que les contraceptifs estro-progestatifs contenant du lévonorgestrel et une dose faible d'estrogène (20 µg) sont associés à un moindre risque d'embolie pulmonaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral comparés aux contraceptions orales combinées dosées à 30 ou 40 ug d'estrogènes [28]. Concernant le risque artériel, il existe peu d'études spécifiques chez les patientes obèses [2].

### **I.2.3.2 Progestatifs et obésité**

Comme le confirme la revue de Robinson J.A. en 2013, il n'existe quasiment aucune donnée sur l'efficacité des micro-progestatifs et des macro-progestatifs par voie orale chez les femmes obèses aux doses prescrites habituellement[29]. L'indice de Pearl des progestatifs micro-dosés au lévonorgestrel et au désogestrel per os n'a pas été évalué chez les femmes au-dessus de 70 kg[25]. La seule étude disponible est celle de J. Dinger en 2010 sur la contraception orale (progestative ou estro-progestative), qui ne retrouve pas de diminution de l'efficacité des formes orales micro-progestatives contenant du désogestrel ou du lévonorgestrel.

Le changement précoce à 2 ans d'utilisation de l'implant sous-cutané en cas d'IMC supérieur ou égal à 25 est une pratique courante mais qui est sans réel fondement scientifique. L'hypothèse avancée pour justifier le changement précoce de l'implant chez les obèses est qu'il y aurait une augmentation du volume de distribution. Dans l'état actuel des connaissances, aucun cas d'échec de l'implant n'a été rapporté dans la troisième année d'utilisation chez les obèses, dans la littérature[7].



Concernant l'acétate de médroxyprogestérone injectable, l'étude cas-témoins de Van Hylckama et al. retrouve une augmentation statistiquement significative du risque de thrombose veineuse profonde pour les utilisatrices du Depoprovera comparativement aux patientes n'utilisant pas de contraception hormonale. Outre la tolérance gynécologique médiocre de cette méthode, la tolérance métabolique semble également potentiellement plus mauvaise chez les patientes obèses. Cette contraception n'est donc pas recommandée chez les femmes obèses malgré une efficacité conservée[7].

Il n'existe pas d'étude spécifique concernant le risque cardio-vasculaire de la contraception progestative chez la femme obèse [7].

### I.2.3.3 Dispositifs intra-utérins et obésité

Les dispositifs intra-utérins (DIU) constituent une contraception de choix de la femme obèse, car il n'y a aucune restriction en rapport avec l'IMC, qu'il s'agisse du DIU au cuivre ou au lévonorgestrel. Le DIU au lévonorgestrel a une action essentiellement locale, ainsi l'IMC n'a pas d'incidence sur la diffusion hormonale. La limitation dans l'utilisation des DIU réside parfois dans la difficulté de bien exposer le col de l'utérus lors de la pose. En effet, cela nécessite une table d'examen adaptée au poids de la patiente et des spéculums volontiers plus longs que ceux utilisés chez les femmes de poids normal. Contrairement aux idées reçues, il n'y a pas d'étude montrant une augmentation du risque d'expulsion des DIU lors d'un amaigrissement, même s'il est rapide[7]. Les informations concernant le stérilet au lévonorgestrel actuellement utilisé sont limitées[25].

### I.2.3.4 Chirurgie bariatrique et contraception

On sait les difficultés de prise en charge de l'obésité et la place de plus en plus importante occupée par la chirurgie bariatrique. En France, plus de 180 000 femmes ont subi une chirurgie bariatrique. Parmi les patientes opérées, la majorité sont des femmes en âge de procréer.

Il existe plusieurs techniques de chirurgie bariatrique reposant sur deux mécanismes d'actions différents. Les techniques restrictives visent à réduire la capacité gastrique, comprenant l'anneau gastrique et la *sleeve gastrectomy* (résection verticale de la grande courbure de l'estomac). Les techniques mixtes associent une réduction gastrique à une malabsorption par court-circuit digestif que sont le *by-pass* et la dérivation bilio-pancréatique (rarement pratiquée). Les contraceptifs oraux sont à éviter chez les femmes ayant subi une chirurgie de l'obésité entraînant une malabsorption (by pass et duodenal switch) et ce d'autant qu'il est impératif d'éviter toute grossesse dans les 2 ans qui suivent [7].

Efficacité	Méthode	Taux de grossesses (%) au cours des 12 premiers mois d'utilisation	
		En pratique courante	En utilisation optimale
Toujours très efficace	Implants	0,1	0,1

Efficacité	Méthode	Taux de grossesses (%) au cours des 12 premiers mois d'utilisation	
		En pratique courante	En utilisation optimale
	DIU	0,8	0,6
	Pilules progestatives pures (au cours de l'allaitement)	1	0,5
	Méthode de l'aménorrhée lactationnelle	2	0,5
Efficace dans son emploi courant	Contraception orale œstroprogestative	6-8	0,1
	Pilules progestatives pures (en dehors de l'allaitement)		0,5
Faible efficacité lors de son emploi courant	Préservatifs masculins	14	3
	Préservatifs féminins	21	5
	Diaphragme et spermicide	20	6
	Spermicides	26	6
	Méthodes naturelles	20	1-9

Tableau 2: Efficacité des différentes méthodes contraceptives selon l'OMS[25]

#### I.2.4. Mise au point sur la contraception progestative par voie orale

La contraception progestative est une contraception relativement mal évaluée en France. Sa prescription s'effectue pour un certain nombre de cas hors AMM particulièrement pour les macro-progestatifs.

Il existe dans le monde une disparité concernant le choix des molécules utilisées, leurs voies d'administration et leur posologie mais l'utilisation des progestatifs augmente régulièrement (particulièrement le dispositif intra-utérin, l'implant sous-cutané et un micro-progestatif)[30].

Le mode d'action de la contraception progestative est le suivant :

- Une modification de la glaire cervicale qui s'épaissit. Sa structure moléculaire s'altère, sa viscosité et sa cellularité augmentent. Elle devient ainsi inapte au passage des spermatozoïdes (réduction de leur pénétration et de leur mobilité).
- Une modification de la réceptivité endométriale (action anti-nidatoire) par le biais de modifications histologiques (atrophie endométriale, diminution du nombre et du diamètre des glandes), vasculaires (réduction de la vascularisation et augmentation des micro-vaisseaux anormaux) et des marqueurs dits d'implantation (telle que la glycodéline A). Cet effet est plus marqué pour le dispositif intra-utérin progestatif.
- Une réduction de la mobilité tubaire et de l'action ciliaire (ralentissement du transit tubaire de l'ovule d'où l'augmentation du risque de grossesse extra-utérine).
- Un blocage du pic ovulatoire de l'hormone lutéinique (LH) pour certaines molécules (très inconstant pour la plupart des micro-progestatifs) et un effet anti-gonadotrope plus ou moins profond (essentiellement décrit pour les macro-progestatifs, un micro-progestatif et l'implant) ; cet effet est moins documenté et soumis à une grande variabilité interindividuelle [30].

### I.2.4.1 Micro-progestatifs oraux

Concernant l'efficacité, il importe de distinguer l'indice de Pearl théorique ou optimal et le taux d'efficacité observé en pratique courante. Cette distinction est particulièrement pertinente en matière de contraception progestative en raison du taux important d'abandon pour certaines méthodes et de la faible flexibilité de prise des micro-progestatifs non anti-ovulatoires [30].

Le blocage de l'ovulation semble supérieur à 95 % avec 75 µg de desogestrel. En revanche, le blocage est inconstant avec les autres micro-progestatifs[30]. Actuellement, deux micropilules sont commercialisées (Tableau 3). La plus ancienne délivre 30 µg/j de lévonorgestrel, progestatif de 2<sup>e</sup> génération dont les effets androgéniques sont minimisés de par leur faible dosage. Son efficacité contraceptive repose sur les actions périphériques et impose une prise à heure fixe sans interruption avec une tolérance à l'oubli de seulement 3 heures. La plus récente, une micropilule délivrant 75 µg/j de désogestrel possède, chez certaines femmes, une action anti-gonadotrope qui permet d'élargir cette tolérance à 12 heures. Le faible dosage de ces contraceptifs rend compte de l'absence d'impact hépatique, métabolique et vasculaire mais le mauvais contrôle du cycle obtenu en limite souvent l'utilisation. La prise orale quotidienne est aussi un frein potentiel à une bonne utilisation d'où la mise au point d'autres voies d'administration : sous-cutanée, intra-utérine ou injectable[31].

Type	Nom commercial	Progestatif	Dose (mg)	IP (expérimental)
À faible dose	Cerazette <sup>®</sup> Antigone <sup>®</sup> Desopop <sup>®</sup> et autres génériques	Desogestrel	0,075	0,52%
	Microval <sup>®</sup>	Lévonorgestrel	0,003	Environ 1%

IP : indice de Pearl. Sources : Service de recommandations professionnelles de l'Anaes. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Décembre 2004. Données issues de l'enquête « Implanon<sup>®</sup> : difficultés d'insertion et de retrait, échecs contraceptifs\* »

Tableau 3: Progestatifs micro-dosés disposant d'une AMM pour la contraception[30].

La contraception progestative est recommandée dans les situations suivantes:

- lors d'une mauvaise tolérance des estrogènes exogènes ;
- pour contrebalancer une hyperestrogénie endogène (vraie ou par hypersensibilité) et les symptômes qui lui sont associés. C'est l'effet anti-gonadotrope de certains progestatifs qui est ici recherché, en cas de mastodynies spontanées par exemple ;
- en cas de contre-indication métabolique ou cardiovasculaire.
- en cas de fluctuation hormonale à l'origine de dysphories prémenstruelles ou de migraines cataméniales, pour en « lisser » les effets. Cependant, en cas de migraine avec aura, la prescription d'une contraception progestative doit rester prudente[30].

Les progestatifs micro-dosés comportent certaines contre-indications :

- Accidents thromboemboliques veineux en cours.
- Adénome hépatique ou carcinome hépatocellulaire, affection hépatique sévère jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique (cholestase, cirrhose).
- Hémorragies génitales d'étiologie inconnue.
- Tumeur maligne évolutive connue ou suspectée du sein ou de l'endomètre.

- Méningiome dans la mesure où environ 70 % de ces tumeurs expriment à leur surface un récepteur à la progestérone.

Ils sont à éviter chez les femmes ayant un antécédent de grossesse extra-utérine, de chirurgie à risque, de dystrophie ovarienne, de mastopathie bénigne ou de mastodynie [30].

Les effets secondaires potentiels des progestatifs micro-dosés regroupent :

- Hyperœstrogénie : mastodynie, œdèmes cycliques, douleurs pelviennes, céphalées, acné, séborrhée, troubles de l'humeur, insomnie, lombalgies, leucorrhées, nausées.
- Perturbations du cycle menstruel (saignements, absence ou irrégularités des règles) qui s'observent chez environ 70 % des utilisatrices et qui constitue la principale cause d'arrêt de ce type de contraception.
- Kystes fonctionnels de l'ovaire.

Il n'existe pas d'argument pour distinguer les progestatifs des estro-progestatifs en matière d'interaction médicamenteuse.

#### **I.2.4.2 Macro-progestatifs oraux**

Les dérivés prégnanes et norprégnanes sont contraceptifs du fait de leur puissant pouvoir anti-gonadotrope, bien qu'ils ne disposent pas de l'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 (Lutéran®), la promégestone (Surgestone®), l'acétate de nomégestrol (Lutényl®) et l'acétate de cyprotérone (Androcur®) (Tableau 4). L'Androcur® a une action anti-androgénique et a obtenu l'AMM pour le traitement de l'hyperandrogénie modérée à sévère [17].

Il n'existe pas de donnée validée disponible sur l'efficacité de la contraception macro-progestative bien qu'elle soit largement utilisée en France dans cette indication. L'évaluation de l'efficacité ne peut être qu'extrapolée, à partir des études ayant démontré l'effet anti-gonadotrope. Malgré l'absence de données chiffrées, les échecs sembleraient rares avec les macro-progestatifs (avis d'experts). Dans l'optique contraceptive, la prescription d'un macro-progestatif suppose le respect d'un schéma posologique strict. Par ailleurs, la contraception macro-progestative ne devrait pas être prescrite chez une femme sans contre-indication ou intolérance à la contraception estro-progestative ou en cas de refus de cette contraception ou encore en l'absence d'indications spécifiques [30].

Les indications de la contraception macro-progestative sont principalement les pathologies estrogéno-dépendantes (fibromes, endométriose, adénomyose, hyperplasie simple endométriale) et les méno-métrorragies fonctionnelles. Ainsi, pour toutes ces raisons, les macro-progestatifs sont très fréquemment proposés chez les femmes en période péri-ménopausique.

De plus, certaines molécules ont des indications spécifiques : les prégnanes, c'est-à-dire l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone, sont préconisés chez les femmes à risque thrombotique élevé, notamment celles atteintes de lupus; l'acétate de cyprotérone est également préconisé pour traiter l'hyperandrogénie modérée à sévère [17].

On peut proposer aux patientes obèses souffrant de pathologies estrogène-dépendantes, telles que l'endométriose ou les myomes, un traitement par acétate de chlormadinone (Luteran®). En effet, ce traitement administré 21 jours sur 28 possède une activité anti-gonadotrope suffisante pour assurer une contraception efficace tout en ayant une innocuité sur le plan métabolique. Ce schéma thérapeutique est couramment utilisé en France comme traitement freinage-substitution au cours de la péri-ménopause, donc chez des femmes plus à risque sur un plan métabolique. Dans les cas de mauvaise tolérance gynécologique (hypo-estrogénie clinique : sécheresse vaginale, bouffées vaso-motrices...), il est possible d'associer l'acétate de chlormadinone à un estrogène naturel per cutané. Cette voie d'administration de l'estradiol naturel a été bien étudiée chez les femmes ménopausées et elle serait mieux tolérée sur le plan vasculaire et métabolique que l'estradiol per os. Cette meilleure tolérance métabolique et cardiovasculaire s'explique par un shunt de l'effet de premier passage hépatique.

L'hyperandrogénie est souvent associée au syndrome des ovaires poly-kystiques qui est lui-même volontiers associé à l'obésité (50 à 60 % des cas). Il peut être intéressant de proposer dans ce cas un traitement par acétate de cyprotérone (Androcur®). Ce progestatif ne possède pas l'AMM en contraception mais son activité anti-gonadotrope très marquée en fait un contraceptif efficace. L'hypo-estrogénie associée à ce traitement nécessite l'adjonction d'un estrogène naturel par voie cutanée notamment chez les patientes obèses dont le risque métabolique et cardiovasculaire est déjà plus élevé.

Les macro-progestatifs entraînent plutôt une hypo-estrogénie (baisse de la libido et sécheresse vaginale), une prise de poids modérée due à un effet orexigène et une atrophie endométriale marquée responsable de troubles du cycle (aménorrhée principalement, rares spotting)[30].

Pour la contraception macro-progestative, la proposition couramment utilisée, et consistant à doubler les doses afin de conserver les propriétés contraceptives en cas d'association aux médicaments inducteurs enzymatiques, n'a fait l'objet d'aucune étude validée[30].

<b>Progestatifs utilisés à doses antigonadotropes (hors AMM)</b>			
<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Molécules</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Doses quotidiennes</b>
Pregnane	Acétate de chlormadinone Acétate de cyprotérone	Luteran® ou générique Androcur® ou générique	10 mg 50 mg
Norpregnane	Acétate de nomégestrol Promegestone	Lutenyl® ou générique Surgestone® ou générique	5 mg 0,5 mg

Tableau 4: Les macro-progestatifs par voie orale[30].

### I.3. Les échecs de la contraception

#### I.3.1. Grossesses survenant sous contraception orale



L'étude GRECO s'est intéressée à des femmes enceintes recrutées en France, en 2002, dont la grossesse évoluait depuis 12 semaines ou moins, alors qu'elles prenaient une contraception orale et ce quelle que soit l'issue de la grossesse.

La contraception orale utilisée lors du cycle de conception était une combinaison oestroprogestative dans 88 % des cas, un micro-progestatif dans 8,7 % des cas, un macro-progestatif dans 0,9 % des cas, et un autre type de pilule dans 2,4 % des cas. Les progestatifs incriminés se répartissaient comme suit : lévonorgestrel 59,0 %, gestodène 17,2 %, désogestrel 4,7 %, acétate de noréthistérone 2,9 %, norgestimate 1,8 %, acétate de cyprotérone 2,0 %, norgestrel 1,6 %. Interrogées sur la cause potentielle de l'échec de la contraception orale, 76,9 % des femmes signalaient l'existence d'un facteur favorisant. Les oublis représentaient la cause majeure des échecs (60,8 % des échecs et 80,1 % des facteurs favorisants,  $2,7 \pm 2,7$  oublis), suivis par les vomissements et la diarrhée. 81,5 % des femmes ont choisi de mettre un terme à leur grossesse.

L'étude GRECO malgré ses limites (recueil rétrospectif de données déclaratives) a montré que les oublis, même uniques, restaient la cause la plus importante des échecs de la contraception orale. Cependant, il a été démontré, en comparant les données d'un pilulier électronique enregistrant chaque prise et celles issues d'un questionnaire, que les patientes qui oubliaient trois prises ou plus au cours du cycle avaient une plus forte propension à ne signaler aucun oubli que celles qui n'avaient oublié qu'une prise. La décision la plus fréquente est le recours à l'interruption volontaire de grossesse. Contrairement aux idées reçues, les échecs de la contraception orale n'ont pas concernés principalement les femmes, jeunes et célibataires ayant déjà des enfants. Cela a surtout touché des femmes plus âgées, mariées, nullipares, avec un bon niveau socio-culturel[32].

### **I.3.2. Epidémiologie des Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG)**

L'IVG est un avortement provoqué, décidé pour des raisons non médicales, qui en France peut être pratiquée avant 14 semaines d'aménorrhée. L'analyse des bulletins statistiques remplis à l'occasion des IVG permet de retracer l'évolution des comportements en France. En 1975, 41% des grossesses non prévues se terminaient par une IVG. En 2004, c'est le cas pour 62% des grossesses non prévues[33].

En 2015, 218 100 interruptions volontaires de grossesse (IVG) ont été réalisées en France. Leur nombre est relativement stable depuis 2006, avec un taux de recours de 14,4 IVG pour 1 000 femmes âgées de 15 à 49 ans dans la Métropole et de 26,5 dans les DOM. La figure 3 nous montre que les femmes de 20 à 24 ans restent les plus concernées, avec un taux de 27 IVG pour 1 000 femmes. Tandis que les taux continuent à décroître chez les femmes de moins de 20 ans, atteignant 7,6 recours pour 1 000 femmes parmi les 15-17 ans et 19,5 parmi les 18-19 ans. L'indice conjoncturel d'avortement est stable depuis 2006 et correspond à 0,54 IVG par femme. Les écarts régionaux perdurent, avec des recours moyens toujours supérieurs à 17 IVG pour 1 000 femmes en Ile-de-France, Corse, Provence – Alpes-Côte d'Azur et dans les DOM. À l'hôpital, la part des IVG instrumentales se stabilise autour de 50 %. Les variations mensuelles du nombre des IVG montrent un nombre d'IVG chaque année plus élevé en début d'année et plus faible pendant l'été, et une tendance à la baisse au cours de l'année 2015[34].

Après avoir diminué de 1975 à 1995, le recours à l'IVG a légèrement augmenté avant de se stabiliser à la fin des années 2000. Nous sommes toujours confrontés au paradoxe français qui oppose une haute protection contraceptive médicalisée à une stabilisation des IVG et des grossesses non prévues. Environ un tiers des grossesses intervient alors qu'elles n'étaient pas prévues[11]. La diffusion des méthodes efficaces de contraception a permis de diminuer la fréquence des grossesses non prévues. En revanche lorsqu'elles surviennent, le recours à l'IVG est plus fréquent, et au final le nombre total d'IVG n'a pas baissé depuis 40 ans[35].

L'âge moyen à l'IVG est stable, à 27,5 ans. La part des IVG répétées augmente régulièrement. D'après les taux de 2011, un tiers des femmes (33 %) ont recours au moins une fois à l'IVG au cours de leur vie et celles qui y ont recours le font en moyenne 1,5 fois, dont 10 % deux fois et 4 % trois fois ou davantage. Avec l'augmentation de la part des IVG médicamenteuses, la durée moyenne de grossesse lors de l'IVG diminue : 6,4 semaines de grossesse en 2011, contre 7,1 en 2002[34].

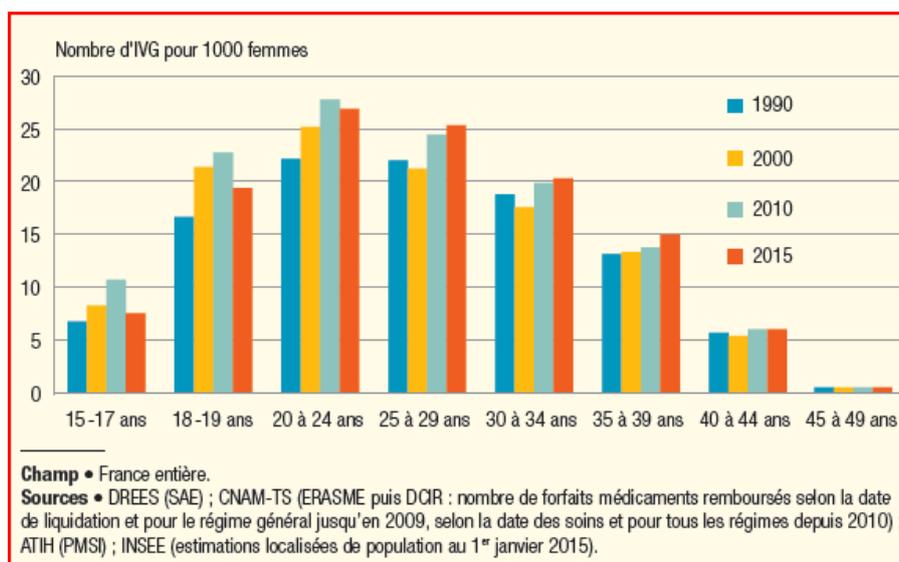


Figure 3: Evolution des taux de recours à l'IVG selon l'âge de 1990 à 2015 [34].

### I.3.3. Caractéristiques sociodémographiques des IVG

Les déterminants sociaux du choix de l'IVG quand une femme a une grossesse non prévue sont dépendants de l'âge. Chez les moins de 25 ans elles dépendent du niveau d'études, chez les 25-34 ans du nombre d'enfants, et chez les plus de 35 ans de la possibilité de conjuguer maternité et carrière professionnelle. En moyenne deux femmes sur cinq seront concernées par une IVG au cours de leur vie féconde, vraisemblablement dans une période de transition (changement de partenaire, de situation, de contraception...). Si le risque de survenue d'une IVG existe effectivement pour toutes les femmes, il n'est cependant pas égal pour chacune et varie selon l'âge de la femme, son origine, sa situation conjugale, les violences, sa situation familiale et professionnelle. Cela est particulièrement vrai pour les femmes ayant un recours répété à l'IVG. Les femmes se présentant pour une IVG répétée

présentent plus souvent des violences conjugales, sont plus jeunes et plus souvent étudiantes, dans une situation sociale difficile ou dans un couple déclaré comme instable[35].

Selon une revue française des affaires sociales dont les données reposent sur l'enquête de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES), les femmes ayant eu recours à l'IVG en 2007 en France présentent des caractéristiques sociodémographiques particulières. Une femme sur deux ayant recours à une IVG est âgée de moins de 27 ans. Moins de la moitié des femmes ayant avorté vivent en couple. Après 25 ans, les femmes ayant recours à une IVG sont aussi diplômées que l'ensemble des femmes du même âge. Les femmes ayant eu recours à l'IVG sont moins souvent en emploi que l'ensemble des femmes. Près de 6 % des enquêtées déclarent vivre dans un ménage sans revenus. Les femmes bénéficiant de la couverture maladie universelle de base ou complémentaire sont surreprésentées dans l'enquête. Plus de 15 % des IVG concernent des femmes d'origine étrangère. La moitié des femmes ayant recours à l'IVG ont déjà eu au moins un enfant auparavant (et à partir de 30 ans, 8 femmes sur 10)[36].

Les femmes jeunes, étrangères, célibataires et sans activité professionnelle sont surreprésentées parmi les femmes ayant recours à l'IVG. Les deux tiers des femmes qui ont avorté utilisaient un moyen contraceptif. Par ailleurs, la diffusion de la contraception d'urgence n'a pas permis d'infléchir le recours à l'IVG. Les échecs de contraception n'expliquent donc qu'en partie l'IVG [36].

Selon une étude de Moreau C. publiée en 2010 sur un échantillon représentatif de 7 541 femmes ayant eu recours à une IVG en 2007 en France, 27% des femmes utilisaient la pilule dans le mois précédant l'avortement. L'utilisation incorrecte de la pilule représentait la majorité des échecs de la pilule: 91,5% ont déclaré avoir manqué une ou plusieurs prises; 4,4% ont cité une maladie ou une interaction avec d'autres médicaments. Seulement 4,1% ont indiqué qu'elles étaient devenues enceintes malgré avoir utilisé la pilule parfaitement. 16% des femmes se sont appuyées sur les préservatifs: 83,9% ont attribué la grossesse au glissement du préservatif ou à sa rupture, alors que 16,1% n'avaient pas utilisé le préservatif lors des rapports sexuels possiblement en cause. Enfin, 18,3% des femmes utilisaient des méthodes moins efficaces (spermicides, méthodes naturelles), 1,7% ont été victime d'un échec du DIU et 0,8% concernant le patch ou l'anneau vaginal. Enfin, 2 femmes ont déclaré devenir enceintes malgré une ligature des trompes[37].

Depuis 1975, la proportion d'IVG répétées augmente de façon continue expliquant notamment que le nombre d'IVG soit stable alors que moins de femmes y ont recours. Une analyse portant sur les bulletins statistiques d'IVG de 1990 à 2007 et sur les données de l'enquête nationale sur le recours à l'IVG en France, collectées par la DREES auprès d'un échantillon aléatoire de 7067 femmes en France métropolitaine montre que l'augmentation du recours répété à l'IVG est observée dans toutes les catégories de la population mais plus marquée chez les femmes âgées de moins de 30 ans, chez celles qui vivent seules et les étudiantes. En revanche, les femmes se présentant pour une deuxième IVG déclarent plus que les autres avoir utilisé une méthode de contraception au moment où elles se sont trouvées enceintes[35].



Les IVG à répétition sont vraisemblablement plus fréquentes chez les femmes victimes de violences (Ellsberg et coll., 2008). Les femmes qui subissent des violences, quel qu'en soit le type (physiques, sexuelles, psychologiques), utilisent moins de moyens contraceptifs, sont plus à risque d'avoir des infections sexuellement transmissibles, des fausses couches spontanées, des grossesses non désirées et ont plus souvent recours à l'IVG (Coker, 2007). Ainsi, selon une étude menée en Nouvelle-Zélande en 2008 et portant sur 2 218 femmes, les femmes ayant été victimes de violences conjugales, physiques ou sexuelles, réalisaient 2,5 fois plus d'avortements que les autres femmes (Fanslow, Silva, Whitehead, Robinson, 2008). De même, les femmes réalisant une ou plusieurs IVG sont plus à risque d'avoir subi des violences au cours de leur vie. Une étude réalisée au Canada en 2007 comprenant 1 003 femmes a montré que les femmes ayant réalisé une ou des IVG avaient une probabilité trois fois plus élevée d'avoir été victimes de violences conjugales psychologiques, physiques et/ou sexuelles au cours de l'année précédente par rapport aux femmes n'ayant pas eu d'IVG (Bourassa, Bérubé, 2007)[38].

Plusieurs études montrent que les grossesses non prévues peuvent avoir un effet négatif sur la vie des femmes et se traduire par des issues plus défavorables que les grossesses prévues. La majorité des femmes ayant une grossesse non prévue ont une IVG (60 %) et celles qui poursuivent la grossesse ont un risque augmenté de complications obstétricales. En effet, les femmes ayant des grossesses non prévues se présentent plus tard pour le suivi prénatal et sont plus sujettes à la dépression du post-partum. Sur une cohorte de naissance au Royaume-Uni, les enfants nés des grossesses non prévues avaient des poids de naissance inférieurs, une santé mentale et physique moins favorable que les enfants nés d'une grossesse prévue. Les enfants nés de grossesses non prévue chez des adolescentes ont plus de risque d'être victimes de violence, d'abus physiques et de négligence. Ces études comportent cependant plusieurs biais méthodologiques, notamment celui de mémorisation[35].

En ce qui concerne la contraception et la prévention des grossesses non prévues, les professionnels de santé doivent être plus vigilants face aux femmes de moins de 20 ans et de plus de 40 ans (ou la proportion de grossesses interrompues par une IVG est maximale), aux femmes à risques médico-sociaux de mésusage de la contraception ou ne consultant pas autant que les autres (obésité) et aux femmes ayant déjà eu un antécédent de grossesse non prévue. L'initiation précoce de la contraception et le choix de la contraception en rapport avec la vie de la femme sont associés à une diminution des grossesses non prévues. Les contraceptions réversibles de longue durée d'action (implant et dispositif intra-utérin) apparaissent comme une contraception à positionner en première ligne pour l'adolescente du fait de son efficacité (grade C) [35].



## II. Matériel et méthodes

---

### II.1. Schéma d'étude

#### II.1.1. Etude cas-témoins

Il s'agit d'une étude d'épidémiologie analytique de type cas-témoins avec un recueil des données rétrospectif visant à identifier les éventuels facteurs de risque liés à la contraception responsables de la survenue d'une IVG. Cette étude étiologique, d'observation, de type mono-centrique a été réalisée sans intervention extérieure sur la totalité de la population obtenue suite à l'application des divers critères de sélection retenus. Aucune méthode d'échantillonnage n'a été employée afin d'obtenir un nombre de sujets nécessaire suffisant. L'étude a porté sur les dossiers IVG informatisés du centre de planification ou d'éducation familiale de l'Hôpital Mère-Enfant (HME) de Limoges de 2007 à 2017.

Les études cas-témoins sont adaptées à l'étude de pathologies rares (prévalence inférieure à 10%). La survenue d'une IVG sous pilule progestative peut être considérée comme une affection rare car les progestatifs par voie orale représentent moins de 15% de l'ensemble des pilules utilisées selon la DREES en 2010[13] et selon la dernière étude de Bajos en 2013[12] les pilules correspondaient à 41% des habitudes contraceptives des femmes. On peut donc en déduire que les pilules progestatives sont employées par 6,15% des femmes en France. Les études cas-témoins permettent d'avoir : un accès facile aux données, un échantillon de taille limitée, un coût faible voire nul et enfin aucune problématique d'ordre éthique car les cas ont déjà la maladie au moment de l'enquête.

Cette méthode me semble cohérente avec le projet de recherche car elle permet effectivement d'apporter une réponse à la question posée dans l'introduction, à savoir parmi les IVG du centre de planification ou d'éducation familiale de l'HME de Limoges de 2007 à 2017, quelle est la proportion de femmes obèses (IMC supérieur ou égal à 30) sous pilule progestative comparativement à la proportion de femmes obèses sous d'autres modes de contraception (pilule oestro-progestative, patch, anneau vaginal, implant, stérilet, préservatif et méthodes naturelles)?

En revanche, cette méthode n'est pas la plus indiquée pour évaluer l'efficacité de la pilule progestative chez la femme obèse. Il aurait mieux valu pour cela recruter des femmes en dehors d'un centre IVG et faire une étude prospective sur de nombreuses années en observant la survenue d'une grossesse non désirée. Malheureusement, ce genre d'étude n'est pas réalisable à mon niveau, c'est-à-dire avec peu de moyens, peu de temps et seule. Cette étude cas-témoins peut tout de même représenter une ébauche de réflexion sur le sujet.

Les conditions de choix du groupe témoin ont été correctement remplies, à savoir, les témoins ont bien été choisis dans le même univers que les cas. Les sujets témoins sont susceptibles de devenir des cas s'ils développent la maladie. Les patientes qui ont fait plusieurs IVG n'ont effectivement pas été exclues et leurs caractéristiques ont pu changer d'un épisode à un autre. Les sujets témoins sont censés avoir la même position vis-à-vis des facteurs de risque. Les femmes obèses n'ont en théorie aucune contre-indication à l'ensemble des moyens de contraception lorsque l'obésité est isolée et lorsque cela n'est pas le cas, le groupe « autres » comprend des contraceptions sans risque pour les femmes obèses à risque cardio-vasculaire au moins au même titre que la pilule progestative. Les

sujets témoins ont la même possibilité de contracter la maladie que les cas. Toute femme fertile est susceptible de recevoir un jour une contraception par pilule progestative que ce soit suite à un accouchement ou en péri-ménopause et est également exposée au risque de grossesse non prévue. Les sujets non exposés proviennent du même univers que les sujets exposés. Les sujets non exposés ont le même risque théorique de contracter la maladie que les sujets exposés s'ils sont mis en contact avec le facteur de risque.

Les inconvénients de ce type d'étude résident dans le recueil à postériori des données qui implique des possibles erreurs de mémoire de la part des sujets interrogés car la découverte de la grossesse survient généralement plusieurs semaines après le rapport à risque et la patiente peut ne pas se souvenir avec certitude de la cause de l'échec de sa contraception. Parfois même, la femme ignore le nom de la pilule qu'elle utilise. Il se pose également des problèmes de validation car l'enquêteur n'a à priori aucun moyen de valider ou vérifier l'histoire racontée par le sujet.

Les études cas-témoins ont un niveau de preuve HAS à 3 et le grade des recommandations les situent en niveau C.

### **II.1.2. Analyses statistiques et sous-groupes**

J'ai réalisé la totalité de mes statistiques moi-même à l'aide d'Excel 2010 et de sites internet. J'ai utilisé la fonction ECARTYPE.STANDARD pour les données ne représentant qu'un échantillon de la population et la fonction ECARTYPE.PEARSON pour les données portant sur l'ensemble de la population. J'ai calculé les intervalles de confiance en me servant de la loi de Student car aucune de mes variables ne présentait une répartition normale y compris pour l'âge (figure 4) et l'IMC (figure 5). J'ai calculé les Intervalles de Confiance (IC 95%) des Odds Ratio (OR) ainsi que les risques attribuables via le site de statistiques médicales et épidémiologiques du Dr. Aly Abbara[39]. J'ai utilisé la méthode de Miettinen avec une probabilité alpha de 0,05 lors du calcul de l'IC 95% de l'OR.

Le site internet Biostatgv m'a permis de calculer le seuil de significativité p par l'intermédiaire du test statistique du Chi<sup>2</sup> de Pearson qui a été employé afin de comparer les deux variables qualitatives indépendantes que sont l'IMC supérieur ou égal à 30 dans le groupe des patientes sous pilule progestative et dans le groupe des utilisatrices des autres modes de contraception parmi les patientes ayant subi une IVG à l'HME de Limoges de 2007 à 2017. Lors des analyses en sous-groupe, les effectifs attendus étaient parfois inférieurs à 5. Le test exact de Fisher a donc été employé pour la détermination de la valeur de p, sans quoi les conditions de validité du Chi<sup>2</sup> n'auraient pas été respectées.

J'ai rencontré quelques difficultés lorsqu'il a fallût que j'ajuste mes OR sur les facteurs de confusion. J'ai donc fait appel à l'aide précieuse d'un statisticien, le Pr. Dalmay François qui a utilisé le logiciel Statview afin d'obtenir les quelques résultats manquants.



**Kolmogorov-Smirnov pour Mesure**  
**Variables groupe : Mesures réelle/idéale**

DDL	2
Nombre,Réelle	2202
Nombre, Normale idéale	2202
Différence maximum	,098
Chi 2	41,985
Valeur de p	<,0001

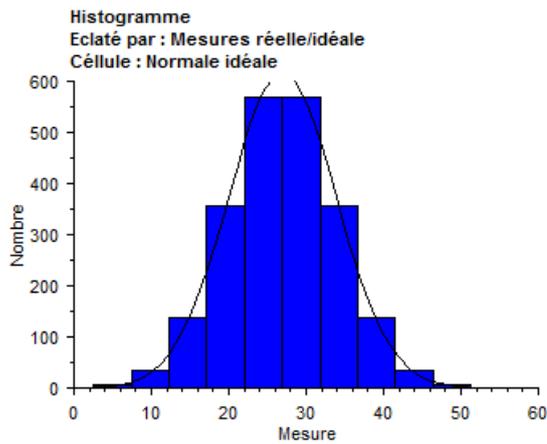
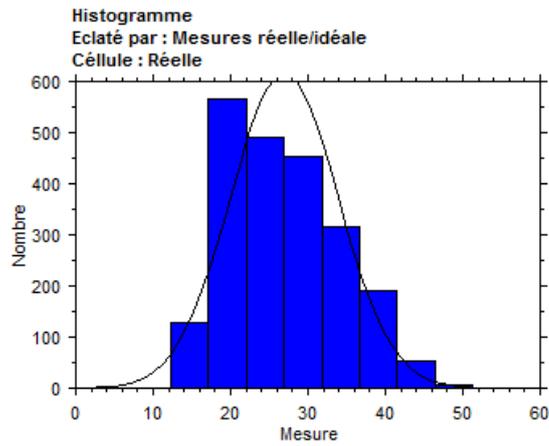


Figure 4: Histogrammes représentant la répartition de la population de mon étude selon l'âge (cellule réelle) puis la répartition hypothétique de cette population si elle avait suivi une loi normale (cellule normale idéale)



**Kolmogorov-Smirnov pour Mesure**  
**Variables groupe : Mesures réelle/idéale**

DDL	2
Nombre, Réelle	2202
Nombre, Normale idéale	2202
Différence maximum	,120
Chi 2	63,783
Valeur de p	<,0001

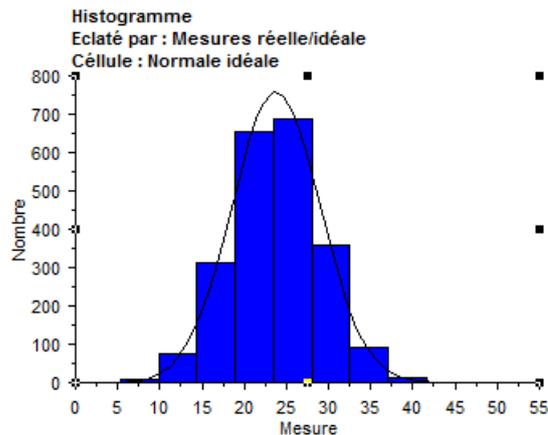
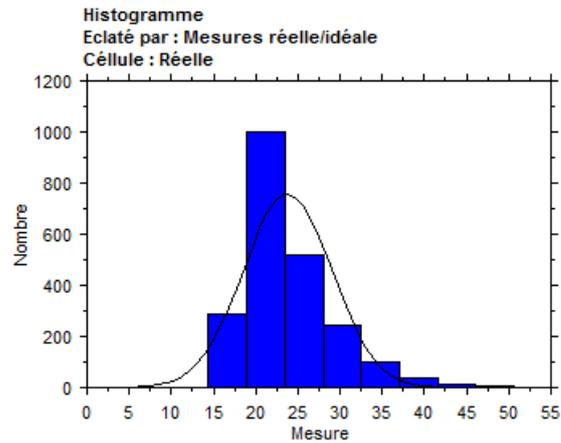


Figure 5: Histogrammes représentant la répartition de la population d'étude selon l'IMC (cellule réelle) puis la répartition hypothétique de cette population si elle avait suivi une loi normale (cellule normale idéale)

J'ai fait le choix de ne pas comparer les pilules progestatives uniquement aux pilules oestro-progestatives car les femmes obèses auraient pu être sous-évaluées dans le groupe « pilule oestro-progestative » du fait des contre-indications de cette contraception. Cependant, le mode de prise et l'efficacité comparable de ces deux types de contraception orale permet d'écarter les autres causes possible d'échec des contraceptifs hormonaux et ainsi de mieux évaluer l'impact de l'obésité seule sur la survenue d'une grossesse non désirée. L'observance vis-à-vis des pilules étant comparable, une analyse en sous-groupe a été réalisée permettant de comparer la proportion de femmes obèses utilisant les progestatifs

oraux à la proportion de femmes obèses ayant recours aux pilules oestro-progestatives parmi les patientes ayant subi une IVG.

Une seconde analyse a été réalisée afin d'évaluer le nombre de femmes obèses dans deux sous-groupes différents : le groupe « progestatif » versus le groupe des « méthodes oestro-progestatives » incluant la pilule estro-progestative, le patch et l'anneau vaginal. Les méthodes oestro-progestatives ont d'une part le même mode d'action entre elles et d'autre part le même niveau d'efficacité que la pilule progestative.

Une troisième analyse a été effectuée afin de dénombrer le nombre de femmes obèses dans deux sous-groupes différents : le groupe « progestatif » et le groupe des « autres méthodes hormonales », à savoir la pilule oestro-progestative, le patch, l'anneau vaginal, l'implant et le dispositif intra-utérin. Il m'a paru pertinent d'évaluer isolément les méthodes hormonales car elles sont considérées comme efficaces (pilule oestro-progestative, patch, anneau vaginal) voir très efficaces pour les dispositifs de longue durée d'action (implant, stérilet) et ce au même degré que la pilule progestative qui est classée dans les moyens efficaces. D'autant que les femmes obèses sont théoriquement plus susceptibles d'utiliser des méthodes contraceptives considérées comme moins efficaces. Ainsi, elles ne seront pas surreprésentées dans le groupe « autres méthodes hormonales ».

Enfin, une dernière analyse en sous-groupe a été réalisée afin de comparer les progestatifs oraux aux autres moyens de contraception hormis les oestro-progestatifs qui présentent des contre-indications cardio-vasculaires et thromboemboliques auxquelles les femmes obèses sont plus susceptibles d'être exposées. En effet, selon l'enquête ObEpi de 2012, en dehors du tabagisme, la proportion d'individus présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires associés augmente avec l'IMC. La probabilité d'avoir 3 facteurs de risque cardio-vasculaires traités chez les obèses est 14 fois plus importante que chez les sujets de corpulence normale, et 5 fois plus en cas de surpoids[2]. Le risque de maladie thromboembolique est de 2 à 3 fois plus élevé chez les personnes obèses (OR 2,3). La conjonction de la contraception orale estro-progestative chez la femme obèse décuple ce risque (OR 9,8)[27]. Ainsi, le sous-groupe « sauf oestro-progestatifs » ne risque pas de sous-représenter les femmes obèses.

Bien que les analyses en sous-groupe présentent un réel intérêt, elles ne permettent pas de conclure. En effet, leurs résultats sont de nature exploratoire et sont exposés aux risques des comparaisons statistiques multiples. Ainsi, les analyses en sous-groupes ne génèrent que des nouvelles hypothèses qui devront être confirmées par de nouveaux essais. La conclusion pour chaque sous-groupe est possible si une méthode statistique de contrôle de l'inflation du risque alpha est mise en œuvre. C'est pourquoi, j'ai fait appel à l'aide d'un statisticien, le Pr. Dalmay François, qui m'a assuré que le contrôle de l'inflation du risque alpha n'était pas nécessaire dans mon étude au regard du faible nombre d'analyses statistiques employées.

### II.1.3. Calcul du nombre de sujets nécessaires



En ce qui concerne le calcul du nombre de sujets nécessaires (NSN), je me suis basé sur des données existantes dans la littérature pour obtenir la proportion de témoins exposés attendue et le nombre supposé de témoins que je pouvais espérer par cas. J'ai choisis un risque de première espèce alpha à 5% et une puissance à 80%. J'ai réalisé le calcul du NSN grâce à un site internet se nommant Biostatgv utilisant le logiciel de statistique R[40].

Cependant, pour l'OR attendu, je n'ai pas pu m'aider des connaissances actuelles étant donné que je n'ai retrouvé aucune étude comparant l'efficacité des progestatifs oraux aux autres modes de contraception sus cités chez les femmes obèses. Je sais simplement que les femmes obèses de moins de 30 ans ont 4 fois plus de risque de grossesses non désirées et presque 4 fois plus de risque de recourir à une IVG [3]. De plus, une femme sur 2 ayant recours à l'IVG est âgée de moins de 27 ans[36]. Ce sur-risque de 4 ne concerne donc au mieux que la moitié des patientes obèses subissant une IVG. Dans un but pragmatique, j'ai donc opté pour un OR attendu égal à 2 qui me permettait d'obtenir un NSN réalisable.

J'ai choisis un test unilatéral car le test bilatéral me proposait un NSN trop important qui ne me semblait pas raisonnable. Avec un test unilatéral, une seule conclusion est possible: celle de la supériorité du groupe étudié au groupe contrôle. Le test conclura à une différence non statistiquement significative dans deux situations : lorsque la différence observée est trop petite pour être statistiquement significative ou bien si les résultats obtenus sont en faveur de l'infériorité du groupe étudié au groupe contrôle. Ainsi, je suppose donc par avance qu'il y aura plus de femmes ayant un IMC supérieur ou égal à 30 dans le groupe des « progestatifs » parmi les IVG de l'HME de Limoges.

Les données de la littérature concernant la proportion de femmes obèses en France selon la dernière enquête ObEpi de 2012[2] nous indiquent qu'il y a 15,7% de femmes ayant un IMC supérieur ou égal à 30. Pour rappel, en 2010, les pilules progestatives seules représentaient moins de 15% de l'ensemble des pilules utilisées et en 2013, les pilules correspondaient à 41% des habitudes contraceptives des femmes françaises. J'ai également pu constater dans une étude de Moreau C. sur un échantillon national de femmes ayant eu recours à l'IVG en France en 2007, que les pilules représentaient également 41,16% de l'ensemble des moyens de contraception utilisés dans le mois précédent l'avortement en excluant les femmes n'ayant eu recours à aucune contraception ou seulement à la contraception d'urgence (Annexe 10) [37]. En extrapolant ces données, qui sont malheureusement les seules disponibles sur ce sujet, nous pouvons en déduire que le pourcentage de progestatifs oraux utilisés par rapport à l'ensemble des différents types de contraception est donc d'environ 6,15%. Ces chiffres nous permettent de déduire le tableau 5 suivant :

	Cas : IVG sous progestatifs oraux	Témoins : IVG sous d'autres modes de contraception	TOTAL
<b>Exposés : IMC<math>\geq</math>30</b>	0,97%	14,73%	15,7%
<b>Non exposés : IMC&lt;30</b>	5,18%	79,12%	84,3%
<b>TOTAL</b>	6,15%	93,85%	100%

Tableau 5: Répartition théorique des groupes dans la population générale.

Ce qui nous donne pour un OR hypothétique de 2, une proportion de témoins exposés de 7,41%. Le tableau 5 nous permet également de constater qu'il y a environ 15 fois plus de témoins que de cas. Hors, le nombre maximal de témoins par cas pour une étude cas-témoins est de 10. C'est donc le chiffre que j'ai choisi d'utiliser pour le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Cela me permet donc d'obtenir un NSN minimum de 1771 avec une répartition de 161 sujets dans le groupe des progestatifs et 1610 dans le groupes des autres modes de contraception.

## II.2. Population étudiée

Le recueil des données s'est effectué sur les dossiers IVG du centre de planification ou d'éducation familiale de l'HME de Limoges de 2007 à 2017 soit à partir de la date de création du logiciel File Maker qui a permis d'obtenir une base de données relativement complète. Le logiciel File Maker permet d'accéder à l'intégralité du dossier informatisé gynécologique et obstétrique d'une patiente et de créer des fichiers à but statistique. La première patiente incluse a pour date d'IVG le 24/09/2007 et la dernière le 29/03/2017. 3729 patientes ont été recueillies puis après application des critères d'inclusion et d'exclusion seulement 2202 ont été retenues dont 208 sous progestatifs et 1994 sous d'autres modes de contraception (pilule estro-progestative, patch, anneau vaginal, DIU, implant, préservatifs, méthodes naturelles). Les femmes obèses incluses dans l'étude sont au nombre de 275 et 1927 femmes ont un IMC strictement inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Les informations permettant le calcul de l'IMC devaient être renseignées ;
- Le type de contraception conduisant à la survenue de la grossesse non désirée devait être précisé.

Les critères d'exclusion ont été les suivants :

- Les sujets ne devaient utiliser qu'un seul type de contraception à la fois afin d'évaluer au mieux « l'efficacité » supposée de chacune. Ainsi les femmes associant, par exemple, les préservatifs ou encore les méthodes naturelles aux autres méthodes contraceptives n'ont pas été introduites dans l'étude.
- Les patientes ayant subi une IVG sans contraception préalable ou suite à un abandon de contraception n'ont pas été étudiées (1183 abandons et absence de contraception dénombrés).
- Les femmes ayant des valeurs d'IMC aberrantes, correspondant probablement à des erreurs de frappe, ont été supprimées (3 valeurs entre 0 et 11 correspondant à des sujets dont l'âge ne coïncidait pas avec celui d'enfants ou d'adolescents et 2 valeurs entre 200 et 250). Aucun âge aberrant n'a été retrouvé.
- Les femmes ayant déclarées les préservatifs comme mode de contraception avec comme cause d'échec notifié un oubli de préservatif ont été considérées comme n'ayant pas de contraception et ont donc été exclues.

- Les données jugées contradictoires ou non concordantes remplies dans les rubriques « contraception », « cause d'échec » et « texte contraception » n'ont pas été retenues (exemple : contraception=préservatif ; cause d'échec=oubli de pilule).

La comparabilité des groupes peut-être discutable étant donné que par définition les deux groupes comparés sont différents dans les études cas-témoins. Le nombre important de critères de sélection a pu également influencer cette comparabilité mais le recrutement a été exhaustif par la suite. Le recueil des données étant rétrospectif les sujets et les enquêteurs n'ont pas pu être influencés de quelque manière que ce soit. Il n'y a pas eu de patientes exclues secondairement, l'analyse a donc été réalisée per protocole.

Les règles d'éthique ont été respectées au mieux durant la réalisation de ma thèse. J'ai demandé l'accès aux données au Service de l'Information Médicale et de l'Evaluation auprès du Dr. Sandra Yonnet. La Commission de Gestion des Droits d'Accès du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges a autorisé mon accès au logiciel File Maker en interne dans le service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital Mère Enfant de Limoges. L'anonymat des données nominatives a été mis en œuvre afin de conserver la confidentialité. Etant donné qu'il ne s'agit pas d'un essai thérapeutique, aucun consentement n'a été recueilli au préalable. Je n'ai aucun conflit d'intérêt à déclarer. J'accepte l'entière responsabilité de l'intégrité de mes données et de l'exactitude de leur analyse. Je prévois de rendre disponible la totalité de mes données si cela m'est demandé.

### II.3. Variables

Les données ont été recueillies à posteriori à partir des différentes rubriques présentes dans le logiciel File Maker qui ont été remplies par les médecins en charge des patientes. Il n'a été délivré aucune formation des « enquêteurs » concernant la rentrée des données dans le logiciel File Maker. Ce qui explique l'importance du nombre de données discordantes retrouvées et parfois l'absence de données concernant certaines variables.

J'ai pu assister à des consultations du centre de planification de l'Hôpital mère-enfant dans le cadre de mon D.U. Contraception, Sexualité, IVG réalisé notamment à cette intention. J'ai ainsi pu observer le déroulement de consultations types avec 3 médecins différents (un docteur de gynécologie obstétrique ayant des vacances sur le centre et 2 internes en dernière année de médecine générale) sur 7 demi-journées. Ces médecins n'ont pas eu connaissance de ma thèse et leur comportement n'a pas pu être influencé par ma présence. J'ai donc constaté par moi-même comment les données des rubriques qui m'intéressaient étaient obtenues.

Le choix de mes variables a été guidé par la littérature. J'ai ainsi découvert les différents facteurs de confusion pouvant influencer l'évaluation de l'efficacité d'une contraception : l'âge, la parité, et la catégorie socio-professionnelle. La fertilité est la capacité biologique à concevoir, tandis que la fécondité, notion démographique, est le nombre d'enfants mis au monde.

L'âge représente un facteur de confusion car il est en lien avec la fertilité. Le pic de fécondité se situe en France entre 25 et 35 ans[41]. La fertilité féminine diminue avec l'âge du fait notamment de la décroissance de la réserve ovarienne. On peut ainsi estimer qu'une femme

cherchant à avoir un enfant vers 30 ans a 75 % de chances d'y parvenir en 12 mois, 66 % de chances si elle commence à 35 ans, et 44 % si elle commence à 40 ans. Les risques de ne pas y parvenir du tout sont respectivement de 8 %, 15 % et 36 %[42]. La contraception sera donc plus efficace chez les femmes en fin de vie féconde.

La parité est un gage de fertilité chez une femme car elle prouve qu'aucune pathologie ne perturbe le fonctionnement de l'organe reproductif.

La catégorie socio-professionnelle reflète indirectement le niveau d'instruction d'une patiente ainsi que son statut socio-économique et représente un facteur de confusion hypothétique dans l'efficacité d'une contraception dans certaines études. Les femmes sans enfant sont beaucoup plus nombreuses parmi les plus diplômées (Köppen *et al.*, 2007), et le recul des premières naissances est fortement lié à l'âge de sortie du système scolaire et à une durée de vie en couple sans enfant croissante[43]. Les femmes jeunes et sans activité professionnelle sont surreprésentées parmi les femmes ayant recours à l'IVG [36].

La variable « NOMPRES » de mon fichier Excel est la version anonymisée de l'identité de la patiente. Elle est constituée des trois premières lettres du nom suivi des trois premières lettres du prénom, sans espace entre chaque entité. Certaines patientes ont subi plusieurs IVG au cours de la période d'inclusion dans l'établissement de recueil. Je n'ai pas exclu de mon étude les patientes ayant pratiqué des IVG à répétition. Leur identité a été conservée à l'identique pour les différents épisodes mais j'ai considéré ces patientes comme des sujets différents car les variables tels que l'âge, la gestité ou l'IMC changeaient d'un épisode à l'autre.

La variable « IVG » correspond à l'âge des patientes à la date de l'IVG calculée par le logiciel File Maker à partir des dates de naissance et des dates de réalisation de l'IVG qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale. Elle est exprimée en années sous la forme de nombres entiers. Aucune valeur manquante ou aberrante n'a été relevée. La minima est égale à 14 et la maxima à 51.

La variable nommée « GEST » correspond à la gestité déclarée par les femmes au moment de l'interrogatoire et remplie par le médecin en charge de la patiente. Le médecin a également accès à l'historique des consultations et des hospitalisations en lien avec une grossesse, une urgence gynécologique ou une IVG dans l'établissement et peut vérifier la véracité des déclarations pendant l'interrogatoire en cas de doute. La variable est exprimée en nombre entier. 65 valeurs manquantes ont été répertoriées. Elles n'ont pas été exclues de l'étude. La minima est de 0 et la maxima de 18. Ce chiffre est élevé mais ne concerne qu'une seule patiente et reste néanmoins du domaine du plausible. Il n'a donc pas été exclu. Le second chiffre le plus élevé est de 15 et ne concerne également qu'un sujet, puis à partir du chiffre 13 les femmes concernées sont plus nombreuses (voir Annexe 1). Des inversions ont été commises avec la variable parité que j'ai corrigé.

La variable nommée « PAR » est en relation avec la parité déclarée par les femmes au moment de l'interrogatoire. Le médecin, comme précédemment, peut éventuellement vérifier les données déclarées si nécessaire car il a accès à l'historique des consultations et des hospitalisations en lien avec une grossesse qui aurait été suivie dans l'établissement. Elle est exprimée en nombre entier. Il y a 103 valeurs manquantes pour cette variable. La minima est de 0 et la maxima est à 10. J'ai constaté que les données gestité et parité étaient bien demandées et mises à jour à chaque consultation. Les valeurs manquantes des variables

gestité et parité pourraient en fait correspondre au chiffre 0. Cette hypothèse est confortée par le fait que le nombre de valeurs manquantes dans la rubrique parité est supérieur à celui présent dans la rubrique gestité (voir Annexe 1). Cependant, j'ai décidé en l'absence de certitude de ne pas remplacer les valeurs manquantes par 0 et de laisser des cases vides.

La variable « IMC » ou Indice de Masse Corporelle correspond au poids divisé par la taille au carré et s'exprime en Kg/m<sup>2</sup>. Le nombre obtenu est un nombre décimal. La précision du logiciel File Maker fournit un chiffre après la virgule. La minima est de 13,8 et la maxima de 50,6. De par les critères d'inclusion, il n'y a pas de valeurs manquantes. Hélas, j'ai constaté lors des consultations que ces données étaient obtenues uniquement sur un mode déclaratif (pas de pesée, ni de mesure).

La variable « PROF » est la catégorie socio-professionnelle du sujet exprimée sous forme de chiffre selon la nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS-2003) servant à la codification du recensement et des enquêtes de l'INSEE réalisés auprès des ménages[44] dont vous trouverez une version simplifiée en Annexe 2. Ces chiffres sont des nombres entiers et vont de 1 à 9 comme suit : 1= agriculture; 2= artisans, commerçants et chefs d'entreprise; 3= cadres et professions intellectuelles supérieures; 4= professions intermédiaires; 5= employés; 6= ouvriers; 7= retraités; 8= inactifs; 9= inconnu ou sans objet. Le chiffre 9 correspond donc aux valeurs manquantes et aux professions que je n'ai pas réussi à classer. Il y a 177 données manquantes et elles n'ont pas été exclues de l'étude. J'ai classé moi-même ces données dans chaque catégorie à l'aide d'Excel en m'appuyant sur cette nomenclature ce qui fut un travail fastidieux. Le chiffre 7 correspondant à la catégorie des retraités ne regroupe aucun sujet dans mon étude et ce en toute logique.

La variable « CONTRA » nous informe sur le mode de contraception utilisé par la patiente au moment de la survenue de la grossesse non prévue ayant mené à la décision d'IVG. Il y a 8 types de contraception différentes catégorisées dans le logiciel File Maker et qui sont nommées comme suit: la pilule progestative, la pilule estro-progestative, le patch, l'anneau vaginal, le dispositif intra-utérin (DIU), l'implant, le préservatif, les méthodes naturelles et pas de contraception. La catégorie pilule progestative ne fait malheureusement pas la distinction entre les micro-progestatifs et les macro-progestatifs par voie orale.

Par ailleurs, j'ai observé que cette variable pouvait être sujette à confusion et interprétée différemment selon les médecins ou la situation. Cette entité a parfois été interprétée comme la dernière contraception utilisée alors que cette contraception avait été abandonnée avant la survenue de la grossesse non désirée. Cette information étant délivrée par la variable suivante.

La rubrique des méthodes naturelles peut soulever quelques questions quant à la définition que chaque praticien peut en avoir. Les méthodes naturelles regroupent en théorie : l'abstinence périodique ou méthode Ogino qui nécessite des cycles réguliers, la méthode des températures, l'observation de la glaire cervicale ou méthode Billings, le système avec appareillage permettant de connaître la période d'ovulation par la mesure des variations hormonales au cours du cycle dans les urines du matin, la méthode du retrait et enfin la méthode de l'allaitement maternel et de l'aménorrhée. Les spermicides et autres contraceptifs locaux tels que les préservatifs féminins, les diaphragmes et les capes cervicales ne font donc pas partie en théorie de ces méthodes naturelles. Cependant, les médecins « enquêteurs » n'ayant pas été formés à propos de la définition exacte des méthodes naturelles, des erreurs ont pu être commises lors du remplissage de cette

rubrique. Il n'y a pas eu de données manquantes de par les critères de sélection. Les femmes sans contraception n'ont pas été gardées dans l'étude.

La variable « ORIGINE » de l'IVG a été classifiée en 3 possibilités dans le logiciel File Maker : échec de contraception, abandon de contraception et absence de contraception. Les abandons et les absences de contraception font partie des critères d'exclusion et n'ont donc pas été retenus dans l'étude. Les valeurs manquantes sont au nombre de 573 et n'ont pas été exclues de l'étude. Les variables préservatif et méthodes naturelles ont parfois pu être considérés comme une absence de contraception par certains médecins.

La variable « CAUSE » de l'échec de la contraception regroupe plusieurs catégories : accident de préservatif, oubli de préservatif, oubli de pilule, vomissement, expulsion de DIU, décollement de patch et parfois complétée par du texte libre. Les oublis de préservatif n'ont pas été inclus dans l'étude car ils correspondaient soit à une absence de contraception lorsque celle-ci était le préservatif soit à une donnée discordante lorsque la contraception en cause n'était pas le préservatif. Il y a 777 cases non remplies et elles n'ont pas été exclues de l'étude.

La variable « TEXTE » est une rubrique dédiée au texte libre permettant d'apporter des précisions au cas de la patiente qui peut également être laissée vide. Il y a 1452 valeurs manquantes et elles n'ont pas été exclues de l'étude.



### III. Résultats

#### III.1. Description de la population

##### III.1.1. Caractéristiques générales

Au cours de la période allant du 24/09/2007 au 29/03/2017, 2202 patientes ont été incluses dans mon étude suite à l'application des divers critères de sélection. 208 patientes font partie du groupe « progestatifs » et 1994 femmes sont comprises dans le groupe « autres ».

On peut constater, sur le tableau 6, que la moyenne d'âge est de 26,93 ans (IC 95% : 26,64-27,22) avec des extrêmes allant de 14 à 51 ans. La moitié des femmes de l'étude ont moins de 26 ans.

Quant à l'IMC, il est en moyenne de 23,76 kg/m<sup>2</sup> (IC 95% : 23,54-23,98) avec une minima de 13,8 kg/m<sup>2</sup> et une maxima de 50,6 kg/m<sup>2</sup>.

La moyenne de la gestité a été calculée sur 2137 patientes du fait de valeurs manquantes et s'élève à 2,32 (IC 95% : 2,22-2,41). Les extrêmes s'étendent de 0 à 18.

La moyenne de la parité a été calculée sur 2099 femmes et est de 1,17 (IC 95% : 1,11-1,23). La minima est égale à 0 et la maxima s'élève à 10. On remarque une médiane de 1 concernant la parité ce qui signifie que la moitié des femmes ayant eu recours à l'IVG ont déjà eu au moins un enfant auparavant.

VARIABLE	MOYENNE	ECART TYPE	IC 95%	MAX	MIN	MEDIANE	MODE
AGE	26,9277929	6,95149414	0,290507	51	14	26	22
IMC	23,7650318	5,24882746	0,219352	50,6	13,8	22,5	19,5
GESTITE	2,31820309	2,23560961	0,094839	18	0	2	0
PARITE	1,16626965	1,33140047	0,05699	10	0	1	0

Tableau 6: Descriptif de la population

##### III.1.2. Caractéristiques de la population selon l'IMC

On peut constater, sur la figure 6, que la majorité de la population de cette étude, soit 59,54% (IC 95% : 59,52-59,56) des sujets ont un poids normal selon la définition de l'OMS ( $18,5 \leq \text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$ ). Seulement 18,53% (IC 95% : 18,51-18,55) des patientes sont en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) et 12,49% (IC 95% : 12,48- 12,50) sont obèses ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Les femmes maigres ( $\text{IMC} < 18,5 \text{ Kg/m}^2$ ) représentent 9,45 % (IC 95% : 9,44-9,46). Vous pourrez retrouver l'ensemble de ces données avec plus de précision en Annexe 3.

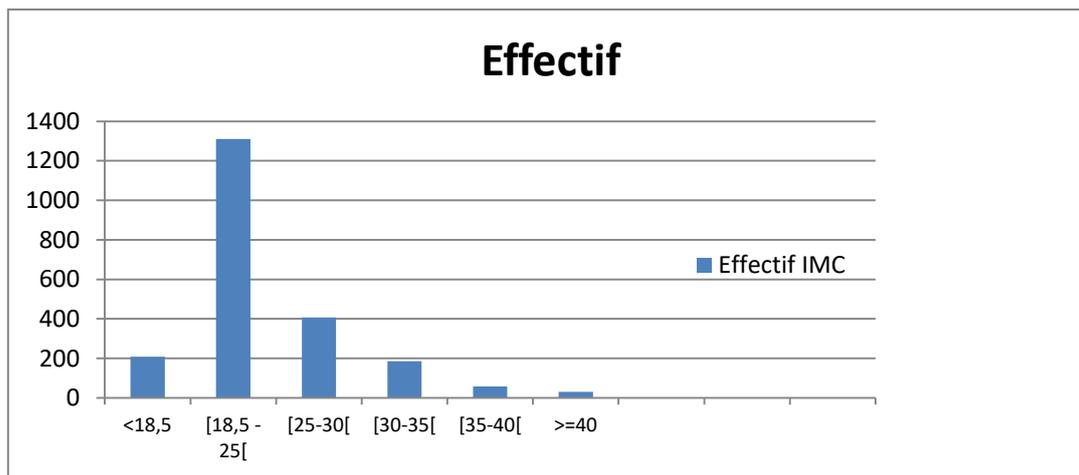


Figure 6: Répartition de la population de l'étude par classes d'IMC

On peut constater grâce au tableau 7 que l'obésité prédomine dans les tranches d'âge de 30 à 35 ans et de 35 à 40 ans avec respectivement 16,10% (IC 95% : 16,06- 16,14) et 17,29% (IC 95% : 17,22-17,34). Les âges extrêmes de la vie féconde sont les moins touchées par l'obésité parmi les patientes ayant subi une IVG. Seulement 5,3% des femmes de moins de 20 ans ont un IMC supérieur ou égal à 30 et 5,5% après 45 ans. Le tableau 8 nous montre que la moyenne de l'âge a tendance à augmenter avec l'IMC.

AGE	IMC<30	%	ECART TYPE	IC 95%	IMC>=30	%	ECART TYPE	IC 95%	TOTAL
<=17	122	95,31	0,2113711	0,03697	6	4,69	0,211371	0,037	128
[18-20[	147	94,23	0,2331607	0,03688	9	5,77	0,233161	0,0369	156
[20-25[	597	88,84	0,3148825	0,02385	75	11,16	0,314882	0,0239	672
[25-30[	446	86,94	0,3369671	0,02923	67	13,06	0,336967	0,0292	513
[30-35[	297	83,90	0,3675466	0,03842	57	16,10	0,367547	0,0384	354
[35-40[	220	82,71	0,3781888	0,04566	46	17,29	0,378189	0,0457	266
[40-45[	81	85,26	0,3544728	0,07221	14	14,74	0,354473	0,0722	95
[45-50[	16	94,12	0,2352941	0,12098	1	5,88	0,235294	0,121	17
>=50	1	100,00	0		0	0,00	0		1
<b>TOTAL</b>	<b>1927</b>	<b>87,51</b>	<b>0,3305901</b>	<b>0,01382</b>	<b>275</b>	<b>12,49</b>	<b>0,33059</b>	<b>0,0138</b>	<b>2202</b>

Tableau 7: Répartition des différentes classes d'âge selon l'IMC

AGE	IMC<20	IMC<25	IMC<30	IMC >=30	IMC>=35	IMC>=40
<b>MOYENNE</b>	<b>25,499</b>	<b>26,497038</b>	<b>26,693825</b>	<b>28,5673</b>	<b>28,5843</b>	<b>28,533</b>

Tableau 8: Moyenne de l'âge dans la population d'étude selon les différentes classes d'IMC.

On constate grâce au tableau 9, que la majorité des femmes obèses ayant eu recours à une IVG, soit 38,91% d'entre elles (IC 95% : 38,85- 38,97), utilisent le préservatif comme seul et unique moyen de contraception puis viennent les pilules estro-progestatives avec 37,45% (IC 95% : 37,39-37,51) d'utilisatrices. L'ordre s'inverse pour les femmes non-obèses qui consomment en majorité des pilules estro-progestatives pour 41,88% (IC 95% : 41,86-41,90) d'entre elles puis le préservatif pour 36,95% (IC 95% : 36,93-36,97). En toute logique, les pilules combinées sont donc légèrement sous représentées chez les femmes obèses. Les préservatifs, eux, sont sur représentés chez les sujets ayant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ce qui correspond aux données de la littérature. Les progestatifs sont utilisés par

12,73 % (IC 95% : 12,69-12,77) des femmes obèses ayant subi un avortement versus 8,98% (IC 95% : 8,97-8,99) chez les patientes dont l'IMC est strictement inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Contre toute attente, les méthodes naturelles sont plus plébiscitées par les femmes non-obèses avec 8,72% (IC 95% : 8,71-8,73) d'utilisatrices contre 5,82% (IC 95% : 5,79-5,85) chez les patientes obèses. Les méthodes contraceptives de longue durée d'action telles que le DIU et l'implant sont plus utilisés par les femmes obèses.

CONTRACEPTION	IMC<30	%	ECART TYPE	IC 95%	IMC>=30	%	ECART TYPE	IC 95%
PILULE PROGESTATIVE	173	8,98	0,2858618	0,0128	35	12,73	0,33327823	0,03939
PILULE EP	807	41,88	0,49336015	0,0220	103	37,45	0,48400533	0,05720
PATCH	15	0,78	0,0878836	0,0039	1	0,36	0,06019253	0,00711
ANNEAU VAGINAL	20	1,04	0,10134647	0,0045	1	0,36	0,06019253	0,00711
DIU	27	1,40	0,11753764	0,0052	11	4,00	0,19595918	0,02316
IMPLANT	5	0,26	0,05087214	0,0023	1	0,36	0,06019253	0,00711
PRESERVATIF	712	36,95	0,48266568	0,0216	107	38,91	0,48754402	0,05762
METHODES NATURELLES	168	8,72	0,28210179	0,0126	16	5,82	0,23408694	0,02767
TOTAL	1927	100	0		275	100,00	0	

Tableau 9: Répartition des femmes de l'étude selon l'IMC et le moyen de contraception

Nous remarquons dans le tableau 10 que, parmi les IVG, les femmes ayant un IMC strictement inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> sont majoritairement sans enfants avec 45,15 % (IC 95% : 45,13-45,17) de sujets concernés. Tandis que les femmes obèses ont le plus souvent au moins 1 enfant. Une parité supérieure ou égale à 3 enfants concerne seulement 12,58% (IC 95% : 12,57-12,59) des patientes ayant un IMC strictement inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> contre 22,43% (IC 95% : 22,38-48) des femmes obèses.

PARITE	IMC <30	%	ECART TYPE	IC 95%	IMC>=30	%	ECART TYPE	IC 95%
0	829	45,153	0,497645	0,02278	60	22,8136882	0,4196313	0,050950554
1	387	21,078	0,407866	0,01867	72	27,3764259	0,4458894	0,054138747
2	389	21,187	0,408636	0,0187	72	27,3764259	0,4458894	0,054138747
>=3	231	12,582	0,331643	0,01518	59	22,4334601	0,4171434	0,050648473
TOTAL	1836	100	0		263	100	0	

Tableau 10: Répartition de la parité dans la population d'étude selon l'IMC

On peut noter, sur le tableau 11, que la moyenne de la parité augmente globalement avec l'IMC passant de 0,91 enfants en-dessous de 20 kg/m<sup>2</sup> à 1,81 enfants au-dessus de 40 kg/m<sup>2</sup>.

PARITE	IMC<20	IMC <25	IMC <30	IMC >=30	IMC >=35	IMC >=40
0	245	690	829	60	16	6
1	112	308	387	72	24	9
2	95	297	389	72	21	5
>=3	44	154	231	59	23	7
TOTAL	496	1449	1836	263	84	27
MOYENNE	0,91129	0,9903	1,084967	1,73384	1,9048	1,81481481

Tableau 11: Moyenne de la parité selon la classe d'IMC.

### III.1.3. Caractéristiques de la population selon l'âge

On peut noter visuellement sur la figure 7 que la tranche d'âge la plus concernée par l'IVG dans mon étude est celle des 20-24 ans avec 30,52% des sujets (IC 95% : 30,50-30,54). Le tableau 8 nous montre que la seconde classe d'âge la plus représentée est celle des 25-29 ans avec 23,30% de l'effectif total (IC 95% : 23,28-23,32). Seulement 12,90% (IC 95% : 12,89-12,91) des femmes ayant eu recours à l'IVG ont moins de 20 ans et seulement 5,13% (IC 95% : 5,12-5,14) sont âgées de plus de 40 ans.

AGE	EFFECTIF	%	ECART TYPE	IC 95%
<=17	128	5,81	0,2339872	0,0097785
18-19	156	7,08	0,2565652	0,010722
20-24	672	30,52	0,4604824	0,0192438
25-29	513	23,30	0,4227233	0,0176658
30-34	354	16,08	0,3673122	0,0153502
35-39	266	12,08	0,3258939	0,0136193
40-44	95	4,31	0,203178	0,0084909
45-49	17	0,77	0,0875252	0,0036577
>=50	1	0,05	0,0213055	0,0008904
TOTAL	2202	100	0	

Tableau 12: Répartition par classe d'âge de l'ensemble de la population d'étude

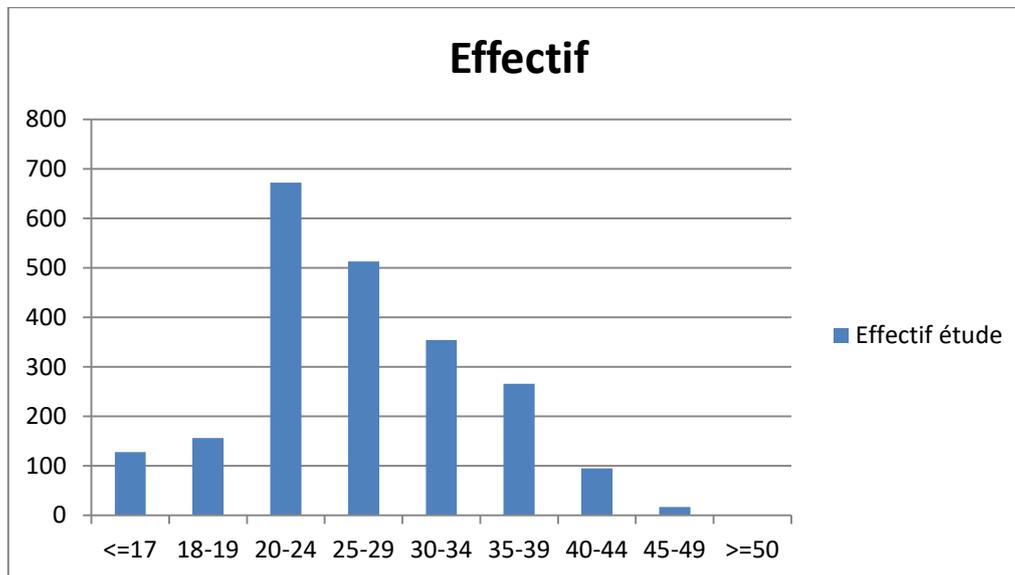


Figure 7: Répartition de la population d'étude par classe d'âge

### III.1.4. Caractéristiques de la population selon la gestité et la parité

Le tableau 13 nous montre que la majorité des patientes ayant subi un avortement n'ont jamais eu de grossesse auparavant soit 24,94% (IC 95% : 24,92-24,96) des femmes de

l'étude. De même pour la parité, 42,35% (IC 95% : 42,33-42,37) des sujets n'ont pas eu d'enfants.

	GESTITE	%	ECART TYPE	IC 95%	PARITE	%	ECART TYPE	IC 95%
0	533	24,94	0,4326745	0,018355	889	42,35	0,4941	0,021151
1	405	18,95	0,3919196	0,016626	459	21,87	0,4133	0,017693
2	355	16,61	0,372189	0,015789	461	21,96	0,414	0,017721
3	279	13,06	0,3369151	0,0142926	174	8,29	0,2757	0,011802
[4-7[	471	22,04	0,414518	0,0175847	107	5,10	0,22	0,009415
>=7	94	4,40	0,205066	0,0086993	9	0,43	0,0653	0,002797
TOTAL	2137	100,00	0		2099	100,00	0	

Tableau 13: Répartition de la population d'étude selon la parité et la gestité

### III.1.5. Caractéristiques de la population selon la méthode de contraception

On peut observer la répartition des différents modes de contraception sur le tableau 14 et la figure 8. La majorité des femmes ayant pratiqué une IVG ont recours à la pilule estro-progestative soit 41,33% (IC 95% : 41,31-41,35) des sujets de l'étude tout groupes confondus, puis vient le préservatif en seconde position avec 37,19% (IC 95% : 37,17-38,21) de consommatrices. La pilule progestative représente le troisième type de contraception avec 9,45% (IC 95% : 9,44-9,46) d'utilisatrices et correspond à 18,60% de l'ensemble des pilules qui comptent pour 50,77% du total. Les méthodes naturelles suivent avec 8,36% (IC 95% : 8,35-8,37) d'adeptes parmi les IVG.

CONTRACEPTION	EFFECTIF	%	ECART TYPE	IC 95%
PILULE PROGESTATIVE	208	9,446	0,29246704	0,0122224
PILULE EP	910	41,33	0,49241881	0,0205785
PATCH	16	0,727	0,0849313	0,0035493
ANNEAU VAGINAL	21	0,954	0,09718968	0,0040616
DIU	38	1,726	0,13022762	0,0054423
IMPLANT	6	0,272	0,05212841	0,0021785
PRESERVATIF	819	37,19	0,48332107	0,0201983
METHODES NATURELLES	184	8,356	0,27672741	0,0115646
TOTAL	2202	100	0	

Tableau 14: Répartition des différents modes de contraception dans la population d'étude

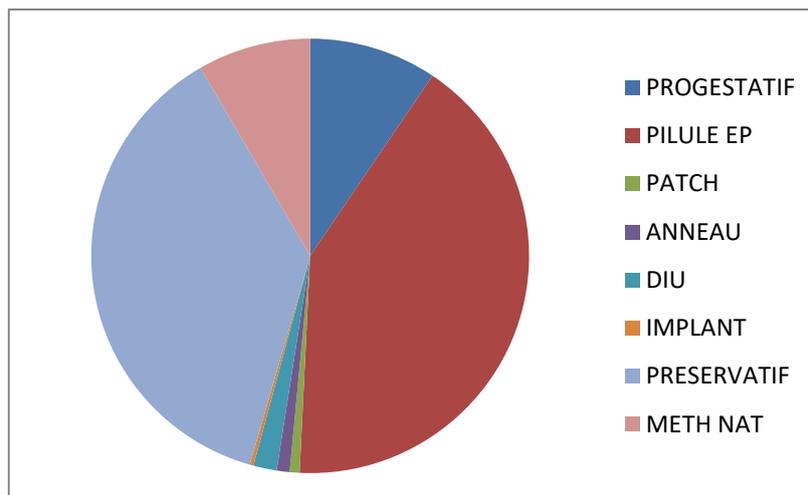


Figure 8: Répartition des différents types de contraception dans la population d'étude

La variable « CAUSE » compte 778 valeurs manquantes et 31 cases complétées en texte libre qui ne peuvent donc pas être exploitées. Le tableau 15 nous informe que parmi les utilisatrices du préservatif, 72,28% (IC 95% : 72,25-73,31) ont déclarées avoir eu un accident de préservatif. En ce qui concerne les pilules 64,13% (IC 95% : 64,10-64,16) des patientes ont oubliées une ou plusieurs prises et 6,35% (IC 95% : 6,34-6,36) ont eu des vomissements pouvant expliquer l'échec de la contraception orale. L'expulsion de DIU est survenue pour 23,68% (IC 95% : 23,54-23,81) des porteuses de stérilet. Le décollement de patch a concerné 25% (IC 95% : 24,77-25,23) des sujets utilisant ce mode de contraception.

CAUSE	Accident de préservatif	Oubli de préservatif	Oubli de pilule	Vomissement	Expulsion de DIU	Décollement de patch
EFFECTIF	592	0	717	71	9	4
CONTRACEPTION	819	819	1118	1118	38	16
%	72,28327	0	64,13	6,35062612	23,684211	25
ECART TYPE	0,4476	0	0,48	0,24387131	0,4251446	0,433012702
IC 95%	0,0307		0,028	0,01431063	0,1397415	0,230736182

Tableau 15: Causes d'échec des différents modes de contraception

### III.1.6. Caractéristiques de la population selon la catégorie socio-professionnelle

On note, sur le tableau 16, que la catégorie socioprofessionnelle majoritaire des patientes avortées est celle des inactives correspondant au chiffre 8 selon la nomenclature de l'INSEE (Annexe 2) avec 39,24% (IC 95% : 39,22-39,26) des femmes. Ce sont ensuite les employées répondant au chiffre 5 qui viennent en seconde position avec 35,79% (IC 95% : 35,77-35,81) puis les professions intermédiaires affiliées au chiffre 4 qui concernent 9,72% (IC 95% : 9,71-9,73) des sujets. Le chiffre 9, qui a été attribué aux sujets dont la profession n'était pas renseignée ou difficilement classable, regroupe 8,04% (IC 95% : 8,03-8,05) de l'effectif total. Les cadres et professions intellectuelles supérieures et les ouvrières représentent respectivement 4% et 2% des femmes. Les artisans, commerçants et chefs

d'entreprise regroupent 1% des patientes. Enfin, les professions de l'agriculture ne représentent que 0,2%.

Catégorie socio-professionnelle	NMB	%	ECART TYPE	IC 95%
1	5	0,23	0,0475973	0,00199
2	23	1,04	0,1016659	0,00425
3	87	3,95	0,1948038	0,00814
4	214	9,72	0,2962087	0,01238
5	788	35,79	0,4793696	0,02003
6	44	2,00	0,1399377	0,00585
7	0	0,00	0	
8	864	39,24	0,4882785	0,02041
9	177	8,04	0,2718829	0,01136
TOTAL	2202	100,00	0	

Tableau 16: Répartition de la population d'étude selon la catégorie socio-professionnelle

### III.2. Comparabilité des groupes

Les groupes « progestatifs » et « autres » correspondent respectivement aux utilisatrices de pilules progestatives versus les autres modes de contraception à savoir la pilule estro-progestative, le patch, l'anneau vaginal, le DIU, l'implant, le préservatif et les méthodes naturelles. Ces 2 groupes doivent être comparables au minimum sur les facteurs de confusion suspectés soit l'âge, la parité et la catégorie socio-professionnelle.

On peut constater sur les tableaux 17 et 18 que les groupes « progestatifs » et « autres » sont différents notamment en ce qui concerne l'âge et la parité. La moyenne d'âge des femmes ayant eu une IVG sous progestatifs est de 28 ans (IC 95% : 27,13-28,86) et celle des patientes du groupe « autres » est de 26,82 ans (IC 95% : 26,51-27,13). La moyenne de la parité est de 1,79 (IC 95% : 1,59-1,98) pour les utilisatrices de progestatifs oraux contre 1,10 (IC 95% : 1,05-1,15) pour les consommatrices des autres moyens de contraception. L'IMC est également différent statistiquement dans les deux groupes avec une moyenne de 24,73 kg/m<sup>2</sup> (IC 95% : 23,88-25,57) pour le groupe « progestatifs » et de 23,66 kg/m<sup>2</sup> (IC 95% : 23,43-23,88) pour le groupe « autres ».

PROGESTATIF	MOY	ECARTYPE	IC 95%	MAX	MIN	MEDIANE	MODE
AGE	28	6,32379144	0,86445131	45	16	27	25
IMC	24,7264423	6,22150881	0,85046945	50,6	14,5	23,1	23
GEST	3,00995025	2,17942664	0,29792384	15	0	3	2
PAR	1,78571429	1,42325016	0,19455583	10	0	2	2

Tableau 17: Descriptif de la population du groupe des progestatifs

AUTRES	MOY	ECARTYPE	IC 95%	MAX	MIN	MEDIANE	MODE
AGE	26,8159478	7,00574823	0,30768326	51	14	26	20
IMC	23,6647442	5,12822398	0,22522486	49,6	13,8	22,4	19,5
GEST	2,2463843	2,22964229	0,09792296	18	0	2	0
PAR	1,10246978	1,3053756	0,04841902	8	0	1	0

Tableau 18: Descriptif de la population du groupe des autres modes de contraception

Sur le plan de l'âge, le tableau 19 nous indique que les femmes de moins de 20 ans sont moins susceptibles d'utiliser des pilules progestatives que d'autres modes de contraception avec seulement 5,77% (IC 95% : 5,74-5,80) d'utilisatrices pour les pilules progestatives contre 13,64% (IC 95% : 13,63-13,65) pour les autres types de contraception. En revanche, la tendance s'inverse de 25 à 29 ans où l'on retrouve la majorité de l'effectif du groupe des « progestatifs » avec 31,73% (IC 95% : 31,67-31,79) d'utilisatrices contre seulement 22,42% (IC 95% : 22,40-22,44) dans le groupe « autres ». La tranche d'âge prédominante dans le groupe « autres » est celle des femmes ayant entre 20 et 24 ans. Pour les autres classes d'âge les pourcentages sont proches à 1 ou 2% près. Pour plus de précisions, vous pourrez trouver un tableau détaillé en Annexe 4.

AGE	PROGESTATIF	%	ECART TYPE	IC 95%	AUTRES	%	ECART TYPE	IC 95%
<20	12	5,77	0,2331606856	0,0318726661	272	13,64	0,3432226	0,01507
[20-25[	58	27,88	0,4484316852	0,061299833	614	30,79	0,4616348	0,02027
[25-30[	66	31,73	0,4654283196	0,063623243	447	22,42	0,4170362	0,01832
[30-35[	32	15,38	0,3608012123	0,049320899	322	16,15	0,3679772	0,01616
[35-40[	28	13,46	0,3413122952	0,046656798	238	11,94	0,3242094	0,01424
[40-45[	11	5,29	0,2238031118	0,030593497	84	4,21	0,2008774	0,00882
[45-50[	1	0,48	0,0691706470	0,009455507	16	0,80	0,0892171	0,00392
>=50	0	0	0		1	0,05	0,0223887	0,00098
TOTAL	208	100			1994	100		

Tableau 19: Comparabilité des groupes "progestatifs" et « autres » par classe d'âge

Sur le plan de la parité, le tableau 20 nous montre que les deux groupes sont totalement différents. 81,62 % des femmes du groupe des progestatifs ont au moins 1 enfant tandis que dans le groupe « autres », la majorité des femmes n'ont aucun enfant soit 44,82% (IC 95% : 44,80-44,84) ou seulement 1 enfant pour 21,49% (IC 95% : 21,47-21,51) d'entre elles. Cela peut s'expliquer par le fait que les progestatifs sont la contraception de choix initiée en post-partum. Vous trouverez en Annexe 5, un tableau précisant la répartition de la parité selon le type de contraception employée. L'Annexe 6 détaille la répartition de la gestité dans la population d'étude selon le mode de contraception.

PARITE	PROGESTATIF	%	ECART TYPE	IC 95%	AUTRES	%	ECART TYPE	IC 95%
0	36	18,37	0,387217673	0,05455	853	44,82	0,49731	0,0224
1	50	25,51	0,435918558	0,06141	409	21,49	0,41077	0,0185
2	65	33,16	0,470799784	0,06632	396	20,81	0,40594	0,0183
3	22	11,22	0,315667516	0,04447	152	7,99	0,2711	0,0122
[4-7[	21	10,71	0,309294787	0,04357	86	4,52	0,20772	0,0093
>=7	2	1,02	0,100498549	0,01416	7	0,37	0,06054	0,0027
TOTAL	196	100			1903	100		

Tableau 20: Comparabilité des groupes "progestatifs" et « autres » selon la parité

Le tableau 21 nous indique la répartition des catégories socioprofessionnelles dans les groupes « progestatifs » et « autres ». Les inactives sont prédominantes dans les deux groupes mais de façon légèrement plus marqué dans le groupe des progestatifs avec 43,27% (IC 95% : 43,20-43,34) versus 38,82% (IC 95% : 38,80-38,84) dans le groupe des

autres modes de contraception. C'est ensuite la catégorie socioprofessionnelle des employées qui est la plus représentée dans les deux groupes de manière globalement équivalente avec 35,91% (IC 95% : 35,89-35,93) contre 34,62% (IC 95% : 34,56-34,68) dans le groupe des progestatifs. Les professions intermédiaires sont majoritaires dans le groupe « autres » avec 9,83% (IC 95% : 9,82- 9,84) versus 8,65% (IC 95% : 8,61- 8,69) de femmes sous progestatifs oraux. Les autres catégories socioprofessionnelles sont comparables à 1 ou 2 % près. Un tableau permettant de visualiser la répartition des différentes catégories socio-professionnelles selon le mode de contraception est disponible en Annexe 7.

PROF	PROGESTATIF	%	ECART TYPE	IC95%	AUTRES	%	ECART TYPE	IC95%
1	1	0,48	0,069170647	0,00946	4	0,20	0,04474	0,002
2	3	1,44	0,119226892	0,0163	20	1,00	0,09965	0,0044
3	8	3,85	0,192307692	0,02629	79	3,96	0,19506	0,0086
4	18	8,65	0,281157529	0,03843	196	9,83	0,29771	0,0131
5	72	34,62	0,475742957	0,06503	716	35,91	0,47973	0,0211
6	3	1,44	0,119226892	0,0163	41	2,06	0,14191	0,0062
7	0	0,00	0		0	0,00	0	
8	90	43,27	0,495448963	0,06773	774	38,82	0,48733	0,0214
9	13	6,25	0,242061459	0,03309	164	8,22	0,27474	0,0121
<b>TOTAL</b>	208	100,00			1994	100,00		

Tableau 21: Comparabilité des groupes selon la catégorie socio-professionnelle.

### III.3. Critère de jugement principal

L'objectif principal de cette étude est de déterminer, quelle est le pourcentage de femmes obèses (IMC supérieur ou égal à 30) sous progestatifs oraux comparativement à la proportion de femmes obèses sous d'autres modes de contraception (pilule oestro-progestative, patch, anneau vaginal, implant, stérilet, préservatif et méthodes naturelles) parmi les IVG du centre de planification et d'éducation familiale de l'HME de Limoges de 2007 à 2017.

Ceci pouvant être le reflet indirect de l'efficacité de la pilule progestative chez les femmes obèses. Mon hypothèse étant que la pilule micro-progestative est moins efficace si l'IMC est supérieur ou égal à 30. Je n'ai pu retrouver aucune source me permettant de savoir dans quelle proportion les micro-progestatifs et les macro-progestatifs sont utilisés en France. Les macro-progestatifs sont généralement indiqués en péri-ménopause et sont donc normalement minoritaires chez les femmes fertiles susceptibles de recourir à une IVG. Je suppose donc que les pilules progestatives de cette étude sont en grande majorité des micro-progestatifs.

La variable « TEXTE » informe parfois sur le type de contraception utilisé lorsque cette rubrique est complétée. Parmi les 208 femmes dénombrées sous pilule progestative, 20 d'entre elles étaient sous Cerazette, 16 sous Microval, 8 sous Optimizette, 4 sous Lutéran, 2 sous Lutényl, et les 158 autres cases n'étaient pas renseignées. Ce qui nous donne 21,15% (IC 95% : 21,09-21,21) sous micro-progestatifs, 2,88% (IC 95% : 2,86-2,90) sous macro-

progestatifs et 75,96% (IC 95% : 75,90-76,02) des femmes dont le type de progestatif est inconnu.

Le tableau 22 nous montre que les femmes obèses sont toujours minoritaires quelque-soit le type de contraception avec un total de 12,5% de patientes ayant un IMC supérieur ou égal à 30 dans l'ensemble de l'effectif. Les femmes obèses sous progestatifs représentent 1,59% de l'effectif total. La majorité des femmes obèses, soit 4,86%, utilisent le préservatif comme moyen contraceptif puis la pilule oestro-progestative pour 4,68% d'entre elles. Vous trouverez un tableau plus détaillé de la répartition des différentes classes d'IMC selon le moyen contraceptif employé en Annexe 8.

CONTRACEPTION	VALEUR	IMC<30	IMC>=30	TOTAL
PILULE PROGESTATIVE	NMB	173	35	208
	%	7,86	1,59	9,45
PILULE ESTROPROGESTATIVE	NMB	807	103	910
	%	36,65	4,68	41,33
PATCH	NMB	15	1	16
	%	0,68	0,05	0,73
ANNEAU VAGINAL	NMB	20	1	21
	%	0,91	0,05	0,95
DIU	NMB	27	11	38
	%	1,23	0,50	1,73
IMPLANT	NMB	5	1	6
	%	0,23	0,05	0,27
PRESERVATIF	NMB	712	107	819
	%	32,33	4,86	37,19
METHODES NATURELLES	NMB	168	16	184
	%	7,63	0,73	8,36
TOTAL	NMB	1927	275	2202
	%	87,51	12,49	100,00

Tableau 22: Répartition des sujets de l'étude selon l'IMC et le type de contraception

Nous pouvons constater, sur le tableau 23, que parmi les femmes ayant subi une IVG, la proportion de patientes obèses varie dans chaque mode de contraception. Les sujets obèses ayant subi une IVG sont moins susceptibles d'avoir utilisé des méthodes oestro-progestatives et des méthodes naturelles avant la survenue de la grossesse non désirée. Tandis que les femmes obèses sont surreprésentées dans les méthodes progestatives (pilule, implant, DIU) ou mécaniques (DIU, préservatifs).

IMC	PROGESTATIF	PILULE EP	PATCH	ANNEAU	DIU	IMPLANT	PRESERVATIF	METH NAT
IMC>=30*	16,83	11,32	6,25	4,76	28,95	16,67	13,06	8,70
IMC<30	83,17	88,68	93,75	95,24	71,05	83,33	86,94	91,30
TOTAL	100	100	100	100	100	100	100	100
ECARTYPE*	0,3741052	0,31682	0,2421	0,21296	0,4535181	0,372678	0,33701	0,28177
IC95%*	0,0508405	0,02058	0,1186	0,09108	0,1441952	0,298199	0,02308	0,04071

Tableau 23: Pourcentage de femmes obèses selon chaque mode de contraception



Si l'on fait le rapport de la cote d'exposition chez les cas sur la cote d'exposition chez les témoins à partir du tableau 24 ci-dessous, on obtient un Odds Ratio à 1,48 (IC 95% selon la méthode de Miettinen: 1,01-2,18). En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve un seuil de signification (p) ou risque de première espèce alpha à 0,047, pour une statistique observée à 3,96 et un Chi2 théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le tableau 25 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si l'hypothèse nulle H0 s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et « autres ». Le risque attribuable (RA) permet de remédier aux limites de l'utilisation du risque relatif. Il s'agit d'une notion épidémiologique qui permet de connaître la proportion de cas d'une maladie que l'on peut attribuer au rôle d'un facteur de risque ainsi que le nombre de sujets atteints dans une population. Il est basé sur la différence des risques entre exposés et non exposés. Le RA est ici de 3,75%. La fraction étiologique du risque (FER) est le pourcentage du risque que l'on peut attribuer à un facteur. Il est ici de 32,36%.

IMC	PROGESTATIF	AUTRES	TOTAL
IMC>=30	35	240	275
IMC<30	173	1754	1927
TOTAL	208	1994	2202

Tableau 24 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins

	PROGESTATIF	AUTRES
IMC >=30	25.976	249.024
IMC <30	182.024	1744.976

Tableau 25: Effectifs attendus sous H0

Si l'on ajuste l'Odds Ratio sur les facteurs de confusion suspectés à savoir l'âge, la parité et la catégorie socio-professionnelle, on obtient malheureusement des valeurs non significatives statistiquement pour l'âge et la parité. Lorsque l'on ajuste uniquement sur l'âge, l'OR est de 1,42 (IC 95% : 0,96-2,10) avec un p à 0,08. L'ajustement sur la parité donne un OR à 1,22 (IC 95% : 0,81-1,84) avec un p à 0,33. L'ajustement conjoint sur les 2 variables âge et parité révèle un OR à 1,23 (IC 95% : 0,81-1,85) avec un p à 0,33. C'est donc la parité qui a la plus grande influence sur les résultats. En revanche, la catégorie socio-professionnelle n'a finalement aucune influence car l'OR ajusté reste à 1,48 (IC 95% : 1,00-2,18) avec un p à 0,04.

Afin de déceler une éventuelle relation dose-effet, j'augmente le seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> pour l'IMC. Si l'on fait le rapport de la cote d'exposition chez les cas sur la cote d'exposition chez les témoins à partir du tableau 26 ci-dessous, on obtient un Odds Ratio à 2,02 (IC 95% selon la méthode de Miettinen : 1,15-3,55). En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve risque de première espèce alpha à 0,015, pour une statistique observée à 5,95 et un Chi2 théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le tableau 27 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si

l'hypothèse nulle H0 s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et « autres ». Le risque attribuable est de 7,72% et la fraction étiologique du risque est de 50,41%.

	PROGESTATIFS	AUTRES	TOTAL
IMC >=35	15	74	89
IMC <35	193	1920	2113
<b>TOTAL</b>	208	1994	2202

Tableau 26: Tableau de contingence de l'étude cas-témoins avec un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC

	PROGESTATIFS	AUTRES
IMC >=35	8.407	80.593
IMC <35	199.593	1913.407

Tableau 27: Effectifs attendus sous H0 avec un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC

En fixant le seuil d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient grâce au tableau de contingence 28 ci-après, un Odds Ratio à 2,44 (IC 95% : 0,8051 - 6,2128). Dans ce cas, je ne peux pas utiliser le test du Chi 2 de Pearson car les effectifs attendus sous H0 sont inférieurs à 5. Je dois utiliser le test exact de Fisher qui me permet de calculer un seuil de signification (p) à 0,057 ce qui signifie que la différence observée n'est statistiquement pas significative. Le risque attribuable est de 10,7% et la fraction étiologique du risque à 58,98%.

	PROGESTATIFS	AUTRES	TOTAL
IMC >=40	6	24	30
IMC <40	202	1970	2172
<b>TOTAL</b>	208	1994	2202

Tableau 28: Tableau de contingence de l'étude cas-témoins avec un seuil d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC.

### III.4. Critères de jugement secondaire

Les objectifs secondaires de cette étude sont de savoir quelle est le pourcentage de femmes obèses (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>) sous progestatifs oraux comparativement à la proportion de femmes obèses sous pilule oestro-progestative puis sous les différentes méthodes oestro-progestatives (pilule, anneau vaginal, patch), ou utilisant l'ensemble des autres contraceptions hormonales (pilule oestro-progestative, patch, anneau vaginal, DIU, implant), ou encore employant les autres méthodes contraceptives hormis les oestro-progestatifs (DIU, implant, préservatifs, méthodes naturelles) parmi les IVG du centre de planification et d'éducation familiale de l'HME de Limoges de 2007 à 2017.

### III.4.1. Analyse en sous-groupe : pilule estro-progestative

Comparons tout d'abord les pilules progestatives aux pilules oestro-progestatives (pilule EP). Si l'on fait le rapport de la cote d'exposition chez les cas sur la cote d'exposition chez les témoins à partir du tableau 29 ci-dessous, on obtient un Odds Ratio à 1,59 (IC 95% selon la méthode de Miettinen: 1,05-2,41). En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve un seuil de signification (p) à 0,03, pour une statistique observée à 4,75 et un Chi2 théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le tableau 30 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si l'hypothèse nulle H0 s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et « pilule EP ». Le risque attribuable est de 7,71% et la fraction étiologique du risque est de 36,91%.

	PROGESTATIF	PILULE EP	TOTAL
IMC>=30	35	103	138
IMC<30	173	807	980
TOTAL	208	910	1118

Tableau 29 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe (progestatifs versus pilule estro-progestative)

	PROGESTATIF	PILULE EP
IMC >=30	25.674	112.326
IMC <30	182.326	797.674

Tableau 30: Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe (progestatifs versus pilule estro-progestative)

Afin de mettre en évidence une éventuelle relation dose-effet, je fixe à présent le seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC. Si l'on fait le rapport de cote à partir du tableau 31 ci-dessous, on obtient un Odds Ratio à 2,36 (IC 95% selon la méthode de Miettinen: 1,26-4,41). En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve un seuil de signification (p) à 0,0071, pour une statistique observée à 7,25 et un Chi2 théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le tableau 32 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si l'hypothèse nulle H0 s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et « autres méthodes hormonales ». Le risque attribuable est de 16,12% et la fraction étiologique du risque est de 57,64%.

	PROGESTATIF	PILULE EP	TOTAL
IMC>=35	15	29	44
IMC<35	193	881	1074
TOTAL	208	910	1118

Tableau 31 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC (progestatifs versus pilule estro-progestative).

	PROGESTATIF	PILULE EP
IMC >= 35	8.186	35.814
IMC < 35	199.814	874.186

Tableau 32 : Effectifs attendus sous H<sub>0</sub> en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC (progestatifs versus pilule estro-progestative).

Je fais de même en augmentant le niveau d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC. Si l'on fait le rapport de cote à partir du tableau 33 ci-après, on obtient un Odds Ratio à 6,71 (IC 95%: 1,57 - 32,66). Je dois utiliser le test exact de Fisher car les effectifs attendus sont inférieurs à 5. Je trouve un seuil de signification (p) à 0,0042. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le risque attribuable est de 41,77% et la fraction étiologique du risque est de 85,14%.

	PROGESTATIF	PILULE EP	TOTAL
IMC >=40	6	4	10
IMC <40	202	906	1108
TOTAL	208	910	1118

Tableau 33 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC (progestatifs versus pilule estro-progestative).

### III.4.2. Analyse en sous-groupe : méthodes oestro-progestatives

Comparons à présent les pilules progestatives aux méthodes oestro-progestatives (pilule, patch, anneau vaginal). Si l'on fait le rapport de la cote d'exposition chez les cas sur la cote d'exposition chez les témoins à partir du tableau 34 ci-dessous, on obtient un Odds Ratio à 1,62 (IC 95% selon la méthode de Miettinen: 1,07-2,45). En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve un seuil de signification (p) à 0,0216, pour une statistique observée à 5,27 et un Chi<sup>2</sup> théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le tableau 35 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si l'hypothèse nulle H<sub>0</sub> s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et « méthodes oestro-progestatives ». Le risque attribuable est de 7,96% et la fraction étiologique du risque est de 38,36%.

	PROGESTATIF	METHODES OESTRO-PROGESTATIVES	TOTAL
IMC>=30	35	105	140

<b>IMC&lt;30</b>	173	842	1015
<b>TOTAL</b>	208	947	1155

Tableau 34: Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives)

	<b>PROGESTATIF</b>	<b>METHODES OESTRO-PROGESTATIVES</b>
<b>IMC&gt;=30</b>	25.212	114.788
<b>IMC&lt;30</b>	182.788	832.212

Tableau 35: Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives)

Afin de mettre en évidence une éventuelle relation dose-effet, je fixe à présent le seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC. Si l'on fait le rapport de cote à partir du tableau 36 ci-dessous, on obtient un Odds Ratio à 2,46 (IC 95% selon la méthode de Miettinen: 1,32-4,59). En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve un seuil de signification (p) à 0,0046, pour une statistique observée à 8,01 et un Chi2 théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le tableau 37 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si l'hypothèse nulle H0 s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et « autres méthodes hormonales ». Le risque attribuable est de 16,72% et la fraction étiologique du risque est de 59,35%.

	<b>PROGESTATIF</b>	<b>METHODES OESTRO-PROGESTATIVES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>IMC &gt;=35</b>	15	29	44
<b>IMC&lt;35</b>	193	918	1111
<b>TOTAL</b>	208	947	1155

Tableau 36 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives).

	<b>PROGESTATIF</b>	<b>METHODES OESTRO-PROGESTATIVES</b>
<b>IMC&gt;=35</b>	7.924	36.076
<b>IMC&lt;35</b>	200.076	910.924

Tableau 37 : Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives).

En augmentant le niveau d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient à partir du tableau 38 ci-après un Odds Ratio à 6,98 (IC 95%: 1,64 – 33,97). Je dois utiliser le test exact de Fisher car les effectifs attendus sont inférieurs à 5. Je trouve un seuil de signification (p) à 0,0035. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le risque attribuable est de 42,36% et la fraction étiologique du risque est de 85,67%.

	PROGESTATIF	METHODES OESTRO-PROGESTATIVES	TOTAL
IMC >=40	6	4	10
IMC <40	202	943	1145
TOTAL	208	947	1155

Tableau 38: Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC (progestatifs versus méthodes oestro-progestatives).

### III.4.3. Analyse en sous-groupe : autres méthodes hormonales

Comparons à présent les pilules progestatives aux autres méthodes hormonales qui sont d'efficacité égale ou supérieure. Les autres méthodes hormonales comprennent la pilule oestro-progestative, le patch, l'anneau vaginal, l'implant et le DIU. Malheureusement, il n'y a aucun moyen de savoir s'il s'agit d'un stérilet au cuivre ou à la progestérone. Ceci peut fausser l'évaluation de ce sous-groupe, étant donné que les DIU hormonaux représentent un peu plus de la moitié des stérilets. Si l'on fait le rapport de cote à partir du tableau 39 ci-dessous, on obtient un Odds Ratio à 1,51 (IC 95% selon la méthode de Miettinen: 1,00-2,27). En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve un seuil de signification (p) à 0,04, pour une statistique observée à 3,91 et un Chi2 théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le tableau 40 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si l'hypothèse nulle H0 s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et « autres méthodes hormonales ». Le risque attribuable est de 6,51% et la fraction étiologique du risque est de 33,83%.

	PROGESTATIF	AUTRES METHODES HORMONALES	TOTAL
IMC >=30	35	117	152
IMC <30	173	874	1047
TOTAL	208	991	1199

Tableau 39 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe (progestatifs versus autres méthodes hormonales)

	PROGESTATIF	AUTRES METHODES HORMONALES
IMC >= 30	26.369	125.631
IMC < 30	181.631	865.369

Tableau 40: Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe (progestatifs versus autres méthodes hormonales)

Afin de mettre en évidence une éventuelle relation dose-effet, je fixe le seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC. Si l'on fait le rapport de cote à partir du tableau 41 ci-dessous, on obtient un

Odds Ratio à 2,33 (IC 95% selon la méthode de Miettinen: 1,26 - 4,31). En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve un seuil de signification (p) à 0,0071, pour une statistique observée à 7,24 et un Chi2 théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le tableau 42 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si l'hypothèse nulle H0 s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et « autres méthodes hormonales ». Le risque attribuable est de 15,16% et la fraction étiologique du risque est de 57,06%.

	PROGESTATIFS	AUTRES METHODES HORMONALES	TOTAL
IMC >=35	15	32	47
IMC <35	193	959	1152
TOTAL	208	991	1199

Tableau 41 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus autres méthodes hormonales).

	PROGESTATIF	AUTRES METHODES HORMONALES
IMC >= 35	8.153	38.847
IMC < 35	199.847	952.153

Tableau 42 : Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 35 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus autres méthodes hormonales).

Je fais de même en augmentant le niveau d'exposition à 40 kg/m2 d'IMC. Si l'on fait le rapport de cote à partir du tableau 43 ci-après, on obtient un Odds Ratio à 5,84 (IC 95%: 1,47 - 24,46). Je dois utiliser le test exact de Fisher car les effectifs attendus sont inférieurs à 5. Je trouve une valeur de p à 0,0054. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Le risque attribuable est de 37,55% et la fraction étiologique du risque est de 82,93%.

	PROGESTATIFS	AUTRES METHODES HORMONALES	TOTAL
IMC >=40	6	5	11
IMC <40	202	986	1188
TOTAL	208	991	1199

Tableau 43 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe avec un seuil d'exposition à 40 kg/m2 d'IMC (progestatifs versus autres méthodes hormonales).

#### III.4.4. Analyse en sous-groupe : sauf méthodes oestro-progestatives

Si l'on compare les progestatifs oraux aux autres moyens de contraception sauf les méthodes oestro-progestatives (c'est-à-dire : DIU, implant, préservatifs et méthodes

naturelles), on obtient un Odds Ratio à 1,37 (IC 95% selon la méthode de Miettinen: 0,91 - 2,06) grâce au tableau de contingence 44 ci-dessous. En utilisant le test du Chi 2 de Pearson, on trouve un seuil de signification (p) à 0,13, pour une statistique observée à 2.29 et un Chi2 théorique à 3,84. Ce qui signifie que la différence observée n'est pas statistiquement significative. Le tableau 45 décrit la répartition de l'effectif qu'il y aurait eu si l'hypothèse nulle H0 s'était vérifiée, à savoir l'absence de différence significative entre les groupes « progestatifs » et «sauf oestro-progestatifs». Le risque attribuable est de 4,65% et la fraction étiologique du risque est de 26,83%.

	PROGESTATIF	SAUF OESTRO-PROGESTATIFS	TOTAL
<b>IMC &gt;=30</b>	35	135	170
<b>IMC &lt; 30</b>	173	912	1085
<b>TOTAL</b>	208	1047	1255

Tableau 44 : Tableau de contingence de l'étude cas-témoins en sous-groupe (progestatifs versus sauf oestro-progestatifs)

	PROGESTATIF	SAUF OESTRO-PROGESTATIFS
<b>IMC &gt;= 30</b>	28.175	141.825
<b>IMC &lt; 30</b>	179.825	905.175

Tableau 45: Effectifs attendus sous H0 en sous-groupe (progestatifs versus sauf oestro-progestatifs)

Etant donné que la valeur de (p) est non significative, je ne vous expose pas les détails de la mise en évidence de la relation dose-effet. Cependant, vous pourrez en retrouver les chiffres en Annexe 11 dans le tableau récapitulatif des résultats.



## IV. Discussion

---

### IV.1. Principaux résultats

#### IV.1.1. Critère de jugement principal

La proportion de femmes obèses ayant recouru à une IVG au centre de planification et d'éducation familiale de l'hôpital mère-enfant de Limoges de 2007 à 2017 dans le groupe « progestatifs » est de 16,83% (IC 95% : 16,78-16,88) versus 12,04% (IC 95% : 12,03-12,05) de femmes obèses dans le groupe « autres » (pilule oestro-progestative, patch, anneau vaginal, implant, stérilet, préservatif et méthodes naturelles). L'Odds Ratio obtenu est de 1,48 (IC 95% : 1,01-2,18) avec un seuil de signification ( $p$ ) à 0,047. Ce qui signifie que la différence observée est statistiquement significative. Il existe une relation dose-effet, à savoir une augmentation du risque de maladie lorsque le niveau d'exposition s'élève. Ainsi pour un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient un Odds Ratio à 2,02 (IC 95% selon la méthode de Miettinen : 1,15-3,55) avec un  $p$  significatif à 0,015. En revanche, un seuil d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup>, nous donne un Odds Ratio non significatif à 2,44 (IC 95% : 0,8051 - 6,2128) avec un  $p$  à 0,057.

Les sujets obèses ayant subi une IVG sont moins susceptibles d'avoir utilisé des méthodes oestro-progestatives et des méthodes naturelles avant la survenue de la grossesse non désirée. Cependant, les méthodes naturelles sont largement sous évaluées dans cette étude du fait des critères de sélection, comme je vous l'expliquerai plus tard. En revanche, les femmes obèses sont surreprésentées dans les méthodes progestatives (pilule, implant, DIU) ou mécaniques (DIU, préservatifs).

Malheureusement les groupes « progestatifs » et « autres » ne sont pas comparables en ce qui concerne les facteurs de confusion présumés, à savoir l'âge, la parité et la catégorie socio-professionnelle.

Les femmes du groupe « progestatifs » sont globalement plus âgées que les patientes du groupe « autres » d'environ 1 an avec des intervalles de confiance mitoyens mais qui ne se recoupent pas. Pour rappel, la moyenne d'âge des femmes ayant eu une IVG sous progestatifs est de 28 ans (IC 95% : 27,14-28,86) et celle des patientes du groupe « autres » est de 26,82 ans (IC 95% : 26,51-27,13).

Selon les derniers chiffres de l'INSEE, en 2015, en France, les femmes donnent naissance à leur premier enfant à 28,5 ans en moyenne. Les micro-progestatifs oraux sont souvent délivrés en post-partum ce qui pourrait expliquer la moyenne d'âge des femmes sous progestatifs. De plus, l'âge avançant, les facteurs de risques cardio-vasculaires et thromboemboliques sont plus fréquents et les progestatifs font alors partie des contraceptions offrant la meilleure balance bénéfice-risque. Par ailleurs, les macro-progestatifs sont essentiellement indiqués en péri-ménopause. Or, la prévalence de l'obésité a tendance à augmenté avec l'âge jusqu'à 64 ans selon l'enquête ObEpi de 2012.

Il se peut donc que les femmes obèses soient plus nombreuses parmi les utilisatrices de la contraception progestative par voie orale. Cependant, on peut également trouver des moyens de contraception compatibles avec l'obésité et ses facteurs de risque cardio-vasculaires associés parmi les contraceptifs du groupe « autres ». En effet, le DIU, l'implant, les méthodes naturelles et les préservatifs, qui représentent 52,51% de l'effectif du groupe

« autres », ne sont généralement pas contre-indiqués en cas de facteurs de risques cardio-vasculaires. Or, selon l'enquête ObEpi de 2012, en dehors du tabagisme, la proportion d'individus présentant des facteurs de risque cardio-vasculaires associés augmente avec l'IMC. La probabilité d'avoir 3 facteurs de risque cardio-vasculaires traités chez les obèses est 14 fois plus importante que chez les sujets de corpulence normale, et 5 fois plus en cas de surpoids[2]. Par ailleurs, les méthodes les moins efficaces sont généralement privilégiées par les femmes obèses. Il y a donc peu de raisons que les femmes obèses soient moins nombreuses dans le groupe « autres » parmi les IVG de l'HME de Limoges.

La parité est nettement plus élevée dans le groupe « progestatifs ». La moyenne de la parité est de 1,79 (IC 95% : 1,59-1,98) pour les utilisatrices de progestatifs oraux contre 1,10 (IC 95% : 1,05-1,15) pour les consommatrices des autres moyens de contraception. Ce résultat pourrait illustrer le fait que la pilule micro-progestative est la contraception de choix en post-partum. La parité a également tendance à augmenter avec l'âge. Cependant, la parité est également un gage de fertilité tandis que l'obésité favorise la baisse de la fertilité.

Une méta-analyse publiée en 2017 de Hill et al. a tenté d'évaluer les associations entre la parité, l'IMC avant la grossesse, le gain de poids gestationnel et la rétention de poids en post-partum. Les résultats ont indiqué que la parité était associée positivement à un IMC plus élevé avant la grossesse[45]. Une étude prospective norvégienne de Haugen et al. de 2014 a mis en évidence qu'un gain de poids trop important entraînait un risque accru de rétention pondérale en post-partum > 2 kg dans toutes les classes de poids, mais la plupart des femmes retrouvaient leur poids d'avant la grossesse 18 mois après l'accouchement[46]. Une méta-analyse de Rong et al. publiée en 2015 suggère que le gain de poids pendant la grossesse, plutôt que l'IMC avant la grossesse, détermine la rétention de poids en post-partum à court ou à long terme[47].

En ce qui concerne la catégorie socio-professionnelle, les répartitions sont grossièrement similaires à 1 ou 2 % près sauf pour la catégorie des inactives qui est prédominante de façon plus marquée dans le groupe des progestatifs avec 43,27% (IC 95% : 43,20-43,34) versus 38,82% (IC 95% : 38,80-38,84) dans le groupe des autres modes de contraception.

D'après une étude de l'INSEE paru en 2009, les femmes sont plus diplômées que les hommes, mais restent cependant moins présentes sur le marché du travail. Alors que 62 % des hommes de 15 ans ou plus travaillent ou cherchent à travailler, seules 51 % des femmes sont dans la même situation. Leur taux de chômage demeure plus élevé que celui des hommes (8,5 % contre 7,4 %) et elles travaillent plus souvent à temps partiel. Plus les femmes ont d'enfants, ou plus la progéniture est en bas âge, et plus elles réduisent leur activité professionnelle (en ne participant que partiellement voire en se retirant du marché du travail). Ceci pourrait expliquer le fait que dans le groupe « progestatifs », où la parité est élevée, la proportion d'inactives soit plus importante.

Les professions majoritaires dans le groupe « progestatifs » par rapport au groupe « autres » sont les agricultrices, les artisans, commerçants et chefs d'entreprise. Les professions telles que les cadres, les professions intellectuelles supérieures, les professions intermédiaires, les employés et les ouvriers sont légèrement plus représentées dans le groupe des autres types de contraception.

Lorsque l'on ajuste l'OR sur l'âge, il est de 1,42 (IC 95% : 0,96-2,10) avec un p non significatif à 0,08. L'ajustement sur la parité donne un OR à 1,22 (IC 95% : 0,81-1,84) avec un p non significatif à 0,33. L'ajustement conjoint sur les 2 variables âge et parité révèle un

OR à 1,23 (IC 95% : 0,81-1,85) avec un p toujours non significatif à 0,33. C'est donc la parité qui a la plus grande influence sur les résultats. En revanche, la catégorie socio-professionnelle n'a finalement aucune influence car l'OR ajusté reste à 1,48 (IC 95% : 1,00-2,18) avec un p significatif à 0,04.

#### IV.1.2. Critères de jugement secondaire

Concernant les critères de jugement secondaire, le pourcentage de femmes obèses ayant subi une IVG à l'espace Choisir de l'hôpital mère-enfant de Limoges de 2007 à 2017 dans le sous-groupe « pilule EP » est de 11,32% (IC 95% : 11,30-11,34) versus 16,83% (IC 95% : 16,78-16,88) de patientes sous progestatifs oraux. L'OR obtenu est significatif à 1,59 (IC 95% : 1,05-2,41 ; p=0,029). Il existe une relation dose-effet, ainsi pour un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient un OR significatif à 2,36 (IC 95% selon la méthode de Miettinen : 1,26-4,41 ; p=0,0071). Un seuil d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup>, nous donne un OR significatif à 6,71 (IC 95% : 1,57 - 32,66 ; p=0,0042).

Le pourcentage de femmes obèses ayant subi un avortement dans le sous-groupe « méthodes oestro-progestatives » est de 11,09% (IC 95% : 11,07-11,11) versus 16,83% (IC 95% : 16,78-16,88) dans le groupe « progestatifs ». L'OR calculé est significatif à 1,62 (IC95% : 1,07-2,45 ; p=0,0216). Il existe une relation dose-effet, ainsi pour un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> puis 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient respectivement un OR significatif à 2,46 (IC 95% selon la méthode de Miettinen : 1,32-4,59 ; p=0,0046) puis un OR significatif à 6,98 (IC 95% : 1,64 – 33,97 ; p=0,0035).

Le pourcentage de femmes obèses ayant recouru à une IVG dans le sous-groupe « autres méthodes hormonales » est de 11,81% (IC 95% : 11,79-11,83) versus 16,83 % (IC 95% : 16,78-16,88) dans le groupe des sujets sous pilule progestative. L'OR obtenu est statistiquement significatif à 1,51 (IC 95% : 1,00-2,27 ; p=0,04). Il existe une relation dose-effet, ainsi pour un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> puis 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient respectivement un OR significatif à 2,33 (IC 95% selon la méthode de Miettinen : 1,26-4,31 ; p=0,0071) puis un OR significatif à 5,84 (IC 95% : 1,47 - 24,46 ; p=0,0054).

Le pourcentage de femmes obèses ayant bénéficié d'une IVG dans le sous-groupe « sauf oestro-progestatifs » est de 12,89% (IC 95% : 12,87-12,91) versus 16,83 % (IC 95% : 16,78-16,88) dans le groupe « progestatifs ». L'OR est à 1,37 (IC 95% : 0,91-2,06 ; p=0,013). Ce qui signifie que la différence observée n'est pas statistiquement significative.

Le sous-groupe qui révèle le sur-risque le plus élevé, y compris en comparaison avec le groupe « autres » correspondant au critère de jugement principal, est celui des méthodes oestro-progestatives. En toute logique, on note également que l'OR le plus faible de cette étude a été obtenu avec le sous-groupe « sauf oestro-progestatifs ». Ce qui pourrait signifier que les méthodes oestro-progestatives (pilule, patch et anneau vaginal) représentent le moyen de contraception le plus fiable chez la femme obèse. Evidemment, ceci n'est qu'une ébauche d'hypothèse, à confirmer ou infirmer par d'autres études.

#### IV.1.3. Généralisation des résultats

Concernant la généralisation possible de ces résultats, il suffit de comparer ma population d'étude à la population générale ou à d'autres études portant sur le même sujet.

La moyenne d'âge de mon étude est de 27 ans. Selon la dernière étude de la DREES en France, en 2015, l'âge moyen à l'IVG était de 27,5 ans et les femmes les plus concernées par l'IVG étaient celles comprises dans la tranche d'âge des 20-24 ans, ce qui est également le cas dans mon étude. Nous pouvons constater grâce au tableau 41 que la répartition par classe d'âge des IVG de ma thèse est globalement comparable à la répartition de l'étude de l'INSEE réalisée en France métropolitaine hormis pour la classe des 20-24 ans qui est surreprésentée dans mon étude avec 30,5% de femmes contre 25% pour l'INSEE. Vous trouverez l'ensemble des données de l'INSEE dans l'Annexe 9. J'ai choisis de comparer les données correspondant à la même période de temps. Cependant, les dernières données répertoriées de l'INSEE datent de 2014 sur une publication de 2016.

AGE	Effectif étude 2007-2017	%	AGE	Effectif INSEE 2007-2014	%
<=17	128	5,81	15-17	88732	5,29
18-19	156	7,08	18-19	132165	7,88
20-24	672	30,52	20-24	418927	24,97
25-29	513	23,30	25-29	378490	22,56
30-34	354	16,08	30-34	309091	18,42
35-39	266	12,08	35-39	234517	13,98
40-44	95	4,31	40-44	105341	6,28
45-49	17	0,77	45-49	10766	0,64
<b>TOTAL</b>	<b>2202</b>	<b>100</b>	<b>TOTAL</b>	<b>1678029</b>	<b>100,00</b>

Tableau 46: Comparaison de la répartition des IVG par classe d'âge avec les données de l'INSEE.

La moyenne de la parité dans ma population d'étude s'élève à 1,2. La majorité des patientes n'ont jamais eu d'enfants auparavant soit 42,3% des sujets. L'indicateur conjoncturel de fécondité, ou somme des naissances réduites, mesure le nombre d'enfants qu'aurait une femme tout au long de sa vie, si les taux de fécondité observés l'année considérée à chaque âge demeuraient inchangés. D'après l'INSEE en 2016, l'indicateur conjoncturel de fécondité (ICF) s'établissait à 1,93 enfant par femme. Il était de 1,96 en 2015 et de 2,00 en 2014. Ces deux années de baisse font suite à huit années de relative stabilité. En 2006, l'ICF était de 2,00 enfants par femme et a ensuite oscillé autour de ce chiffre jusqu'en 2014[48]. Ces chiffres sont tous supérieurs à celui retrouvé dans cette étude qui est de 1,2 enfant par femme en moyenne, si tant est qu'ils soient comparables. En revanche si l'on compare ces données à celle de l'étude de Vilain A. en 2011, qui avait constaté que la moitié des femmes ayant recours à l'IVG avaient déjà eu au moins un enfant auparavant [36]; on remarque la même particularité.

La catégorie socioprofessionnelle majoritaire dans mon étude est celle des inactives avec 39,24% (IC 95% : 39,22-39,26) des femmes. Ce sont ensuite les employées qui viennent en seconde position avec 35,79% (IC 95% : 35,77-35,81). Ces deux catégories sont largement surreprésentées dans mon étude en comparaison des chiffres de l'INSEE en 2015 ci-dessous, qui concernent la population féminine des ménages français. Dans le tableau 42, les inactifs ayant déjà travaillé correspondent en fait aux retraités. Selon l'INSEE, les

inactives sont au nombre de 14,1% en France et les employées 22,9%. En revanche, les professions de l'agriculture, les artisans, commerçants, les chefs d'entreprise, les cadres, les professions intellectuelles supérieures, les professions intermédiaires et les ouvrières sont sous-représentées dans mon étude en comparaison à la population générale française.

Catégorie socioprofessionnelle	Femmes
Agriculteurs exploitants	0,5
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	1,9
Cadres, professions intellectuelles supérieures	7,1
Professions intermédiaires	13,6
Employés	22,9
Ouvriers (y compris agricoles)	4,7
Inactifs ayant déjà travaillé	35,0
Autres sans activité professionnelle	14,1
Total	100,0

Tableau 47: Catégories socioprofessionnelles des femmes de 15 ans ou plus en FRANCE métropolitaine selon l'INSEE (enquête emploi de 2015); résultats en moyenne annuelle[49].

Dans mon étude, 18,5% des patientes sont en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) et 12,5% sont obèses ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). L'enquête ObEpi de 2012 a révélé que 32,3% des Français adultes de 18 ans et plus étaient en surpoids ( $25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) et 15% présentaient une obésité ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )[2]. Si l'on compare mes données à celles de la population générale, on constate que l'obésité y est étrangement sous représentée. Hors, selon l'étude de Bajos et al., les femmes obèses ont presque 4 fois plus de risque de recourir à une interruption volontaire de grossesse. Cela s'explique certainement par le fait que les femmes obèses sont 2 fois plus nombreuses à n'utiliser aucun moyen de contraception lors d'un rapport sexuel [7] alors que ce type de sujets n'a pas été inclus dans l'étude.

Selon la dernière enquête ObEpi de 2012, la prévalence de l'obésité était la plus importante dans la classe d'âge des 55-64 ans avec 19,90%. Dans mon étude, c'est la tranche d'âge des 35-44 ans qui est la plus touchée par l'obésité avec 16,62%. La prévalence de l'obésité en population générale en France en 2012 dans la classe d'âge des 25-34 ans était de 11,10% et dans celle des 35-44 ans de 15,50%. Dans mon étude, les chiffres sont légèrement plus élevés avec 14,30% (IC 95% : 14,28-14,32) de femmes obèses parmi les 25-34 ans et 16,62% (IC 95% : 16,58-16,66) parmi les 35-44 ans. L'enquête ObEpi de 2012 rapportait une prévalence de l'obésité de 6% parmi les 18-24 ans et de 17,50% parmi les 45-54 ans. Dans mon étude, j'ai retrouvé 10,14% (IC 95% : 10,12-10,14) de femmes obèses parmi les 18-24 ans et seulement 5,56% (IC 95% : 5,45-5,66) parmi les plus de 45 ans. Ces différences s'expliquent par le fait que la fertilité diminuant avec l'âge les femmes obèses en fin de vie féconde sont sous-représentées parmi les femmes ayant recours à l'IVG.

Dans mon étude, les femmes qui ont recours aux pilules sont au nombre de 50,77%, le préservatif 37,19%, les méthodes naturelles 8,36%, le DIU 1,73%, le patch et l'anneau vaginal 1,68%. Selon une étude de Moreau C. déjà sus citée, publiée en 2010 portant sur un échantillon national de femmes ayant eu recours à l'IVG en France en 2007[37] ; les pilules représentaient 41,16% des femmes utilisant une contraception dans le mois précédant l'avortement, le préservatif 27,18%, les méthodes naturelles et les spermicides 27,81%, le DIU 2,67%, le patch et l'anneau vaginal 1,17% (Annexe 10.). Les méthodes naturelles sont donc largement sous représentées dans mon étude et ceci est certainement en lien avec le fait que certains médecins « enquêteurs » ont dû considérés la plupart du temps que les méthodes naturelles ne correspondaient pas à une méthode de contraception et ont ainsi complétés la rubrique ORIGINE par « absence de contraception » qui est un critère d'exclusion de l'étude. Cependant les méthodes naturelles incluait les spermicides dans l'étude de Moreau C., alors que la définition stricto sensu des méthodes naturelles ne prend pas en compte ce mode de contraception. Les médecins « enquêteurs » de mon étude n'ayant pas été formés à ce sujet, il est difficile de savoir selon quels critères ils ont pu classer les femmes dans la catégorie des méthodes naturelles. La différence entre les deux études n'en reste pas moins grande.

## IV.2. Limites et biais

Parmi les biais de sélection, nous avons le biais d'admission. En effet, tous les échecs de contraception ne conduisent pas systématiquement à une IVG. 1/3 des grossesses sont non prévues mais n'aboutissent que 6 fois sur 10 à une IVG. Or, nous n'avons dans cette étude que des sujets provenant du centre de planification ou d'éducation familiale de l'HME de Limoges qui ne peuvent pas être représentatifs de la population générale. Les biais d'exclusion font également partie des biais de sélection de cette étude car une partie des sujets, sans pouvoir deviner lesquels, ont été exclus car considérés par certains médecins comme n'ayant aucun moyen de contraception alors qu'en réalité, ils employaient simplement des méthodes peu efficaces tels que les méthodes naturelles qui sont largement sous représentées dans mon étude. C'est l'absence de formation des « enquêteurs » qui est à l'origine de ces erreurs de classement des patientes dans la catégorie « absence de contraception » en amont de la survenue de la grossesse non désirée.

Dans les biais d'information, on peut trouver le biais de prévarication notamment lorsque le sujet obèse ou en surpoids ne déclare pas le poids exact par honte ou par déni. Il est mis en évidence dans de nombreuses études, que le mode déclaratif peut entraîner une sous-estimation de l'IMC. Il en est de même pour la taille, qui peut être inexacte. Certaines patientes peuvent avoir honte de n'utiliser aucune contraception alors qu'elles ont une vie sexuellement active et ainsi déclarer faussement l'usage de préservatifs par exemple. Le biais de mémorisation concernant le nom du moyen contraceptif utilisé par la patiente peut également intervenir. De nombreuses patientes ne se souviennent pas du nom de leur pilule, et le médecin peut les orienter par ses suggestions vers un autre type de pilule que celle réellement utilisée. Ainsi, je pense que l'échec des pilules oestro-progestatives peut être surestimé par rapport à celui des pilules progestatives qui sont moins courantes. Les biais de classement qui peuvent être liés à l'absence de formation de l'enquêteur ou à une

déclaration inexacte de la patiente qui ne réussit pas à renseigner le médecin correctement concernant sa contraception, son poids, sa taille ou sa gestité.

Les biais de confusion sont indéniables en l'âge et la parité. Pour neutraliser l'effet des facteurs de confusion, il aurait fallût apparier sur l'âge et la parité avant le début de l'étude mais cela aurait nécessité des effectifs beaucoup plus importants dont je ne disposais pas. De plus, on rencontre toutes sortes de difficultés pratiques car il peut être extrêmement difficile de trouver des témoins correspondant aux critères d'appariement, et ceci d'autant plus qu'ils sont nombreux. Des difficultés méthodologiques également, car il n'est pas rare que se produise un phénomène de sur-appariement. Il s'agit d'un phénomène statistique qui diminue la « puissance » des tests utilisés et qui affaiblit donc la capacité de l'étude à mettre en évidence le rôle du facteur de risque étudié, s'il existe. Une autre méthode de contrôle des facteurs de confusion a priori consiste à effectuer une stratification sur le facteur de confusion. C'est-à-dire qu'on prend globalement la même proportion de sujets porteurs de facteurs de confusion chez les cas et les témoins : c'est donc la distribution des valeurs du facteur de confusion qui est comparable dans les deux groupes. Cette méthode, reposant sur des groupes stratifiés, est souvent préférée, car elle présente beaucoup moins de difficultés pratiques que l'appariement individuel mais elle nécessite également des effectifs de base plus importants. Cependant, il faut insister sur le fait que dans les études cas-témoins, le contrôle a priori des facteurs de confusion ne suffit pas à annuler l'effet de ceux-ci ; son but est de faciliter l'analyse statistique ultérieure en équilibrant les deux groupes, cas et témoins. Des méthodes statistiques d'analyse multivariée à postériori sont également possible mais suite à l'avis d'un statisticien, le Pr. Dalmay François, mis à disposition par la faculté, il s'est avéré que cette technique n'était pas nécessaire.

Des biais d'exécution ont également pu survenir. Du fait de la quantité imposante de données à traiter, des erreurs de tri sont probables notamment via le logiciel Excel qui n'est pas adapté au traitement de données aussi nombreuses.

Les limites de mon étude sont nombreuses et tiennent notamment au fait qu'il s'agit d'une étude cas-témoin. Ces études ont un faible niveau de preuve dans le grade des recommandations et selon la Haute Autorité de Santé. Il est donc difficile d'en extrapoler les résultats à la pratique clinique. Une étude cas-témoins ne permet pas de déterminer l'incidence ou la prévalence d'une affection. Il n'est donc pas possible de calculer l'impact relatif des facteurs de risque sur le risque de maladie. Pour déterminer la relation entre les facteurs de risque et la maladie, l'étude cas-témoins ne permet pas de calculer de risque relatif (RR), mais seulement un rapport de cotes (OR) qui en est une estimation approximative. Les groupes obtenus sont fréquemment peu représentatifs de la population générale. Mon étude est soumise à des facteurs de confusion tels que l'âge et la parité qui biaisent probablement fortement les résultats. De plus, les facteurs de confusion peuvent ne pas être tous connus, ce qui peut encore fausser la relation réelle entre la maladie et les facteurs de risque examinés. Enfin, ce design d'étude ne permet pas non plus de déterminer la relation de cause à effet : c'est toujours une conception rétrospective et associative.

### **IV.3. Impact clinique et perspectives d'avenir**

Abordons, à présent, la question de la causalité. Cette dernière repose d'abord sur la temporalité, autrement dit, l'exposition doit précéder la maladie. Ici, l'obésité précède bien la

survenue de l'IVG sous progestatifs oraux. La force de l'association est modérée pour le critère de jugement principal avec un OR de 1,48 (IC 95% : 1 - 2,18) et un p à 0,047. Il existe une relation dose-effet, à savoir une augmentation du risque de maladie lorsque le niveau d'exposition s'élève. Ainsi pour un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient un Odds Ratio à 2,02 (IC 95% selon la méthode de Miettinen : 1,15-3,55) avec un p à 0,015. Un seuil d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup>, nous donne un Odds Ratio à 2,44 (IC 95% : 0,8051 - 6,2128) avec un p à 0,057 ce qui signifie que la différence observée n'est statistiquement pas significative. Cette relation dose-effet est également retrouvée dans les analyses en sous-groupe pour lesquelles un seuil de significativité suffisant a été calculé. En revanche, on ne peut pas alléguer la spécificité de la relation car l'obésité n'est évidemment pas le seul facteur de risque d'IVG sous progestatifs. Un ou plusieurs oublis de pilule, des vomissements, une diarrhée ou des interactions médicamenteuses peuvent également diminuer l'efficacité de la pilule qu'elle soit progestative ou oestro-progestative. D'autres facteurs de risque non connus sont possibles. Pour ce qui est de la reproductibilité des résultats, la relation est bien retrouvée dans les différents sous-groupes cependant il n'a pas été réalisé d'étude multicentrique permettant de vérifier cette constance de la relation dans différentes populations et conditions. Je n'ai retrouvé aucune étude de ce type déjà réalisé par le passé prouvant la stabilité dans le temps de ces résultats. Je n'ai réalisé aucune intervention pour supprimer le facteur d'exposition afin d'observer une éventuelle diminution du risque dans le temps. Les données de cette étude ne sont pas incohérentes avec les connaissances de la littérature car les données existantes à ce sujet sont insuffisantes et parfois contradictoires. La plausibilité scientifique qui a été exposée dans la partie « pharmacologie de la contraception chez la femme obèse » me semble correcte car il existe des hypothèses crédibles pouvant expliquer ce lien même si elles ne sont pas encore prouvées. Aucune preuve expérimentale n'existe encore à ce jour.

Il serait excessif de proposer un changement radical de pratique devant les résultats de cette étude. Cependant, on peut adopter une attitude prudente vis-à-vis des femmes obèses qui souhaitent une pilule progestative en leur expliquant qu'elles sont exposées à un léger sur-risque d'échec notamment en cas d'oubli de pilule. On peut également leur conseiller une prise continue des contraceptifs oraux ou une augmentation des dosages hormonaux. Etant donné que l'obésité induit une demi-vie plus longue, une femme obèse est exposée à un plus grand risque d'échec si elle commet un oubli de pilule. Afin de diminuer ce risque d'échec, la prise continue semble être une alternative raisonnable. En effet, il n'a jamais été démontré que l'absence d'hémorragie de privation sous traitement oestro-progestatif pouvait exercer un quelconque effet néfaste sur la santé des femmes. Les pilules monophasiques sont celles qui se prêtent le mieux à la prise continue parmi les pilules combinées.

Les oublis restent la principale cause d'échec de la contraception. C'est pourquoi les méthodes de longue durée d'action telles que l'implant ou le stérilet sont tout indiqués chez la femme obèse de par leur faible risque de complications cardio-vasculaires et thromboemboliques et ce d'autant que leur efficacité n'est à priori pas influencé par l'IMC. Cependant, il ne s'agit que d'un principe de précaution et le choix final revient à la patiente dont l'adhésion est le garant du succès de la méthode.

Les études concernant la contraception chez la femme obèse sont insuffisantes, particulièrement pour les progestatifs per os qui représentent une alternative intéressante en cas de facteurs de risque cardio-vasculaires ou thrombo-emboliques. D'autres études sont

nécessaires afin d'affirmer ou d'infirmer les résultats de mon étude. La prochaine étape pouvant être une enquête exposés/non exposés qui est le type d'étude épidémiologique le mieux adapté pour juger du rôle causal d'un facteur de risque. C'est une étude de cohorte prospective longitudinale offrant un meilleur niveau de preuve. Il est temps de proposer une contraception hormonale dont l'efficacité est prouvée chez la femme obèse.

Par ailleurs, les prestataires de planification familiale devraient entreprendre et évaluer les interventions visant à améliorer l'expérience clinique des femmes obèses. Notamment en ce qui concerne l'approvisionnement adéquat en tenues de grande taille, en brassards adaptés de pression artérielle, ainsi que des tables d'examen appropriées. Actuellement, il n'y a aucune recommandation de programme de planification familiale à propos des soins prodigués aux femmes ayant un IMC élevé. Un changement dans ce sens serait donc le bienvenu.



## Conclusion

---

L'obésité est un problème de santé publique en constante augmentation y compris chez les femmes en âge de procréer avec une prévalence féminine en France de 15,7%. D'autant que, les femmes obèses sont plus à risque de grossesses non désirées. Il n'existe quasiment aucune donnée validée sur l'efficacité contraceptive des progestatifs oraux chez les femmes obèses aux doses prescrites habituellement bien qu'elles soient largement utilisées en France dans cette indication. L'indice de Pearl des progestatifs micro-dosés au lévonorgestrel et au désogestrel per os n'a pas été évalué chez les femmes au-dessus de 70 kg. L'évaluation de l'efficacité de la contraception macro-progestative ne peut être qu'extrapolée, à partir des études ayant mis en évidence un effet anti-gonadotrope. Par ailleurs, il n'existe pas d'étude spécifique concernant le risque cardio-vasculaire de la contraception progestative chez la femme obèse. Mon étude cas-témoins a tenté de déterminer l'impact de l'IMC sur la survenue d'une IVG sous progestatifs oraux.

La proportion de femmes obèses ayant subi une IVG à l'HME de Limoges de 2007 à 2017 dans le groupe « progestatifs » est de 16,83% (IC 95% : 16,78-16,88) versus 12,04% (IC 95% : 12,03-12,05) de femmes obèses dans le groupe « autres » (pilule oestro-progestative, patch, anneau vaginal, implant, stérilet, préservatif et méthodes naturelles). L'OR obtenu est significatif à 1,48 (IC 95% : 1,01-2,18 ; p=0,047). Il existe une relation dose-effet, car pour un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient un OR significatif à 2,02 (IC 95% : 1,15-3,55 ; p=0,015). En revanche, un seuil d'exposition à 40 kg/m<sup>2</sup>, nous donne un OR à la limite de la significativité à 2,44 (IC 95% : 0,8051 - 6,2128 ; p=0,057). Il existe cependant des facteurs de confusion qui peuvent biaiser cette étude. Lorsque l'on ajuste l'OR sur l'âge, il est non significatif à 1,42 (IC 95% : 0,96-2,10 ; p=0,08). L'ajustement sur la parité donne un OR également non significatif à 1,22 (IC 95% : 0,81-1,84 ; p=0,33). L'ajustement conjoint sur les deux variables âge et parité révèle un OR toujours non significatif à 1,23 (IC 95% : 0,81-1,85 ; p=0,33). C'est donc la parité qui a la plus grande influence sur les résultats. La catégorie socio-professionnelle n'a finalement aucune répercussion.

Les objectifs secondaires de mon étude ont tenté d'apprécier, parmi les bénéficiaires de l'IVG, les pourcentages de femmes obèses sous pilule progestative comparativement à la proportion de femmes obèses dans différents sous-groupes : « pilule estro-progestative », « méthodes oestro-progestatives » (pilule, patch, anneau vaginal), « méthodes hormonales » (pilule estro-progestative, patch, anneau vaginal, implant, stérilet) et « sauf oestro-progestatifs » (DIU, implant, préservatif et méthodes naturelles). Tous les sous-groupes ont mis en évidence un OR significativement supérieur à 1 avec une relation effet-dose hormis le groupe « sauf oestro-progestatifs ». Le sous-groupe qui révèle le sur-risque le plus élevé, y compris en comparaison avec le groupe « autres » correspondant au critère de jugement principal, est celui des méthodes oestro-progestatives. L'OR calculé est significatif à 1,62 (IC95% : 1,07-2,45 ; p=0,0216). Il existe une relation dose-effet, ainsi pour un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> puis 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient respectivement un OR significatif à 2,46 (IC 95% selon la méthode de Miettinen : 1,32-4,59 ; p=0,0046) puis un OR significatif à 6,98 (IC 95% : 1,64 – 33,97 ; p=0,0035). En toute logique, on note également que l'OR le plus faible de cette étude a été obtenu avec le sous-groupe « sauf oestro-progestatifs ». Ce qui pourrait signifier que les méthodes oestro-progestatives (pilule, patch et anneau vaginal) représentent les moyens de contraception les plus fiables chez la femme obèse.

Les limites de mon étude sont nombreuses. Il est difficile d'en extrapoler les résultats à la pratique clinique. L'étude cas-témoins ne permet pas de calculer de risque relatif, mais seulement un rapport de cotes qui en est une estimation approximative. Les groupes obtenus sont fréquemment peu représentatifs de la population générale. La prochaine étape pourra être une enquête exposés/non exposés qui est le type d'étude le mieux adapté pour juger du rôle causal d'un facteur de risque.

Il serait excessif de proposer un changement de pratique devant les résultats de cette étude. Cependant, on peut adopter une attitude prudente vis-à-vis des femmes obèses qui souhaitent une pilule progestative en leur expliquant qu'elles s'exposent à un léger sur-risque d'échec notamment en cas d'oubli, étant donné que l'obésité induit une demi-vie plus longue des contraceptifs hormonaux. Les oublis restent la principale cause d'échec de la contraception. C'est pourquoi les méthodes de longue durée d'action telles que l'implant ou le stérilet sont tout indiqués chez la femme obèse de par leur faible risque de complications cardio-vasculaires et thromboemboliques et ce d'autant que leur efficacité n'est à priori pas influencé par l'IMC. Cependant, il ne s'agit que d'un principe de précaution et le choix final revient à la patiente dont l'adhésion est le garant du succès de la méthode.

Les études concernant la contraception chez la femme obèse sont insuffisantes, particulièrement pour les progestatifs per os qui représentent une alternative intéressante sur le plan cardio-vasculaire et thromboembolique. D'autres études sont nécessaires dans le but de proposer une contraception hormonale dont l'efficacité est prouvée chez la femme obèse.



## Références bibliographiques

---

- [1] World Health Organization, « WHO : Global Database on Body Mass Index ». [En ligne]. Disponible sur: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro>. [Consulté le: 16-oct-2016].
- [2] INSERM, *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, ObEpi-Roche, réalisée de janvier à mars 2012 sur un échantillon de plus de 25 000 personnes âgées de 18 ans et plus, représentatif des ménages ordinaires.*, 6ème édition. 2012.
- [3] N. Bajos, K. Wellings, C. Laborde, et C. Moreau, « Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours », *BMJ*, vol. 340, p. c2573, juin 2010.
- [4] B. A. P. CNGOF, « Contraception hormonale chez la femme obèse », p. 35-44.
- [5] CREDOC, « Les populations modestes ont-elles une alimentation déséquilibrée ? » [En ligne]. Disponible sur: <http://www.credoc.fr/publications/abstract.php?ref=C232>. [Consulté le: 12-févr-2017].
- [6] L. Webber *et al.*, « The future burden of obesity-related diseases in the 53 WHO European-Region countries and the impact of effective interventions: a modelling study », *BMJ Open*, vol. 4, n° 7, juill. 2014.
- [7] M. Lobert, M. Pigeyre, H. Gronier, S. Cateau-Jonard, et G. Robin, « Contraception et obésité », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 43, n° 11, p. 740-747, nov. 2015.
- [8] J. Sarfati, J. Young, et S. Christin-Maitre, « Obésité et fertilité de la femme », *Annales d'Endocrinologie*, vol. 71, p. S49-S53, sept. 2010.
- [9] D. A. Grimes et W. C. Shields, « Family planning for obese women: challenges and opportunities », *Contraception*, vol. 72, n° 1, p. 1-4, juill. 2005.
- [10] J. Scapuso, M. Dosso, et A. Rapin, « Obésité et grossesse - Immersion en communauté ». juin-2012.
- [11] Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé; INPES, « Les françaises utilisent-elles un contraceptif adapté à leur mode de vie? Dossier de presse ». oct-2011.
- [12] N. Bajos, « Populations et sociétés - La crise de la pilule en France: vers un nouveau modèle contraceptif », n° 511, mai 2014.
- [13] DREES, « L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011 », Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2011.
- [14] Haute Autorité de Santé, « Etat des lieux des pratiques contraceptives et des freins à l'accès et au choix d'une contraception adaptée ». Avril-2013.
- [15] W. J. Jusko, « Clarification of contraceptive drug pharmacokinetics in obesity », *Contraception*.
- [16] A. B. Edelman, G. Cherala, M. Y. Munar, M. McInnis, F. Z. Stanczyk, et J. T. Jensen, « Correcting oral contraceptive pharmacokinetic alterations due to obesity. A randomized controlled trial », *Contraception*, vol. 90, n° 5, p. 550-556, nov. 2014.



- [17]H. Gronier, G. Robin, S. Catteau-Jonard, C. Sonigo, et B. Letombe, « Chapitre 15 - Contraception hormonale au présent », in *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique*, Paris: Elsevier Masson, 2012, p. 169-189.
- [18]A. Vincent-Rohfritsch, E. Pernin, et N. Chabbert-Buffet, « Nouveautés en contraception », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 41, n° 2, p. 108-114, avr. 2012.
- [19]G. Cherala et A. Edelman, « How can we improve oral contraceptive success in obese women? », *Expert Rev Clin Pharmacol*, vol. 8, n° 1, p. 1-3, janv. 2015.
- [20]A. Glasier *et al.*, « Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel », *Contraception*, vol. 84, n° 4, p. 363-367, oct. 2011.
- [21]L. M. Lopez *et al.*, « Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
- [22]Centers for Disease Control and Prevention, « U.S. Medical Eligibility Criteria for contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization: Medical Eligibility criteria for contraceptive use, 4th Edition », vol. 59, mai 2010.
- [23]C. McNicholas, Q. Zhao, G. Secura, J. E. Allsworth, T. Madden, et J. F. Peipert, « Contraceptive Failures in Overweight and Obese Combined Hormonal Contraceptive Users », *Obstet Gynecol*, vol. 121, n° 3, p. 585-592, mars 2013.
- [24]J.-P. Vallée, P. Gallois, et Y. L. Noc, « Les échecs de la contraception hormonale », *Médecine*, vol. 10, n° 4, p. 166-170, mai 2014.
- [25]A. Bachelot, « Chapitre 14 - Contraception et obésité A2 - Raccah-Tebeka, Brigitte », in *La Contraception en Pratique*, G. Plu-Bureau, Éd. Paris: Elsevier Masson, 2013, p. 77-80.
- [26]J. C. Dinger, M. Cronin, S. Möhner, I. Schellschmidt, T. D. Minh, et C. Westhoff, « Oral contraceptive effectiveness according to body mass index, weight, age, and other factors », *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 201, n° 3, p. 263.e1-263.e9, sept. 2009.
- [27]J. Berdah, « Quelle contraception pour une patiente obèse? », n° 167, p. 1-4, janv. 2013.
- [28]A. Weill *et al.*, « Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study », *BMJ*, vol. 353, p. i2002, mai 2016.
- [29]J. A. Robinson et A. E. Burke, « Obesity and hormonal contraceptive efficacy », *Womens Health (Lond Engl)*, vol. 9, n° 5, p. 453-466, sept. 2013.
- [30]P. Madelenat et M. Koskas, « Mise au point sur la contraception progestative », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 37, n° 7, p. 637-660, nov. 2008.
- [31]B. Raccah-Tebeka et G. Plu-Bureau, « Chapitre 2 - Différentes contraceptions disponibles en France », in *La Contraception en Pratique*, Paris: Elsevier Masson, 2013, p. 9-17.

- [32]P. Barjot, O. Graesslin, D. Cohen, P. Vaillant, P. Clerson, et M. Hoffet, « Grossesses survenant sous contraception orale : les leçons de l'étude GRECO », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, vol. 34, n° 2, p. 120-126, févr. 2006.
- [33]« Pourquoi le nombre d'avortements n'a-t-il pas baissé en France depuis 30 ans ? », *Ined - Institut national d'études démographiques*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/publications/population-et-societes/pourquoi-le-nombre-d-avortements-n-a-t-il-pas-baisse-en-france-depuis-30-ans/>. [Consulté le: 08-janv-2017].
- [34]Direction de la Recherche, des Etudes , de l'Evaluation et des Statistiques; DREES, « Les Interruptions Volontaires de grossesse en 2015 », n° 0968, juin 2016.
- [35]S. Vigoureux, « Épidémiologie de l'interruption volontaire de grossesse en France », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, vol. 45, n° 10, p. 1462-1476, déc. 2016.
- [36]A. Vilain, « Les femmes ayant recours à l'IVG : diversité des profils des femmes et des modalités de prise en charge », *Revue française des affaires sociales*, n° 1, p. 116-147, juin 2011.
- [37]C. Moreau, J. Trussell, J. Desfreres, et N. Bajos, « Patterns of contraceptive use before and after an abortion: results from a nationally representative survey of women undergoing an abortion in France », *Contraception*, vol. 82, n° 4, p. 337-344, oct. 2010.
- [38]M. Pelizzari *et al.*, « Interruptions Volontaires de Grossesse et Violences : étude qualitative auprès de médecins généralistes d'île-de-France », *ERES, Cliniques méditerranéennes*, vol. 2013/2, n° 88, p. 69-78, 2013.
- [39]A. Abbara, « Outil statistique de calcul de Khi carre, risque relatif, Odds Ratio et intervalle de confiance », *Statistiques médicales et épidémiologiques*. [En ligne]. Disponible sur: [http://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi\\_carre\\_rr\\_odds\\_ratio\\_ic.html](http://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html). [Consulté le: 18-juin-2017].
- [40]Université Pierre-et-Marie-Curie de Paris, « BiostaTGV - Statistiques en ligne ». [En ligne]. Disponible sur: <https://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>. [Consulté le: 29-avr-2017].
- [41]M. Mazuy, M. Barbieri, et H. d'Albis, « L'évolution démographique récente en France : la fécondité est stable, Recent demographic trends in France: fertility remains stable, La evoluci&#243;n demogr&#225;fica reciente en Francia: una fecundidad estable », *Population*, vol. 68, n° 3, p. 385-432, janv. 2014.
- [42]« La baisse de la fertilité avec l'âge », *Ined - Institut national d'études démographiques*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/analyses/fertilite-age/>. [Consulté le: 07-mai-2017].
- [43]E. Davie et M. Mazuy, « Fécondité et niveau d'études des femmes en France à partir des enquêtes annuelles de recensement », *Population (French Edition)*, vol. 65, n° 3, p. 475-511, 2010.
- [44]Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques INSEE, République française, et AGEFIPH, « Nomenclature des professions et catégories socio-professionnelles - Employés salariés d'entreprise (PCS-2003) ». 2003.

- [45]B. Hill *et al.*, « Is parity a risk factor for excessive weight gain during pregnancy and postpartum weight retention? A systematic review and meta-analysis », *Obes Rev*, mai 2017.
- [46]M. Haugen *et al.*, « Associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcome and postpartum weight retention: a prospective observational cohort study », *BMC Pregnancy and Childbirth*, vol. 14, n° 1, p. 201, 2014.
- [47]K. Rong *et al.*, « Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies », *Public Health Nutrition*, août-2015. [En ligne]. Disponible sur: [/core/journals/public-health-nutrition/article/prepregnancy-bmi-gestational-weight-gain-and-postpartum-weight-retention-a-metaanalysis-of-observational-studies/5577D3FBC5765C8BCF3954BA908F302B](https://core/journals/public-health-nutrition/article/prepregnancy-bmi-gestational-weight-gain-and-postpartum-weight-retention-a-metaanalysis-of-observational-studies/5577D3FBC5765C8BCF3954BA908F302B). [Consulté le: 28-mai-2017].
- [48]INSEE, « Bilan démographique 2016 ; A nouveau en baisse, la fécondité atteint 1,93 enfant par femme en 2016. », n° 1630, janv. 2017.
- [49]« Population selon le sexe et la catégorie socioprofessionnelle en 2015 | Insee ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381478>. [Consulté le: 21-mai-2017].



## Annexes

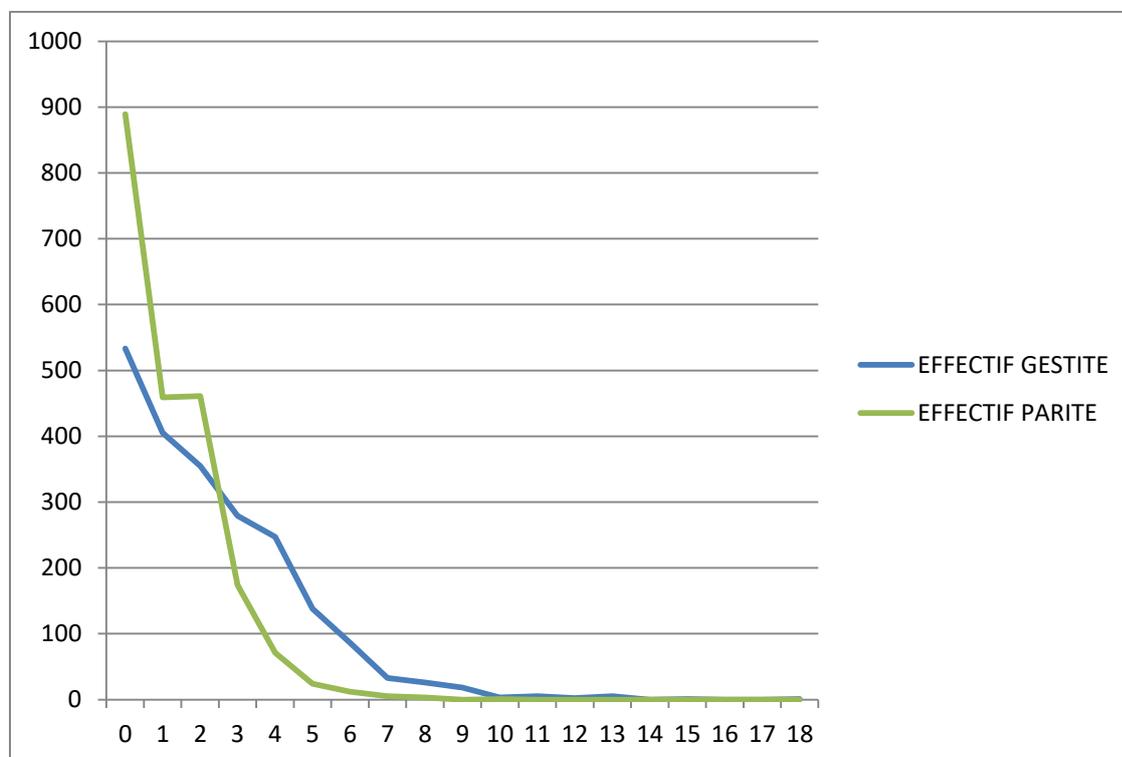
---

Annexe 1. Effectif des variables gestité et parité dans mon étude parmi les femmes sélectionnées ayant subi une IVG à l'HME de Limoges de 2007 à 2017.....	89
Annexe 2. Catégories socio-professionnelles selon l'INSEE .....	90
Annexe 3. Répartition des différentes classes d'IMC dans la population d'étude .....	91
Annexe 4. Répartition de la population d'étude selon le type de contraception et la classe d'âge.....	92
Annexe 5. Répartition de la parité dans la population d'étude selon le type de contraception. ....	93
Annexe 6. Répartition de la gestité dans la population d'étude selon le type de contraception. ....	94
Annexe 7. Répartition des différentes catégories socio-professionnelles dans la population de mon étude selon le moyen de contraception utilisé. ....	95
Annexe 8. Répartition des différentes classes d'IMC dans la population de mon étude selon le mode de contraception utilisé. ....	96
Annexe 9. Evolution des IVG par groupes d'âge de 1990 à 2014 - INSEE 2016.....	97
Annexe 10. Etude de Moreau C. sur un échantillon national de femmes ayant eu recours à l'IVG en France en 2007 : Contraception avant l'avortement[37].....	98
Annexe 11. Tableau récapitulatif des résultats de mon étude cas-témoins. ....	99



**Annexe 1. Effectif des variables gestité et parité dans mon étude parmi les femmes sélectionnées ayant subi une IVG à l'HME de Limoges de 2007 à 2017.**

GESTITE	EFFECTIF	PARITE	EFFECTIF
0	533	0	889
1	405	1	459
2	355	2	461
3	279	3	174
4	247	4	71
5	138	5	24
6	86	6	12
7	33	7	5
8	26	8	3
9	18	9	0
10	3	10	1
11	5	11	0
12	2	12	0
13	5	13	0
14	0	14	0
15	1	15	0
16	0	16	0
17	0	17	0
18	1	18	0
<b>TOTAL</b>	<b>2137</b>	<b>TOTAL</b>	<b>2099</b>



## Annexe 2. Catégories socio-professionnelles selon l'INSEE

### Catégories Socio-Professionnelles

#### 1 - AGRICULTURE

10 - Agriculteur exploitant

#### 2 - ARTISANS, COMMERÇANTS ET CHEFS D'ENTREPRISE

21 - Artisan  
22 - Commerçant et assimilé  
23 - Chef d'entreprise de 10 salariés ou plus

#### 3 - CADRES, PROFESSIONS INTELLECTUELLES SUPERIEURES

31 - Profession libérale  
33 - Cadre de la fonction publique, officier et élève officier des armées  
34 - Professeur et profession scientifique  
Médecins hospitaliers et internes des hôpitaux  
35 - Profession de l'information, des arts et du spectacle  
37 - Cadre administratif et commercial d'entreprise  
38 - Ingénieur et cadre technique d'entreprise

#### 4 - PROFESSIONS INTERMEDIAIRES

42 - Instituteur et assimilé, conseiller d'éducation, maître auxiliaire, maître d'internat, surveillant d'externat  
43 - Professions intermédiaires de la santé et du travail social  
44 - Clergé, religieux  
45 - Professions intermédiaires administratives de la fonction publique  
46 - Professions intermédiaires administratives et commerciales d'entreprise  
47 - Technicien  
48 - Contremaître, agent de maîtrise

#### 5 - EMPLOYES

52 - Employé civil, agent de service de la fonction publique, aide éducateur  
53 - Policier, militaire  
54 - Employé administratif d'entreprise  
55 - Employé de commerce  
56 - Personnel des services directs aux particuliers

#### 6 - OUVRIERS

61 - Ouvrier qualifié  
66 - Ouvrier non qualifié  
69 - Ouvrier agricole

#### 7 - RETRAITES

71 - Ancien agriculteur exploitant  
72 - Ancien artisan, commerçant ou chef d'entreprise  
73 - Ancien cadre et professions intermédiaires  
76 - Ancien employé et ouvrier

#### 8 - AUTRES INACTIFS

81 - Chômeur n'ayant jamais travaillé  
82 - Autre personne sans activité professionnelle

#### 9 - AUTRES

99 - Non renseigné *inconnu ou sans objet*

*Les chômeurs sont codés dans leur ancienne profession*

### Annexe 3. Répartition des différentes classes d'IMC dans la population d'étude

IMC	Effectif	%	ECART TYPE	IC 95%
<18,5	208	9,44595822	0,292467	0,0122224
[18,5 - 25[	1311	59,5367847	0,490821	0,0205117
[25-30[	408	18,5286104	0,388529	0,0162369
[30-35[	186	8,44686649	0,278089	0,0116215
[35-40[	59	2,67938238	0,16148	0,0067484
>=40	30	1,36239782	0,115924	0,0048445
TOTAL	2202	100		



**Annexe 4. Répartition de la population d'étude selon le type de contraception et la classe d'âge.**

AGE	PROGESTATIF	PILULE EP	PATCH	ANNEAU	DIU	IMPLANT	PRESERVATIF	METH NAT	AUTRES	TOTAL
<20	12	107	2	2	1	1	154	5	272	284
[20-25[	58	334	5	4	7	2	234	28	614	672
[25-30[	66	213	5	6	5	2	170	46	447	513
[30-35[	32	143	2	7	14	0	121	35	322	354
[35-40[	28	83	2	2	7	1	102	41	238	266
[40-45[	11	28	0	0	3	0	30	23	84	95
[45-50[	1	2	0	0	1	0	7	6	16	17
>=50	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
<b>TOTAL</b>	208	910	16	21	38	6	819	184	1994	2202



**Annexe 5. Répartition de la parité dans la population d'étude selon le type de contraception.**

PARITE	PROGESTATIF	PILULE EP	PATCH	ANNEAU	DIU	IMPLANT	PRESERVATIF	METH NAT	AUTRES	TOTAL
0	36	367	8	13	7	3	405	50	853	889
1	50	214	3	2	5	1	147	37	409	459
2	65	168	4	4	17	1	148	54	396	461
3	22	75	0	2	5	1	49	20	152	174
[4-7[	21	43	0	0	2	0	25	16	86	107
>=7	2	4	0	0	0	0	2	1	7	9
<b>TOTAL</b>	196	871	15	21	36	6	776	178	1903	2099



**Annexe 6. Répartition de la gestité dans la population d'étude selon le type de contraception.**

GESTITE	PROGESTATIF	PILULE EP	PATCH	ANNEAU	DIU	IMPLANT	PRESERVATIF	METH NAT	AUTRES	TOTAL
0	18	210	4	7	5	1	258	30	515	533
1	35	179	4	2	3	2	147	33	370	405
2	39	139	5	4	12	0	119	37	316	355
3	33	118	3	4	5	0	89	27	246	279
4	33	93	0	3	5	1	90	22	214	247
5	25	60	0	0	5	1	35	12	113	138
[6-10[	16	82	0	1	1	1	44	18	147	163
>=10	2	6	0	0	2	0	5	2	15	17
<b>TOTAL</b>	201	887	16	21	38	6	787	181	1936	2137

GESTITE	PROGESTATIF	%	ECART TYPE	IC95%	AUTRES	%	ECART TYPE	IC95%
0	18	8,955223881	0,2855392	0,03947	515	26,60124	0,44187	0,0197
1	35	17,41293532	0,37922068	0,05243	370	19,11157	0,39318	0,0175
2	39	19,40298507	0,39545198	0,05467	316	16,322314	0,36957	0,0165
3	33	16,41791045	0,37043802	0,05121	246	12,706612	0,33305	0,0148
4	33	16,41791045	0,37043802	0,05121	214	11,053719	0,31356	0,014
5	25	12,43781095	0,33001242	0,04562	113	5,8367769	0,23444	0,0104
[6-10[	16	7,960199005	0,27067603	0,03742	147	7,5929752	0,26489	0,0118
>=10	2	0,995024876	0,09925342	0,01372	15	0,7747934	0,08768	0,0039
<b>TOTAL</b>	201	100			1936	100		

**Annexe 7. Répartition des différentes catégories socio-professionnelles dans la population de mon étude selon le moyen de contraception utilisé.**

PROF	PROGESTATIF	PILULE EP	ANNEAU	PATCH	DIU	IMPLANT	PRESERVATIF	METH NAT	AUTRES	TOTAL
1	1	0	0	0	0	0	2	2	4	5
2	3	7	0	0	2	0	8	3	20	23
3	8	31	3	1	1	0	32	11	79	87
4	18	74	4	4	3	0	91	20	196	214
5	72	375	8	5	10	3	251	64	716	788
6	3	14	1	0	0	0	22	4	41	44
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	90	331	4	4	16	2	353	64	774	864
9	13	78	1	2	6	1	60	16	164	177
<b>TOTAL</b>	208	910	21	16	38	6	819	184	1994	2202



**Annexe 8. Répartition des différentes classes d'IMC dans la population de mon étude selon le mode de contraception utilisé.**

CONTRA	VALEUR	IMC<20	20<IMC<25	25<IMC<30	30<IMC<35	35<IMC<40	IMC>=40	TOTAL
PROGESTATIF	NMB	46,00	85,00	42,00	20,00	9,00	6,00	208,00
	%	2,09	3,86	1,91	0,91	0,41	0,27	9,45
PILULE EP	NMB	224,00	419,00	164,00	74,00	25,00	4,00	910,00
	%	10,17	19,03	7,45	3,36	1,14	0,18	41,33
PATCH	NMB	3,00	5,00	7,00	1,00	0,00	0,00	16,00
	%	0,14	0,23	0,32	0,05	0,00	0,00	0,73
ANNEAU	NMB	3,00	11,00	6,00	1,00	0,00	0,00	21,00
	%	0,14	0,50	0,27	0,05	0,00	0,00	0,95
DIU	NMB	1,00	15,00	11,00	8,00	2,00	1,00	38,00
	%	0,05	0,68	0,50	0,36	0,09	0,05	1,73
IMPLANT	NMB	1,00	3,00	1,00	1,00	0,00	0,00	6,00
	%	0,05	0,14	0,05	0,05	0,00	0,00	0,27
PRESERVATIF	NMB	201,00	375,00	136,00	68,00	21,00	18,00	819,00
	%	9,13	17,03	6,18	3,09	0,95	0,82	37,19
METH NAT	NMB	44,00	83,00	41,00	13,00	2,00	1,00	184,00
	%	2,00	3,77	1,86	0,59	0,09	0,05	8,36
TOTAL	NMB	523,00	996,00	408,00	186,00	59,00	30,00	2202,00
	%	23,75	45,23	18,53	8,45	2,68	1,36	100,00



## Annexe 9. Evolution des IVG par groupes d'âge de 1990 à 2014 - INSEE 2016

TABLEAU : ÉVOLUTION DU NOMBRE DES INTERRUPTIONS VOLONTAIRES DE GROSSESSE PAR GROUPE D'ÂGES DE LA FEMME									
Année	Groupe d'âges de la femme								
	Total 15 à 49 ans	15 à 17 ans	18 ou 19 ans	20 à 24 ans	25 à 29 ans	30 à 34 ans	35 à 39 ans	40 à 44 ans	45 à 49 ans
1990	197 063	8 751	14 236	46 134	46 826	40 262	28 320	11 612	922
1991	199 308	8 777	15 004	46 853	46 729	40 529	28 657	11 651	1 108
1992	191 883	8 163	14 337	45 671	44 984	38 875	27 361	11 421	1 071
1993	190 702	8 089	13 933	46 058	44 296	38 355	27 494	11 321	1 156
1994	188 841	8 306	13 305	45 842	43 209	38 553	27 451	11 051	1 124
1995	179 333	8 331	13 103	43 991	40 315	35 866	25 999	10 683	1 045
1996	186 752	9 347	14 379	44 813	41 673	37 464	27 117	10 844	1 115
1997	188 477	9 536	14 711	44 448	42 006	37 651	27 917	11 085	1 123
1998	195 368	9 540	15 938	44 594	43 902	39 116	28 595	12 687	996
1999	196 295	9 642	16 922	45 110	44 029	38 087	29 057	12 337	1 111
2000	191 473	9 009	16 524	45 036	43 084	36 670	28 434	11 440	1 276
2001	201 434	9 551	17 089	49 514	44 264	38 748	29 321	11 739	1 208
2002	205 898	10 057	16 468	52 420	44 227	39 819	29 503	12 224	1 180
2003	202 591	10 311	16 290	51 810	42 824	39 100	28 621	12 076	1 559
2004	209 907	11 517	17 408	52 929	44 001	40 512	29 706	12 521	1 313
2005	205 392	12 138	17 658	52 541	42 735	38 552	28 407	12 234	1 127
2006	213 983	12 855	18 223	53 344	45 745	39 188	30 196	13 175	1 257
2007	212 050	12 548	17 928	53 003	46 771	37 801	29 791	12 907	1 301
2008	208 003	11 933	17 689	52 101	46 209	36 557	29 492	12 738	1 284
2009	208 662	11 666	17 336	52 490	46 336	36 445	30 160	12 813	1 416
2010	211 248	11 634	17 279	52 808	47 437	37 605	29 930	13 228	1 327
2011	206 888	10 887	16 275	51 892	46 356	38 159	28 857	13 122	1 340
2012	205 300	10 670	15 646	52 077	46 272	38 799	27 616	12 940	1 280
2013	214 649	10 173	15 142	53 398	49 742	41 802	29 168	13 860	1 364
2014	211 229	9 221	14 870	51 158	49 367	41 923	29 503	13 733	1 454
<p>N.B. :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les statistiques des données hospitalières des années 1995 et 2000 sont jugées un peu moins complètes que les autres, car il s'agit de dates de transitions majeures pour la SAE (passage à l'informatique en 1995 et refonte du questionnaire en 2000).</li> <li>- les données de 2014 sont provisoires.</li> </ul>									
Champ : France métropolitaine									
Sources : Erasme (CNAM-TS) pour les IVG en ville, en centre de santé, PMI ou centre de planification familiale (nombre de forfait médicamenteux de ville remboursés pour le régime général uniquement et selon la date de liquidation avant 2010, tous régimes et selon la date de l'IVG à partir de 2010)									
SAE-PMSI (DREES) pour les IVG en établissement hospitalier.									

**Annexe 10. Etude de Moreau C. sur un échantillon national de femmes ayant eu recours à l'IVG en France en 2007 : Contraception avant l'avortement[37].**

<i>CONTRACEPTION</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>IUD</i>	132	2,67
<i>Pill</i>	2031	41,16
<i>Patch/Vaginal ring</i>	58	1,17
<i>Condom</i>	1341	27,18
<i>Other barrier or natural methods</i>	1372	27,81
<i>TOTAL</i>	4934	100



## Annexe 11. Tableau récapitulatif des résultats de mon étude cas-témoins.

GROUPES	OR	IC 95%	p	RA	FER
AUTRES	1,47856455	1,01-2,18	0,0467	3,75	32,366835
AUTRES : seuil à 35 kg/m <sup>2</sup>	2,0165243	1,15-3,55	0,015	7,72	50,4097222
AUTRES : seuil à 40 kg/m <sup>2</sup>	2,43811881	1,01-5,87	0,057	10,7	58,9847716
PILULE EP	1,58510579	1,05-2,41	0,0304	7,71	36,9127279
PILULE EP : seuil à 35 kg/m <sup>2</sup>	2,3610863	1,26-4,41	0,0071	16,12	57,6466137
PILULE EP : seuil à 40 kg/m <sup>2</sup>	6,72772277	1,57-32,66	0,0042	41,77	85,1361295
METH OP	1,62235067	1,07-2,45	0,0216	7,96	38,3610451
METH OP : seuil à 35 kg/m <sup>2</sup>	2,46024656	1,32-4,59	0,0046	16,72	59,3536674
METH OP : seuil à 40 kg/m <sup>2</sup>	6,9847	1,64-33,97	0,0035	42,36	85,6829928
AUTRES METH HORM	1,51128897	1,00-2,27	0,0491	6,51	33,8313174
AUTRES METH HORM : seuil à 35 kg/m <sup>2</sup>	2,32917746	1,26-4,31	0,0071	15,16	57,0663886
AUTRES METH HORM : seuil à 40 kg/m <sup>2</sup>	5,85742574	1,47-24,46	0,0054	37,55	82,9276538
SAUF OP	1,36673089	0,91-2,06	0,13004	4,65	26,8327068
SAUF OP : seuil à 35 kg/m <sup>2</sup>	1,73056995	0,95-3,14	0,07204	8,85	42,2155689
SAUF OP : seuil à 40 kg/m <sup>2</sup>	1,52524752	0,49-3,99	0,4198	6,64	34,4368711

PILULE EP: pilule estro-progestative  
 METH OP: méthodes oestro-progestatives  
 METH HORM: méthodes hormonales  
 SAUF OP: sauf oestro-progestatifs





## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.





## Contraception progestative par voie orale chez la femme obèse

---

### INTRODUCTION :

L'obésité est en constante augmentation avec une prévalence féminine en France de 15,7%. L'indice de Pearl des micro-progestatifs au lévonorgestrel et au désogestrel n'a pas été évalué chez les femmes au-dessus de 70 kg. L'efficacité de la contraception macro-progestative ne peut être qu'extrapolée, à partir des études ayant mis en évidence un effet anti-gonadotrope. Ma thèse cherchera à répondre à la question suivante : parmi les interruptions volontaires de grossesse (IVG), quelle est la proportion de femmes obèses (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) sous pilule progestative comparativement à la proportion de femmes obèses sous d'autres modes de contraception (pilule oestro-progestative, patch, anneau vaginal, implant, stérilet, préservatif et méthodes naturelles)?

### METHODES :

Il s'agit d'une étude cas-témoins incluant 2202 patientes dont 208 sous progestatifs oraux et 1994 dans le groupe « autres ». Les données des cas et des témoins ont été recueillies par l'intermédiaire du logiciel File Maker parmi les dossiers informatisés du centre de planification ou d'éducation familiale de l'Hôpital Mère-enfant de Limoges du 24/09/2007 au 29/03/2017. Le choix des variables s'est appuyé sur les facteurs de confusions suspectés, à savoir l'âge, la parité et la catégorie socio-professionnelle.

### RESULTATS :

La proportion de femmes obèses ayant subi une IVG dans le groupe « progestatifs » est de 16,83% (IC 95% : 16,78-16,88) versus 12,04% (IC 95% : 12,03-12,05) dans le groupe « autres ». L'Odds Ratio est significatif à 1,48 (IC 95% : 1,01-2,18 ; p=0,047). Il a été mis en évidence une relation dose-effet, car pour un seuil d'exposition à 35 kg/m<sup>2</sup> puis à 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, on obtient respectivement un OR à 2,02 (IC 95% : 1,15-3,55 ; p=0,015) et à 2,44 (IC 95% : 0,80 - 6,21 ; p=0,057). L'ajustement conjoint sur l'âge et la parité révèle un OR à 1,23 (IC 95% : 0,81-1,85 ; p=0,33). Des analyses en sous-groupe ont été effectuées. Le sous-groupe des méthodes oestro-progestatives révèle le sur-risque le plus élevé avec un OR significatif à 1,62 (IC95% :1,07-2,45 ; p=0,0216). Ce qui pourrait signifier que les méthodes oestro-progestatives (pilule, patch et anneau vaginal) représentent les moyens de contraception les plus fiables chez la femme obèse.

### CONCLUSION :

Les limites de mon étude cas-témoins sont nombreuses. Il serait donc excessif de proposer un changement de pratique. Cependant, on peut adopter une attitude prudente vis-à-vis des femmes obèses qui souhaitent une pilule progestative en les informant du possible sur-risque d'échec notamment en cas d'oubli. Les études concernant la contraception chez la femme obèse sont insuffisantes, particulièrement pour les progestatifs per os qui représentent une alternative intéressante sur le plan cardio-vasculaire et thromboembolique. D'autres études sont nécessaires dans le but de proposer une contraception hormonale dont l'efficacité est prouvée chez la femme obèse.

---

Mots-clés : Obésité, micro-progestatifs, contraception macro-progestative, interruptions volontaires de grossesse (IVG), femmes obèses, pilule progestative, étude cas-témoins, relation effet-dose, parité.

Cliquez ici pour taper du texte.



## [Progestin-only pills and obesity]

---

### BACKGROUND :

Obesity is on a constant rise with a female prevalence in France of 15.7%. The Pearl index of progestin-only pills (POP) has not been evaluated in women above 70 kg. The efficacy of macro-dosed POP can only be extrapolated from studies that have demonstrated their anti-gonadotropic effect. My thesis will try to answer the question: among the women attending the abortion center, what is the proportion of obese women ( $BMI \geq 30 \text{ kg / m}^2$ ) on POP compared to the proportion of obese women using « other » types of birth control (combined estrogen-progestin contraceptive pills, patch, vaginal ring, implant, IUD, condom and natural methods)?

### STUDY DESIGN :

This was a case-control study including 2202 patients, with 208 women on POP and 1994 in the « other » methods group. Cases' and controls' data were collected through the FileMaker software from the computerized files of the family planning department of Limoges's University Hospital Center from 24/09/2007 to 29/03/2017. I chose my variables according to the known confounding factors, such as age, parity and socio-professional category.

### RESULTS :

The proportion of obese women who had had an abortion in the « POP » group was 16.83% (95% CI: 16.78-16.88) versus 12.04% (95% CI: 12.03-12, 05) in the « other » methods group. The odds ratio (OR) is 1.48 (95% CI: 1.01-2.18) with a significant p at 0.047. A dose-effect relationship has been demonstrated, because for an exposure threshold of 35 kg/m<sup>2</sup> then 40 kg/m<sup>2</sup>, we obtained an OR of 2.02 (95% CI: 1.15-3.55 ; p=0.015) and 2.44 (95% CI: 0.80 - 6.21 ; p=0.057) respectively. The combined adjustment for age and parity reveals an OR at 1.23 (95% CI: 0.81-1.85 ; p=0.33). Subgroup analyzes were performed. The « estrogen-progestin methods » subgroup showed the highest risk with a significant OR at 1.62 (95% CI: 1.07-2.45; p = 0.0216). This may mean that estrogen-progestin methods (pills, patches and vaginal rings) are the most reliable contraceptive methods in obese women.

### CONCLUSION :

My case-control study had many statistical biases. So, it would be excessive to propose a change of practice. However, we can adopt a cautious attitude concerning those obese women who want to be put on a POP by informing them of the possible over-risk of failure especially in case of a missed pill. Studies of contraception in obese women are insufficient, particularly for POPs, which represent an interesting alternative in case of cardiovascular and thromboembolic risk factors. Other studies are necessary in order to develop a hormonal contraception whose effectiveness is proved in obese women.

---

Keywords : Obesity, progestin-only pills, macro-dosed POP, abortion, obese women, case-control study, dose-effect relationship, parity.

