

UNIVERSITE DE LIMOGES

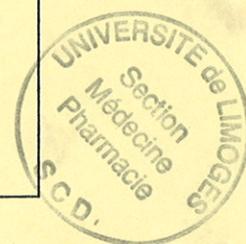
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2004

THESE N° 153/1

IMPLANON®, TROIS ANS APRES SA MISE  
SUR LE MARCHE FRANÇAIS  
TOLERANCE, EFFICACITE ET SATISFACTION  
POUR LES PATIENTES SUIVIES  
AU CENTRE HOSPITALIER DE GUERET



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2004

PAR

Christophe LUCAT

Né le 7 septembre 1977 à Cormeilles en Parisis (Val d'Oise)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur AUBARD Y. .... Président  
Madame le Professeur TEISSIER-CLEMENT M-P. .... Juge  
Monsieur le Professeur BUCHON D. .... Juge  
Monsieur le Docteur BUISSON J-G. .... Juge  
Monsieur le Docteur MASSRI K. .... Membre invité  
Monsieur le Docteur BOGHINA C. .... Directeur de thèse

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

---

ANNEE 2004

THESE N° 153

IMPLANON®, TROIS ANS APRES SA MISE  
SUR LE MARCHE FRANÇAIS  
TOLERANCE, EFFICACITE ET SATISFACTION  
POUR LES PATIENTES SUIVIES  
AU CENTRE HOSPITALIER DE GUERET

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2004

PAR

Christophe LUCAT

Né le 7 septembre 1977 à Cormeilles en Parisis (Val d'Oise)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur AUBARD Y. .... Président  
Madame le Professeur TEISSIER-CLEMENT M-P. ....Juge  
Monsieur le Professeur BUCHON D. .... Juge  
Monsieur le Docteur BUISSON J-G. .... Juge  
Monsieur le Docteur MASSRI K. ....Membre invité  
Monsieur le Docteur BOGHINA C. .... Directeur de thèse

A mon épouse,  
Pour son soutien et à la patience dont elle a fait preuve.

A mes parents,  
Pour leur appui et leur confiance.

A ma famille.

A notre président de thèse,

A Monsieur le Professeur AUBARD,  
Professeur des universités au C.H.R.U. de LIMOGES  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgien des hôpitaux  
Chef de service

Veillez croire en mon respect  
pour votre travail  
et vos enseignements,  
Et veuillez accepter  
tous mes remerciements pour l'honneur  
que vous m'accordez  
en présidant ce jury.

A nos juges,

A Madame le Professeur TEISSIER-CLEMENT  
Professeur des universités au C.H.R.U. de LIMOGES  
Endocrinologie-diabétologie  
Maladies métaboliques  
Médecine de la reproduction  
Praticien hospitalier

Pour votre disponibilité  
et votre présence au sein de ce jury,  
Veuillez trouver ici  
l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur BUCHON  
Professeur au C.H.R.U. de LIMOGES  
Médecine générale

Pour vos enseignements  
et votre présence au sein de ce jury,  
Veuillez accepter  
ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BUISSON  
Maître de conférences associé  
Médecine générale

Pour votre gentillesse  
et votre présence au sein de ce jury,  
Veuillez trouver  
l'expression de ma sincère  
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MASSRI,  
Chef de service de gynécologie-obstétrique  
Praticien hospitalier  
Centre Hospitalier de GUERET

Pour votre disponibilité  
et les conseils précieux  
que vous m'avez dispensés,  
Veuillez recevoir mes remerciements  
les plus sincères.

A mon directeur de thèse,

A Monsieur le Docteur BOGHINA  
Gynécologie-obstétrique  
Assistant au Centre Hospitalier de GUERET

En vous remerciant sincèrement  
d'avoir bien voulu participer  
à l'élaboration de cette thèse.  
Pour votre disponibilité,  
Votre gentillesse et votre patience,  
Veuillez trouver ici  
le témoignage de ma reconnaissance  
et de mon profond respect.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>15</b>
<b>Chapitre I : PROFIL DE LA CONTRACEPTION EN FRANCE</b>	<b>17</b>
<b>I . L'EVOLUTION GENERALE DU TYPE DE CONTRACEPTION UTILISEE</b>	<b>17</b>
<b>II . LE CHOIX DE LA METHODE</b>	<b>18</b>
II .1. EN GENERAL	18
II .2. CAS PARTICULIERS	20
II .3. LE PRIX DE LA METHODE CONTRACEPTIVE PEUT ETRE UN CRITERE DE CHOIX	21
<b>III . ECHECS DES DIFFERENTES PRATIQUES CONTRACEPTIVES</b>	<b>21</b>
III .1. LES METHODES TRADITIONNELLES	22
III .2. LA CONTRACEPTION ORALE	22
III .2.1. L'EFFICACITE EN FONCTION DU TYPE DE PILULE	22
III .2.2. LES OUBLIS	23
III .2.3. LES ARRETS VOLONTAIRES	24
III .2.4. LES TROUBLES DIGESTIFS	24
III .2.5. LES TRAITEMENTS ASSOCIES	24
III .3. LES DISPOSITIFS INTRA-UTERINS	24
III .3.1. L'EFFICACITE EN FONCTION DU TYPE DE STERILET	24
III .3.2. MAUVAIS POSITIONNEMENT DU STERILET	25
III .3.3. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	25
III .4. LES CONTRACEPTIFS INJECTABLES	25

III .5. L'IMPLANT, L'ANNEAU ET LE PATCH	26
<b>Chapitre II : LES PROGESTATIFS SEULS EN CONTRACEPTION</b>	<b>28</b>
<b>I . LA PROGESTERONE</b>	<b>28</b>
I .1. LE METABOLISME	28
I .2. LES EFFETS	29
I .2.1. ACTION PROGESTATIVE	29
I .2.2. REGULATION DE LA SECRETION HYPOPHYSAIRE	29
I .2.3. ACTION ANDROGENE ET ANTI-ANDROGENE	30
I .2.4. ACTION ANTI-ESTROGENE	30
I .2.5. ROLE DANS L'IMPLANTATION DU BLASTOCYTE	30
I .2.6. AUTRES EFFETS	30
I .2.7. EN PRATIQUE	30
<b>II . LES PROGESTATIFS DE SYNTHESE</b>	<b>31</b>
<b>III . EN CONTRACEPTION</b>	<b>32</b>
<b>IV . LES EFFETS INDESIRABLES DES PROGESTATIFS</b>	<b>36</b>
<b>Chapitre III : LES IMPLANTS COMME MOYEN DE CONTRACEPTION</b>	<b>37</b>
<b>I . LES DIFFERENTS IMPLANTS EXISTANTS</b>	<b>37</b>
I .1. NORPLANT®	37
I .2. NORPLANT®II ou JADELLE®	39
I .3. IMPLANT DE NESTERONE®	40

I .4. UNIPLANT®	40
I .5. IMPLANON®	41
<b>II . IMPLANON®</b>	<b>41</b>
II .1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF	41
II .2. PRINCIPE ACTIF	42
II .3. MODE D'ADMINISTRATION	43
II .4. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES	43
II .4.1. ABSORPTION	43
II .4.2. DISTRIBUTION ET BIODISPONIBILITE	45
II .4.3. METABOLISME	45
II .4.4. ELIMINATION	46
II .5. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES	46
II .5.1. INHIBITION DE L'OVULATION	46
II .5.2. EFFETS SUR LA GLAIRE CERVICALE	47
II .5.3. EFFETS SUR L'ENDOMETRE	47
II .5.4. ROLE SUR L'ACTIVITE OVARIENNE	47
II .5.5. REVERSIBILITE D'IMPLANON®	48
II .6. PROFIL CLINIQUE	48
II .6.1. EFFICACITE CONTRACEPTIVE	48
a. Un indice de Pearl égal à zéro	49
b. Efficacité contraceptive indépendante de l'observance	49
c. Efficacité contraceptive de longue durée d'action	49
d. Diminution du risque de grossesse extra-utérine	49
II .6.2. ACCEPTABILITE	50
a. Profil des saignements	50
b. Effets secondaires les plus fréquents	53
c. Effets secondaires moins fréquents	54
II .6.3. ARRETS PREMATURES D'IMPLANON®	55
a. Les troubles du cycle	56
b. Les effets secondaires autres que les troubles du cycle	56
II .6.4. INNOCUITE	57

a. Métabolisme lipidique	57
b. Métabolisme glucidique	58
c. Hémostase	59
d. Masse osseuse	60
e. Pression artérielle	60
f. Fonction hépatique	60
g. Effets sur les autres systèmes physiologiques	61
II .7. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE L'IMPLANON®	61
II .7.1. INDICATIONS	61
II .7.2. CONTRE-INDICATIONS	62
II .8. METHODE D'INSERTION ET DE RETRAIT DE L'IMPLANON®	63
II .8.1. CONSULTATION PREALABLE A LA POSE : LE COUNSELLING	63
II .8.2. LA POSE DE L'IMPLANT	64
a. Quand poser Implanon® ?	64
b. La technique de pose	65
II .8.3. CONSULTATION DE SUIVI	66
II .8.4. LE RETRAIT DE L'IMPLANT	67
a. Quand retirer Implanon® ?	67
b. La technique du retrait	67
II .8.5. COMPLICATIONS DE L'INSERTION ET DU RETRAIT	68
<b>Chapitre IV : L'ETUDE ET SON ANALYSE</b>	<b>69</b>
<b>I . METHODOLOGIE</b>	<b>69</b>
I .1. OBJECTIFS DE L'ETUDE	69
I .2. MATERIEL ET METHODE	69
I .2.1. MATERIEL DE TRAVAIL	69
I .2.2. RECUEIL DES DONNEES	70
a. Recueil des données de l'observation médicale	70
b. Le questionnaire	70
c. Mode de recueil des données	71

<b>II . RESULTATS</b>	<b>71</b>
<b>III . TRAITEMENT DES DONNEES ET RESULTATS</b>	<b>71</b>
III .1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES CONCERNANT LES PATIENTES SOUS IMPLANON®	72
III .1.1. L'AGE	72
III .1.2. LA SITUATION GEOGRAPHIQUE	72
III .1.3. LA SITUATION FAMILIALE	73
III .1.4. LE NIVEAU D'ETUDES	74
III .1.5. LE TYPE D'ACTIVITE PROFESSIONNELLE	74
III .2. LES ANTECEDENTS	75
III .2.1. LE TABAC	75
III .2.2. LES TROUBLES DYSLIPIDEMIQUES ET L'HYPERTENSION ARTERIELLE	76
III .2.3. LA PARITE	78
III .2.4. CONTRACEPTION ANTERIEURE A L'IMPLANON®	81
a. Type de contraception orale estroprogestative utilisée avant la pose d'Implanon®	82
a. Durée d'utilisation de la contraception orale estroprogestative avant la pose de l'Implanon®	82
c. Utilisation de Cérazette®	83
III .3. LES RAISONS AYANT MOTIVE LE RECOURS A IMPLANON®	85
III .3.1. EN GENERAL	85
III .3.2. CHEZ LES PATIENTES SOUS CONTRACEPTION ORALE	86
III .3.3. CHEZ LES PATIENTES SOUS STERILET	87
III .3.4. CHEZ LES PATIENTES SOUS CONTRACEPTION LOCALE	88
III .3.5. CHEZ LES PATIENTES SANS CONTRACEPTION	88
III .3.6. CHEZ LES PATIENTES SOUS CONTRACEPTION INJECTABLE	89
III .4. MISE EN PLACE DE L'IMPLANON®	90
III .4.1. LE VECU DE LA POSE	90
III .4.2. LE TECHNICIEN	90

III .4.3. DUREE D'UTILISATION	91
III .4.4. SUIVI DE L'IMPLANON®	91
III .4.5. LE LIEU DU SUIVI	92
III .5. LE PROFIL DES SAIGNEMENTS DE LA POSE A TROIS MOIS	93
III .6. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA POSE A TROIS MOIS	94
III .6.1. LA PRISE DE POIDS	94
III .6.2. L'ACNE	95
III .6.3. LA TOLERANCE LOCALE	95
III .6.4. LES AUTRES EFFETS INDESIRABLES	96
III .7. PROFIL DES SAIGNEMENTS APRES LE TROISIEME MOIS D'UTILISATION	99
III .8. LES EFFETS INDESIRABLES APRES TROIS MOIS D'UTILISATION	102
III .8.1. TOLERANCE LOCALE	102
III .8.2. LES AUTRES EFFETS	102
III .9. ARRETS PREMATURES D'IMPLANON®	104
III .9.1. DUREE D'UTILISATION	104
III .9.2. LES RAISONS DU RETRAIT PREMATURE	104
III .9.3. LE VECU DU RETRAIT	106
a. La tolérance	106
b. Le geste	107
c. Lieu et technicien	108
III .9.4. LA GROSSESSE APRES IMPLANON®	108
 <b>IV . L'ENQUETE D'OPINION</b>	 <b>109</b>
IV .1. INFORMATION PREALABLEMENT FOURNIE	109
IV .2. SATISFACTION DE LA METHODE DE CONTRACEPTION	110
 <b>CONCLUSION</b>	 <b>111</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>113</b>
 <b>ANNEXE</b>	 <b>120</b>

# INTRODUCTION

La société française actuelle prône le respect absolu du libre choix de vouloir ou de ne pas vouloir un enfant, le célèbre slogan « un enfant quand je veux ».[1]

Les différentes méthodes contraceptives mises sur le marché permettent aux couples de suivre ce concept.

Il est important de constater qu'en France le nombre d'Interruptions Volontaires de Grossesse (IVG) ne diminue pas depuis ces 20 dernières années avec, aujourd'hui, plus de 225 000 IVG/an. La contraception et l'IVG ont une relation intime mais pas totale. Compte-tenu des conséquences psychologiques sur l'avenir obstétrical, dans le cas où l'IVG serait secondaire à un défaut de contraception, il est intéressant d'observer quelle en est la raison : un manque d'information, une mauvaise observance, une mauvaise utilisation....

La contraception reste un objectif important en matière de santé. En effet, elle est le premier motif de recours en médecine de ville (12% des séances). [2] Pour améliorer l'observance et offrir à chaque femme une contraception adaptée, les laboratoires et le monde médical n'arrêtent pas d'innover et se sont attachés, ces dernières années, à développer une large gamme de méthodes contraceptives répondant ainsi aux besoins individuels des utilisatrices. L'opinion de chaque femme est intime, unique, et le choix de la méthode ne peut être unanime. La contraception reste donc un enjeu économique majeur.

A côté de la contraception estroprogestative par voie orale, dont l'efficacité et la tolérance ont souvent fait l'objet d'études et dont l'utilisation est pratique courante, d'autres méthodes plus récentes, innovantes par leurs modes d'administration, restent encore peu utilisées comme :

- le stérilet au progestatif : Miréna® (autorisation de mise sur le marché le 21 juillet 1995)
- le patch contraceptif : Evra® (commercialisé depuis janvier 2004)
- l'anneau vaginal : Nuvaring® (mis sur le marché en avril 2004)
- ou encore l'implant : Implanon® (mis sur le marché en mai 2001)

Ce dernier constitue une méthode innovante et efficace de prévention à long terme de grossesse. C'est ainsi que le laboratoire Organon a mis sur le marché français, le 1<sup>er</sup> mai 2001, Implanon® : implant sous-cutané d'étonogestrel. C'est un procédé intéressant de par son

efficacité contraceptive élevée, indépendante de l'observance, et de par sa réversibilité au retrait. Dans la mesure où Implanon® est composé d'un progestatif seul, il permet théoriquement une large indication.

Ainsi, il nous a paru intéressant de réaliser une étude sur la tolérance et l'efficacité de cette méthode, tout en incluant le contexte ayant conduit à sa pose.

Cette étude se compose de 4 parties :

Chapitre 1 : Le profil de la contraception en France

Chapitre 2 : Les progestatifs seuls en contraception

Chapitre 3 : Les implants comme moyen de contraception

Chapitre 4 : L'étude et son analyse. Les résultats portent sur l'étude réalisée dans le département de la Creuse, sur 65 femmes ayant bénéficié d'une pose d'Implanon® de mai 2001 à mars 2004 et sur son analyse commentée.

Les résultats de l'analyse permettront d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la méthode, de déterminer la satisfaction des femmes au terme du suivi et de définir un profil type de patiente.

# - Chapitre I -

## PROFIL DE LA CONTRACEPTION EN FRANCE

La contraception est reconnue comme un problème de santé publique. Les 15-44 ans représentent 42% de la population française. Cette classe d'âge constitue pour la majorité des personnes une période de bonne santé. Les femmes âgées de 15 à 44 ans représentent 39,5% de la population féminine française. Dans cette tranche d'âge, une part importante des recours aux soins est liée à la vie sexuelle et génitale. [2]

### I . L'EVOLUTION GENERALE DU TYPE DE CONTRACEPTION

UTILISEE (Selon les résultats de l'enquête réalisée en 2000 par l'Institut National d'Etude Démographique (INED)). [3]

La couverture contraceptive a évolué entre 1978 et 2000 : 40% des femmes prennent la pilule en 1978, elles sont désormais 60% à l'utiliser en 2000.

Concernant le dispositif intra-utérin (DIU), on note une progression de son utilisation jusqu'en 1988, puis une stabilisation jusqu'en 2000 autour de 23% d'utilisatrices.

Les autres méthodes réversibles (préservatif, retrait, abstinence périodique, produits spermicides...) ont reculé de 43 à 16 % :

√ **Le préservatif** représente en 2000 à lui seul près des 2/3 de ce groupe. L'usage du préservatif masculin a connu une phase d'expansion dans les années 1980, dans un contexte de l'épidémie du SIDA. Son utilisation lors du premier rapport sexuel a également largement augmenté depuis 1983, année de parution des premiers articles concernant des décès imputables au SIDA (elle est passée de 8% en 1987 à 45% en 1993). Son utilisation comme méthode principale de contraception reste quant à elle stable et modeste : 4% des 18-49 ans en 1988 contre 4,1% des 20-49 ans en 1994. [3, 4]

√ Le **diaphragme**, qui fut la première méthode fiable de contraception féminine, n'était plus utilisé, en 1994, que par 0,6% des femmes de 20 à 44 ans, avec une nette prédominance dans la tranche d'âge 40-44 ans. [4]

√ Les **méthodes d'abstinence périodique**, comme la méthode d'Ogino, la courbe des températures ou la méthode de Billings, sont très peu utilisées dans la tranche d'âge de 20-29 ans, davantage chez les 40-44 ans (4,1% des femmes de 40-44 ans en 1994).

√ Le **retrait** est en constante régression : 7% des 18-49 ans en 1988 contre 2,4% des 20-49 ans en 1994. [3, 4]

√ Les **méthodes locales chimiques** (spermicides, ovules, crèmes) n'ont jamais atteint la barre de 1%.

√ Les **stérilisations** ont diminué. Elles étaient de 7% en 1978 et ne représentent que 5% en 2000 (dans le cadre de la loi n°2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception, parue au journal officiel n°156 du 7 juillet 2001 page 10823, l'Assemblée Nationale a autorisé la stérilisation à visée contraceptive qui était jusqu'alors interdite en France). [5]

Sur l'ensemble des femmes de 20 à 44 ans interrogées, 3% seulement déclarent ne pas utiliser de méthode contraceptive alors même qu'elles ne désirent pas de grossesse.

Pilule et stérilet restent donc les deux moyens contraceptifs les plus utilisés en France.

On observe fréquemment une utilisation de méthodes contraceptives médicales en association à des méthodes locales, notamment le préservatif, protégeant ainsi les utilisatrices des maladies sexuellement transmissibles (2% des femmes ayant un stérilet et 4,5% des femmes prenant la pilule). [4]

## II . LE CHOIX DE LA METHODE [4, 1]

### II .1. EN GENERAL

Le choix de la méthode contraceptive résulte d'un compromis entre :

- innocuité,
- efficacité,
- acceptabilité,
- coût.

De façon générale, aujourd'hui, lorsqu'un couple a choisi en plein accord une méthode contraceptive quelle qu'elle soit, elle a fort peu de répercussion sur la vie sexuelle.

Le choix d'une méthode contraceptive est d'abord celui de la femme (consultante).

Le médecin doit l'informer sur :

- le mode d'action,
- les principaux risques,
- les effets bénéfiques éventuels.

⇒ Sans pour cela la submerger.

Le choix de la contraception se fait :

- en tenant compte des contre-indications absolues ou relatives des différents contraceptifs,
- en fonction de l'âge de la femme,
- en fonction d'un tabagisme éventuel,
- en fonction de sa parité,
- en tenant compte de sa sexualité,
- en fonction de son terrain.

La contraception doit être évolutive, tenir compte du désir de la femme et/ou du couple et des progrès constants.

L'implant sous-cutané, IMPLANON®, permet d'associer efficacité sûre et absence de contrainte de prise.

L'arrivée de patchs contraceptifs et d'anneaux constituent une nouvelle voie d'administration d'un contraceptif.

## II .2. CAS PARTICULIERS

Le choix de la méthode contraceptive sera limité :

- **s'il existe un risque cardio-vasculaire,**
- **s'il existe un risque de cancer du sein,**
- **en cas de risque de maladies sexuellement transmissibles,**
- **etc....**

Chez l'adolescente, il est impératif de tenir compte :

- de la nécessité d'une contraception efficace car la fertilité est élevée à cet âge,
- de la nécessité de prévenir des maladies sexuellement transmissibles.

En post-partum et post-abortum :

◆ l'allaitement procure une bonne protection contraceptive si l'allaitement est complet, tétées libres tout au long du nyctémère, donc y compris la nuit. Comme ces conditions sont parfois difficiles à réaliser, il est proposé en première intention un progestatif micro-dosé continu (pas de diminution du débit lacté).

◆ s'il n'y a pas d'allaitement, les premières règles apparaissent six semaines après l'accouchement et peuvent être précédées d'une ovulation. Il faut proposer une contraception (association combinée quinze jours après le post-partum ou stérilet au retour des couches ou des moyens locaux ou un implant à poser entre le 21<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour après l'accouchement).

◆ en post-abortum : les premières règles apparaissent dans un délai de quatre à six semaines et sont précédées d'une ovulation. Il faut proposer une contraception (pilule combinée mini-dosée avant le troisième jour post-abortum ou stérilet immédiatement en post-abortum ou un implant immédiatement en post-abortum).

## II .3. LE PRIX DE LA METHODE CONTRACEPTIVE PEUT ETRE UN CRITERE DE CHOIX

- La plupart des associations comportant un progestatif de deuxième génération, certains microprogestatifs et les progestatifs retards sont remboursés par la sécurité sociale (à 65%). Pour les autres, associations comportant un progestatif de troisième génération, le prix est libre (en moyenne 8,40 euros la plaquette).

- Les stérilets au cuivre sont remboursés à 65% du tarif de responsabilité (TIPS). Le prix de vente du DIU est lui-même libre.

Le stérilet MIRENA® est remboursé à 65% par la sécurité sociale (prix : 126,79 euros).

- L'implant sous-cutané, appelé IMPLANON®, est remboursé à 65% par la sécurité sociale (prix : 138,15 euros).

- L'anneau vaginal NUVARING®, récemment mis sur le marché, n'est pas remboursé par la sécurité sociale (prix 15 euros par mois).

- Le patch EVRA® constitue, lui aussi, une nouvelle méthode. Son prix varie de 10 à 16 euros pour trois patches et est non remboursé par la sécurité sociale.

## III . ECHECS DES DIFFERENTES PRATIQUES CONTRACEPTIVES

L'efficacité d'une méthode contraceptive est évaluée par le nombre de grossesses accidentelles observées en un temps d'exposition donné. L'unité de temps utilisée est l'année-femme (A.F.). [1]

L'indice de Pearl exprime le nombre de grossesses accidentelles observées pour 100 années-femme, soit 1200 mois ou 1300 cycles.

Pour chaque méthode, on différencie efficacité théorique (indice de Pearl), escomptée lors d'une utilisation optimale, et l'efficacité pratique (indice de Pearl corrigé) où interviennent les conditions d'utilisation, mais aussi de prescription.

### III .1. LES METHODES TRADITIONNELLES (préservatif, retrait, diaphragmes, spermicides, méthodes d'abstinence périodique).

En 2000, ces méthodes étaient utilisées au total par 16% des femmes.

*Tableau 1 – Taux d'échec des méthodes traditionnelles.*

Type de méthode	Préservatif	Retrait	Diaphragmes	Spermicides	Méthodes d'abstinence périodique*
<b>% de femmes utilisatrices</b>	10,7	2,4	0,6	1	1,3
<b>Taux d'échec pour 100 années-femme</b>	2 à 15	8 à 17	4 à 18	5 à 18	2 à 20

\* *Méthodes d'abstinence périodique : la méthode d'Ogino, la méthode de la courbe de température quotidienne et la méthode de la glaire cervicale dite de Billings.*

Le taux d'échec des méthodes traditionnelles est en partie lié à un usage incorrect. Ces méthodes sont souvent contraignantes et présentent une assez mauvaise acceptabilité. [4, 6, 7]

### III .2. LA CONTRACEPTION ORALE

#### III .2.1. L'EFFICACITE EN FONCTION DU TYPE DE PILULE

Tableau 2 – Taux d'échec en fonction du type de pilule.

Type de contraception orale	Estroprogestatifs combinés mini ou normodosés	Estroprogestatifs séquentiels	Progestatifs microdosés	Progestatifs normo et macrodosés
Indice de Pearl (pour 100 années-femme)	0,1	0,3	0,8 à 1	
Indice de Pearl corrigé (pour 100 années-femme)	0,15 à 0,45	0,8	1 à 1,6	0,5

Les pilules contraceptives estroprogestatives combinées mini ou normodosées sont les plus efficaces. [8]

Une étude, réalisée aux Pays-Bas entre 1982 et 1994, a retrouvé chez des patientes demandant une IVG alors qu'elles étaient sous contraception orale, une fréquence plus importante de pilules séquentielles et triphasiques. [9]

Les progestatifs normo ou macrodosés ont une très bonne efficacité avec un indice de Pearl de 0,5 pour 100 années-femme. Cependant, il est important de souligner que ces produits ne portent pas, dans le libellé d'autorisation de mise sur le marché, l'indication « contraception ». Ces produits sont prescrits en dernier recours chez des patientes à risque. [8]

### III .2.2. LES OUBLIS

Les estroprogestatifs sont dotés d'un effet antigonadotrope puissant.

Cependant, leur efficacité est directement liée à l'observance d'une prise quotidienne de comprimé. Dans la majorité des cas, c'est l'oubli itératif d'un comprimé qui est la principale cause d'échec de cette contraception orale. [8, 10, 11]

Par ailleurs, il a été montré que 10% des grossesses non désirées étaient dues à une mauvaise observance et que 20% de celles-ci ont débuté après un oubli unique. [4]

### III .2.3. LES ARRETS VOLONTAIRES

L'arrêt de prise de pilule est fréquent. La méthode est remplacée par l'utilisation d'une contraception moins efficace. [12]

Les motifs d'arrêt sont multiples, on retrouve surtout :

- la crainte des effets indésirables réels ou imaginaires, [12,13]
- les contraintes de la méthode, le prix, l'absence de besoin contraceptif, [12]
- le manque d'information.

### III .2.4. LES TROUBLES DIGESTIFS

Ils sont responsables d'échecs contraceptifs :

- lors de vomissement survenant dans les trois heures suivant la prise,
- lors de diarrhée. [9, 10, 14, 15, 16]

### III .2.5. LES TRAITEMENTS ASSOCIES

L'efficacité contraceptive peut être diminuée par certaines associations médicamenteuses.

Les inducteurs enzymatiques accélèrent le catabolisme hépatique de l'estrogène et du progestatif (exemple : les anti-convulsivants et les barbituriques).

Les antibiotiques comme l'ampicilline, la néomycine, les tétracyclines ou le chloramphénicol agissent sur les bactéries intestinales, empêchant la résorption des stéroïdes. Ils diminuent leur demi-vie plasmatique en augmentant leur élimination fécale. [9, 14, 17]

## III .3. LES DISPOSITIFS INTRA-UTERINS

### III .3.1. L'EFFICACITE EN FONCTION DU TYPE DE STERILET

Tableau 3 – Taux d'échec en fonction du type de stérilet.

Type de stérilet	Cuivre à 200 mm <sup>2</sup>	Cuivre à 380 mm <sup>2</sup>	Lévonorgestrel
Indice de Pearl corrigé (pour 100 années-femme)	1 à 2	0,3 à 1	0,2

La charge en cuivre conditionne l'efficacité du stérilet.

Par ailleurs, les stérilets diffusant du lévonorgestrel sont les plus efficaces.

### III .3.2. MAUVAIS POSITIONNEMENT DU STERILET

Un dispositif intra-utérin mal positionné (depuis la pose ou suite à un déplacement) entraînera une baisse de son efficacité. [18, 19]

En conséquence, une surveillance systématique, à la fois par le médecin et par la patiente elle-même, devra être réalisée.

### III .3.3. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Certains médicaments, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine, les tétracyclines en association avec les stérilets au cuivre, pourraient altérer leur efficacité. [20]

A noter qu'à l'heure actuelle, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas contre-indiqués en association avec un stérilet.

### III .4. LES CONTRACEPTIFS INJECTABLES

Cette méthode présente une très bonne observance, un très bon indice de Pearl de 0,5 à 1 pour 100 années-femme, conditions qui définissent un taux d'échec très faible. Pourtant, les progestatifs injectables rencontrent un accueil défavorable chez beaucoup d'utilisatrices, lié aux effets indésirables (prise de poids et mauvais contrôle du cycle).

### III .5. L'IMPLANT, L'ANNEAU ET LE PATCH

Ils constituent de nouvelles méthodes de contraception.

Tableau 4 – Taux d'échec des nouvelles méthodes de contraception.

Produit de contraception	Nuvaring® (anneau)	Evra® (patch)	Implanon® (implant)
Indice de Pearl	0,6	0,88	0
Intervalle de confiance 95%	0,24-1,4	0,44-1,33	0,00-0,08

- Pour Evra®, patch transdermique, les échecs seraient probablement en rapport avec un décollement (taux de décollement complet : 1,8%). Chez les femmes pesant plus de 90 kg, l'efficacité du produit serait diminuée. [21]

- Les produits Evra® et Nuvaring® ont été mis sur le marché français trop récemment pour arriver à des conclusions.

- L'Implanon® est une contraception très efficace, pourtant ses effets secondaires (en particulier les troubles du cycle) peuvent être une issue fatale à l'acceptabilité de cette méthode.

#### **Pour conclure :**

Nous sommes encore loin de la contraception idéale :

- contraception acceptée par les deux partenaires,
- dépourvue d'effets secondaires,
- réversible à 100%,
- efficace à 100%,
- la moins chère possible,
- avec la meilleure observance.

Aujourd'hui, la pilule est la méthode de contraception la plus utilisée. Cependant, l'efficacité d'un contraceptif tient aussi à son acceptabilité, et force est de constater que la prise rigoureuse d'une pilule est une chose difficile à faire. Pour répondre aux besoins des

femmes, le marché de la contraception a décidé d'évoluer en proposant de nouvelles techniques de contraception (implants sous-cutanés, anneaux vaginaux, patchs contraceptifs, nouvelles contraceptions injectables) afin d'améliorer l'efficacité, la tolérance et l'observance contraceptive.

## - Chapitre II -

# LES PROGESTATIFS SEULS EN CONTRACEPTION

A côté de la progestérone, progestatif endogène physiologique, il existe plusieurs progestatifs de synthèse, dont les propriétés ne se superposent pas complètement à celles de la progestérone, et qui sont utilisés comme contraceptifs hormonaux. [22, 23, 24]

### I. LA PROGESTERONE

Elle a une activité progestative, c'est-à-dire qu'elle est capable :

- de provoquer la formation de la dentelle utérine par un endomètre préalablement soumis à l'influence des estrogènes,
- de maintenir la gestation.

La progestérone (qui n'est pas un contraceptif) remplit physiologiquement ces deux conditions, mais tous les progestatifs de synthèse ne le font pas.

#### I.1. LE METABOLISME

La progestérone est synthétisée essentiellement par l'ovaire et, à un moindre degré, par les surrénales. De plus, une synthèse non endocrine de progestérone, au niveau des neurones notamment, est possible.

La synthèse se fait à partir du cholestérol.

La sécrétion de progestérone n'est pas constante au cours du cycle menstruel : déclenchée par la LH, elle apparaît juste avant l'ovulation et se poursuit au cours de la deuxième partie du cycle. Sa chute à la fin du cycle participe au déclenchement de la menstruation.

Dans le plasma, sa concentration, pendant la phase folliculaire, est faible, mais s'élève considérablement pendant la phase lutéale.

Le catabolisme de la progestérone s'effectue essentiellement dans le foie.

## I .2. LES EFFETS

La progestérone agit sur des récepteurs nucléaires et modifie la transcription des gènes cibles.

### I .2.1. ACTION PROGESTATIVE

La fonction essentielle de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation, puis au maintien de la gestation :

- Au niveau de l'endomètre : elle entraîne un arrêt des mitoses provoquées par les estrogènes et l'apparition d'un aspect sécrétoire, dit « de dentelle utérine », avec vacuoles remplies de glycogène. L'endomètre est, de loin, le tissu le plus riche en récepteurs de la progestérone.
- Au niveau du myomètre : elle a une action antagoniste vis-à-vis des estrogènes se traduisant par une diminution de la contractilité utérine.
- Au niveau du col utérin : elle supprime la glaire cervicale induite par les estrogènes.
- Au niveau des trompes : elle pourrait ralentir le transit de l'œuf.
- Au niveau des seins : elle agit en synergie avec les estrogènes et les hormones hypophysaires pour induire le développement des acini et inhiber, après une stimulation transitoire, les mitoses épithéliales provoquées par les estrogènes.

### I .2.2. REGULATION DE LA SECRETION HYPOPHYSAIRE

La progestérone inhibe la sécrétion des gonadostimulines hypophysaires, mais les progestatifs de synthèse sont beaucoup plus efficaces qu'elle. En effet, ils réduisent la fréquence des pics de la sécrétion et augmentent leur amplitude.

### I .2.3. ACTION ANDROGENE ET ANTI-ANDROGENE

La progestérone a une très faible activité androgène et anti-androgène.

### I .2.4. ACTION ANTI-ESTROGENE

La progestérone isolée n'a aucune influence bien nette sur un tissu cible au repos. Elle n'agit que sur un tissu déjà sous influence estrogénique. Seuls les estrogènes sont capables de déterminer la synthèse et l'augmentation des sites récepteurs de la progestérone.

### I .2.5. ROLE DANS L'IMPLANTATION DU BLASTOCYTE

### I .2.6. AUTRES EFFETS

- Un effet hyperthermisant responsable de l'augmentation de la température d'environ 0,5 degrés au cours de la deuxième partie du cycle menstruel.
- Une action anti-minéralocorticoïde en inhibant les récepteurs à l'aldostérone.
- Un effet sur la thymie générale, sans doute par l'intermédiaire des récepteurs cérébraux et hypothalamiques.
- Une action sédative en potentialisant l'effet GABA.
- Probablement une action stimulante de la synthèse de myéline.

### I .2.7. EN PRATIQUE

L'utilisation de la progestérone naturelle en thérapeutique comporte un inconvénient majeur ; sauf à dose considérable, cette hormone ne possède pratiquement aucun effet

biologique si elle est administrée telle qu'elle per os, car elle est rapidement métabolisée en presque totalité par le foie.

## II . LES PROGESTATIFS DE SYNTHÈSE

Ils se différencient de la progestérone par plusieurs modifications chimiques. On distingue les dérivés de la 17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone, de la 19-norprogestérone et de la 19-nortestostérone. Le terme « nor » est utilisé lorsqu'il n'y a pas de substituant méthyle, dans le cas présent en position 19.

Les principaux produits utilisés en thérapeutique sont :

- la médrogestone,
- la chlormadinone,
- la médroxyprogestérone,
- la cyprotérone,
- le nomégestrol,
- la démégestone,
- la promégestone,
- la noréthistérone,
- le lynestrénol,
- l'éthinodiol,
- la norgestriénone,
- le lévonorgestrel.

Ils ont des effets progestatifs ou lutéomimétiques, se traduisant, au niveau de l'endomètre, par l'apparition d'un aspect sécrétoire en « dentelle utérine » et sont généralement susceptibles de maintenir la gestation. Pourtant, ils ne doivent pas être prescrits comme progestatifs car ils n'ont pas les mêmes propriétés progestatives que la progestérone et peuvent avoir, en outre, des effets androgènes ou anti-androgènes et certains, des effets anti-estrogènes et anti-androgènes.

Les progestatifs de synthèse n'ayant pas de propriétés androgènes sont :

- le désogestrel,
- le gestodène,
- le norgestimate.

Ils inhibent l'ovulation, essentiellement par action antigonadotrope.

Ils diminuent la migration des spermatozoïdes dans la glaire cervicale.

Ils sont utilisés comme contraceptifs.

### III . EN CONTRACEPTION

Dans certaines conditions, la prise d'un progestatif seul peut avoir un effet contraceptif.

Les progestatifs utilisés sont :

- la noréthistérone,
- le lynestrérol,
- la norgestriénone,
- le lévonorgestrel,
- la médroxyprogestérone,
- le désogestrel.

Les dérivés des norstéroïdes : lynestrérol, noréthistérone, norgestriénone et lévonorgestrel (dérivés de la 19-nortestostérone) possèdent :

- une affinité importante pour le récepteur de la progestérone,
- aucune action estrogénique,
- une action sur l'endomètre : plus puissante que la progestérone,
- une action centrale : effet thermogène, action anti-ovulatoire puissante,
- des effets androgéniques.

Les norstéroïdes (en fait les norandrostanes) ont des effets métaboliques : certains paraissent hypotriglycémisants.

La noréthistérone et le lynestrérol diminuent le HDL-cholestérol et favorisent un hyper-insulinisme.

La noréthistérone et son acétate augmentent le plasminogène.

Le lynestrérol peut abaisser l'antithrombine III.

Les dérivés de la 17-hydroxyprogestérone (la médroxyprogestérone) possèdent :

- une action sur l'endomètre plus puissante que la progestérone,
- une action centrale : thermogène, action anti-ovulatoire,
- une action androgénique minime,
- des effets métaboliques faibles : aucune action significative sur le métabolisme hydrocarboné, sur les triglycérides ou sur les fractions de cholestérol.

Seul l'acétate de médroxyprogestérone peut augmenter le plasminogène et induire une HTA (liée à ses propriétés du type glucocorticoïde).

Selon les modalités d'administration on distingue :

- La contraception continue par voie orale, à faible dose, où l'ovulation n'est pas toujours supprimée, mais où l'imprégnation permanente par le progestatif rend le mucus cervical peu propice au transport des spermatozoïdes et l'endomètre impropre à la nidation. Le traitement nécessite la prise d'un comprimé par jour sans interruption, même pendant les règles. La prise concomitante de médicaments à effets inducteurs enzymatiques peut rendre ce mode de contraception inefficace en accélérant l'inactivation du progestatif. Si une grossesse survient, elle comporte un risque majoré d'être extra-utérine.

- La contraception discontinue par voie orale où le progestatif se prend à posologie beaucoup plus élevée que précédemment, mais seulement du cinquième au vingt-cinquième jour. A cette posologie, outre les modifications endométriales, les progestatifs ont un effet antigonadotrope et inhibent l'ovulation. Les produits utilisés sont le lynestrérol et la noréthistérone.

Tableau 5 – La contraception orale

Génération du progestatif	Nom commercial	Type de prise Posologie	Composant	Prix par mois en euro	Remboursement
1 <sup>ère</sup> génération	Milligynon® (1997)	Prise continue 0,6 mg	Noréthistérone	Libre	Non
1 <sup>ère</sup> génération	Primolut-Nor®	Prise discontinue 10 mg	Noréthistérone	2,91 euros	Remboursé à 65%
1 <sup>ère</sup> génération	Exluton®	Prise continue 0,5 mg	Lynestrénol	Libre	Non
1 <sup>ère</sup> génération	Orgamétil®	Prise discontinue 5 mg	Lynestrénol	2,88 euros	Remboursé à 65%
1 <sup>ère</sup> génération	Ogyline® (1980)	Prise continue 0,35 mg	Norgestriénone	Libre	Non
2 <sup>ème</sup> génération	Microval® (1978)	Prise continue 0,03 mg	Lévonorgestrel	1,69 euros	Remboursé à 65%
3 <sup>ème</sup> génération	Cérazette® (1999)	Prise continue 0,075 mg	Désogestrel	Libre	Non

- La contraception par voie injectable où le progestatif est administré sous forme de préparation à libération prolongée pendant trois mois. Cette méthode entraîne une imprégnation permanente par le progestatif à concentration élevée. La première injection doit être effectuée entre le premier et le cinquième jour du cycle. Ce mode de contraception est réservé aux femmes

incapables de prendre en charge elles-mêmes leur traitement contraceptif. Les produits utilisés sont la noréthistérone et la médroxyprogestérone. Cette méthode est peu utilisée en France car elle présente de nombreux effets secondaires.

Tableau 6 – La contraception injectable

Nom commercial	Composant	Durée d'action	Prix en euro	Remboursement
<b>Dépo-Provéra® (1987)</b>	Médroxyprogestérone 150 mg /3ml en IM	Intervalle de 8 semaines entre les 4 premières injections et de 12 semaines entre les injections suivantes	3,37 euros	Remboursé à 65%
<b>Noristérat®</b>	Noréthistérone 200 mg/ml en IM		4,59 euros	Remboursé à 65%

- La contraception par implant sous-dermique, récemment apparue en France. Il en existe essentiellement deux types dans le monde :

- Des capsules de lévonorgestrel implantées sous la peau (au niveau du bras) libérant, de manière continue et prolongée jusqu'à cinq ans, le progestatif qui assure l'effet contraceptif. Ces capsules font partie d'un kit comprenant le nécessaire (scalpel, anesthésique local) à implantation. Ce kit est commercialisé sous le nom de Norplant system®, mais n'est pas commercialisé en France.
- Une tige contenant du 3-céto-désogestrel, métabolite actif du désogestrel, assurant une contraception pendant environ trois ans. Le seul implant commercialisé en France est l'Implanon®.

Tableau 7 – La contraception par implant sous-cutané.

Nom commercial	Composant	Durée d'action	Prix en euro	Remboursement
<b>Implanon® 2001</b>	Etonogestrel	3 ans	138,15 euros	Oui

- La contraception par voie locale où le progestatif est associé à un dispositif intra-utérin comme moyen de contraception.

Tableau 8 – La contraception par voie locale : le stérilet

Nom commercial	Composant	Durée d'action	Prix en euro	Remboursement
Miréna®	Lévonorgestrel Libère entre 15 et 20 micro-grammes /24 heures pendant 5 ans	5 ans	126,79 euros	Remboursé à 65%

- En contraception d'urgence, le lévonorgestrel seul, à posologie élevée, s'est montré efficace en post-coïtal, lorsqu'il est pris dans les 72 heures suivantes. Le traitement comporte la prise de 2 comprimés : 1 comprimé le plus tôt possible et le deuxième devra être pris 12 heures au plus tôt et 24 heures au plus tard après la prise du premier comprimé. Récemment, il a été démontré qu'une prise unique de 2 comprimés est aussi efficace. [25]

Tableau 9 – La contraception d'urgence.

Nom commercial	Composant
Norlevo®	Lévonorgestrel 0,75 mg

#### IV . LES EFFETS INDESIRABLES DES PROGESTATIFS

Ils peuvent entraîner des irrégularités du cycle menstruel, des saignements intermenstruels, et ceux qui ont des propriétés androgènes, de l'acné et une augmentation de la pilosité.

# - Chapitre III -

## LES IMPLANTS COMME MOYEN DE CONTRACEPTION

### I. LES DIFFERENTS IMPLANTS EXISTANTS [26]

Les implants contraceptifs ont été mis au point pour améliorer la qualité de vie des femmes sous contraception avec, comme premier objectif, éliminer la nécessité d'une prise quotidienne et par-là, améliorer l'observance. A ce jour, nous en relevons cinq.

#### I.1. NORPLANT®

Norplant® est le premier système expérimenté et commercialisé contenant du lévonorgestrel. Le lévonorgestrel est un progestatif de la famille des 19-nortestostérone.

Les premiers travaux publiés sur cet implant remontent à 1975, mais ce ne sera qu'à partir de 1980 qu'il a pu être commercialisé.

Il existe deux types d'implants de silastic : Norplant® et Norplant® II.

Le premier, Norplant®, se compose d'un jeu de six capsules libérant du lévonorgestrel pour une durée de dix ans avec une durée d'utilisation effective de cinq ans. Dans les premiers temps, il y a une libération de 70 µgrammes par jour de lévonorgestrel ; puis après quelques mois, la libération se stabilise à 30 µgrammes par jour. Chaque capsule mesure 2,4 mm de diamètre pour une longueur de 34 mm, toutes contenant 36 mg de lévonorgestrel.

Au niveau de la pharmacodynamique, comme toutes les contraceptions progestatives, l'effet contraceptif se situe à trois niveaux :

- en rendant le mucus imperméable aux spermatozoïdes,

- en inhibant l'ovulation par blocage de la décharge de LH,
- en transformant l'endomètre, le rendant inapte à la nidation.

L'effet sur la glaire ne semble suffisant que sur une minorité de femmes ; celui-ci débute très tôt après la pose de l'implant.

Sur le plan hormonal, il semble que l'anovulation ne soit obtenue que chez 45% des femmes. 16% des femmes ont une activité lutéale faible et 39% une activité lutéale normale. Les taux d'estradiol sous Norplant® sont soit normaux, s'il y a ovulation avec une courbe biphasique, soit monophasique. En cas d'anovulation, la courbe d'estradiol est monophasique. Lorsqu'il y a ovulation sous Norplant®, il semble exister une phase lutéale inadéquate et une capacité de fertilisation ovocytaire déficiente.

D'un point de vue endométrial, les femmes sous Norplant® ont un endomètre fin sans modification cyclique.

Au niveau hépatique, il y a des effets sur le métabolisme : il existe une légère augmentation de la bilirubine non constante, qui se maintient dans la zone de normalité.

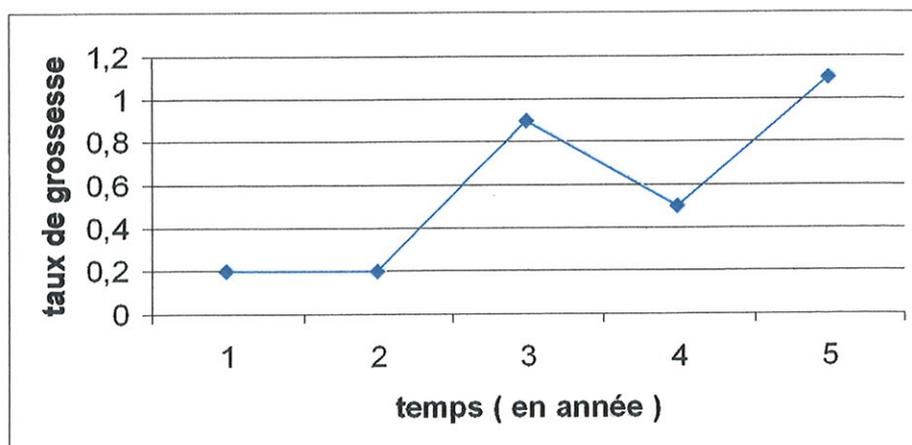
On note également : - une diminution du cholestérol total (10%),

- une diminution des triglycérides,
- une diminution du HDL-cholestérol (15%),
- mais aucune modification du LDL-cholestérol.

#### Graphique n°1 – Les effets contraceptifs : le taux de grossesse

Il est : - la première et deuxième année de 0,2 ;

- la troisième année de 0,9 ;
- la quatrième année de 0,5 ;
- de 1,1 pour la cinquième année.

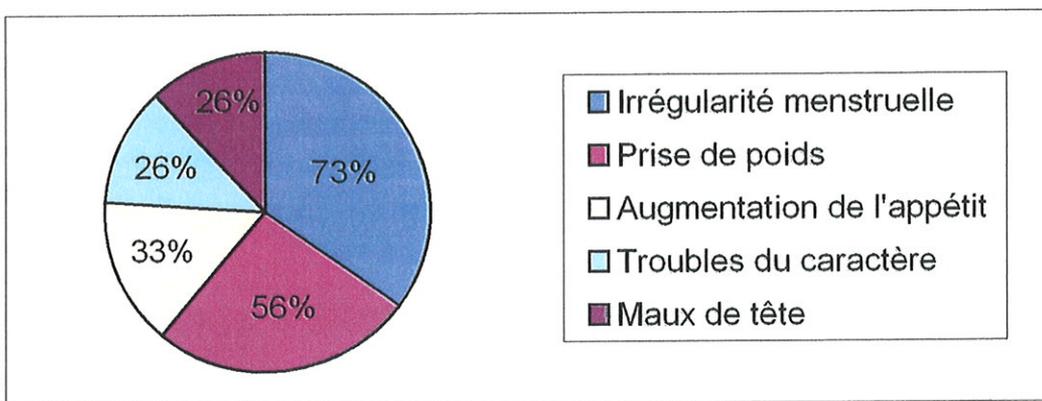


L'efficacité contraceptive diminue avec le poids.

Le taux moyen de l'indice de Pearl se situe à 0,5.

Graphique n°2 – Les effets secondaires

- 73% des femmes ont une irrégularité menstruelle dont 6% une aménorrhée,
- 56% des femmes ont une prise de poids,
- 33% des femmes ont une augmentation de l'appétit,
- 26% des femmes ont des troubles du caractère,
- 26% des femmes ont des maux de tête.



Les troubles du cycle sont responsables de 9% des arrêts de traitement durant la première année, et de 3% la cinquième année. En réalité, le taux de continuation est variable suivant le pays d'utilisation.

On note 6% d'arrêt de traitement pour d'autres causes.

Ainsi Norplant® a une tolérance inférieure à la contraception orale ou intra-utérine classique.

Le temps de retour à la fertilité est identique à celui de la contraception orale et du stérilet. A noter que le retrait représente une difficulté.

Le Norplant® n'est plus commercialisé en Grande-Bretagne et ses ventes diminuent dans la majorité des grands pays dont les Etats-Unis. En France, il n'est pas commercialisé.

I .2. NORPLANT® II OU JADELLE®

Ce dispositif ne comporte que deux bâtonnets de 44 mm. Il libère le lévonorgestrel à un taux supérieur à celui de Norplant® puisque le contenu total de lévonorgestrel est, pour Norplant® de 216 mg et pour Norplant® II de 140 mg. Les deux produits sont bio-équivalents.

Norplant® II est commercialisé en Finlande depuis 1983 et approuvé par la FDA aux USA en 1990. Les tests de commercialisation effectués en France sont restés des échecs. Le Norplant® II nécessite une pose qui dure en moyenne 10 minutes, son retrait se fait en 20 minutes environ. Ces délais augmentent légèrement les risques de complication locale. Enfin, son prix s'élève à environ 500 dollars, soit près de 450 euros.

Le rapport du 31 mars 2001 de l'OMS déclare Norplant® II aussi efficace que les dispositifs intra-utérins et la stérilisation.

### I .3. IMPLANT DE NESTERONE®

La Nestérone® est un progestatif encore appelé ST 1 435. Il s'agit d'un dérivé de la 19- norprogestérone. Il n'a ni effet androgénique ni effet estrogénique.

Il s'agit d'un bâtonnet de 4,4 cm libérant 45 à 50 µgrammes par jour.

Il ne modifie pas le métabolisme lipidique.

Son efficacité est principalement due à l'effet antigonadotrope.

Les effets secondaires sont principalement des troubles du cycle et une augmentation du volume des ovaires.

Il n'est utilisé qu'au Brésil.

### I .4. UNIPLANT®

Il s'agit d'un implant libérant du nomégestrol acétate (NMA) dérivé de la 19-norprogestérone.

L'Uniplant® est présenté sous forme d'une capsule de 3,5 cm de long contenant 38 mg de NMA. Le taux de libération est de 75 µgrammes par jour.

L'indice de Pearl est de 0,64 à 1,1.

L'efficacité est d'environ un an.

L'effet secondaire principal est l'existence de métrorragies.

Son développement est interrompu.

## I .5. IMPLANON®

Il est le seul implant ayant l'autorisation de mise sur le marché français.

## II . IMPLANON®

L'Implanon® est un contraceptif hormonal à longue durée d'action : trois ans.

Il se présente sous la forme d'un petit bâtonnet de matériau synthétique, très fin, qui s'implante directement en sous-cutané sur la face interne du bras non dominant.

Le principe actif contenu dans le bâtonnet est de l'étonogestrel : une hormone sexuelle féminine appartenant au groupe des progestatifs de troisième génération. Dès que le bâtonnet est implanté, il commence à diffuser le principe actif lentement et régulièrement en quantité infinitésimale dans le sang, développant ainsi l'effet contraceptif. Son mode d'action repose d'une part sur l'inhibition de l'ovulation et d'autre part, sur la modification de la glaire cervicale.

L'Implanon® est disponible en pharmacie sur prescription médicale, au tarif de 138,15 euros, remboursé à 65% par la sécurité sociale.

### II .1. DESCRIPTION DU DISPOSITIF [27]

L'Implanon® est constitué d'un implant unique contenant 68 mg d'étonogestrel et d'un applicateur stérile jetable. L'implant est un bâtonnet cylindrique de 4 cm de long et de 2 mm de diamètre, flexible, non biodégradable. Il est constitué d'une membrane et d'un noyau. Ce dernier est constitué de cristaux d'étonogestrel dispersés dans une matrice d'éthylène d'acétate de vinyle (EVA), un copolymère inerte non allergisant. La membrane, à travers

laquelle le principe actif se diffuse, est épaisse de 0,06 mm et est constituée d'EVA pur. Le copolymère d'EVA assure une libération contrôlée du progestatif.

L'applicateur à usage unique est constitué :

- d'une partie fixe : la canule, comprenant l'aiguille d'insertion jetable solidaire du corps de l'applicateur,
- d'une partie mobile : l'obturateur. Ce dernier glisse dans la canule et permet l'insertion de l'implant unique situé dans l'aiguille de l'applicateur jetable.

## II .2. PRINCIPE ACTIF

L'Implanon® libère de façon continue de faibles doses de 3-céto-désogestrel ou étonogestrel (selon la dénomination commune internationale). L'étonogestrel est un progestatif hautement sélectif métabolite actif du désogestrel.

On retrouve 68 mg d'étonogestrel pour un implant. Le taux de libération d'étonogestrel est de 60-70 µg /jour vers la 6<sup>ème</sup> semaine, puis diminue pour atteindre approximativement 35-45 µg /jour à la fin de la première année, environ 30-40 µg /jour à la fin de la 2<sup>ème</sup> année et environ 25-30µg /jour à la fin de la 3<sup>ème</sup> année.

La clairance reste constante, ce qui indique qu'il n'y a pas d'accumulation d'étonogestrel.

L'inhibition complète de l'ovulation est obtenue à la dose de 30µg /jour d'étonogestrel.

L'étonogestrel présente les propriétés suivantes :

- une haute affinité pour le récepteur à la progestérone associée à une dissociation faible,
- une faible affinité pour le récepteur androgénique (9% de celle de la 5- $\alpha$ -dihydrotestostérone),
- une affinité négligeable pour le récepteur estrogénique.

L'indice de sélectivité d'un progestatif, c'est-à-dire le rapport de l'affinité pour le récepteur à la progestérone sur l'affinité pour le récepteur aux androgènes, constitue un marqueur de l'équilibre entre l'activité progestative et l'activité androgénique. Il représente

une mesure de la dissociation entre les effets progestatifs et androgéniques. L'indice de sélectivité de l'étonogestrel est généralement supérieur à celui des autres progestatifs utilisés en contraception, de sorte que le risque d'apparition d'effets indésirables de type androgénique est plus faible aux doses nécessaires pour inhiber l'ovulation. [28, 29, 30]

### II .3. MODE D'ADMINISTRATION

L'Implanon® est administré par voie sous-cutanée et libère de l'étonogestrel dans la circulation sanguine.

### II .4. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

#### II .4.1. ABSORPTION

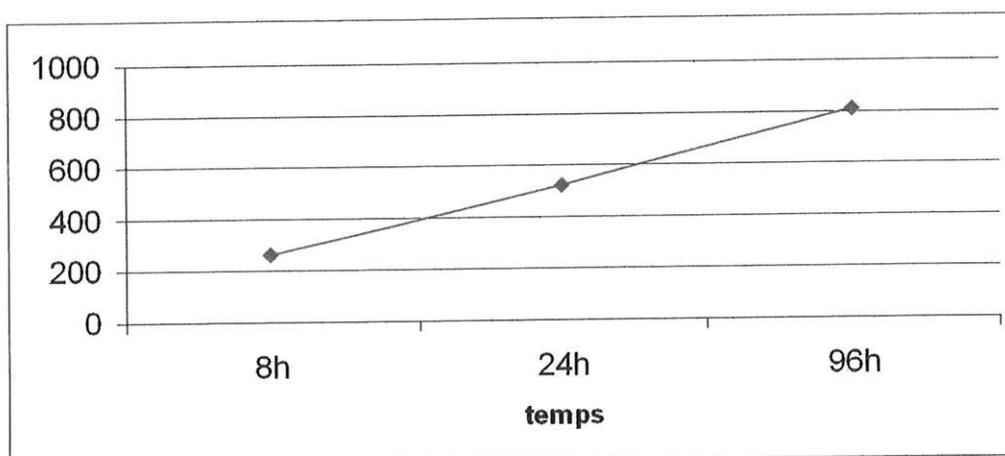
Après l'insertion d'Implanon®, l'étonogestrel est rapidement absorbé dans la circulation sanguine. La voie d'administration sous-cutanée d'étonogestrel permet d'éviter le premier passage hépatique. Les concentrations plasmatiques permettant l'inhibition de l'ovulation sont atteintes dans les 8 heures.

Les concentrations sériques d'étonogestrel ont été mesurées dans quatre études réalisées en Thaïlande, Indonésie, Suède/Finlande, et Chine. A l'exception de l'étude indonésienne, les concentrations sériques d'étonogestrel ont été comparables dans toutes les études. [27, 31]

Si les courbes ont bien la même configuration générale, les taux sériques moyens d'étonogestrel sont plus élevés dans l'étude menée en Indonésie que dans les autres pays. L'analyse de tous les paramètres susceptibles d'expliquer cette différence (âge, poids corporel, zone géographique) a conduit à retenir comme seul facteur responsable la différence de poids corporel (plus faible chez les volontaires indonésiennes).

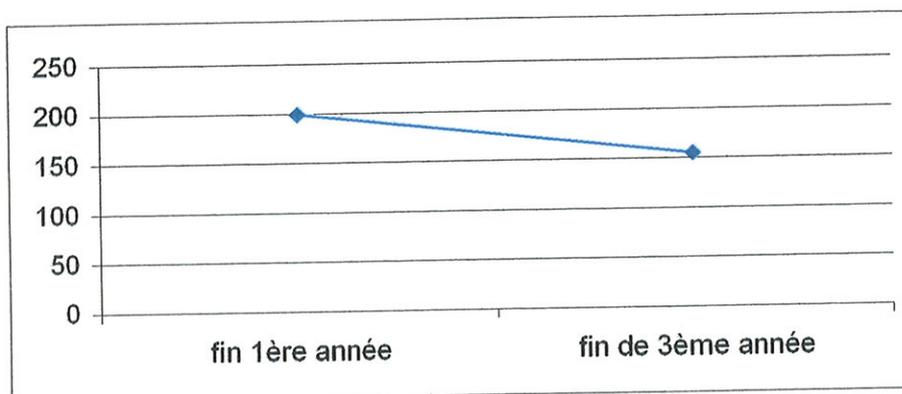
Après l'insertion d'Implanon®, les taux sériques d'étonogestrel augmentent rapidement et atteignent des niveaux suffisants pour inhiber l'ovulation dans un délai de 8 heures. Les concentrations d'étonogestrel sont respectivement de 266 pg/ml (de 114 à 340 pg/ml) et de 526 pg/ml (de 364 à 1 020 pg/ml) 8 heures et 24 heures après la pose. Les concentrations maximales sériques, égales en moyenne à 813 pg/ml (de 472 à 1 270 pg/ml), ont été atteintes en approximativement quatre jours.

Graphique n°3 – Taux sérique d'étonogestrel après l'insertion de l'Implanon®



Après avoir atteint les concentrations sériques maximales, le taux de libération de l'implant diminue avec le temps. A la fin de la première année, une concentration moyenne d'approximativement 200 pg/ml (entre 150 et 261 pg/ml) est observée, diminuant lentement jusqu'à 156 pg/ml (entre 111 et 202 pg/ml) à la fin de la troisième année. Les variations observées des concentrations sériques peuvent être en partie attribuées aux différences de poids corporel. Ces taux restent toujours supérieurs au taux seuil d'inhibition de l'ovulation de 90 pg/ml. Un poids corporel inférieur à 50 kg est associé à des taux sériques d'étonogestrel plus élevés. [27, 31, 32, 33]

Graphique n°4 – Taux d'étonogestrel au fil des années avec Implanon®



Dans la semaine qui suit le retrait, les taux sériques d'étonogestrel ne peuvent plus être détectés, indiquant la possibilité d'un retour rapide à un cycle menstruel normal pour l'utilisatrice d'Implanon®.

#### II .4.2. DISTRIBUTION ET BIODISPONIBILITE

L'étonogestrel est lié dans 95,5% à 99% aux protéines porteuses sériques, principalement à l'albumine et, avec une moindre importance, à la « Sex Hormone Binding Globulin » (SHBG).

La possibilité d'une accumulation locale d'étonogestrel, provoquée par la voie d'administration sous-cutanée continue, a été étudiée. L'administration, chez huit femmes, d'un bolus unique d'étonogestrel (150µg) avant, pendant et après l'utilisation d'Implanon®, a montré que la distribution et la demi-vie d'élimination, ainsi que le volume de distribution et la clairance, restaient stables. La biodisponibilité absolue de l'étonogestrel après sa libération est approximativement de 95%, à partir d'Implanon®.

Cela indique qu'une accumulation d'étonogestrel ne peut donc pas se produire. La diminution des taux sériques d'étonogestrel, au cours de l'utilisation d'Implanon®, ne peut être imputée qu'à la diminution du taux de libération du progestatif par l'implant. [27, 31]

#### II .4.3. METABOLISME

Ce dispositif emprunte la voie sous-cutanée, ce qui permet d'éviter le premier passage hépatique. L'étonogestrel est métabolisé par le foie dans les microsomes hépatiques. Il subit une hydroxylation et une réduction.

Les métabolites sont conjugués aux sulfates et aux glucuronides. Les études sur l'animal montrent que la circulation entéro-hépatique ne contribue probablement pas à l'activité progestative de l'étonogestrel.[31]

#### II .4.4. ELIMINATION

Après administration intraveineuse de l'étonogestrel, la demi-vie d'élimination moyenne est approximativement de 25 heures et la clairance sérique est approximativement de 7,5 litres/heure. Ces deux données restent constantes pendant la période de traitement.

L'excrétion de l'étonogestrel et de ces métabolites, aussi bien sous forme de stéroïdes libres que conjugués, se fait dans les urines et les fèces (ratio 1,5/l). Après administration orale de désogestrel à une femme qui allaite, le métabolite actif étonogestrel est excrété dans le lait maternel avec un ratio lait/sérum de 0,37/0,55. En tenant compte de ces données, il a été estimé que par kg de poids du nourrisson, un maximum de 2,6-3,7% de la dose journalière serait ingérée par le nourrisson.[31]

**Implanon® est contre-indiqué pendant l'allaitement en FRANCE.**

### II .5. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

#### II .5.1. INHIBITION DE L'OVULATION

L'effet contraceptif d'Implanon® repose principalement sur l'inhibition de l'ovulation. L'étonogestrel agit sur l'hypothalamus et l'hypophyse en exerçant un rétrocontrôle négatif. Il inhibe la sécrétion des gonadotrophines, FSH et LH.

L'effet anti-ovulatoire s'explique par l'absence de pic de LH (taux sériques inférieurs à 16 UI/l), la suppression de la maturation folliculaire, l'absence de rupture folliculaire,

l'absence de corps jaune et une sécrétion inadéquate de progestérone (taux sériques de progestérone inférieurs à 16 nmol/l).[34, 35, 36]

Parmi 62 femmes porteuses d'Implanon®, aucune ovulation n'a été détectée dans les études pendant les deux premières années d'utilisation. Quelques rares ovulations ont été signalées au cours de la troisième année chez deux patientes sur 46 (4%) : une patiente a ovulé au 30<sup>ème</sup> mois et l'autre aux 30<sup>ème</sup>, 33<sup>ème</sup> et 36<sup>ème</sup> mois. [34]

#### II .5.2. EFFETS SUR LA GLAIRE CERVICALE

L'administration de progestatif augmente la viscosité de la glaire cervicale et contribue ainsi à l'efficacité contraceptive en inhibant la pénétration et la progression des spermatozoïdes. [37]

#### II .5.3. EFFETS SUR L'ENDOMETRE

Au cours du cycle menstruel normal, l'endomètre prolifère sous l'influence de l'estradiol. Après l'ovulation, il subit une transformation sécrétoire induite par la progestérone en phase lutéale.

L'inhibition de l'ovulation par un traitement progestatif continu limite la prolifération endométriale du fait de la sécrétion réduite d'estrogènes et altère la transformation sécrétoire. De ce fait, l'endomètre est rendu inapte à la nidation. [34, 38]

#### II .5.4. ROLE SUR L'ACTIVITE OVARIENNE

Bien que l'effet antigonadotrope d'Implanon® assure une inhibition constante de l'ovulation, surtout pendant les deux premières années d'utilisation, une activité ovarienne peut persister du fait de la stimulation de l'ovaire par la FSH hypophysaire dont la production est maintenue. Ainsi, au cours de l'utilisation d'Implanon®, les taux sériques de FSH sont comparables à ceux observés en début de phase folliculaire normale (1 à 10 UI/l). [35]

L'activité ovarienne s'accompagne de structures folliculaires persistantes identifiables à l'échographie (images liquidiennes) et sans traduction clinique dans la majorité des cas. Cette activité folliculaire induit une production d'estrogènes endogènes (taux circulants moyens entre 200 et 350 pmol/l) qui permet de ne pas observer d'effet défavorable sur la masse osseuse. [34, 39]

#### II .5.5. REVERSIBILITE D'IMPLANON®

La réversibilité d'Implanon® et le retour à des cycles ovulatoires normaux après le retrait de l'implant ont été évalués par échographie et/ou par dosages des concentrations sériques de progestérone au cours de diverses études.[34]

Ces études confirment qu'après le retrait d'Implanon®, le retour à des cycles normaux, et par conséquent à la fertilité antérieure, est rapide : en effet, chez 44 des 47 patientes étudiées, il existe des cycles ovulatoires dans les trois semaines suivant le retrait.

### II .6. PROFIL CLINIQUE

#### II .6.1. EFFICACITE CONTRACEPTIVE

Elle est assurée principalement par l'inhibition de l'ovulation induite par l'effet antigonadotrope de l'étonogestrel et accessoirement par les modifications de la glaire cervicale.

Elle est liée aux concentrations plasmatiques d'étonogestrel. Ces dernières sont inversement corrélées au poids corporel et diminuent avec le temps.

La durée d'utilisation de ce contraceptif dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est de trois ans. Il est cependant recommandé, par prudence, de remplacer l'implant plus tôt chez les femmes présentant un surpoids (les femmes pesant plus de 70 kg ont, en effet, des concentrations en étonogestrel plus basses). Si l'indice de masse corporel est supérieur à 30, il est recommandé de retirer l'implant après deux ans d'utilisation.

a. Un indice de Pearl égal à zéro ( Intervalle de confiance à 95% : 0,00-0,08)

L'efficacité contraceptive d'Implanon® a été évaluée par le nombre de grossesses signalées au cours de 13 des 17 essais cliniques dont Implanon® a fait l'objet. [34]

Ces études ont regroupé 1 716 femmes totalisant 53 530 cycles d'exposition à Implanon® (soit 4 103 années-femme de traitement).

Aucune grossesse n'a été observée parmi les utilisatrices d'Implanon®. Cet implant s'avère donc être hautement efficace (indice de Pearl de 0 avec un intervalle de confiance à 95% : 0,00-0,08).

Cette efficacité a été confirmée chez les 300 000 utilisatrices d'Implanon® dans le monde. [40, 41, 42, 43]

b. Efficacité contraceptive indépendante de l'observance

Grâce à sa diffusion sous-cutanée, l'implant garantit une délivrance quotidienne de progestatif nécessaire pour l'effet contraceptif. Ce nouveau moyen de contraception libère la femme de la contrainte d'une prise quotidienne.

Les risques de grossesses non désirées dues à une mauvaise observance sont donc nettement diminués. Par ailleurs, l'implant pourrait être une excellente indication pour les femmes ayant des difficultés à gérer leur contraception, comme les handicapées ou les malades psychiatriques. [44, 45]

c. Efficacité contraceptive de longue durée d'action

Implanon® libère de l'étonogestrel à des taux suffisants pour empêcher une ovulation pendant une période de trois ans. Il constitue un moyen de contraception à long terme comme le stérilet. [46]

d. Diminution du risque de grossesse extra-utérine

Dans la mesure où les contraceptifs microprogestatifs classiques faiblement antigonadotropes ne suppriment pas totalement l'ovulation, des grossesses extra-utérines peuvent survenir chez des femmes utilisant cette méthode.

De même, du fait de son mode d'action, le DIU au cuivre empêche les grossesses intra-utérines par inhibition de la nidation mais, l'ovulation étant conservée, il ne prévient pas les grossesses extra-utérines.

Implanon® a été mis au point pour induire une inhibition quasi-complète de l'ovulation. Cette inhibition de l'ovulation réduit alors à son minimum le risque de grossesses extra-utérines lors de l'utilisation d'Implanon®. Toutefois, une grossesse ectopique doit être envisagée au cours d'un diagnostic différentiel, si la femme présente des signes cliniques.

## II .6.2. ACCEPTABILITE

L'acceptabilité d'une contraception hormonale est conditionnée par le profil des saignements et le degré de sévérité des effets indésirables.

### a. Profil des saignements

Comme pour toute contraception progestative, pendant l'utilisation de l'Implanon®, le profil des saignements observés est variable et imprévisible (il n'y a pas de privation hormonale comme avec une contraception orale estroprogestative, donc pas d'hémorragie de privation prévisible).

Classiquement, l'unité de temps de l'analyse du profil des saignements est le cycle menstruel, familier à la plupart des investigateurs et des patientes.

Cependant, l'utilisation de cette unité de temps présente l'inconvénient de sur-représenter les femmes à cycles courts et de sous-représenter celles présentant des cycles longs.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donc recommandé d'utiliser une « période de référence », autre que le cycle menstruel, comme unité d'analyse pour comparer le profil des saignements sous différents contraceptifs. [47]

Celle-ci se définit par un nombre de jours sur lequel l'analyse des saignements est basée. De nombreuses études sur Implanon® ont utilisé une période de référence de 90 jours,

équivalente à environ trois cycles menstruels. Sur cette période, une analyse menée chez 215 femmes [48] relève les profils suivants :

√ - Episode d'hémorragie (tout saignement vaginal imposant l'utilisation d'au moins 2 serviettes hygiéniques ou tampons par jour).

- Spotting (tout saignement vaginal nécessitant au maximum l'utilisation d'une serviette ou tampon par jour).

- Saignements de fréquence normale (3 à 5 sur une période de référence) : saignement vaginal d'un ou de plusieurs jours consécutifs (2 épisodes étant séparés par un intervalle libre sans saignement) = 47,3%.

√ Aménorrhée : absence de saignement pendant une période de référence de 90 jours = 18,6%.

√ Saignements peu fréquents : un à deux épisodes de saignements au cours d'une période de référence de 90 jours = 26,9%.

√ Saignements fréquents : six épisodes de saignements ou plus pendant une période de référence de 90 jours = 7,2%.

√ Saignements prolongés : au moins un épisode de saignements d'une durée de plus de 14 jours au cours d'une période de référence de 90 jours = 15,1%.

Ces épisodes de saignements prolongés peuvent concerner tous les saignements, quelle que soit leur fréquence.

Le degré d'acceptabilité du profil des saignements et la tolérance des saignements irréguliers sont améliorés par l'information, le conseil et la tenue d'un calendrier des saignements. [49]

Ainsi, si le nombre total d'épisodes de saignements est généralement proche de la normale, une attention toute particulière doit être portée à l'information dispensée aux femmes sur la possibilité d'observer des cycles perturbés, surtout au départ.

L'aménorrhée est en général bien acceptée ; cependant, elle peut, en particulier si elle survient après la pose d'Implanon®, être une source d'inquiétude chez certaines femmes et faire redouter une grossesse. Compte-tenu de son incidence non négligeable, il apparaît nécessaire de rassurer les femmes sur l'efficacité contraceptive d'Implanon® lors de la consultation préalable à la pose.

Les saignements fréquents irréguliers représentent la raison la plus fréquente d'arrêt prématuré de l'implant. Cependant, après une période de six mois, le profil des saignements a tendance à se stabiliser :

√ L'incidence des périodes de référence (PR) avec aménorrhée est faible en début d'utilisation d'Implanon®, puis augmente rapidement après la PR1, puis reste stable autour de 27 % pendant toute la durée du traitement.

√ Les périodes de référence avec saignements peu fréquents surviennent plus souvent en début de traitement (50,8%) et deviennent moins fréquentes (29%) avec la poursuite du traitement.

√ L'incidence des périodes de référence avec saignements prolongés est également plus élevée au début de l'utilisation d'Implanon® (30%) et se maintient autour de 10% après deux ans d'utilisation.

√ Enfin les périodes de référence avec saignements fréquents sont rares tout au long du traitement (2,7% après deux ans d'utilisation d'Implanon®). [50]

En conclusion, en dehors de l'aménorrhée qui augmente après la PR1, tous les autres troubles du cycle observés avec l'utilisation d'Implanon® ont tendance à se réduire avec le temps (d'après les études Organon).

De plus, au cours du développement clinique d'Implanon®, on a remarqué que l'incidence d'arrêt prématuré de traitement pour cycles menstruels perturbés est différente selon les régions du globe. Ainsi, en Asie du Sud-est et au Chili, ces arrêts sont rares (1,8%) ; en revanche en Europe et au Canada, ils ont été plus fréquents (23%). Il semble donc,

qu'outre des désagréments individuels, des facteurs socioculturels interviennent dans la décision d'arrêter l'utilisation de l'implant.

La dysménorrhée est nettement améliorée, de sorte que cela peut être considéré comme un bénéfice supplémentaire pour les utilisatrices d'Implanon®. En effet, dans les études portant uniquement sur Implanon®, 40% des patientes se sont plaintes de dysménorrhée avant l'insertion et 9% au moment du retrait d'Implanon®. Dans 82% des cas, la dysménorrhée a disparu ou a diminué d'intensité après la pose d'Implanon®. Dans 2% des cas, la dysménorrhée s'est aggravée. Parmi les 60% de femmes qui ne présentaient pas de dysménorrhée avant l'insertion de l'implant, seules 4% ont signalé l'apparition d'une dysménorrhée de novo au cours de l'utilisation d'Implanon®. [36]

En conclusion, les saignements sont la première cause d'arrêt de la méthode, d'où l'importance d'une consultation explicative préalable à la pose d'Implanon® ainsi qu'un suivi régulier.

#### b. Effets secondaires les plus fréquents

Des effets secondaires subjectifs, tels que céphalées, nausées, mastodynie et irritabilité, ont été attribués à l'utilisation de tous les contraceptifs hormonaux. Cependant, ils sont souvent sans rapport avec la contraception utilisée dans la mesure où leur fréquence est similaire au cours de traitements par placebo. [51, 52]

L'analyse intégrée des effets secondaires subjectifs d'Implanon® a été réalisée en compilant les données de 13 études ouvertes totalisant 889 utilisatrices d'Implanon®. En raison de grandes variations géographiques entre les incidences d'effets indésirables, particulièrement faibles chez les patientes indonésiennes et élevées chez les chiliennes, les études réalisées dans ces pays ont été exclues de l'analyse intégrée. Ainsi, chez les volontaires indonésiennes, il n'a pas été rapporté d'effets secondaires liés au médicament avec une incidence supérieure ou égale à 5%. [53]

Au total, 47% des utilisatrices d'Implanon® ont signalé au moins un effet secondaire lié à l'utilisation de l'implant. Parmi celles-ci, 12 (1,3%) ont signalé un effet secondaire sérieux lié possiblement à l'utilisation d'Implanon®. Ces incidences sont voisines de celles retrouvées avec les contraceptifs oraux.

Les effets indésirables le plus souvent évoqués en deux ans d'études avec Implanon® sont, comme pour toute contraception hormonale : acné (15,3%), mastodynie (9,1%), céphalée (8,5%) et prise de poids (6,4%).

Ces effets, à l'exclusion des troubles du cycle, représentent une raison d'arrêt de traitement pour 7,3% des utilisatrices de l'implant. [53]

Une acné est apparue de novo chez 14% des femmes.

Toutefois, l'incidence de l'acné s'est trouvée réduite au cours de l'utilisation de l'implant (24% à l'insertion contre 21% au retrait).

En effet, dans la majorité des cas, les femmes présentant une acné en début d'étude ont vu une amélioration sous implant (59%). Il a quand même été retrouvée une aggravation d'une acné préexistante dans 10% des cas.

Dans les études cliniques, une augmentation moyenne progressive du poids corporel de 1,5 à 2% par an a été notée au cours de l'utilisation d'Implanon®. Alors que seules 6,4% des utilisatrices d'Implanon® ont rapporté une prise de poids liée à l'implant, 20,7% de l'ensemble des femmes sous Implanon® ont eu au moins une fois une augmentation du poids corporel de plus de 10% par rapport au poids initial.

De plus, la prise de poids est comparable à celle observée avec le stérilet. Elle ne peut donc être que partiellement imputée à Implanon®. [53]

Au total, les modifications du contrôle du cycle menstruel et ces principaux effets secondaires conduisent à 30% d'arrêts prématurés d'Implanon®.

### c. Effets secondaires moins fréquents

Les autres effets secondaires retrouvés lors de cette analyse intégrée sont les suivants (fréquences < 5%) : douleurs abdominales (4,3%), diminution de la libido (2,9%), vertiges

(2,9%), douleurs au site d'injection (2,6%), instabilité émotionnelle (2,5%), symptômes d'allure grippale (2,1%), nausées (2%), alopecie, humeur dépressive et dysménorrhées.

Il faut noter un point important résultant de ces études : aucun épisode de thromboembolie veineuse n'a été rapporté sous Implanon®.

La pression artérielle a été étudiée chez 1 710 femmes utilisant Implanon® trois à six mois après la pose, puis tous les six mois. Une augmentation de la pression artérielle cliniquement significative a été observée dans de rares cas : 7 cas (0,4%) pour la pression systolique et 12 cas (0,7%) pour la pression diastolique. Les pressions systoliques et diastoliques médianes sont restées inchangées. [53]

Un chloasma peut occasionnellement survenir, notamment chez les femmes ayant présenté un antécédent de chloasma pendant une grossesse. Pendant l'utilisation d'Implanon®, les femmes ayant des prédispositions à développer un chloasma doivent donc éviter l'exposition au soleil ou aux radiations UV.

De plus, l'insertion et/ou le retrait d'Implanon® peuvent occasionner des ecchymoses, une légère irritation locale ou des démangeaisons.

Occasionnellement, une cicatrice pourra se former. Une expulsion peut également survenir si l'implant est mal inséré mais aucun cas n'a été mentionné.

Sur le plan de la tolérance locale, les effets secondaires sont aussi peu fréquents : hématome (0,2% des cas), rougeur (0,3% des cas), gonflement (0,5% des cas) et enfin douleurs (1,9% des cas). [38]

### II .6.3. ARRET PREMATURE D'IMPLANON®

Lors d'essais portant sur Implanon®, la majorité des arrêts en cours de traitement était motivée par la survenue de troubles du cycle et en particulier en raison de saignements irréguliers. [50]

Les retraits prématurés d'Implanon® surviennent le plus souvent au cours des douze premiers mois d'utilisation et deviennent plus rares après la première année d'utilisation.

### a. Les troubles du cycle

Le taux d'arrêt prématuré d'Implanon® pour troubles du cycle diffère selon les régions du globe ; en effet, il est de 23% en Europe et au Canada alors qu'en Asie et au Chili, il est de 1,8%. [36]

En Europe et au Canada, les raisons invoquées sont le plus souvent des « saignements fréquents » (13%) et des « saignements prolongés » (3,8%). Il en va de même au Chili et en Asie, mais à une fréquence moindre (0,5% pour les saignements prolongés et 0,4% pour les saignements fréquents).

Par ailleurs, alors que l'aménorrhée est présente en moyenne dans 20% des périodes de référence, elle ne représente que 1,8% des arrêts prématurés en Europe et au Canada, et 0,3% en Asie et au Chili. Ceci indique que, contrairement aux saignements fréquents et aux saignements prolongés, l'aménorrhée est bien acceptée par les patientes et ce d'autant que le risque de grossesse est faible, du fait de l'efficacité d'Implanon®.

D'autres raisons ont également été évoquées : spotting (3,7% des cas au Canada et en Europe et 0,4% en Asie et au Chili) et hyperménorrhées (0,4% au Canada et en Europe et 0,2% en Asie et au Chili).

Il est donc indispensable, pour limiter ces retraits prématurés, que l'information diffusée aux patientes concernant le profil des saignements soit de bonne qualité, afin d'améliorer l'acceptabilité du traitement. [49]

### b. Les effets secondaires autres que les troubles du cycle

Dans les études cliniques, globalement, 7,3% des utilisatrices d'Implanon® demandent un retrait prématuré de l'implant pour survenue d'effets secondaires autres que les troubles du cycle. [53]

Prise de poids et acné représentent les raisons les plus fréquentes d'arrêt prématuré d'Implanon® (respectivement 1,5 et 1% des femmes), c'est ce qu'indique l'analyse des

données recueillies en Europe, en Thaïlande, à Singapour et au Canada chez 889 patientes. Les autres raisons ont été plus rares : diminution de la libido (0,7%), dépression (0,4%) et céphalées (0,3%).

#### II .6.4. INNOCUITE

Les contraceptifs hormonaux sont utilisés pendant des périodes prolongées par des femmes généralement en bonne santé. Leur but est d'éviter une grossesse. Il semble donc essentiel que leur utilisation soit dénuée de risque. Cela revêt une importance particulière dans le cas d'implants, pour lesquels les effets ne peuvent être supprimés qu'avec leur retrait.

Une attention toute particulière s'est portée sur le risque cardiovasculaire et veineux induit par les contraceptifs hormonaux du fait de leurs effets potentiels sur les paramètres métaboliques (métabolisme lipidique, glucidique, hémostasie et pression artérielle). [54]

##### a. Métabolisme lipidique

Les données les plus récentes suggèrent que la faible incidence d'infarctus du myocarde, chez les jeunes utilisatrices de contraceptifs hormonaux, pourrait dépendre moins de la formation patente de plaques athéroscléreuses que de l'intégrité de l'endothélium artériel. A la différence de la thrombose veineuse (qui semble due à une combinaison de stase veineuse et de changements dans les facteurs de l'hémostasie), la thrombose artérielle ne se produit normalement pas dans les vaisseaux sanguins intacts, car le flux sanguin artériel empêche la formation de caillots. Par conséquent, les rares cas d'infarctus du myocarde, survenus chez de jeunes utilisatrices de contraceptifs hormonaux, semblent directement liés à des lésions endothéliales, plutôt qu'à la progression de l'athérosclérose. [55]

Il a été montré que l'HDL-cholestérol jouait un rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité endothéliale. Cela peut expliquer la corrélation inverse fréquemment observée entre l'augmentation du HDL-cholestérol et l'incidence de l'infarctus du myocarde. [55]

Les effets d'Implanon® sur le métabolisme lipidique ont été étudiés dans trois essais comparatifs (versus Norplant® ou DIU) et randomisés, dont un, finlandais, a été publié. [56]

Dans cette étude finlandaise, qui peut être considérée comme représentative des deux autres études randomisées, les variations du cholestérol total, de l'HDL-cholestérol, du LDL-cholestérol ou des triglycérides chez les utilisatrices d'Implanon® ont été mineures et cliniquement sans conséquence.

L'utilisation d'Implanon® n'a donc pas eu d'effet délétère décelable sur le métabolisme des lipides. Les rapports HDL-cholestérol/cholestérol total et HDL-cholestérol/LDL-cholestérol sont restés pratiquement inchangés au cours de l'étude et ont toujours été supérieurs aux seuils associés à une augmentation des risques cardiovasculaires. [57, 58]

#### b. Métabolisme glucidique

Les effets d'Implanon® sur le métabolisme glucidique ont été étudiés par une étude ouverte, randomisée et comparative versus Norplant. [59]

Dans cette étude, l'hémoglobine glycosylée et les taux de glucose et d'insuline à jeun ont été mesurés à l'inclusion et après 6, 12 et 24 mois d'utilisation. La glycémie à jeun et les taux sériques d'hémoglobine glyquée sont restés normaux pendant toute la durée de l'étude, indiquant que le contrôle glycémique n'est affecté ni par Implanon® ni par Norplant®. En revanche, la réponse de l'insuline à une charge de glucose a été modifiée pour les deux implants, avec une augmentation d'environ 50% de la réponse insulinémique pour Implanon® ; cependant, ces valeurs ont été le plus souvent incluses dans l'intervalle normal de référence du laboratoire.

L'utilisation d'implants progestatifs peut donc être associée à une légère insulino-résistance réversible à l'arrêt du traitement, sans modification significative de la glycémie. [56]

Les femmes diabétiques devront être surveillées avec soin pendant les premiers mois d'utilisation d'Implanon®.

### c. Hémostase

Des études épidémiologiques récentes ont suggéré que les contraceptifs estroprogestatifs de troisième génération, contenant du désogestrel et du gestodène, induisaient un risque d'accident thromboembolique veineux supérieur à celui des contraceptifs estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel. [60, 61, 62]

Plus récemment, de nombreux auteurs ont confirmé l'existence de biais et de facteurs confondants dans les études qui mettaient en cause les pilules de troisième génération. [63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70]

Dans les analyses épidémiologiques plus récentes, les investigateurs ont pu corriger de manière appropriée ces biais et n'ont observé aucune différence de risque thromboembolique veineux entre les pilules de deuxième et de troisième génération. [69, 71, 72]

Cependant, en octobre 2001, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments a émis un avis concluant à l'estimation du risque relatif d'accident thromboembolique veineux associé aux pilules de troisième génération par rapport à celles de deuxième génération variable selon les études épidémiologiques et compris entre 1,5 et 2.

Les effets d'Implanon® sur l'hémostase ont été étudiés dans une étude ouverte randomisée comparative versus Norplant® portant sur 86 patientes.[73]

Les facteurs de la coagulation, la fibrinolyse et l'anti-fibrinolyse ont été analysés à l'inclusion puis à un mois, trois mois et six mois après la pose de l'implant.

Les effets d'Implanon® sont non seulement minimes, mais indiquent un équilibre correct entre la coagulation et la fibrinolyse, et leurs systèmes antagonistes.

Il existe même une petite tendance à la réduction de la coagulation (activité du facteur VII, activité de la protéine C et activité alpha-2-antiplasmine). Ces résultats sont quasi identiques avec Norplant®.

Toutefois, Implanon® est contre-indiqué en cas d'accidents thromboemboliques veineux évolutifs. De plus, le retrait d'Implanon® doit être envisagé en cas de thrombose ou d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie. Les femmes ayant eu des antécédents d'accidents thromboemboliques veineux doivent être averties de la possibilité d'une récurrence.

#### d. Masse osseuse

Bien qu'Implanon® induise une inhibition puissante de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien, il persiste une production d'estrogènes endogènes avec des taux sériques de 17-béta-estradiol comparables à ceux observés en phase folliculaire précoce. Celle-ci permet de préserver la densité minérale osseuse des utilisatrices d'Implanon®. [34, 39, 74]

#### e. Pression artérielle

La pression artérielle a été mesurée en routine dans tous les essais cliniques sur Implanon®. L'analyse intégrée a fourni des données pour un total de 1 710 femmes utilisant Implanon® pendant une durée de 48 cycles. [53]

Parmi elles, 0,4% avaient une augmentation significative de la pression artérielle systolique et 0,7% une augmentation significative de la pression diastolique.

Si une hypertension artérielle permanente se développe et persiste pendant le traitement ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas correctement à une thérapie antihypertensive, l'utilisation d'Implanon® devra être suspendue.

#### f. Fonction hépatique

La fonction hépatique est affectée par les estrogènes, et dans une moindre mesure par les progestatifs. Du fait de l'absence de premier passage hépatique, Implanon® n'a qu'un faible impact sur le métabolisme hépatique.

Selon une étude portant sur 43 patientes sous Implanon®, une augmentation significative de la bilirubine totale et de la gamma glutamyl transférase a été observée, mais les valeurs étaient toujours comprises dans la limite des normales du laboratoire et aucun effet hépatique délétère n'a été observé. [73]

Cependant, Implanon® est contre-indiqué en cas de présence ou d'antécédents d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.

#### g. Effets sur les autres systèmes physiologiques

Outre les principaux facteurs exposés ci-dessus, les effets d'Implanon® sur les surrénales et la thyroïde sont mineurs et n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.

Du fait de la quasi-suppression de l'activité ovarienne et de l'inhibition de l'ovulation, les taux plasmatiques de testostérone ont très progressivement diminué chez les femmes utilisatrices d'Implanon®.

Les paramètres hématologiques, biologiques et ophtalmologiques sont généralement restés inchangés.

## II .7. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DE L'IMPLANON®

### II .7.1. INDICATIONS

Les indications de l'Implanon® sont les suivantes :

- √ Mauvaise tolérance aux estrogènes (à savoir prise de poids, mastodynie, céphalées, vomissements, métrorragies).
- √ Contre-indications à la pilule (tabagisme, hypercholestérolémie, hypertension artérielle, antécédent de phlébite...).

- √ Mauvaise observance de la pilule et en particulier oubli fréquent d'un comprimé.
- √ Lassitude de la prise quotidienne de la pilule.
- √ Mauvaise tolérance du stérilet.
- √ Contre-indications au stérilet.
- √ Implanon® peut représenter une alternative à la stérilisation avec toutefois une différence majeure : si des modifications interviennent dans la vie privée de ces patientes ou tout simplement si elles changent d'opinion quant au désir de grossesse, il leur est possible à tout moment de retrouver leur fertilité.

## II .7.2. CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications à l'Implanon® sont les suivantes :

- √ Hypersensibilité à l'un des composants d'Implanon®.
- √ Accidents thromboemboliques veineux évolutifs.
- √ Tumeurs progestogènes-dépendantes.
- √ Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- √ Grossesse connue ou suspectée.
- √ Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas normalisés.

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec Implanon®. Cependant, sur la base des interactions rapportées avec d'autres contraceptifs (principalement avec des contraceptifs combinés mais occasionnellement aussi avec des contraceptifs uniquement progestatifs), des interactions peuvent être attendues pendant l'usage concomitant de : hydantoïne, barbituriques, primidone, carbamazépine ou rifampicine. Des interactions sont aussi suspectées avec la rifadine et la griséofulvine. L'induction enzymatique maximale n'est généralement pas observée avant deux à trois semaines mais peut alors persister jusqu'au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement. Chez les femmes traitées avec des médicaments inducteurs d'enzymes hépatiques, il existe un risque théorique de diminution de l'efficacité d'Implanon®. Il leur est donc recommandé d'utiliser

temporairement une méthode mécanique pendant la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci. Chez les femmes traitées à long terme par ce type de médicaments, il est recommandé de retirer Implanon® et de prescrire une méthode non hormonale.

## II .8. METHODE D'INSERTION ET DE RETRAIT DE L'IMPLANON®

### II .8.1. CONSULTATION PREALABLE A LA POSE : LE COUNSELLING

La délivrance d'informations et de conseils, préalable à la pose d'Implanon®, en d'autres termes le « counselling », est primordiale pour que la patiente accepte au mieux sa contraception. [49]

Cette consultation doit présenter les avantages et les inconvénients potentiels d'Implanon®. Il s'agit donc d'une consultation CAPITALE. Elle a pour but :

- √ De vérifier l'absence de contre-indications à l'Implanon®.
- √ De respecter les mises en garde et les précautions d'emploi.
- √ D'informer la patiente sur les avantages, les effets indésirables possibles, sur la non prédictibilité du profil des saignements sous Implanon® ainsi que sur les techniques de pose et de retrait.
- √ De dépister les patientes susceptibles de demander le retrait prématuré de l'implant du fait de la non-acceptabilité d'un profil de saignement modifié. En effet, le degré d'acceptabilité du profil des saignements et la tolérance aux saignements irréguliers sont améliorés chez les patientes bien informées [49] ou par l'utilisation d'un calendrier des saignements. De plus, l'aménorrhée étant fréquente et source d'inquiétude potentielle, il est important de préciser aux femmes qui vont utiliser l'implant que, dans des conditions normales d'utilisation (date d'insertion et technique de pose), Implanon® offre une efficacité contraceptive élevée.
- √ De déterminer le moment optimal de la pose en fonction de la situation contraceptive de la patiente.

- √ D'établir un interrogatoire complet de la patiente (antécédents familiaux compris).
- √ De pratiquer un examen clinique complet comportant une mesure de la tension artérielle, en veillant tout particulièrement aux contre-indications et aux précautions d'emploi.
- √ De vérifier l'absence d'allergie à l'anesthésique utilisé, une anesthésie locale étant conseillée lors de la pose.
- √ D'évoquer la durée d'action thérapeutique d'Implanon® et la date du retrait.
- √ D'informer la patiente sur son prix : 138,15 euros, remboursé à 65% par la sécurité sociale.
- √ D'informer la patiente sur la possibilité de retirer Implanon® à tout moment, sur le retour rapide à la fertilité antérieure après le retrait, sur la possibilité d'une cicatrice minime après le retrait (environ 2 mm) et sur le fait qu'Implanon® ne protège pas du SIDA ou de toutes autres maladies sexuellement transmissibles.

## II .8.2. LA POSE DE L'IMPLANT

### a. Quand poser Implanon® ?

Il est indispensable de respecter les moments de pose définis ci-après :

- √ Pas de contraception hormonale préalable : pose d'Implanon® entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle de la femme.
- √ En relais à une contraception estroprogestative : pose le jour suivant la prise du dernier comprimé actif ou, au plus tard, le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimé ou suivant le dernier comprimé placebo.
- √ En relais d'une contraception microprogestative orale : pose à tout moment.
- √ En relais à une contraception progestative injectable : pose au jour de l'injection suivante.
- √ Contraception préalable par Implanon® : pose au jour du retrait.
- √ Post-abortum 1<sup>er</sup> trimestre : immédiatement.

√ Post-abortum 2<sup>ème</sup> trimestre : pose entre le 21<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour après l'avortement.

√ Post-partum : pose entre le 21<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jour après l'accouchement (si pas d'allaitement maternel).

#### b. La technique de pose

L'insertion du bâtonnet, directement sous la peau, représente une intervention mineure, sous anesthésie locale. Elle doit être effectuée dans des conditions d'asepsie et seulement par un médecin familiarisé avec le procédé. Elle s'effectue en consultation, au cabinet médical. [75, 76]

Il faut laisser le sujet s'allonger sur le dos, avec le bras non dominant tourné vers l'extérieur et le coude plié.

L'Implanon® doit être inséré en haut de la face interne du bras (côté non dominant) à environ 6-8 cm au-dessus du pli du coude, dans le sillon entre le biceps et le triceps. Ce site a été choisi pour l'insertion car c'est un endroit peu visible et peu sujet aux traumatismes.

Le praticien marque le point d'insertion, le désinfecte puis anesthésie la zone avec un anesthésique : - en spray

- avec 2ml de lidocaïne (1%) appliqué juste en sous-cutané le long du « canal d'insertion ».
- par voie transdermique (pansement occlusif) à base de lidocaïne ou de prilocaïne appliqué une à deux heures avant l'intervention.

On retire alors de son emballage l'applicateur stérile jetable contenant Implanon®. On vérifie visuellement la présence de l'implant à l'intérieur de la partie métallique du trocart. Si l'implant dépasse de l'aiguille, il faut le ramener à sa position initiale en tapotant contre la partie plastique du trocart. L'aiguille et l'implant doivent toujours rester stériles. Si une contamination survient, un nouvel étui avec un nouvel applicateur stérile devra être utilisé. Il

faut toujours tenir l'applicateur avec l'aiguille pointée vers le haut jusqu'à l'insertion, pour éviter la chute de l'implant.

Puis, il faut tendre la peau autour du site d'insertion entre le pouce et l'index. L'aiguille est alors introduite dans l'espace entre le biceps et le triceps, directement sous la peau, aussi superficiellement que possible, de façon légèrement oblique puis parallèlement à la surface de la peau, pendant que la peau est soulevée avec la pointe de l'aiguille. Il faut insérer l'aiguille sur toute sa longueur et garder le trocart parallèle à la surface de la peau (le retrait pourrait être ultérieurement entravé lorsque l'implant est placé trop profondément). Puis il faut casser le joint d'étanchéité de l'applicateur en pressant le support obturateur.

On tourne l'obturateur de 90° par rapport au trocart puis on fixe le support de l'obturateur fermement contre le bras. Avec la main libre, on retire doucement le trocart du bras avec l'obturateur immobilisé en place. En maintenant l'obturateur en place tout en retirant simultanément le trocart, l'implant restera dans le haut du bras.

Puis, on palpe l'implant pour vérifier qu'il a été inséré. On applique ensuite une gaze stérile avec une bande de contention pour prévenir les ecchymoses.[40, 75]

L'applicateur est à usage unique et doit être convenablement éliminé, conformément aux réglementations nationales d'élimination des déchets biologiques.

Une carte est remise à la patiente mentionnant la date d'insertion, le site de pose et la date du retrait d'Implanon®.

Il faut informer la patiente que des ecchymoses et des douleurs peuvent survenir dans les quelques jours qui suivent l'insertion d'Implanon®. La zone d'insertion doit rester sèche pendant 24 heures.

### II .8.3. CONSULTATION DE SUIVI

Il est recommandé de procéder à un contrôle d'Implanon® trois mois après l'insertion. Au cours de cette consultation, il faudra s'enquérir de toutes questions, plaintes ou effets indésirables éventuels.

Un examen du bras objectivera la présence de l'implant par la palpation et inspectera le site d'insertion. La tension artérielle et le poids seront mesurés.

En dehors de complications, un examen annuel ou bi-annuel local du bras est suffisant pour assurer un suivi d'Implanon® et un suivi gynécologique satisfaisant.

Dans les autres cas, la fréquence et la nature des examens médicaux ultérieurs seront adaptées à chaque femme. De même, l'évaluation des saignements doit être faite au cas par cas et inclure un examen visant à éliminer une pathologie gynécologique ou une grossesse.

## II .8.4. LE RETRAIT DE L'IMPLANT

### a. Quand retirer Implanon® ?

La durée d'utilisation d'Implanon® est de trois ans. Toutefois, le retrait d'Implanon® peut être réalisé à tout moment, motivé par un désir de grossesse ou du fait de la survenue d'un effet indésirable. De plus, il est conseillé de le réaliser plus tôt chez les femmes présentant un surpoids. (Si l'indice de masse corporel est supérieur à 30, le retrait doit s'effectuer à la fin de la deuxième année).

Après le retrait d'Implanon®, si une grossesse n'est pas désirée, il est nécessaire de poursuivre une contraception soit par la pose d'un nouvel Implanon®, qui peut être réalisée immédiatement après le retrait, soit avec un autre moyen de contraception.

### b. La technique de retrait

Le retrait d'Implanon® doit être réalisé en consultation, au cabinet médical ou dans un bloc opératoire, par un médecin familiarisé avec la technique du retrait. Il faut d'abord localiser l'implant par la palpation et en marquer l'extrémité distale.

Ensuite, il faut nettoyer la zone, désinfecter et anesthésier localement avec 0,5 – 1 ml de lidocaïne (1%) au niveau du site d'incision, qui est juste en dessous de l'extrémité distale de l'implant. L'injection de l'anesthésique se réalise sous l'implant car toute injection au-

dessus de l'implant provoque un gonflement de la peau, ce qui peut entraîner des difficultés pour localiser l'implant.

Puis, il faut réaliser une incision de 2mm dans la longueur, dans la direction longitudinale du bras jusqu'à l'extrémité distale de l'implant. On pousse ensuite doucement l'implant vers l'incision jusqu'à ce que l'extrémité soit visible. Il faut alors saisir l'implant avec une pince (de préférence avec une pince d'Halstead) et le retirer. Si l'implant est encapsulé, une incision dans le tissu de l'enveloppe devra être pratiquée et l'implant sera alors retiré avec une pince. Si l'extrémité de l'implant n'est pas visible, il faut insérer doucement une pince dans l'incision et saisir l'implant. Avec une seconde pince, il faut disséquer soigneusement le tissu autour de l'implant et retirer ensuite l'implant. Puis, on referme l'incision avec une suture cutanée adhésive. On applique ensuite une gaze stérile avec une bande de contention pour éviter les ecchymoses.

Si l'implant est non palpable, il est recommandé de le localiser soit par échographie soit par imagerie par résonance magnétique. [40, 75, 77]

## II .8.5. COMPLICATIONS DE L'INSERTION ET DU RETRAIT

Les procédures d'insertion et de retrait d'Implanon® sont simples. Les durées moyennes de pose et de retrait sont respectivement de 1,5 minutes et 3,6 minutes, hors anesthésie. [78]

Les complications lors de l'insertion et du retrait d'Implanon® sont rares, respectivement 0,6% pour 1 716 insertions et 1,3 % pour 1 616 retraits. [78]

La douleur et le prurit sont les anomalies les plus fréquemment rapportées.

Gonflement, rougeur, hématome peuvent apparaître mais restent exceptionnels. Aucun cas d'expulsion d'implant n'a été signalé chez les utilisatrices d'Implanon®.

# - Chapitre IV -

## L'ETUDE ET SON ANALYSE

Etude à propos de 65 femmes qui ont utilisé comme moyen de contraception un implant sous-cutané, l'Implanon®.

### I. METHODOLOGIE

#### I.1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Avec un recul allant de quatre mois à trois ans :

- évaluer l'efficacité de la méthode,
- évaluer la tolérance,
- déterminer d'éventuelles complications,
- déterminer la satisfaction des femmes au terme du suivi,
- définir un profil type de patiente, pour améliorer l'indication.

#### I.2. MATERIEL ET METHODE

L'étude a été menée sur un mode rétrospectif descriptif et évaluatif, avec un recul allant de quatre mois à trois ans.

##### I.2.1. MATERIEL DE TRAVAIL

Il comprend :

- l'étude du dossier médical,

- le recueil des données, protocolisé par un questionnaire type, réalisé lors d'une consultation.

## I .2.2. RECUEIL DE DONNEES

La recherche a porté sur toutes les patientes qui ont utilisé Implanon® dans le département de la Creuse de mai 2001 à mars 2004. Nous avons retrouvé 65 dossiers.

Sur l'ensemble des patientes, trois avaient Implanon® posé hors du département.

Le Centre Hospitalier de GUERET est le seul lieu à poser des implants dans le département de la CREUSE.

Toutes les patientes ont été contactées et une consultation leur a été proposée (sur les 65 patientes, seulement 10 ne se sont pas présentées à cette consultation).

### a. Recueil des données de l'observation médicale

Les données ont été recueillies auprès d'un dossier de consultation ouvert dans le cadre : d'un suivi de contraception, d'un bilan gynécologique, en post-IVG, en post-partum, sur envoi d'un autre gynécologue pour pose d'Implanon®.

Les items retenus comprennent plusieurs paramètres :

- les données environnementales,
- les antécédents gynéco-obstétricaux,
- la sémiologie.

### b. Le questionnaire

Le questionnaire a été utilisé dans le but d'évaluer :

- la satisfaction des patientes sur leur méthode contraceptive par Implanon®,
- les plaintes rencontrées depuis la pose de l'implant.

Nous avons également inclus, à la fin de ce questionnaire, une enquête d'opinion. Elle vise, d'une part à connaître la satisfaction de la patiente vis-à-vis de ce type de contraception et, d'autre part, à déterminer si l'information préalablement fournie est suffisante.

### c. Mode de recueil des données

Nous avons décidé de faire compléter ce questionnaire dans le cadre d'une consultation **comportant un entretien, un examen clinique général et un examen gynécologique.**

La proposition de consultation a été faite par téléphone ou par courrier. Après vérification de l'identité des patientes, nous les avons informées de la nature de notre travail et de la démarche anonyme du recueil, dans le cadre du respect du secret médical.

Le recueil des données lors des consultations a débuté en janvier 2004 et s'est échelonné jusqu'en juillet 2004. Les entretiens ont tous eu lieu au Centre Hospitalier de GUERET.

## II . RESULTATS

Sur 65 dossiers de départ, 15% sont restés sans suite.

Sur les 10 patientes qui n'ont pas pu être vues en consultation :

- 3 appartenaient aux gens du voyage (changement fréquent d'adresse) donc injoignables,
- 2 n'avaient pas de domicile fixe, donc injoignables,
- 1 avait un implant qui avait été posé hors du département et retiré en 2004 pour un désir de grossesse, à l'hôpital de GUERET.

**Il reste donc 55 cas.**

## III . TRAITEMENT DES DONNEES ET RESULTATS

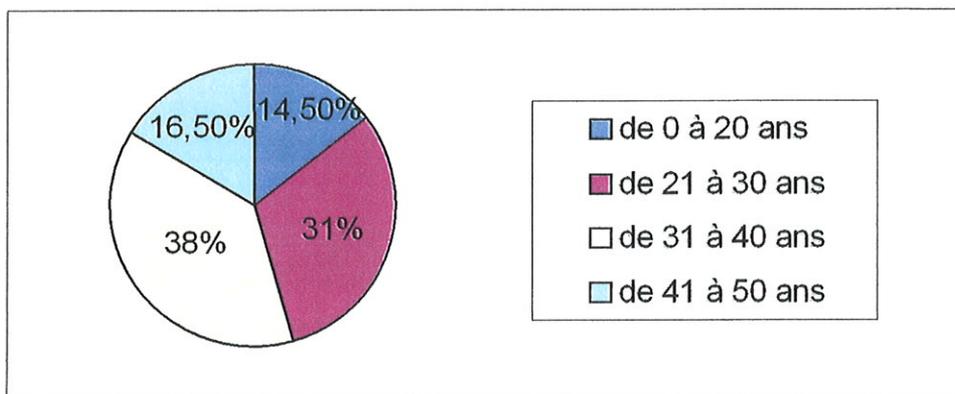
L'information et la saisie régulière des données ont été réalisées sur le logiciel EXCEL.

L'étude a été réalisée après avis du Professeur PREUX (Professeur de Santé Publique au C.H.R.U. de LIMOGES).

### III .1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES CONCERNANT LES PATIENTES SOUS IMPLANON®

#### III .1.1. L'AGE

Graphique n°5 – Répartition de la population étudiée en fonction de l'âge



Dans la population étudiée, la moyenne d'âge est de 31 ans avec des extrêmes allant de 16 à 46 ans.

Les patientes ont, pour la majorité, entre 21 et 40 ans lors de la pose d'Implanon®.

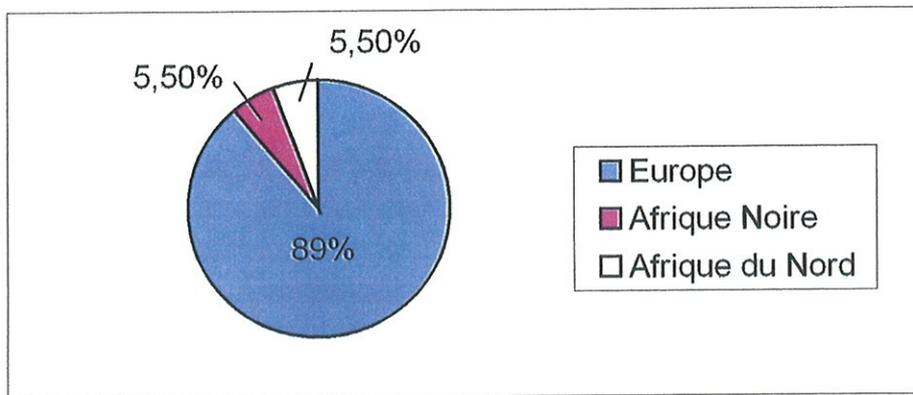
Cette tranche d'âge représente la période d'activité sexuelle la plus intense. [79]

Dans la littérature, l'implant peut être utilisé à tout âge.

Lors des études Organon, les patientes avaient entre 18 et 40 ans, soit à peu près l'âge de la majorité des patientes de notre étude. [27]

#### III .1.2. LA SITUATION GEOGRAPHIQUE

Graphique n°6 – Répartition de la population étudiée en fonction de l'origine géographique



Dans la majeure partie des cas, les patientes sont d'origine européenne. 1,9% sont des gens du voyage.

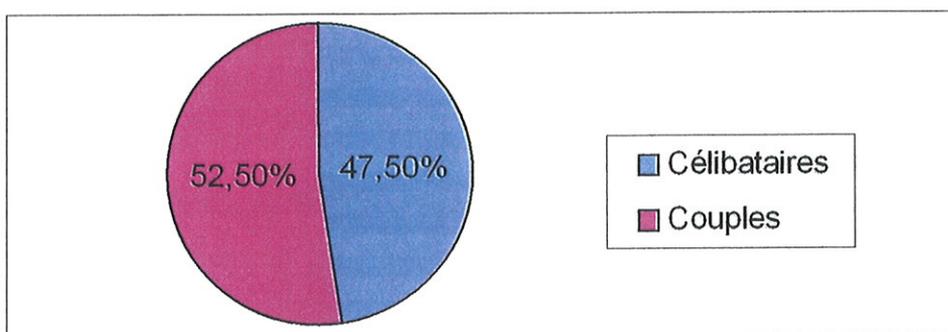
Dans 5,5 % des cas, les patientes sont originaires d'Afrique Noire ; et dans 5,5% des cas d'Afrique du Nord.

Cette répartition peut s'expliquer car :

- l'étude se concentre sur un seul département dépourvu de grand pôle économique et qui connaît peu de brassage ethnique ;
- la contraception n'est pas envisagée de la même manière chez les femmes d'origine ethnique différente pour des raisons religieuses, culturelles ou sociales.

### III .1.3 LA SITUATION FAMILIALE

Graphique n°7 – Répartition de la population étudiée en fonction de la situation familiale

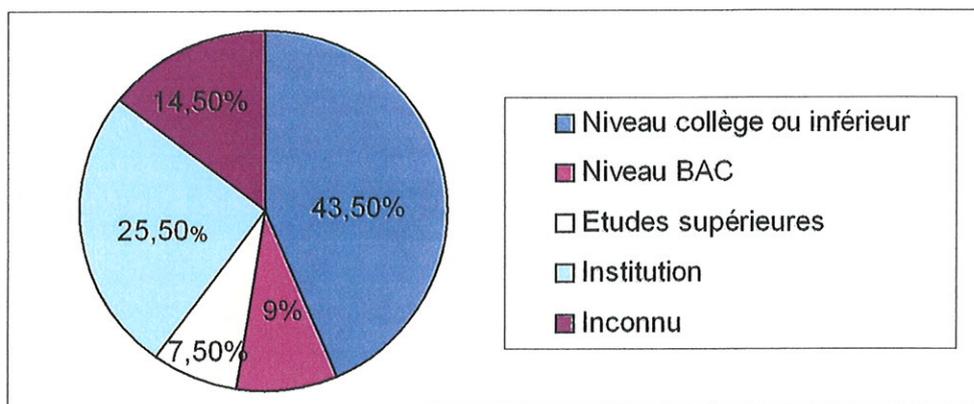


Les patientes vivent, en majorité, en couple (52,5%). Elles ont déclaré avoir une activité sexuelle régulière.

A noter que la moitié des patientes célibataires vivent en institution (Institut Médico-Educatif : I.M.E et Institut Médico-Professionnel : I.M.P ).

### III .1.4. LE NIVEAU D'ETUDES

Graphique n°8 – Répartition de la population étudiée en fonction du niveau d'études



Dans l'ensemble de la population étudiée, 43,5% ont arrêté leurs études avant le baccalauréat. 9% ont un niveau baccalauréat et 7,5% ont fait des études supérieures. 25,5% des patientes sous Implanon® sont en institution (IMP- IME). 14,5% des patientes n'ont pas désiré aborder leur niveau d'études (seul item où les patientes ont refusé de répondre).

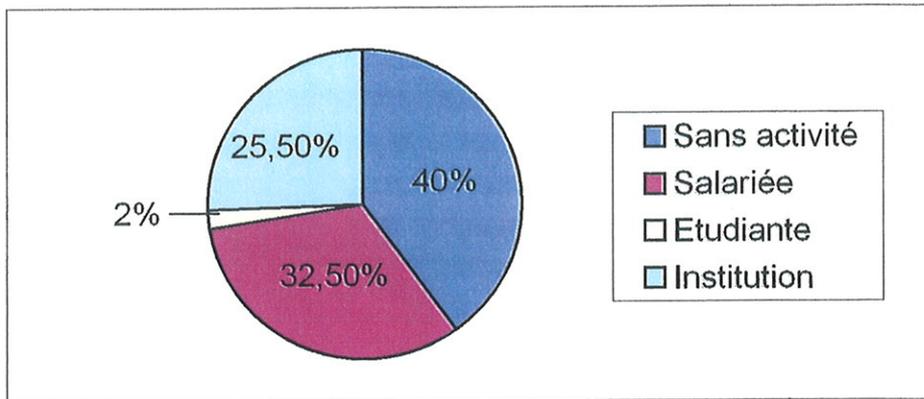
**→ L'Implanon® touche un large public.**

Ceci peut s'expliquer par une large médiatisation (revues médicales et autres, internet...)

De par son excellente efficacité et sa très bonne observance, Implanon® constitue une méthode contraceptive intéressante en institution.

### III .1.5. LE TYPE D'ACTIVITE PROFESSIONNELLE

Graphique n°9 – Répartition de la population étudiée en fonction du type d'activité professionnelle



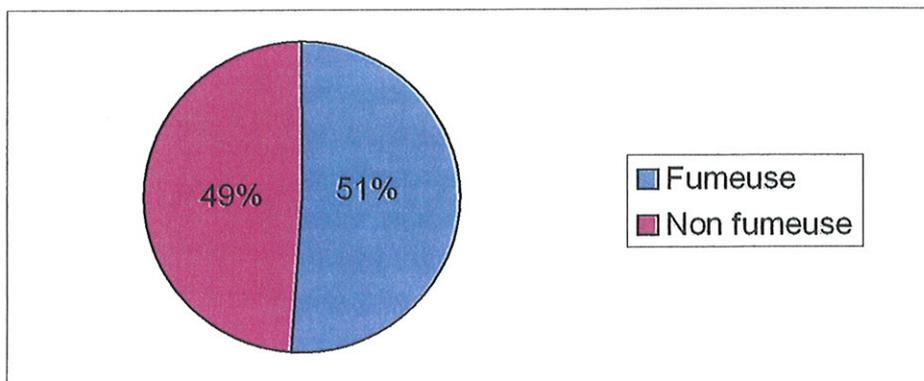
32,5% des patientes sont salariées, 40% n'ont aucune activité professionnelle.

→ Le type d'activité professionnelle ne semble pas être un élément déterminant dans le choix de la méthode de contraception.

### III .2. LES ANTECEDENTS

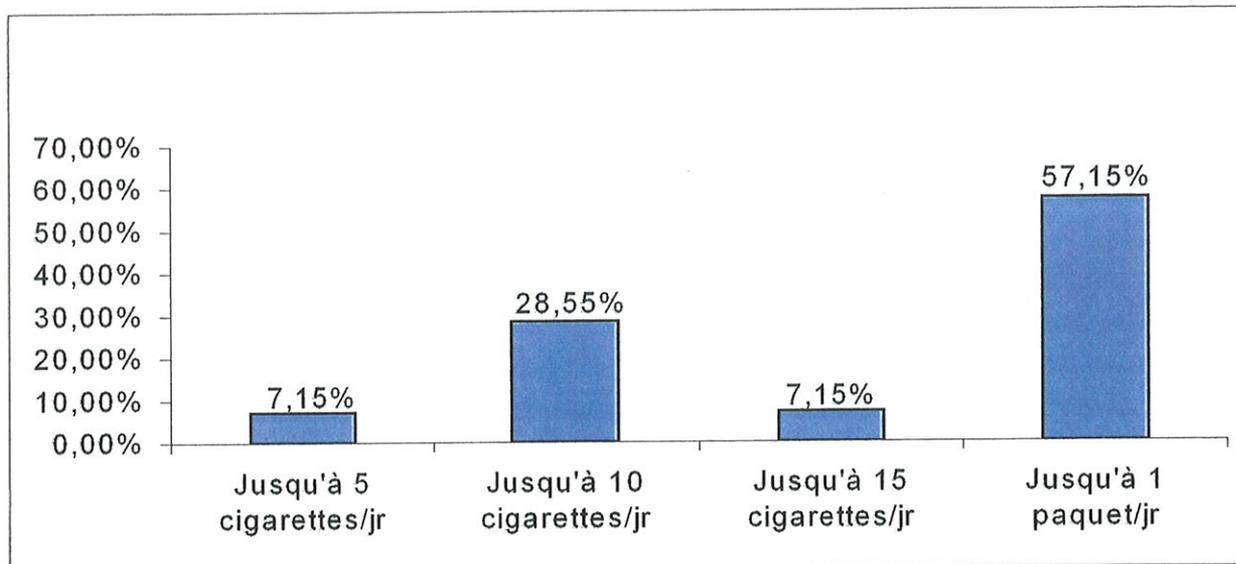
#### III .2.1 LE TABAC

Graphique n°10 – Répartition de la population étudiée en fonction du tabac



Plus de la moitié de la population a une consommation de tabac lors de l'insertion d'Implanon®.

Graphique n°11 – Répartition de la population fumeuse en fonction de la quantité de tabac consommé quotidiennement

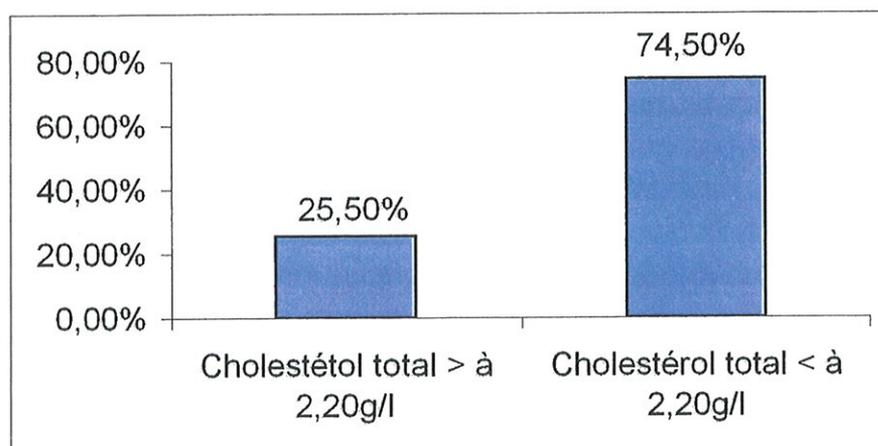


La majorité des patientes tabagiques consomme un paquet par jour.

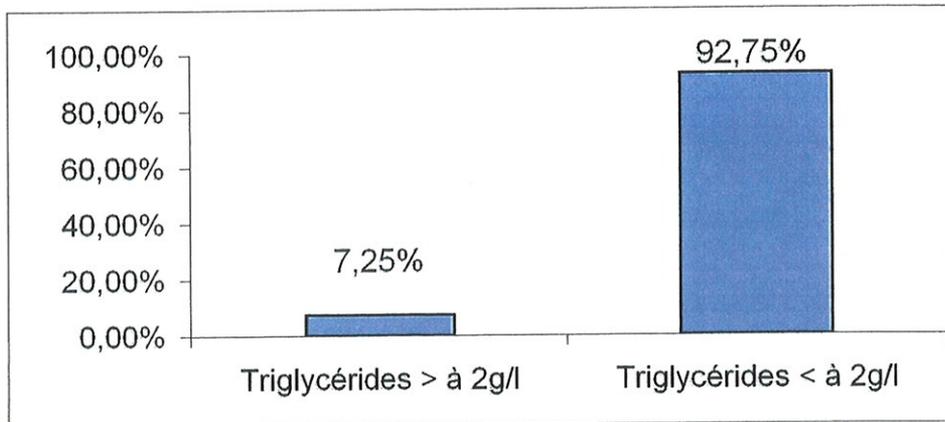
Rappelons que la première méthode de contraception en France reste la pilule estroprogestative et que le tabac est une contre-indication relative avant 35 ans et absolue après 35 ans. Ceci peut expliquer le pourcentage élevé de patientes tabagiques sous Implanon®.

### III .2.2 LES TROUBLES DYSLIPIDEMIQUES ET L'HYPERTENSION ARTERIELLE

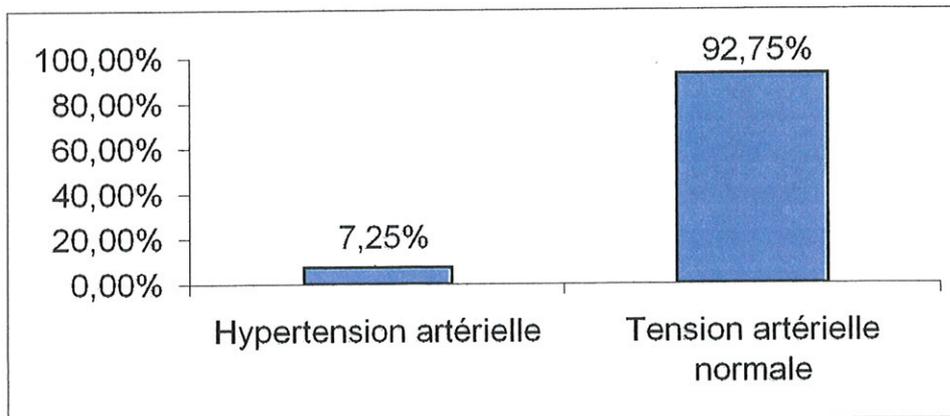
Graphique n°12 – Répartition de la population étudiée en fonction du cholestérol



Graphique n°13 – Répartition de la population étudiée en fonction des triglycérides



Graphique n°14 – Répartition de la population étudiée en fonction de la tension artérielle



Les patientes présentant une hypercholestérolémie représentent 25,5% de l'ensemble de la population étudiée :

- 78,5% d'entre elles étaient sous pilule estroprogestative avant la pose d'Implanon®. Parmi ces 78,5%, 18% avaient une hypertriglycéridémie associée et 9% avaient une hypertension artérielle associée.
- 14,3% d'entre elles n'avaient aucune contraception. Dans ce groupe, la moitié avait une hypertriglycéridémie associée.
- 7% d'entre elles ont une hypercholestérolémie familiale.

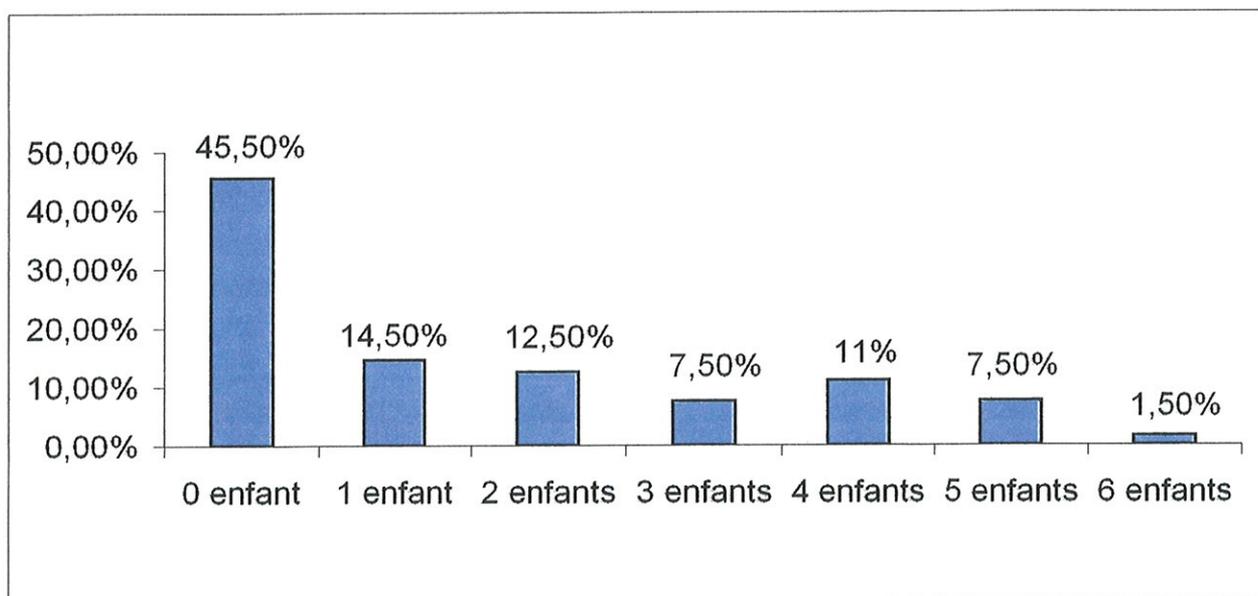
Sur l'ensemble des patientes hypertendues, 75% présentaient une hypertension artérielle isolée. Elles étaient toutes sous pilule estroprogestative avant la mise en place de l'implant.

Sur l'ensemble des patientes présentant une hypertriglycéridémie, un quart présentait une hypertriglycéridémie isolée. Elles étaient sous pilule estroprogestative avant Implanon®.

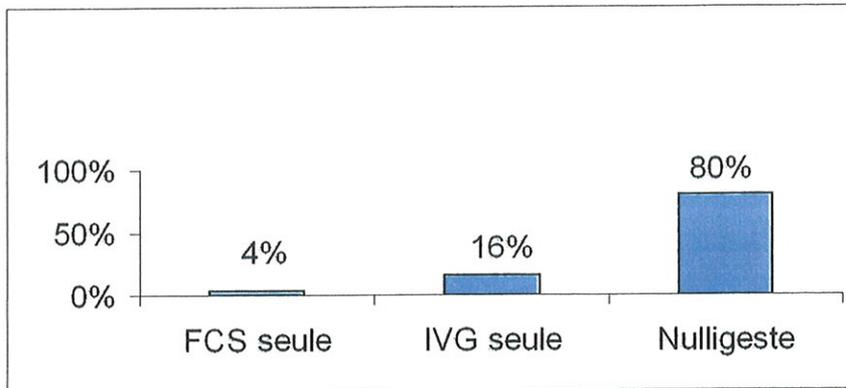
→ Ces perturbations ont pu être à l'origine d'une modification de la méthode contraceptive et de la prescription d'Implanon®.

### III .2.3. LA PARITE

Graphique n°15 – Répartition de la population étudiée en fonction du nombre d'enfants



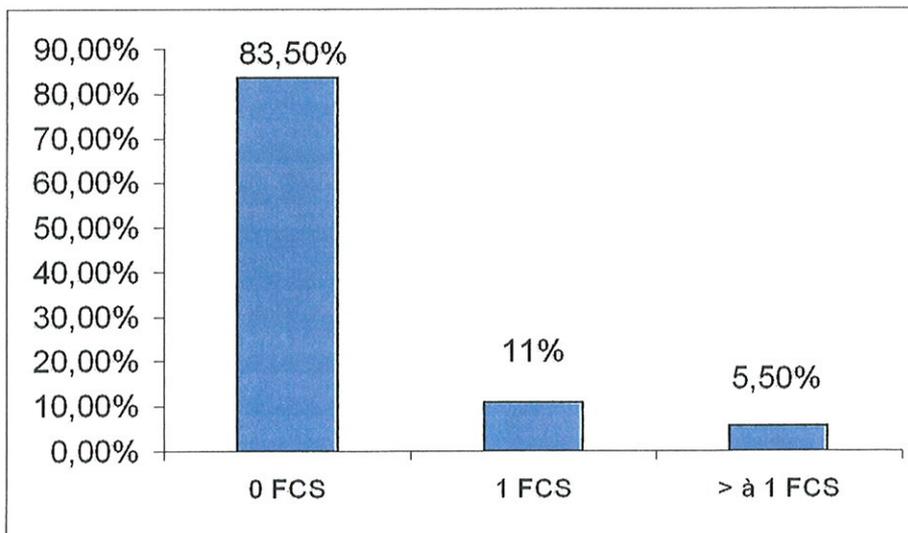
Graphique n°16 – Répartition de la population nullipare en fonction des antécédents d'IVG, de fausse couche ou nulligeste



Sur l'ensemble de la population, la majorité des femmes sous Implanon® a eu au moins un enfant (54,5%).

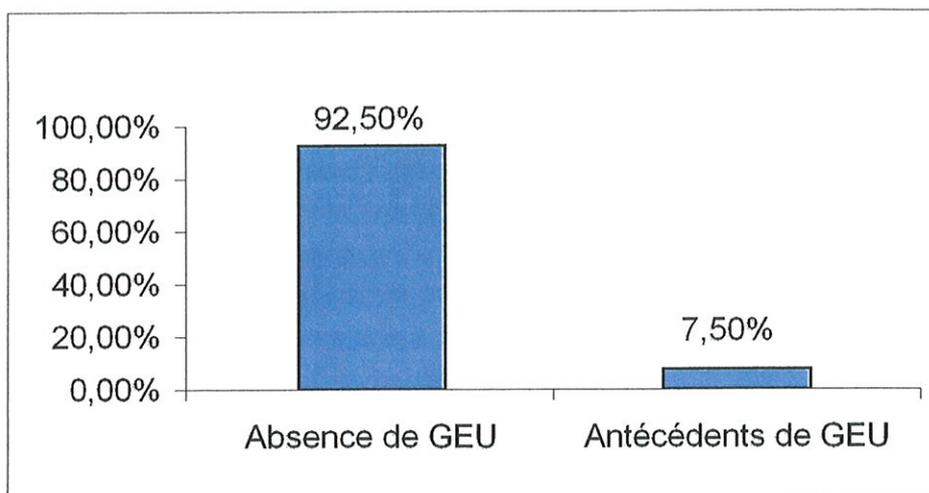
En ce qui concerne les femmes nullipares, 80% sont nulligestes. On peut tenter d'expliquer ce nombre élevé par le fait que plus d'un quart (25,5%) de la population étudiée vit en institution (ce qui n'est pas représentatif de la population générale).

Graphique n°17 – Nombre de fausse couche spontanée (FCS) par patiente dans la population étudiée



Les patientes, pour la majorité, n'ont pas d'antécédent de fausse couche. Ce constat correspond à une répartition normale de fausse couche spontanée dans la population générale.

Graphique n°18 – Répartition de la population étudiée en fonction des antécédents de grossesse extra-utérine (GEU)

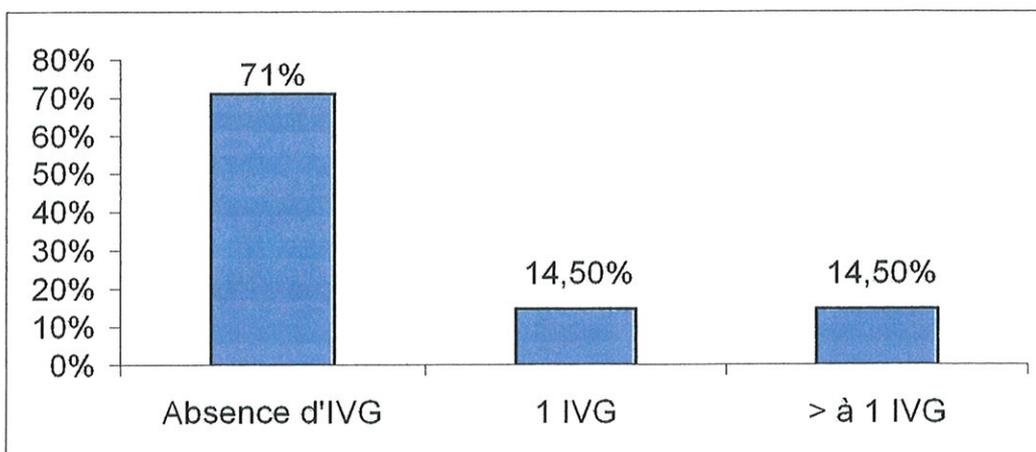


La notion de grossesse extra-utérine dans les antécédents d'une patiente contre-indique certaines méthodes contraceptives (stérilet ...).

Cet antécédent est important dans le choix d'une méthode contraceptive.

L'Implanon® n'est pas contre-indiqué en cas d'antécédent de GEU.

Graphique n°19 : Nombre d'interruption volontaire de grossesse (IVG) par patiente dans la population étudiée

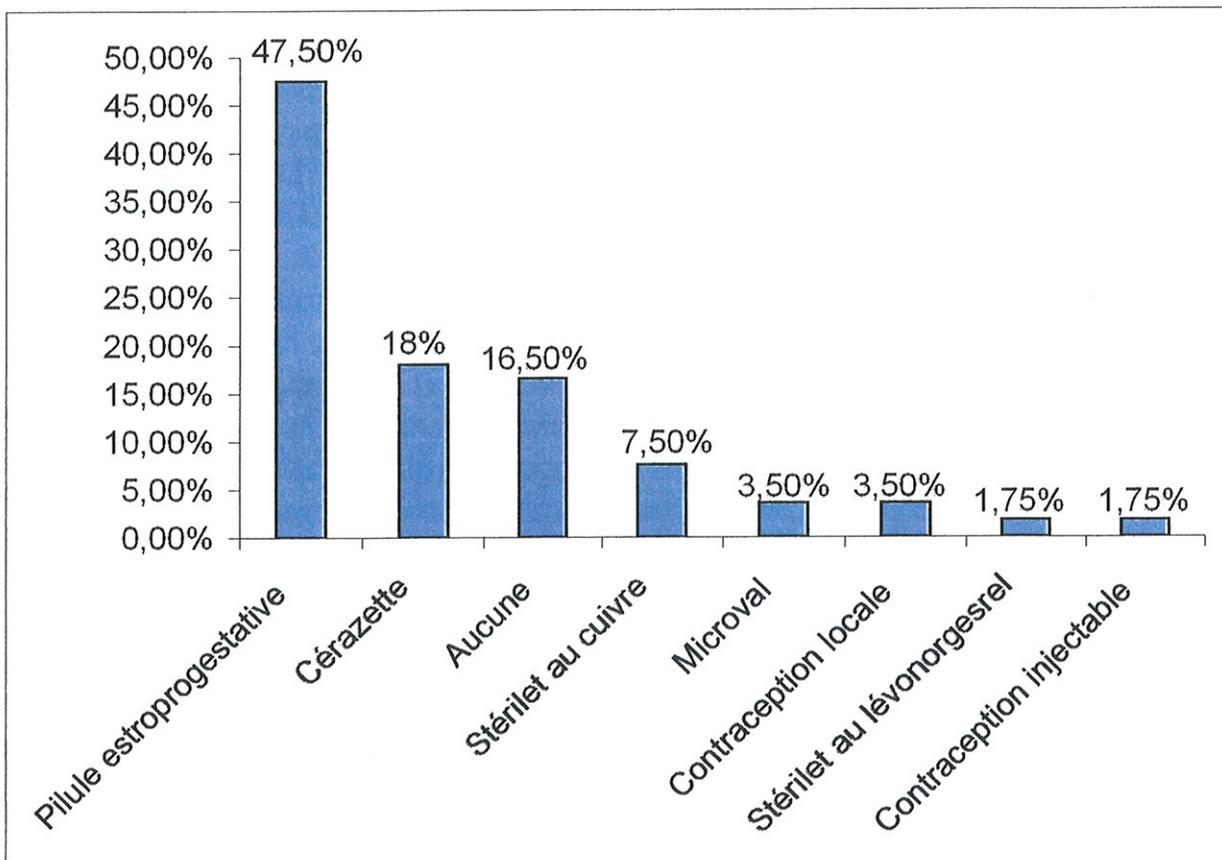


29% de la population étudiée présente un antécédent d'interruption volontaire de grossesse, ce qui n'est pas négligeable. Parmi cette population, la moitié a subi au moins deux interruptions volontaires de grossesse.

En France, on estime actuellement à 225 000 le nombre d'IVG par an et les IVG répétées sont de plus en plus fréquentes : en effet, 22% des femmes ayant une IVG en ont déjà eu au moins une auparavant. [6]

### III .2.4 CONTRACEPTION ANTERIEURE A L'IMPLANON®

Graphique n°20 – Type de contraception utilisée dans la population étudiée avant la pose d'Implanon®



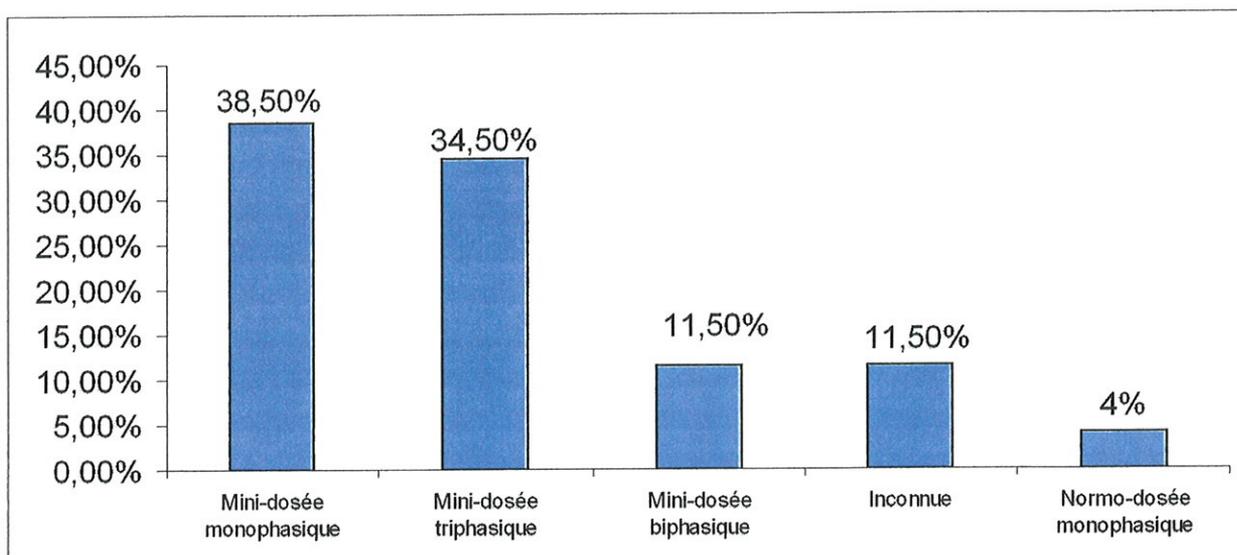
Dans la population étudiée, 16,5% des patientes ne prenaient aucun moyen de contraception alors qu'elles ne désiraient pas de grossesse.

La majorité des patientes (47,5%) utilisait une contraception orale estroprogestative.

**On constate principalement qu'Implanon® fait suite à une autre méthode de contraception. Il s'agit donc essentiellement d'une technique qui vient se substituer à une autre.**

**a. Type de contraception orale estroprogestative utilisée avant la pose d'Implanon®**

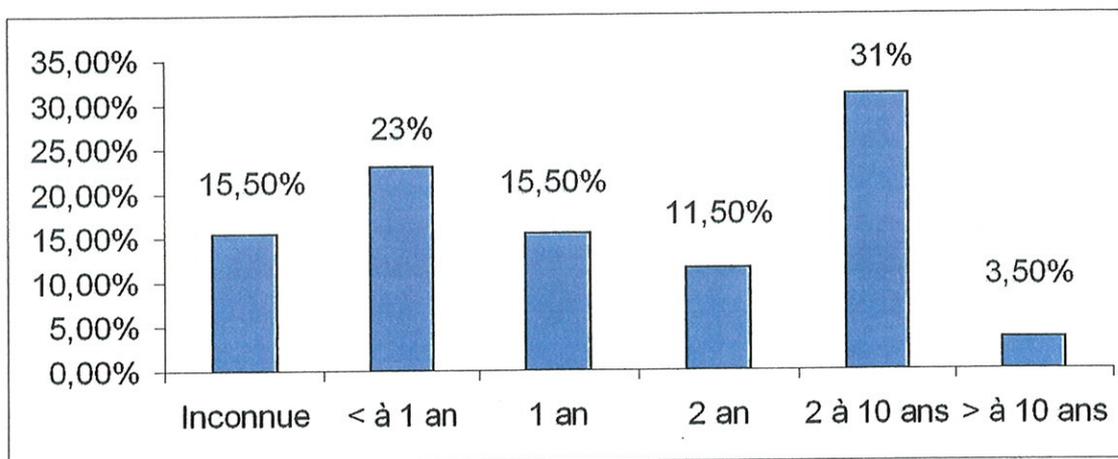
Graphique n°21 – Type de contraception orale estroprogestative utilisée avant Implanon®



11,5% des patientes ne se souvenaient pas de leur contraception ; elles ont Implanon® depuis plus de six mois (type de pilule non retrouvé dans leur dossier).

**b. Durée d'utilisation de la contraception orale estroprogestative avant la pose de l'Implanon®**

Graphique n°22 – Durée d'utilisation de la contraception orale estroprogestative dans la population étudiée



Dans la population étudiée, 23 % des patientes ont utilisé une contraception orale estroprogestative pendant une période de moins d'un an.

Dans ce groupe, 83,4% l'ont utilisé après une interruption volontaire de grossesse. La contraception orale a servi de transition avant la pose de l'Implanon®.

#### c. Utilisation de Cérazette®

Compte-tenu que Cérazette® et Implanon® contiennent le même principe actif du désogestrel, il semble intéressant d'observer si l'utilisation de Cérazette® permet d'affiner l'indication à l'utilisation d'Implanon® afin de limiter le retrait prématuré.

Notre étude ne permettra aucune conclusion par manque de cas, nous ne ferons donc qu'une description.

18 % des patientes sous contraception orale prenaient Cérazette® avant la mise en place d'Implanon®.

80% des patientes sous Cérazette® prenaient auparavant une autre méthode contraceptive :

- Cérazette®, dans 70% des cas, fait suite à une contraception orale estroprogestative.
- Cérazette®, dans 10% des cas, fait suite à un stérilet.

20% des patientes n'avaient pas de contraception avant Cérazette®.

On retrouve comme motif à l'utilisation de Cérazette® :

- dans 30% des cas une contre-indication à la pilule estroprogestative,
- dans 70% des cas, la mise en place de Cérazette® n'est que transitoire (relais) avant l'insertion de l'Implanon®.

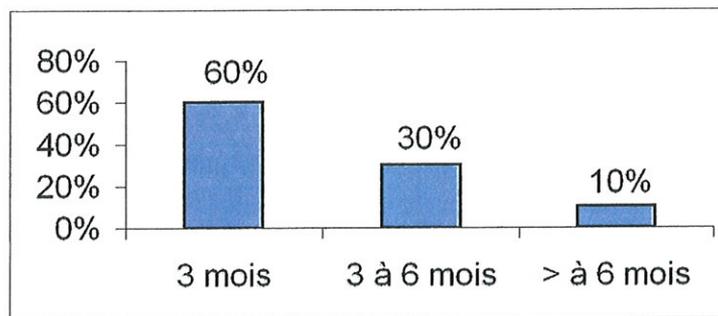
Cérazette® a été instauré, dans la majeure partie des cas, pour permettre d'évaluer l'acceptabilité d'une prise continue d'un progestatif.

L'utilisation de Cérazette® avant l'insertion d'Implanon® a été arrêtée, au Centre Hospitalier de GUERET, avant la fin de notre étude.

Cependant, dans la littérature [80], la tolérance gynécologique sous ce type de contraceptif n'est pas assimilable à celle observée sous Implanon® du fait des variations au cours de la journée des taux circulants de progestatif.

• La durée de son utilisation

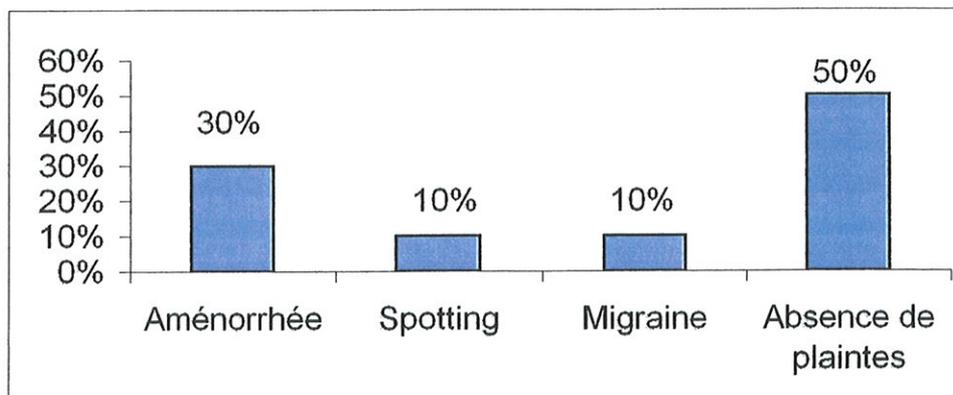
Graphique n°23 – Durée d'utilisation de Cérazette®



Dans 60% des cas, l'utilisation de Cérazette® est courte. Elle ne dépasse pas trois mois.

• Les effets secondaires

Graphique n°24 – Les effets indésirables sous Cérazette®



Les plaintes sous Cérazette® ne concernent essentiellement que des perturbations du cycle (aménorrhée et /ou spotting).

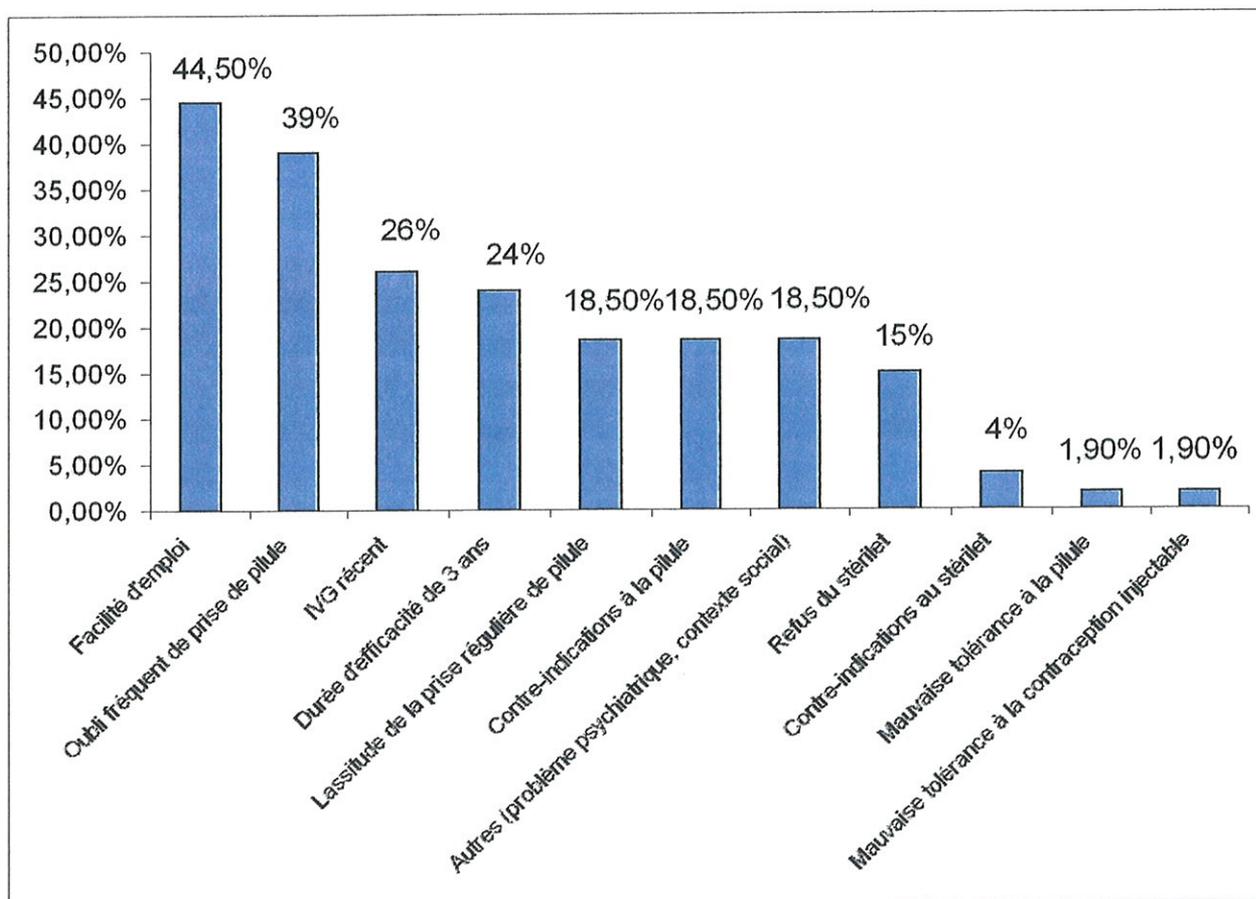
Ces plaintes sont peu fréquentes et n'ont pas modifié le désir de mettre en place Implanon®.

### III .3. LES RAISONS AYANT MOTIVE LE RECOURS A IMPLANON®

65% des patientes ont demandé la mise en place d'Implanon® d'après leurs connaissances sur ce type de contraception. Avant de répondre à leur demande, nous leur avons donné une information claire et détaillée sur cet implant.

#### III .3.1. EN GENERAL

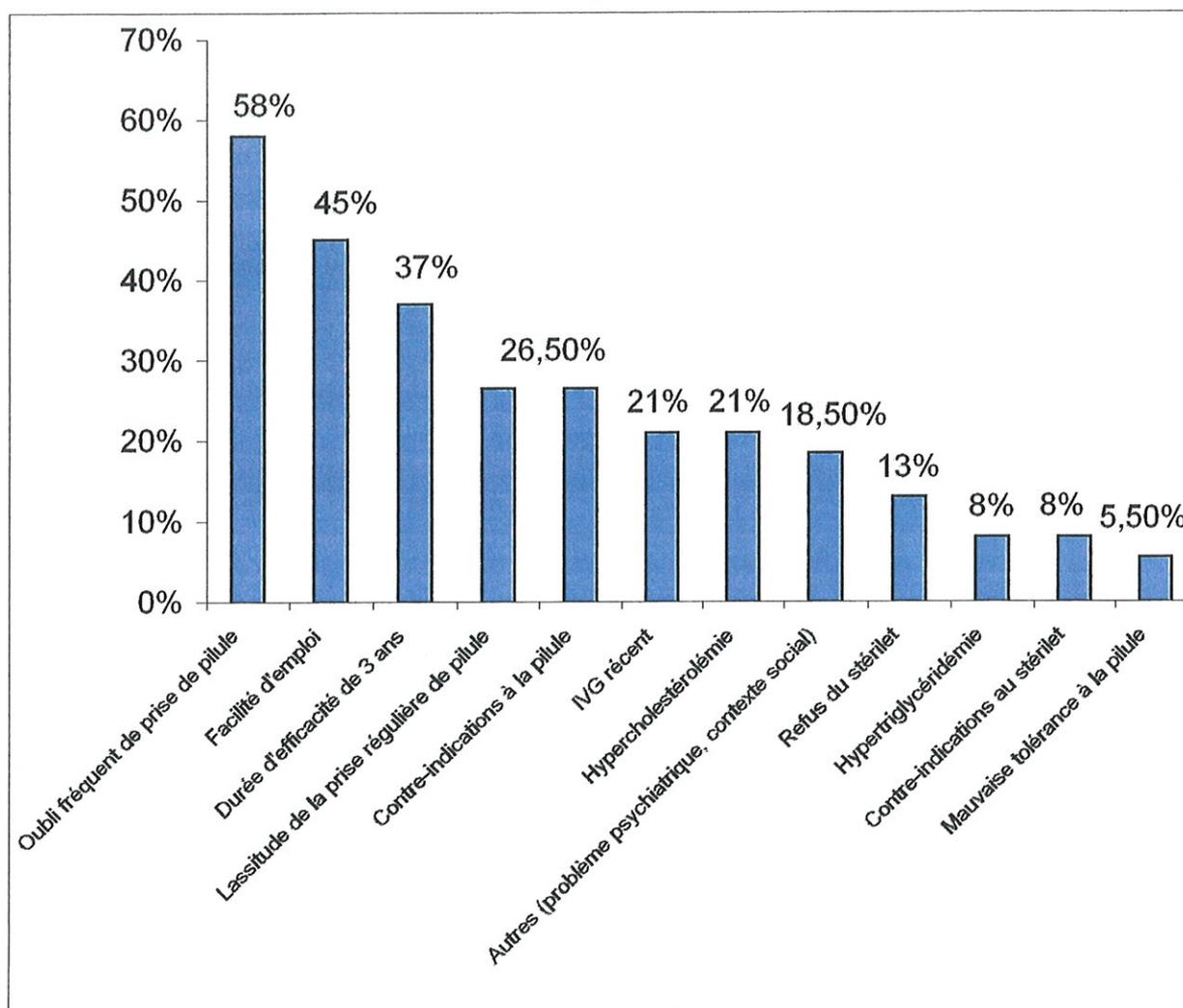
Graphique n°25 – Raisons générales ayant motivé le recours à l'Implanon®



La première motivation des patientes à l'utilisation d'Implanon® est, dans 44,5% des cas, liée à sa facilité d'emploi.

### III .3.2. CHEZ LES PATIENTES SOUS CONTRACEPTION ORALE

Graphique n°26 – Raisons ayant motivé le recours à l'Implanon® chez les patientes sous pilule



Parmi l'ensemble des patientes de notre étude, 69% prenaient une contraception orale avant la pose d'Implanon®.

Les motivations essentielles au choix d'Implanon® sont l'oubli fréquent de la prise de la pilule, la facilité d'emploi et sa durée d'efficacité avec respectivement 58%, 45% et 37%.

Presque la moitié des patientes qui déclaraient des oublis fréquents de la prise de la pilule se trouve en institution.

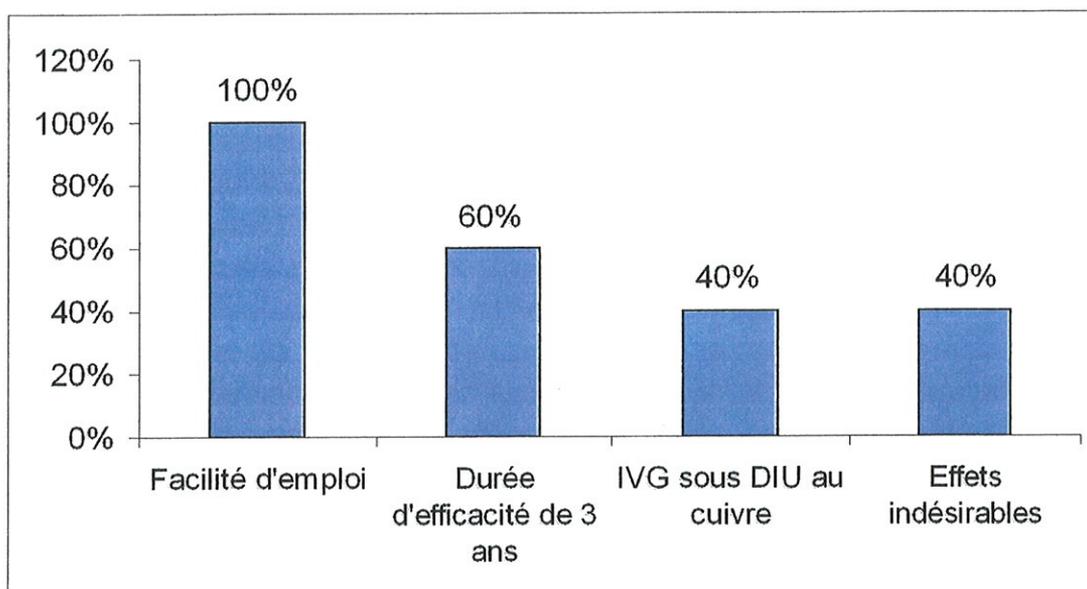
Le recours à Implanon® fait suite dans une moindre mesure :

- pour 26,5% des patientes à une lassitude de la prise régulière de pilule.

- pour 26,5% des patientes à une contre-indication à la pilule (antécédents d'embolie pulmonaire, tabagisme après 35 ans, hypertension artérielle).
- pour 21% des patientes à un antécédent récent d'interruption volontaire de grossesse.
- pour 21% des patientes à des troubles dyslipidémiques.
- les autres motifs semblent aléatoires.

### III 3.3. CHEZ LES PATIENTES SOUS STERILET

Graphique n°27 – Raisons ayant motivé le recours à Implanon® chez les patientes sous stérilet



Dans la totalité des cas, le recours à Implanon® fait suite à sa facilité d'emploi.

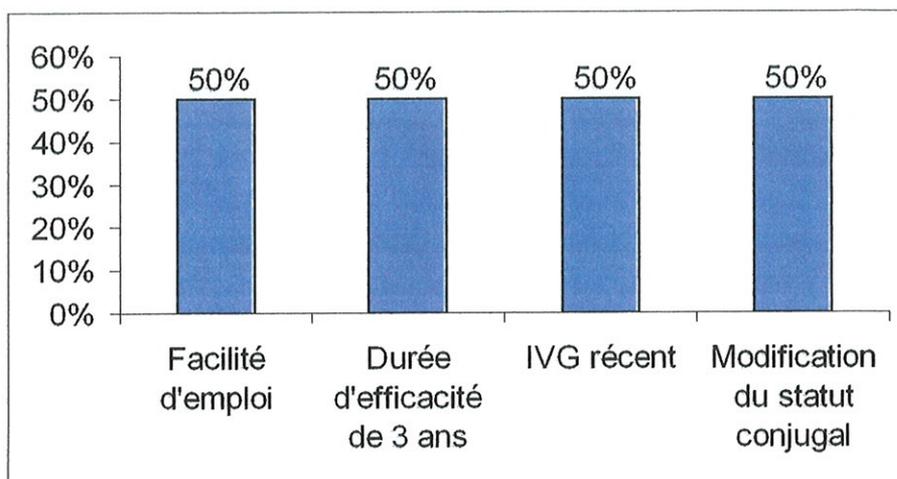
60% des patientes l'ont choisi pour sa durée d'efficacité de trois ans.

Suite à une interruption volontaire de grossesse sous DIU au cuivre (exclusivement sous Nova T), 40% des patientes ont eu recours à Implanon®.

Pour 40% des patientes, les raisons qui les ont amenées à choisir l'implant à la place du stérilet sont les effets indésirables que le stérilet engendre (spotting sous Miréna®, métrorragies abondantes sous dispositif intra-utérin au cuivre).

### III .3.4 CHEZ LES PATIENTES SOUS CONTRACEPTION LOCALE

Graphique n°28 – Raisons ayant motivé le recours à Implanon® chez les patientes sous contraception locale

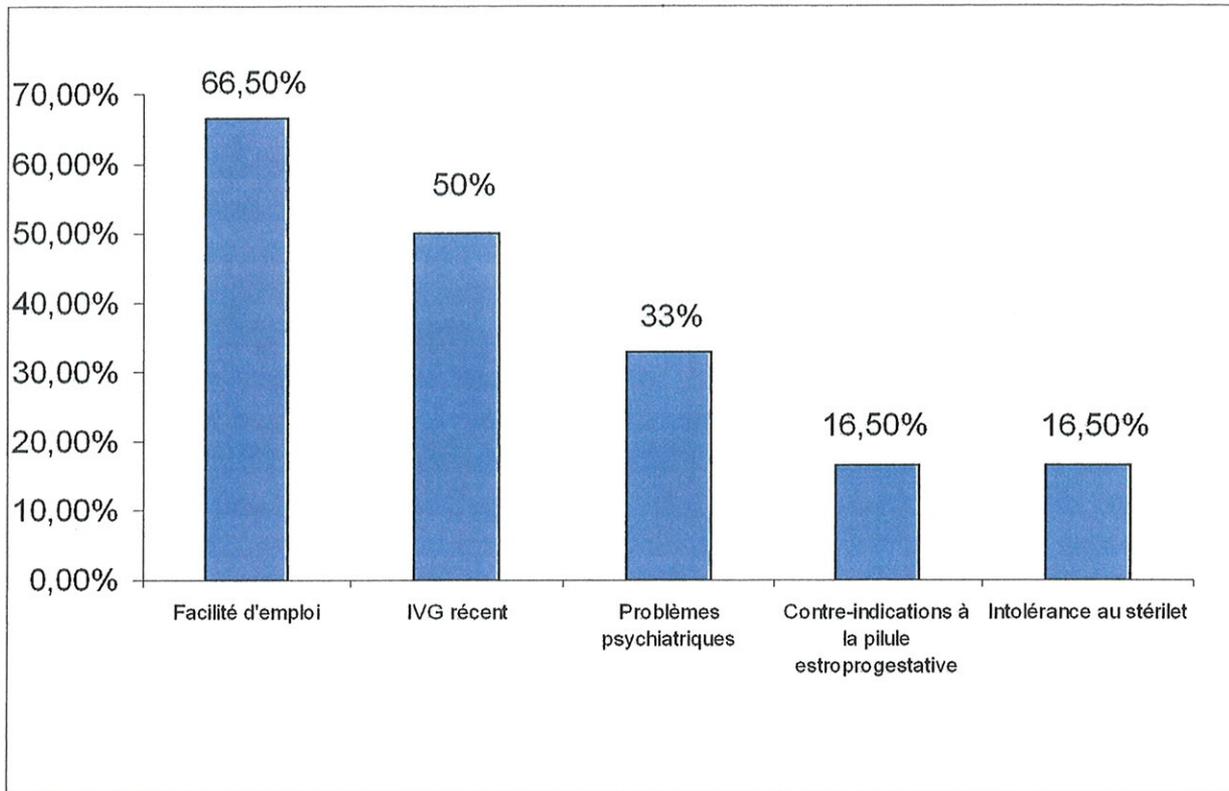


A pourcentage égal, on retrouve comme motifs pour l'utilisation d'Implanon® :

- sa facilité d'emploi,
- sa durée d'efficacité,
- un antécédent d'interruption volontaire de grossesse récent,
- une modification du statut conjugal (passage du statut de célibataire à celui de couple avec régularité des rapports pouvant être un frein à l'utilisation de la contraception locale).

### III .3.5. CHEZ LES PATIENTES SANS CONTRACEPTION

Graphique n°29 – Raisons ayant motivé le recours à Implanon® chez les patientes sans contraception



Dans 66,5% des cas, l'Implanon® a été choisi pour sa facilité d'emploi.

On retrouve, dans 50% des cas où il n'y a pas de moyen de contraception avant Implanon®, un antécédent d'interruption volontaire de grossesse récent.

Dans 33% des cas, Implanon® a été instauré chez des patientes présentant des troubles psychiatriques (ce qui peut expliquer l'absence de contraception avant l'implant).

Dans 16,5% des cas, les patientes ont eu recours à Implanon® car elles avaient une activité sexuelle régulière mais avaient soit une contre-indication à la contraception orale estroprogestative, soit une intolérance au stérilet, soit aux deux.

### III .3.6. CHEZ LES PATIENTES SOUS CONTRACEPTION INJECTABLE

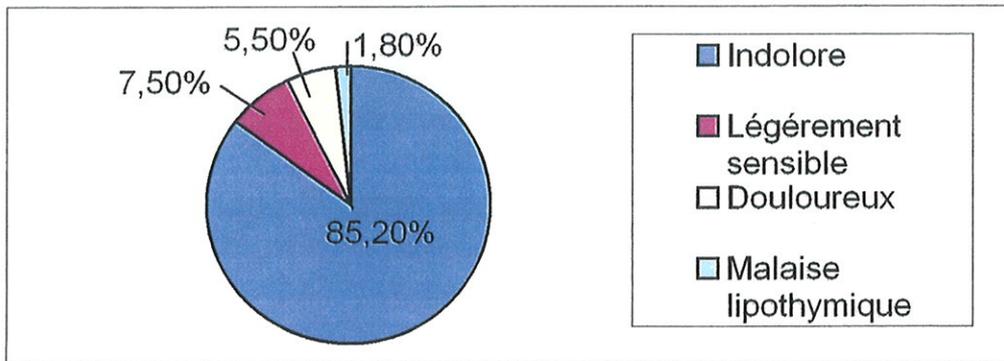
Ce groupe de patientes est infime puisqu'il ne représente que 2% de la population étudiée.

Les raisons les plus souvent retrouvées sont la douleur lors de l'injection, et les effets secondaires (hirsutisme, prise de poids...) ayant conduit à la pose de l'implant.

### III .4. MISE EN PLACE DE L'IMPLANON®

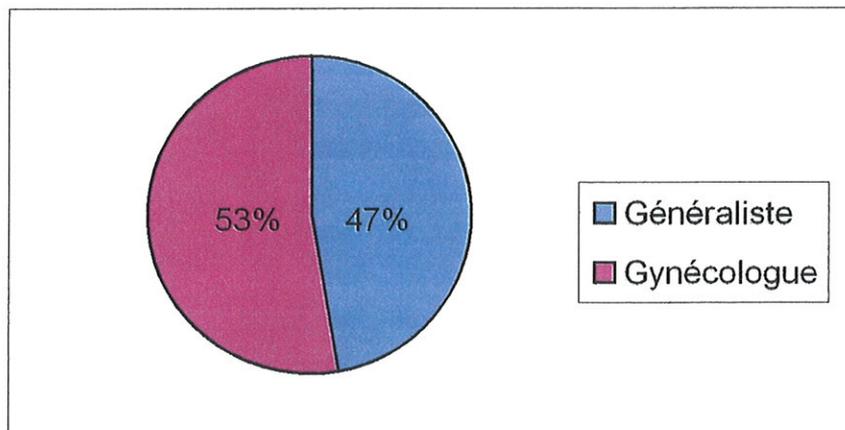
#### III .4.1. LE VECU DE LA POSE

Graphique n°30 – Le vécu de la pose



#### III .4.2. LE TECHNICIEN

Graphique n °31 –L'intervenant



En général, dans 85,2% des cas, la pose est indolore.

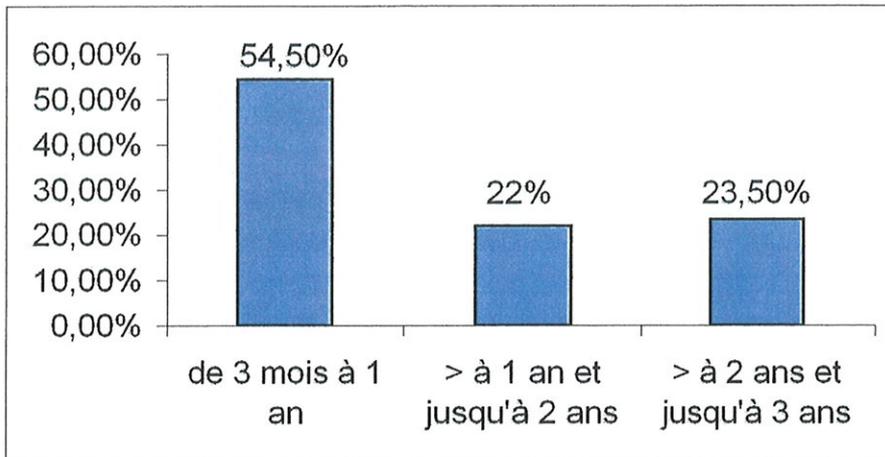
Dans les cas où la pose est douloureuse, le geste est réalisé deux fois sur trois par un médecin généraliste attaché au service.

Le malaise lipothymique reste rare ; il n'est retrouvé que chez 1,80% des patientes.

**Le geste pour insérer l'Implanon® est simple et indolore.**

### III .4.3. DUREE D'UTILISATION

Graphique n°32 – Durée d'utilisation d'Implanon®

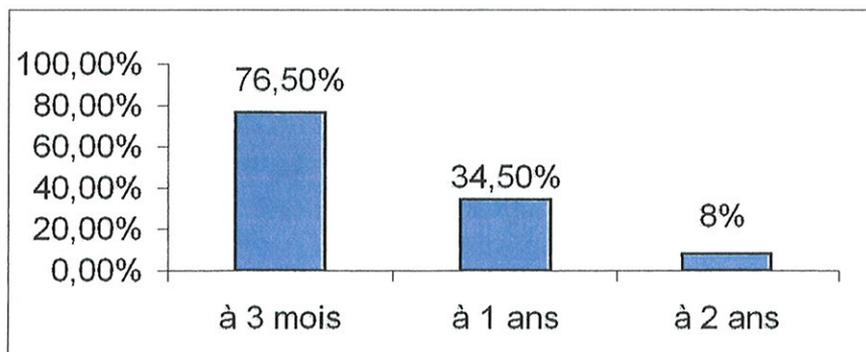


La majorité des patientes de notre étude bénéficie d'Implanon® depuis moins d'un an.

22% des patientes ont Implanon® depuis plus d'un an et 23,5% des patientes l'ont depuis plus de deux ans : soit une répartition à peu près équivalente.

### III .4.4. SUIVI DE L'IMPLANON®

Graphique n°33 – Surveillance d'Implanon®



Parmi l'ensemble des patientes, 76,5% sont revues à trois mois selon les recommandations du laboratoire.

Environ un tiers des femmes (34,5%) sont suivies à un an et seulement 8% des patientes, qui ont encore Implanon®, ont un suivi à deux ans.

Le motif le plus souvent retrouvé, en cas d'absence de suivi, reste le manque d'information ou de compréhension quant à la nécessité d'un suivi régulier.

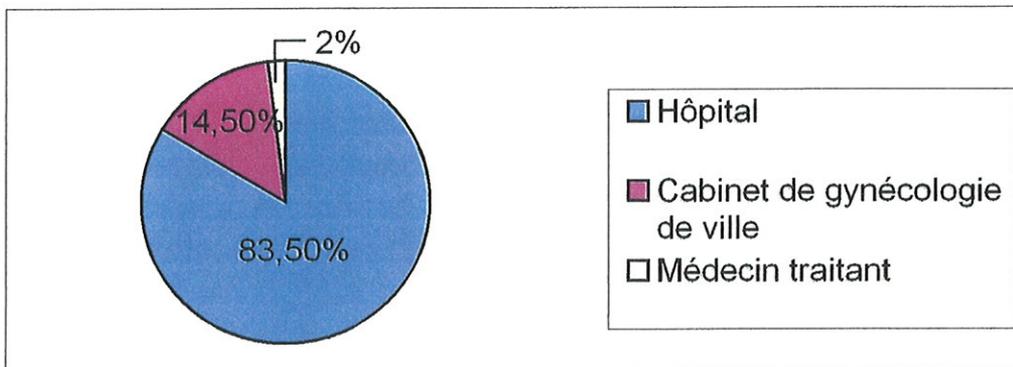
Selon la littérature, la fréquence et la nature des examens périodiques devront être adaptées à chaque femme individuellement, en fonction de l'avis médical (SAUF en ce qui concerne la visite à trois mois qui est recommandée). [27]

23,5% des patientes n'ont pas eu de suivi à trois mois. Mais toutes ces patientes ont été revues à un an.

Le suivi semble aléatoire puisque deux tiers des patientes de notre étude, vues à trois mois, ne le sont plus à un an.

### III. 4.5. LE LIEU DU SUIVI

Graphique n °34 – Le lieu du suivi après la pose d'Implanon®



83,5% des femmes sous Implanon® sont suivies à l'hôpital.

16,5% des femmes sont suivies par leur gynécologue de ville ou leur médecin traitant. Il est à noter que ce groupe n'a jamais été revu par le médecin qui a inséré Implanon® (SAUF dans le cadre de la consultation pour la réalisation de cette étude).

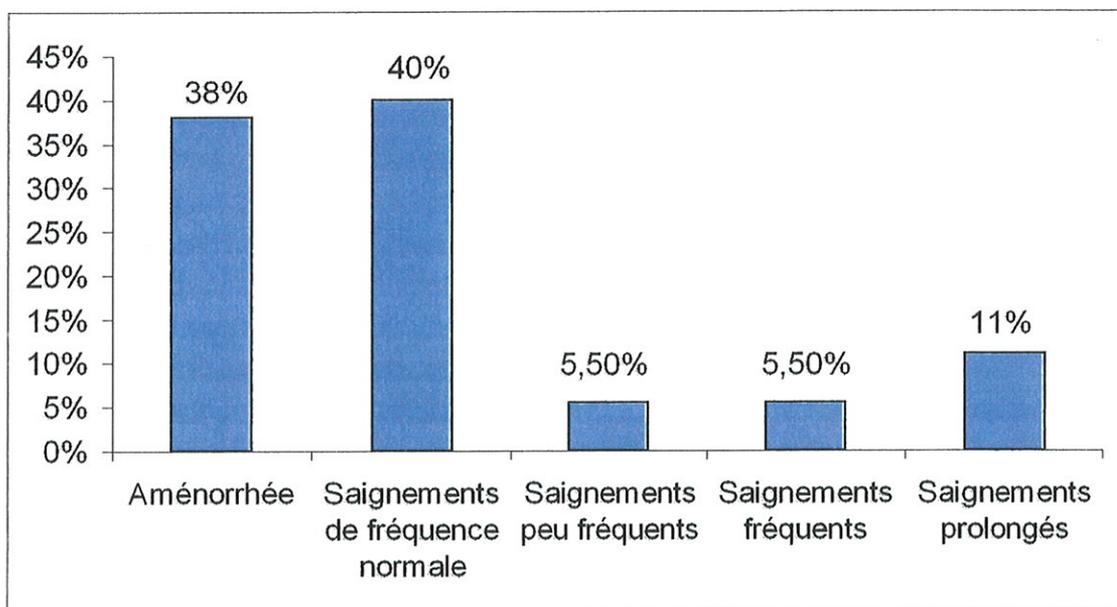
24% des patientes, qui ont mis Implanon®, ont été adressées par un gynécologue de ville.

### III .5. LE PROFIL DES SAIGNEMENTS DE LA POSE A TROIS MOIS

Selon les critères actuellement retenus par l’OMS dans la description des saignements génitaux, on trouve [27] :

- Des saignements de fréquence normale, c'est-à-dire 3 à 5 épisodes de saignements pendant une période de référence de 90 jours.
- Une aménorrhée : absence de saignement pendant une période de référence de 90 jours.
- Des saignements peu fréquents : 1 à 2 épisodes de saignements au cours d’une période de référence de 90 jours.
- Des saignements fréquents : 6 épisodes de saignements ou plus pendant une période de référence de 90 jours.
- Des saignements prolongés : au moins 1 épisode de saignement d’une durée de plus de 14 jours au cours d’une période de référence de 90 jours.

Graphique n°36 – Le profil des saignements de la pose à trois mois



Si nous comparons notre étude aux données de la littérature :

- 38% des patientes présentent une aménorrhée contre 4% dans la littérature.
- 40% des patientes présentent des saignements de fréquence normale dans notre étude.

- 5,5% des patientes présentent des saignements peu fréquents contre 50,8% dans la littérature.
- 5,5% des patientes présentent des saignements fréquents contre 7% dans la littérature.
- 11% des patientes présentent des saignements prolongés contre 30% dans la littérature.

**La perturbation du cycle menstruel est importante, nous la retrouvons chez 60% des patientes de notre étude.**

Lorsque les patientes présentent une aménorrhée, elle débute dès la pose d'Implanon® et, dans 100% des cas, elle est très bien tolérée.

Dans 40% des cas, les patientes ont des cycles réguliers, avec des menstruations d'abondance et de durée identique au cycle avant Implanon®.

En cas de saignements peu fréquents, dans la majorité des cas, les patientes ont présenté un seul épisode de saignement de durée et d'abondance équivalent à leur menstruation avant Implanon® puis, une aménorrhée.

### III .6. LES EFFETS INDESIRABLES DE LA POSE A TROIS MOIS

#### III .6.1. LA PRISE DE POIDS

Plus d'une patiente sur cinq (23,5%) de notre étude ont une prise de poids dans les trois premiers mois. On note une augmentation de 2 à 7 kg. Les patientes déclarent avoir la même hygiène alimentaire qu'avant la pose d'Implanon®.

Dans 100% des cas, les patientes déclarent avoir une augmentation de l'appétit.

Seule une patiente a des troubles du comportement alimentaire à type de boulimie déjà présents avant l'insertion d'Implanon®.

Dans la littérature [27], la prise de poids se retrouve chez 6,4% des femmes sous Implanon®.

Dans la littérature [27], on note une augmentation moyenne progressive du poids corporel de 1,5% à 2% par an, sous Implanon®

### III .6.2. L'ACNE

18% des patientes présentent une acné après la pose d'Implanon®.

On retrouve, pour l'ensemble de ces patientes, des antécédents d'acné, surtout à l'adolescence.

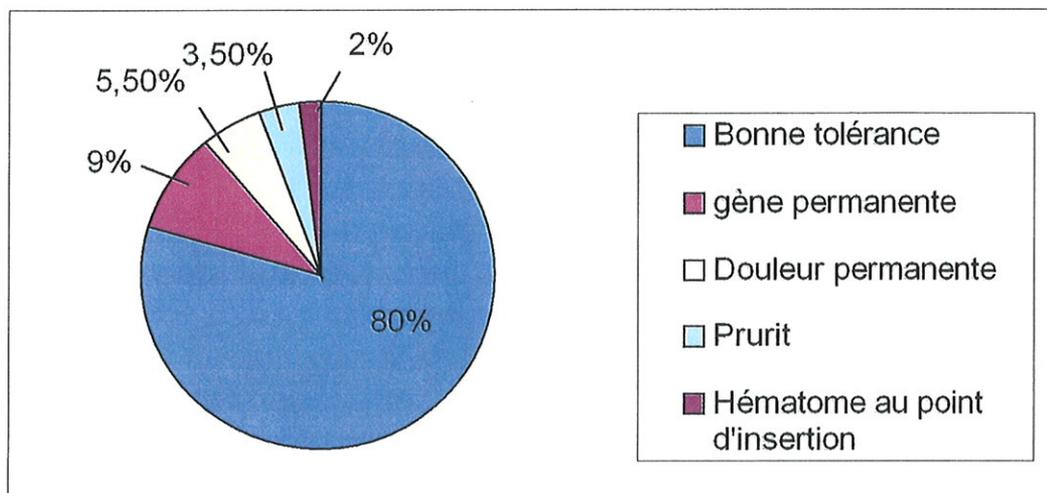
Sur l'ensemble des femmes qui présentent une acné, 22% avaient une acné préexistante à l'insertion d'Implanon® et en ont vu l'aggravation.

Selon la littérature [27], l'acné représente l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé chez les femmes sous Implanon® (15,3%).

**L'acné et la prise de poids ont une importance primordiale compte-tenu de l'importance actuelle de l'esthétique dans notre société.**

### III .6.3. LA TOLERANCE LOCALE

Graphique n°37 – La tolérance locale



80% des patientes ne ressentent aucun désagrément local suite à la pose d'Implanon® au niveau du site d'insertion.

2% des patientes présentent un hématome au niveau du site d'insertion pendant une durée de trois à quatre jours après la pose.

5,5% des patientes présentent une douleur permanente du bras au niveau du site d'insertion avec une diminution de la force musculaire.

9% des patientes se plaignent d'une gêne permanente, augmentée à l'effort physique.

3,5% des patientes décrivent des épisodes de prurit en regard de l'Implanon®.

**Dans 14,5% des cas, l'Implanon® entraîne une modification des gestes de la vie quotidienne.**

Selon la littérature [78], les problèmes au niveau du site d'insertion sont peu fréquents. Sur 1 716 insertions réalisées et suivies sur une durée de deux à trois ans, on note :

- aucune anomalie : 97,8% des cas.
- expulsion de l'implant : 0%.
- hématome : 0,2% des cas.
- gonflement : 0,5% des cas.
- douleur : 1,9% des cas.

Dans une autre référence [53], l'analyse intégrée des effets secondaires subjectifs d'Implanon®, réalisée en compilant les données de 13 études ouvertes (dont celle en Europe) et regroupant 889 patientes, retrouvait des douleurs au niveau du site d'insertion dans 2,6% des cas.

On peut tenter d'expliquer la différence entre nos résultats et ceux de la littérature par le fait que notre étude ne comporte qu'un petit nombre de patientes.

### III .6.4. LES AUTRES EFFETS INDESIRABLES

13% des patientes présentent des douleurs pelviennes :

- 14,5% ont présenté des douleurs pelviennes, seulement durant les quinze premiers jours après la pose d'Implanon®.
- 28,5% des patientes présentent des douleurs pelviennes lors de la période normale de règles alors qu'elles sont en aménorrhée.
- 57% des patientes présentent des douleurs pelviennes lors des règles (patientes qui déclaraient avoir, déjà avant l'Implanon®, des règles douloureuses).

13% des patientes présentent des douleurs mammaires : 16,5% présentent des douleurs unilatérales au niveau du sein en regard de l'implant (constat non retrouvé dans la littérature ; difficilement explicable).

Dans une proportion moindre, mais non négligeable, on retrouve chez 7,5% des patientes, inauguraux après la pose de l'Implanon® :

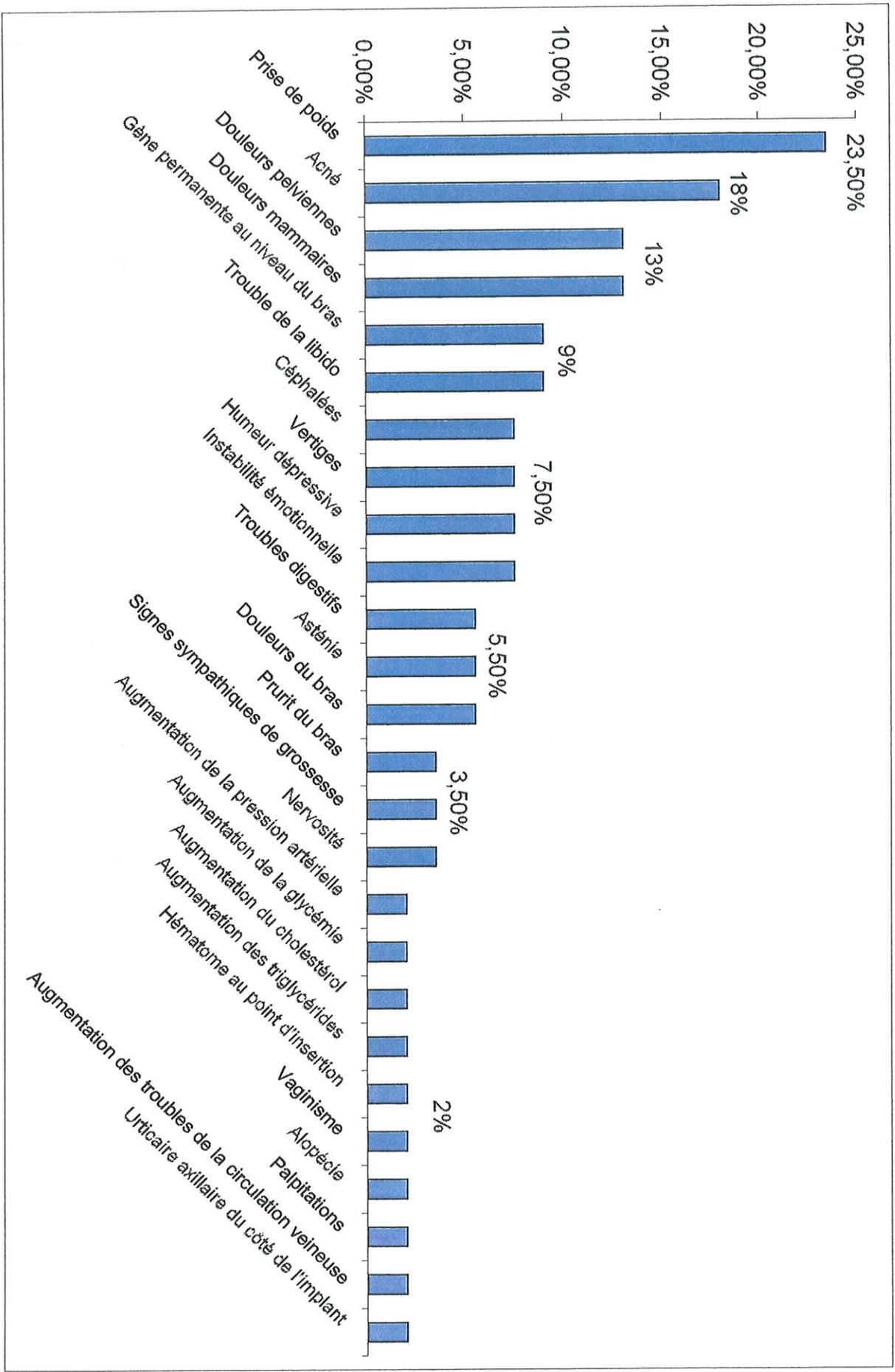
- des céphalées,
- des vertiges,
- une humeur dépressive,
- une instabilité émotionnelle.

9% des femmes de notre étude se plaignent dès les trois premiers mois d'un trouble de la libido avec un « arrêt total du désir de relation sexuelle ».

Dans la littérature, 2,9% des patientes ont un trouble de la libido.

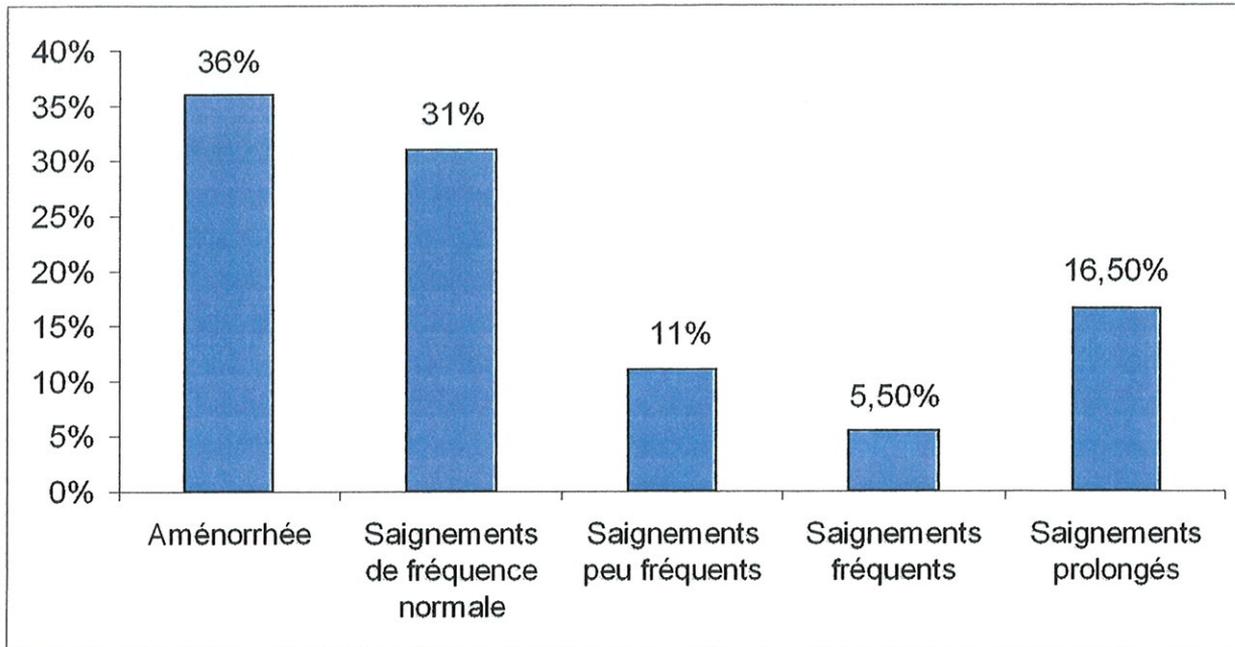
Ces symptômes sont subjectifs et, selon la littérature [27], ils sont sans rapport avec la contraception utilisée dans la mesure où leur fréquence est similaire au cours de traitement placebo.

#### Graphique n°38 – Les autres effets indésirables



### III .7. PROFIL DES SAIGNEMENTS APRES LE TROISIEME MOIS D'UTILISATION

Graphique n °39 – Profil des saignements après trois mois d'utilisation



38% des patientes ont une aménorrhée pendant les trois premiers mois d'utilisation. Après, elles ne sont plus que 36%.

40% des femmes ont des saignements de fréquence normale pendant les trois premiers mois. Elles ne sont plus que 31% au-delà de trois mois.

5,5% des patientes ont des saignements peu fréquents en début d'utilisation et jusqu'au troisième mois. Elles sont 11% au-delà de trois mois.

Le nombre de patientes ayant des saignements fréquents reste stable, autour de 5,5% tout au long de l'utilisation.

Le nombre de patientes présentant des saignements prolongés augmente. Il passe de 11% dans les trois premiers mois à 16,5% par la suite.

Parmi les patientes qui ont eu un changement du profil des saignements :

- 1,8% étaient en aménorrhée jusqu'au sixième mois, puis elles ont eu des saignements peu fréquents.
- 1,8% étaient en aménorrhée jusqu'au troisième mois puis elles ont eu des saignements prolongés.

- 3,6% étaient en aménorrhée jusqu'à un an puis elles ont eu des saignements peu fréquents.
- 1,8% avaient des saignements de fréquence normale jusqu'à un an d'utilisation puis elles ont eu des saignements prolongés.
- 1,8% avaient des saignements de fréquence normale jusqu'à six mois d'utilisation puis elles ont eu des saignements prolongés.
- 3,6% avaient des saignements de fréquence normale jusqu'à trois mois d'utilisation puis elles ont eu une aménorrhée.
- 1,8% avaient des saignements de fréquence normale jusqu'à deux ans d'utilisation puis elles ont eu une aménorrhée.

**Dans la littérature** [27], le nombre de patientes en aménorrhée augmente rapidement au cours des six premiers mois puis reste stable autour de 27%.

**Dans notre étude**, le nombre de patientes en aménorrhée est stable jusqu'à six mois.

Durant les six premiers mois, on remarque que :

- 3,6% des patientes passent d'une aménorrhée à un autre profil de saignements,
- 3,6% des patientes acquièrent une aménorrhée.

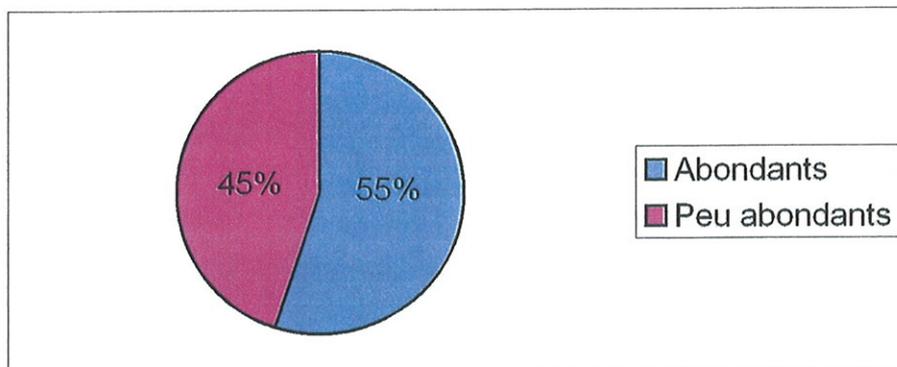
**Dans notre étude**, passé le sixième mois, on note une diminution légère du nombre de patientes en aménorrhée.

- 3,6% des patientes passent d'une aménorrhée à un autre profil de saignements,
- 1,8% des patientes acquièrent une aménorrhée.

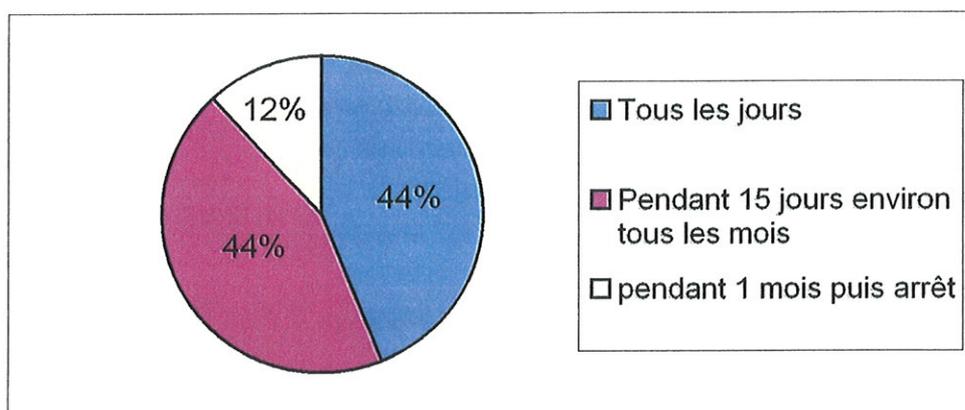
**Dans la littérature**, le nombre de périodes de saignements prolongés diminue tout au long de la période d'utilisation pour se stabiliser autour de 10%.

**Dans notre étude**, le nombre de patientes présentant des saignements prolongés ne cesse d'augmenter : 11 % au cours des trois premiers mois ; il est de 16,5% après.

Graphique n°40 – Abondance des saignements



Graphique n°41 – Fréquence des saignements



**Dans la littérature**, les périodes de saignements fréquents restent stables tout au long de l'utilisation, constat identique dans notre étude.

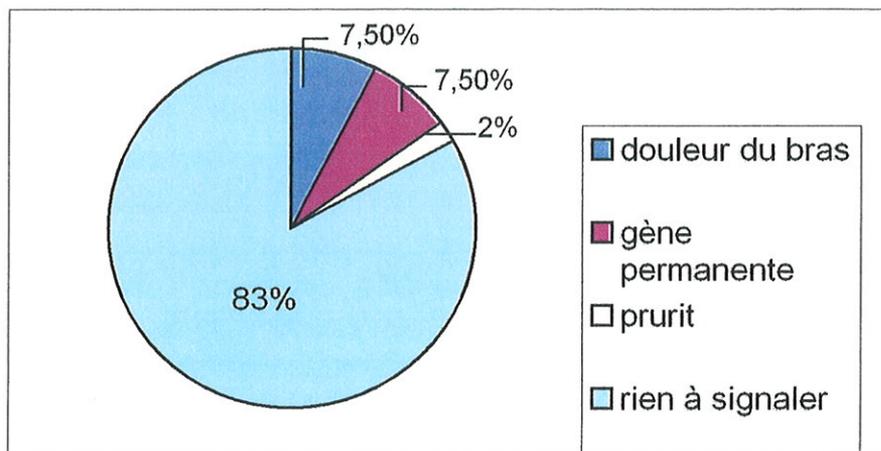
**Dans la littérature**, les périodes de saignements peu fréquents diminuent surtout au cours des six premiers mois, puis restent stables autour de 29%.

**Dans notre étude**, le nombre de périodes de saignements peu fréquents augmente après les trois premiers mois d'utilisation. Il passe de 5,5% à 11%.

### III .8. LES EFFETS INDESIRABLES APRES TROIS MOIS D'UTILISATION

#### III .8.1. TOLERANCE LOCALE

Graphique n°42 – Tolérance locale



2% des douleurs au niveau du bras sont apparues après les trois premiers mois d'utilisation, douleur inaugurale sans explication.

On retrouve, dans notre étude, chez 2% des patientes, la notion de prurit en regard de l'implant, persistant depuis la pose.

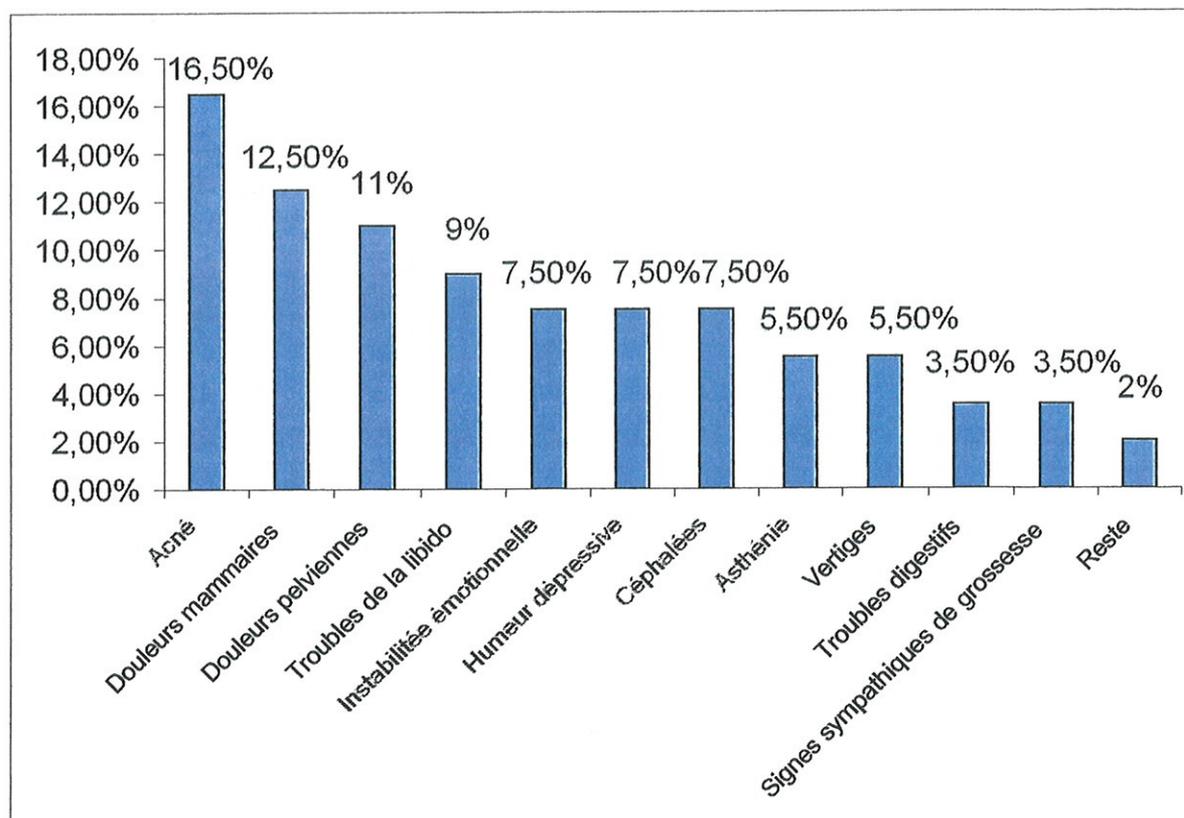
1,5% des patientes ont une disparition de la gêne permanente qu'elles ressentaient en début d'utilisation sans aucune intervention médicale.

83% des patientes ne ressentent aucun désagrément local.

**Le pourcentage de femmes présentant une intolérance locale reste stable tout au long de l'utilisation d'Implanon®.**

#### III .8.2. LES AUTRES EFFETS

Graphique n°43 – Les autres effets



« Reste » : Vaginisme, alopécie, nervosité.

**Selon notre étude,**

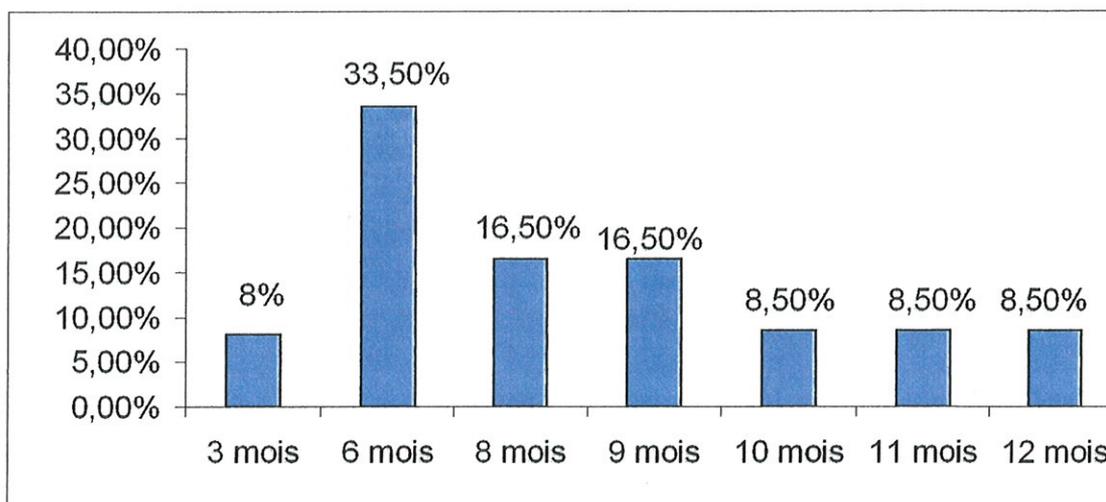
- La prise de poids se fait essentiellement durant les trois premiers mois, puis on note une stabilisation sans perte de poids.
- L'acné ne diminue pas, elle persiste. Seul dans un cas, l'acné s'est atténuée sans traitement adapté, un mois après la pose.
- Les douleurs mammaires ne diminuent pas avec le temps. Elles sont ressenties chez 12,5% des patientes et ce après le troisième mois.
- On retrouve, dans 11 % des cas, des douleurs pelviennes persistantes au-delà de trois mois. Dans la moitié des cas, ces douleurs surviennent, au moment des menstruations.
- A noter : 9% des patientes présentent des troubles de la libido qui persistent après les trois premiers mois d'utilisation.
- Dans une proportion moindre mais non négligeable, on retrouve, chez 7,5% des patientes, la persistance d'une instabilité émotionnelle, d'une humeur dépressive et de céphalées après les trois premiers mois.

### III .9. ARRETS PREMATURES D'IMPLANON®

22% des patientes ont retiré l'implant avant le délai théorique de retrait de trois ans.

#### III .9.1. DUREE D'UTILISATION

Graphique n°44 : Durée d'utilisation

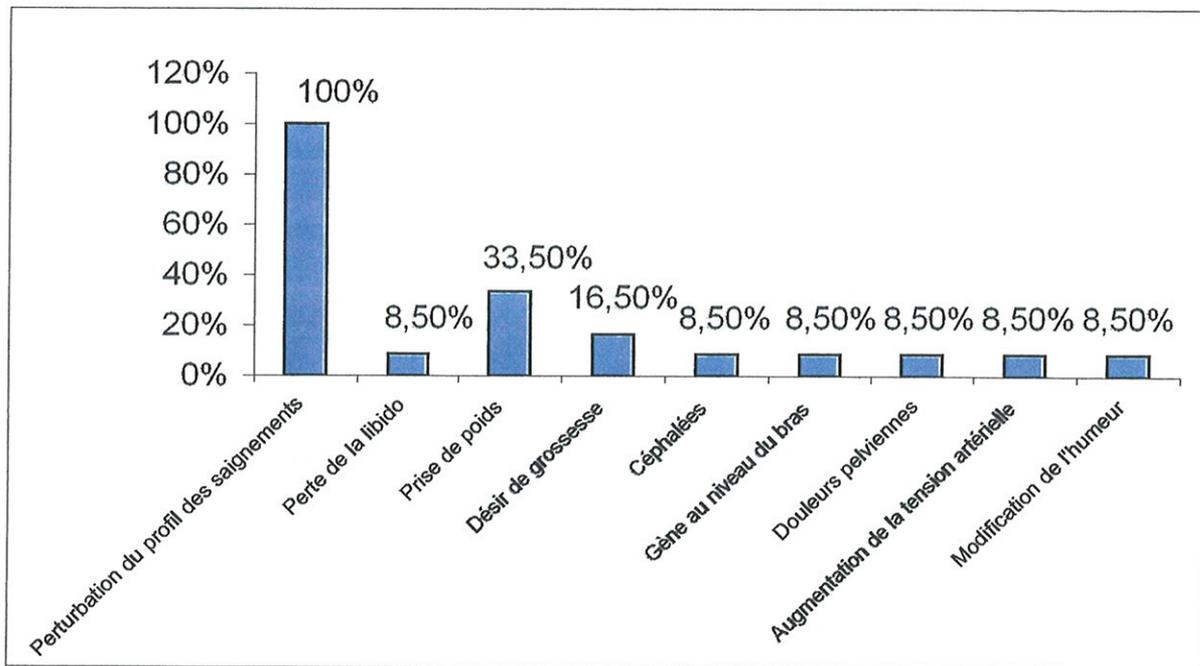


**L'ensemble des femmes ayant retiré l'implant l'on fait durant la première année d'utilisation.**

Dans la littérature [50], les retraits prématurés d'Implanon® surviennent le plus souvent au cours des douze premiers mois d'utilisation, ce qui est le cas dans notre étude.

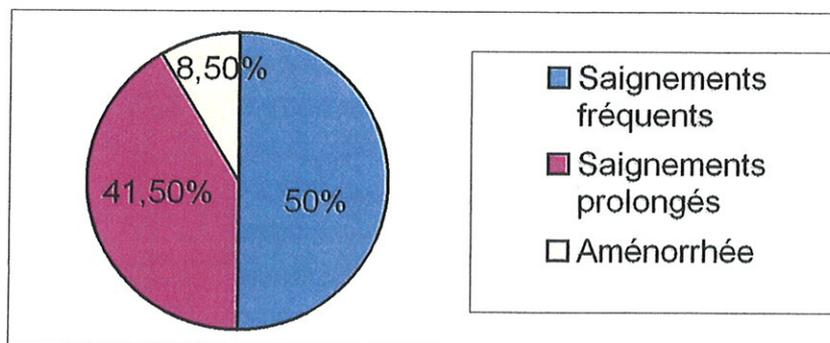
#### III .9.2. LES RAISONS DU RETRAIT PREMATURE

Graphique n °45 – Les raisons du retrait prématuré de l’Implanon®



La première raison d’un retrait prématuré est la perturbation du profil des saignements tout comme le décrit la littérature. [50]

Graphique n°46 – Le profil des saignements conduisant au retrait d’Implanon®



Dans notre étude, la survenue de saignements fréquents constitue la principale cause d’un retrait prématuré de l’implant. En seconde place, se trouvent les saignements prolongés, comme dans la littérature.[48] L’aménorrhée représente 8,5% des retraits prématurés, peut être par manque d’informations et/ou de compréhension des explications du médecin avant la pose.

Dans la littérature, les arrêts prématurés pour troubles de cycle sont liés : dans 13% des cas à des saignements fréquents, dans 3,8% des cas à des saignements prolongés et, dans 1,8% des cas à une aménorrhée.

Cependant, d'après la littérature [48], l'incidence des retraits de traitement pour troubles du cycle varie selon les régions du globe.

En Asie du Sud-est et au Chili, les retraits du traitement pour cycles perturbés ont été rares (1,8%) ; en revanche au Canada et en Europe, ils ont été plus fréquents (23%).

Les facteurs socioculturels doivent intervenir dans la décision d'un retrait prématuré de l'Implanon®.

A un niveau moindre, mais non négligeable, le retrait de l'implant fait suite aux effets indésirables :

- Prise de poids : dans 33,5% des cas,
- Troubles de la libido, céphalées, augmentation de la tension artérielle, douleurs pelviennes, modifications de l'humeur ou une gêne au niveau du bras : dans 8,5% des cas.

Il est difficile de comparer nos résultats à la littérature [48], car, dans les études, on ne tenait compte que du motif principal de retrait, alors que, dans notre étude, plusieurs réponses par patientes étaient possibles.

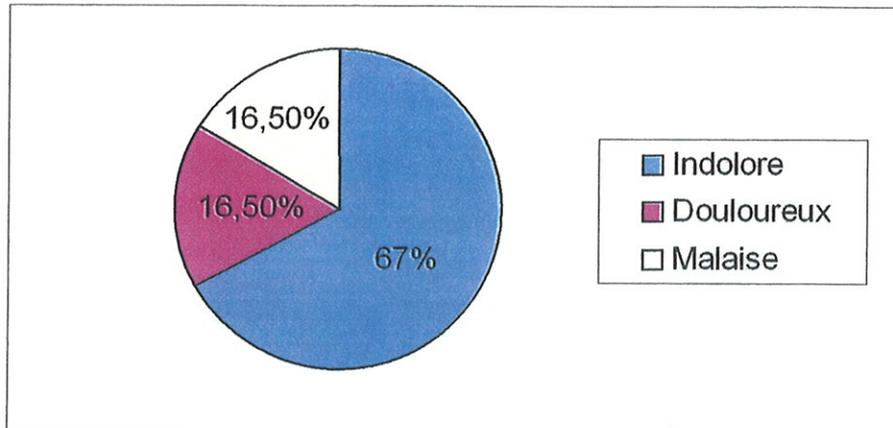
Toutefois, selon la littérature, parmi les raisons invoquées pour le retrait prématuré d'Implanon® dans les études réalisées en Europe, la prise de poids est la plus fréquemment retrouvée. [53]

Le retrait fait suite, dans une moindre mesure, pour 16,5% des patientes, à un désir de grossesse.

### III .9.3. LE VECU DU RETRAIT

#### a. La tolérance

Graphique n°47 – Tolérance du retrait

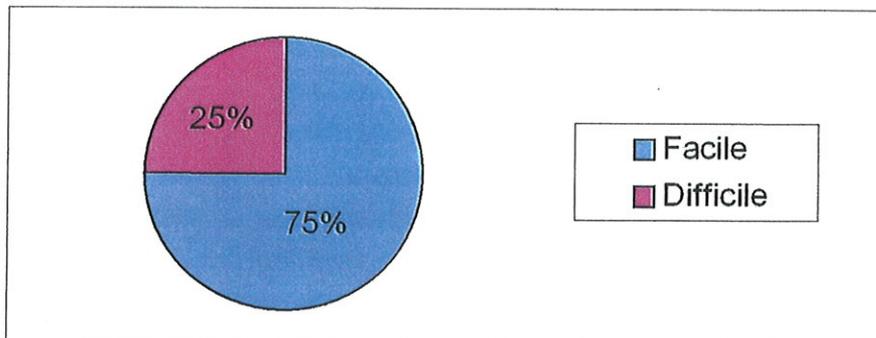


Dans la majorité des cas, le geste est vécu comme indolore.

Toutefois, dans 16,5% des cas, les patientes ont présenté un malaise lipothymique.

b. Le geste

Graphique n°48 – Le vécu du geste



Dans 75% des cas, le retrait s'est effectué sans difficulté.

Dans 25% des cas, le geste a été difficile du fait :

- soit d'une insertion profonde,
- soit d'une fibrose du site d'implantation.

Dans la littérature, on retrouve ces raisons lors d'un retrait prématuré. [50]

Dans la majorité des cas, les femmes ont présenté une cicatrice supérieure à celle décrite dans la littérature ( $\approx 2\text{mm}$ ). [80]

Tous les retraits ont été réalisés après une anesthésie locale par pommade Emla® mise une heure avant l'exérèse.

Aucune imagerie n'a été nécessaire pour localiser l'implant.

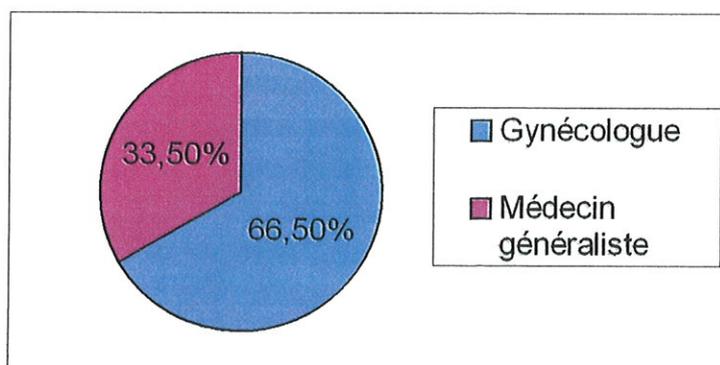
Dans un cas, la patiente a nécessité la réalisation d'un point suite à une incision plus importante (implant inséré très profondément, mis en place hors du département).

Dans un cas, l'implant avait migré à la partie postéro-interne du bras.

#### c. Lieu et technicien

- Dans 100% des cas, l'exérèse a été réalisée au Centre Hospitalier de GUERET.
- Le technicien

Graphique n°49 – Statut de l'intervenant lors du retrait de l'implant



Dans la majorité des cas, le retrait a été réalisé par un gynécologue.

En cas de risque (insertion profonde, migration), seul le gynécologue intervenait.

Tous les retraits difficiles (ressentis comme douloureux par la patiente) ont été réalisés par le gynécologue.

Dans un cas, le retrait a été fait par un chirurgien, retrait facile et indolore (manque de praticien gynécologue lors de la décision de retrait).

### III .9.4. LA GROSSESSE APRES IMPLANON®

Sur l'ensemble des patientes où l'Implanon® a été retiré prématurément :

- une patiente a présenté une GEU un mois après le retrait de l'Implanon®
- une patiente a présenté un début de grossesse un mois après le retrait de l'Implanon®
- une patiente a présenté un début de grossesse trois mois après le retrait de l'Implanon®

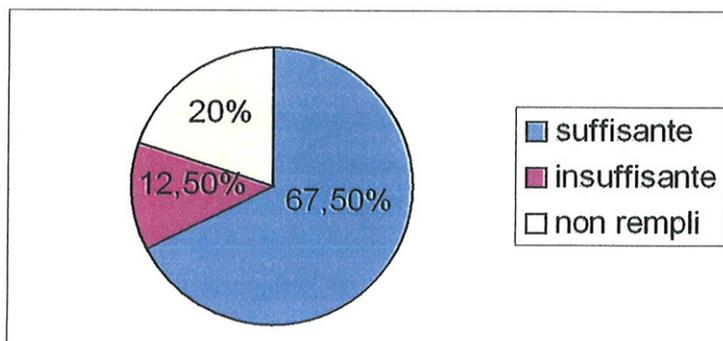
Dans la littérature [80], le retour à la fertilité antérieure est rapide. La très grande majorité des femmes a des cycles ovulatoires dans les trois semaines qui suivent le retrait.

#### IV . L'ENQUETE D'OPINION

L'enquête a été réalisée après avoir proposé aux patientes de remplir elles-mêmes un questionnaire. Il a été complété à la fin de la consultation, sans aucune intervention du médecin.

##### IV .1. INFORMATION PREALABLEMENT FOURNIE

Graphique n°50 – Qualité de l'information



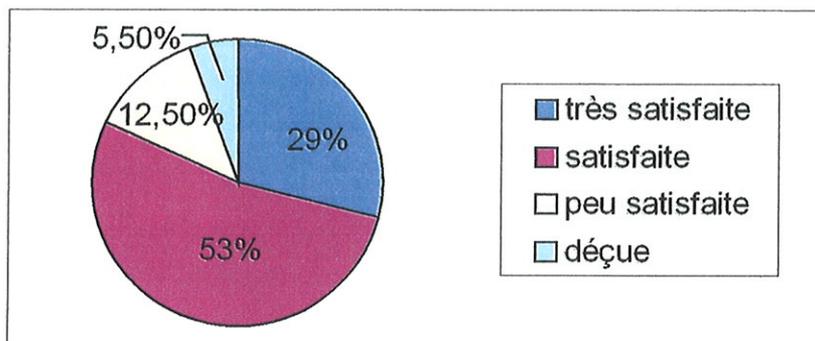
Dans la majorité des cas, l'information pré-alable est suffisante.

Dans 12,5% des cas, l'information pré-alable ne suffit pas. Les patientes regrettaient le manque d'information sur les effets secondaires et les techniques de retrait.

Dans 11% des cas, le questionnaire n'a pas été rempli. Il s'agit de patientes vivant en institution, préalablement informées sur l'Implanon®.

#### IV .2. SATISFACTION DE LA METHODE DE CONTRACPETION

Graphique n°51 – Degré de satisfaction



La grande majorité des patientes est satisfaite d'Implanon®.

Seules 5,5% des patientes sont déçues de la méthode contraceptive. Les raisons invoquées sont :

- l'insatisfaction par rapport au profil des saignements, surtout en ce qui concerne les saignements prolongés,
- l'insatisfaction par rapport aux autres effets indésirables (prise de poids, troubles de la libido, gêne au niveau du bras, modification de l'humeur).

# CONCLUSION

La société française évolue, le marché de la contraception ne cesse d'innover pour répondre à la demande, en offrant aux femmes une large gamme de méthodes contraceptives.

L'Implanon® constitue l'une des nouveautés en matière de contraception. L'évaluation, par notre étude, de l'intérêt de cet implant, a permis de mettre en évidence :

- 1 - Une excellente efficacité par l'absence de grossesse sous Implanon®.
- 2 - Les rares contre-indications à l'utilisation d'Implanon®.
- 3 - Une observance indépendante de la patiente.
- 4 - L'importance de l'incidence des perturbations des cycles menstruels expliquant la majorité des arrêts prématurés d'Implanon®.

D'après nos observations :

◆ l'arrêt prématuré d'Implanon® est surtout lié à la présence de saignements fréquents ou à la présence de saignements prolongés. Selon notre étude, le pourcentage de saignements prolongés ne cesse d'augmenter tout au long de l'utilisation d'Implanon®. Les saignements prolongés sont plus importants que dans les études réalisées par le laboratoire Organon.

◆ l'aménorrhée constitue le profil de saignements le plus fréquemment retrouvé dans notre étude. Le retrait prématuré pour ce profil de saignement est rare. On peut tenter d'expliquer cette observation par le fait que l'information préalable à l'insertion d'Implanon® au Centre Hospitalier de GUERET insiste sur la possibilité de survenue d'une aménorrhée. Les rares arrêts prématurés pour aménorrhée peuvent être expliqués par la peur d'une grossesse malgré la réitération des informations sur la fiabilité de l'implant.

5 - Une prise de poids plus importante dans notre étude que celle observée dans la littérature. Ce critère est majeur puisqu'il représente la deuxième cause d'arrêt prématuré, après la perturbation des cycles.

6 - Un indice de satisfaction de 82% auprès des patientes de notre étude.

7 - L'intérêt d'une formation pour insérer l'implant pour s'assurer d'une mise en place correcte, garant d'un retrait sans complications.

8 - Un retrait plus traumatique que les autres méthodes de contraception.

9 - L'utilisation de Cérazette® (contraceptif contenant le même principe actif qu'Implanon®) avant d'insérer l'implant ne paraît pas justifiée selon nos observations. Une étude plus approfondie serait nécessaire pour justifier ce constat.

10 - Le nombre d'insertions d'Implanon® est en légère augmentation après trois ans de mise sur le marché dans le département de la Creuse.

11 - Le retrait prématuré est très peu exigé par les patientes présentant une déficience intellectuelle (25,5% dans notre étude) où l'importance de la régularité du cycle menstruel et de l'aspect esthétique est probablement négligeable.

Compte tenu du prix « 138,15 euros » remboursé à 65% par la sécurité sociale, le retrait prématuré constitue un échec en terme d'économie de santé. L'indication de l'Implanon® doit être soigneusement pesée.

L'Implanon® se révèle être une excellente méthode de contraception de deuxième intention. Sa mise en place nécessite, au préalable, une information claire sur la perturbation des cycles menstruels tout au long de son utilisation ainsi que sur les principaux effets secondaires qui peuvent conduire à l'arrêt prématuré (acné, prise de poids, perturbation de la libido...).

D'après nos observations, Implanon® pourrait s'adresser en général comme contraception de deuxième intention à des femmes présentant :

- une mauvaise observance de la contraception antérieurement utilisée,
- une contre-indication aux autres moyens de contraception,
- une indifférence vis-à-vis d'une perturbation des cycles menstruels,
- le désir d'une contraception à long terme.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SERFATY D., Réflexion : Avenir de la contraception en France. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français 30 mai 2000.
2. TALEC A., La santé en France, 2002, Haut comité de santé public, Paris : 2002, 412 p16-24.
3. LERIDON H., OUSTRY P., BAJOS N. et l'équipe Cocon, Bulletin mensuel d'information de l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED) : La médicalisation croissante de la contraception en France, *Population et sociétés* n° 381, juillet-août 2002.
4. SERFATY D., Contraception, Abrégés Masson, 2002, p1-7.
5. Circulaire DGS /DHOS n°2001-467 du 28 septembre 2001 relative à la mise en œuvre des dispositifs de la loi du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception.
6. GIRAUD J.R., ROTTEN D., BREMOND A., POULAIN P, Gynécologie quatrième édition 2002.
7. Etude faite par le département Santé de TNS SOFRES. Français et la contraception 2004.
8. MARECHAUD M., Contraception orale. Méthodes, contre-indications, surveillance, *Impact internat*, 1999 ; 18 : 143-148.
9. KETTING E., The relative reliability of oral contraceptive. Finding of an epidemiological study, *Contraception*, 1988 ; 37 : 343-348.
10. KAHN-NATHAN J., La prévention de l'IVG, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1997 ; 25, 11 : 833 -835.
11. LOPES P., MENSIER A., Contraception : méthodes, contre-indications, surveillance, *La revue du praticien*, 2000 ; 50 : 451-460.
12. ROZENBERG M.J., WAUGH M.S., Oral contraceptive discontinuation : a prospective evaluation of frequency and reasons, *Am. Journal Obstet. Gynecol.*, 1998 ; 179, 3, 1 : 577-582.
13. HEINONEN P.K., MERIKARI M., PAAVONEN J., Uterine perforation by copper intra-uterine device, *Europ. Journal of Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*, 1984 ; 17 : 257-261.

14. QUEREUX C., Pilules estroprogestatives, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1995 ; 23,6 : 366-375.
15. HANSEN T.B., LUDVALL F., Factors influencing the reliability of oral contraceptives, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1997 ; 76 : 61-64.
16. VALLON A.M., CRISTOL P., HEDON B., DESCHAMPS F., PLAUCHUT A., TAILLANT M., PIZELLE A.M., Etude de l'activité contraceptive d'une pilule mini dosée lors de son utilisation correcte ou incorrecte, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1999 ; 20, 5 : 521-529.
17. QUEREUX C., BORY J.P., Interactions médicamenteuses et contraception orale, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1998 ; 26, 2 : 129-131.
18. AUDEBERT A., EMPERAIRE J.C., LARUE CHARLUS S., Bilan des performances d'un dispositif intra-utérin au cuivre le ML Cu 375, *Contracept. Fertil. Sex.*, 1985 : 13-16.
19. WILDEMEERSCH D., SERFATY D., DELBARGE W., BATAR I., THIERY M., L'implant contraceptif intra-utérin sans armature, *Gyn. Obst. Fert.*, 2001 ; 29 : 549-564.
20. BUUHLER M., PAPIERNICK E., Successive pregnancies in women fitted with intra-uterine devices who take anti-inflammatory drugs, *Lancet*, 1983 ; 26 : 483.
21. SERFATY D., D'ARCANGUES C., Société Francophone de contraception. Perspectives d'avenir en contraception hormonale. JTA 2003. Site disponible sur : <http://www.gyneweb.fr/Sources/contraception/avenir.html>.
22. ALLAIN P., Progestérone et Progestatifs ; « Les médicaments ». Troisième édition. Site disponible sur : <http://www.pharmacorama.com/rubriques/output/estrogenesa4.php>.
23. ROZENBAUM H., Les progestatifs. Edition ESKA 2002.
24. EMPERAIRE J.C., Les hormones progestatives, « Gynécologie endocrinienne du praticien ». Site disponible sur : <http://www.gyneweb.fr/Sources/gynene/gynendoc/hprogest.html>.
25. BOUQUIN R., CHU NANTES, Actualité en contraception, 6 décembre 2003. Revue prescrire, octobre 2003 tome 23 n°243 : 664
26. JAMIN C., Histoire des implants en contraception . JTA 2000. Site disponible sur : <http://www.lesjta.com/article.php>.
27. Brochure scientifique ORGANON sur l'Implanon®, Edition mars 2001,p3-78.

28. BERGINK E.W., MEEL F. VAN, TURPIJN E.W., VIES J. VAN DER., Binding of progestogens to receptor proteins in MCF-7 cells, *J Steroid Biochem*, 1981 ; 14 : 175-183.
29. HOPPEN H.O., HAMMANN P., The influence of structural modification on progesterone and androgen receptor binding of norethisterone. Correlation with nuclear magnetic resonance signals, *Acta Endocrinol*, 1987 ; 115 : 406-412.
30. KLOOSTERBOER H.J., VONK-NOORDEGRAFF C.A., TURPIJN E.W., Selectivity in progesterone and androgen receptor binding of progestogens used in oral contraceptives, *Contraception*, 1988 ; 38 : 325-332.
31. HUBERT J., Pharmacokinetics of Implanon® : an integrated analysis, *Contraception Supplement*, 1998 ; 58, 6 : 85-91.
32. DIAZ S., PAVEZ M., MOO-YOUNG A.J., BARDIN C.W., CROXATTO H.B., Clinical trial with 3-keto-desogestrel subdermal implants, *Contraception*, 1991 ; 44, 4 : 393-408.
33. WENZL R., VAN BEEK A., SCHNABEL P., HUBERT J., Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon®, *Contraception*, 1998 ; 58 : 283-288.
34. CROXATTO H.B., MÄKÄRÄINEN L., The pharmacodynamics and efficacy of Implanon® ; an overview of the data, *Contraception Supplement*, 1998 ; 58, 6 : 91-99.
35. DAVIES G.C., LI X.F., NEWTON J.R., BEEK AVAN, COELINGH BENNINGH H.J.T., Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel, *Contraception*, 1993 ; 47 : 251-261.
36. LANDGREN B., DICZFALUSY E., Hormonal effects of the 300µg norethisterone minipill, *Contraception*, 1980 ; 21,1: 87-113.
37. DICZFALUSY E., Mode of action contraceptive drug, *Am J. Obstet. Gynecol.*, 1968 ; 100 : 136-163.
38. MASCARENHAS L., VAN BEEK A., COELINGH BENNINGH H., NEWTON J., A 2-year comparative study of endometrial histology and cervical cytology of contraceptive implant users in Birmingham, UK., *Human Reproduction*, 1998 ; 11 : 3057-3060, étude comparative randomisée, n = 60, durée 2 ans.

39. BEERTHUIZEN R., VAN BEEK A., MASSAI R., MÄKÄRÄINEN L., IN'T HOUT J., COELINGH BENNINK H., Bone mineral density during long-term use of the progestogen contraceptive implant Implanon® compared to a nonhormonal method of contraception, *Human Reproduction*, 2000 ; 15 : 118-122.
40. ELIA DAVID, Implanon®, premier implant contraceptif disponible en France, *Le Quotidien du Médecin*, Numéro supplémentaire, Avril 2001, 12 pages.
41. MADELENAT P., A propos de l'implant contraceptif sous-cutané à l'étonogestrel, *In Abstract Gyneco*, n°253, 6 juin 2001.
42. PLOIN M., Implanon® le premier implant contraceptif disponible en France, *Génésis*, juin 2001 ; 67 : 42-43.
43. RAYR C., L'arrivée d'Implanon®, *In Gyn. Obs.*, 444-445, 30 juin 2001, p 19.
44. CHALLETON C., Implanon®, le premier implant contraceptif disponible en France, *La revue du praticien Gynécologie et Obstétrique*, 15 mai 2001 ; 53 : 47.
45. FU H. et al., Contraceptive failure rates : new estimates from the 1995 national survey of family growth, *Family Planning Perspectives*, 1999 ; 31 : 56-63.
46. BAULIEU E.-E., HERITIER F., LERIDON H., Contraception : contrainte ou liberté?, Edition Odile Jacob, 1999, 302 pages.
47. BELSEY E.M., MACHIN D., D'ARCANGUES C., The analysis of vaginal bleeding patterns induced by infertility regulating methods, *Contraception*, 1986 ; 34 : 253-260.
48. AFFANDI B., An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon®, *Contraception Supplement*, 1998 ; 58, 6 : 99-101.
49. LAPIDO O., COUTINHO E.M., Contraceptive implants, *Curr. Opin. Obstet. Gyneco.*, 1994 ; 6 : 564-569.
50. EDWARDS J.E., MOORE A., Implanon®, a review of clinical studies, *The British journal of family planning*, 1999 ; 24 : 3-16.
51. AZNAR-RAMOS R., GINER-VELAZQUEZ J., LARA-RICALDE R., MARTINEZ-MANATOU J., Incidence of side effects with contraceptive placebo, *Am J Obstet Gynecol*, 1969 ; 105 : 1144-1149.
52. GOLDZIEHER J.W., MOSES L.E., AVERKIN E., SCHEEL C., TABER B.Z., A placebo-controlled crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives, *Fertil. Steril.*, 1971 ; 22 : 609-623.
53. URBANCZEK J., An integrated analysis of non-menstrual adverse events with Implanon®, *Contraception Supplement*, 1998 ; 58, 6 : 115-119.

54. LEVY R.I., FEINLIEB M., Risk factors of coronary artery disease and their management, *In : Braunwald E(ed), Heart disease. Philadelphia : Saunders and Co., 1980 : 78-146.*
55. GODSLAND, CROOK, *Contraception Supplement*, 1996.
56. SUHERMAN S.K., AFFANDI B., KORVER T., The effects of Implanon® on lipid metabolism in comparison with Norplant®, *Contraception*, 1999 ; 60 : 281-287.
57. CASTELLI W.P., ABBOTT R.D., McNAMARA P.M., Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease, *Circulation*, 1993 ; 67 : 730-734.
58. KINOSIAN B., GLICK H., GARLAND G., Cholesterol and coronary heart disease : predicting risks by levels and ratios, *Ann Intern Med.*, 1994 ; 121 : 641-647.
59. BISWAS A., VIEGAS O.A.C., HERJAN J.T., BENNINK C., KORVER T., TATNAM S., Implanon® contraceptive implants : effects on carbohydrate metabolism, *Contraception*, 2001 ; 63 : 137-141.
60. JICK H., JICK S.S., GUREWICH V., MYERS M.W., VASILAKIS C., Risk of idiopathic cardiovascular death and non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestogen components, *Lancet*, 1995 ; 346 : 1589-1593.
61. SPITZER W.O., LEWIS M.A., HEINEMANN L.A.J., THOROGOOD M., MACRAE K.D., Third generation contraceptives and risks of venous thromboembolic disorders : an international case-control study, *Br. Med. J.*, 1996 ; 312 : 83-88.
62. FARLEY T.M.M., MEIRIK O., CHANG CL., MARMOT M.G., POULTER N.G., WHO, Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease, *Lancet*, 1995 ; 346 : 1582-1588.
63. LEWIS M.A., HEINEMANN L.A.J., MACRAE K.D., BRUPPACHER R., SPITZER W.O., The increased risk of venous thromboembolism and the use of third generation progestogens : role of bias in observational research, *Contraception*, 1996 ; 54 : 5-13.

64. WESTHOFF C.L., Oral contraceptives and venous thromboembolism : should epidemiologic associations drive clinical decision making?, *Contraception*, 1996 ; 54 : 1-3.
65. LIDEGAARD O., MILSOM I., Oral contraceptives and thrombotic diseases : impact of new epidemiological studies, *Contraception*, 1996 ; 53 : 135-139.
66. VAN LUNSEN H.W., Recent oral contraceptives use patterns in four European countries : evidence for selective prescribing of oral contraceptives containing third generation progestogens, *Eur J Contracept. Reprod. Health Care*, 1996 ; 1 : 39-45.
67. JAMIN C., DE MOUZON J., *Selective prescribing of third generation oral contraceptives*, *Contraception*, 1996 ; 54 : 55-56.
68. FARMER R.D.T., LAWRENSEN R., Utilisation patterns of oral contraceptives in UK general practice, *Contraception*, 1996 ; 53 : 211-215.
69. LIDEGAARD O., EDSTRÖM B., Oral contraceptives and venous thromboembolism : a case control study, *Eur J Contracept. Reprod. Health Care*, 1996 ; 1 : 73.
70. HEINEMANN L.A.J., LEWIS M.A., ASSMANN A. ,GRAVENS L., GUGGENMOOS-HOLZMANN I., Could preferential Prescribing and referral behaviour of physicians explain the elevated thrombosis risk found to be associated with third generation oral contraceptives?, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 1996 ; 5 : 285-294.
71. FARMER R.D.T., LAWRENSEN R.A., THOMPSON C.R., KENNEDY J.G., HAMBLETON I.R., Population-based study of risk of venous thromboembolism associated with various oral contraceptives, *Lancet*, 1997 ; 349 : 83-88.
72. SUISSA S., BLAIS L., SPITZER W.O., CUSSON J., LEWIS M., HEINEMANN L., First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism, *Contraception* , 1997 ; 56 : 141-146.
73. EGBERG N., VAN BEEK A., GUNNERVIK C., HULKKO S., HIRVONEN E., LARSSON-COHN U. and COELINGH BENNINK H., Effects on the haemostatic system and liver function in relation to Implanon® and Norplant®. A prospective randomized trial, *Contraception*, 1998 ; 501(2) : 93-99.
74. REGINSTER J.Y., SARLET N., DEROISY R., ALBERT A., GASPARD U., FRANCHIMONT P., Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss, *Calcified tissue international*, 1992 ; 51 : 340-343.

75. Conférence laboratoire Organon à Lesquin, mars 2001.
76. COLAU J.C., Faites/ne faites pas avant une pose d'Implanon®, *Génésis*, juin 2001 ; 67 : 33.
77. LANTZ A., NOSHER J.L., PASQUALE S., SIEGEL R.L., Ultrasound characteristics of subdermally implated Implanon® contraceptive rods, *Contraception*, 1997 ; 56 : 323-327.
78. MASCARENHAS L., Insertion and removal of Implanon®, *Contraception Supplement*, 1998 ; 58 : 79-85.
79. Revue du praticien gynécologie et obstétrique n°71, 15 mars 2002.
80. DEFANCE J., La contraception n'est peut être pas une affaire résolue, *Le Quotidien du Médecin* n°6039, 2 avril 1997.





- oubli fréquent de la pilule
- IVG récente
- contre-indication à la pilule : préciser .....
- contre-indication au stérilet : préciser .....
- mauvaise tolérance au stérilet : préciser .....
- mauvaise tolérance à la contraception injectable
- dysménorrhée
- autre : préciser .....

- Pose de l'Implanon® :

- Date : .....
- Vécu de la pose : douloureux
- légèrement sensible
- indolore
- Durée de la pose : .....
- Technicien : médecin généraliste
- Gynécologue
- Autre  préciser : .....

- Suivi de l'Implanon® depuis la pose :

- à 3 mois :            oui         non
- ultérieurement :    oui         non
- à quel rythme :

- Endroit du suivi :

- Gynécologue de ville    oui         non
- Hôpital                    oui         non
- Médecin traitant        oui         non

- Effets indésirables sous Implanon® :

- tolérance locale : douleur du bras
- gène permanente
- gène à l'effort
- problèmes cutanés
- autres  préciser : .....
- douleurs pelviennes sous Implanon®    oui  non

- depuis quand : .....
- rythme : .....
- douleurs mammaires sous Implanon®
    - oui  non
    - depuis quand : .....
    - rythme : .....
  - Profil des saignements :
    - fréquence normale :
      - oui  non
      - rythme des saignements : .....
    - aménorrhée :
      - oui  non
      - si oui depuis quand : .....
    - saignements peu fréquents :
      - oui  non
      - rythme des saignements : .....
    - saignements fréquents :
      - oui  non
      - rythme des saignements : .....
    - saignements prolongés :
      - oui  non
      - rythme des saignements : .....
    - prise de poids sous Implanon®
      - oui  non
      - combien.....
    - modification de la tension artérielle sous Implanon® :
      - oui
      - ◇ à quel moment.....
      - ◇ retrouvée à plusieurs reprises oui  non
      - ◇ augmentation de la systole oui  non
      - ◇ augmentation de la diastole oui  non
      - ◇ signes cliniques : oui  non
      - si oui préciser : .....
      - non
    - céphalées sous Implanon® :
      - oui  non
      - à quel moment : .....
      - évolution : .....
    - acné sous Implanon®
      - oui
      - ◇ aggravation d'une acné préexistante oui  non

◇ apparition d'une acné après la pose    oui     non

◇ stagnation d'une acné préexistante    oui     non

◇ amélioration d'une acné préexistante    oui     non

◇ évolution : .....

non

- troubles métaboliques sous Implanon® :

oui

◇ trouble glycémique    oui     non

◇ trouble lipidique    oui     non

◇ perturbation du cholestérol    oui     non

◇ évolution : .....

non

- autres effets indésirables sous Implanon® :

alopecie

- à 3 mois    oui     non

- ultérieurement : .....

humeur dépressive

- à 3 mois    oui     non

- ultérieurement : .....

instabilité émotionnelle

- à 3 mois    oui     non

- ultérieurement : .....

trouble de la libido

- à 3 mois    oui     non

- ultérieurement : .....

accidents thromboemboliques (phlébite, embolie)

- à 3 mois    oui     non

- ultérieurement : .....

aggravation de trouble de la circulation veineuse

- à 3 mois    oui     non

- ultérieurement : .....

troubles digestifs(nausées, douleurs abdominales)

- à 3 mois    oui     non

- ultérieurement : .....

chloasma

- à 3 mois      oui       non

- ultérieurement : .....

vertiges

- à 3 mois      oui       non

- ultérieurement : .....

asthénie

- à 3 mois      oui       non

- ultérieurement : .....

autres préciser.....

- à 3 mois      oui       non

- ultérieurement : .....

- Retrait de l'Implanon® :

• Date.....

• Motif du retrait :

◇ durée limite d'efficacité (3ans)      oui  non

◇ troubles du cycle : - aménorrhée

- saignements fréquents

- saignements prolongés

- autres.....

◇ effets indésirables : - acné

- céphalées

- perte de la libido

- prise de poids

- douleurs pelviennes

- autres.....

• Vécu du geste du retrait :

facile

difficile

douloureux

non douloureux

• Méthode de retrait :

en ville

en milieu hospitalier

par un médecin généraliste

par un gynécologue

- nécessité d'imagerie pour la localisation

oui

laquelle.....

localisation de l'Implanon®.....

non

- exérèse sous anesthésie locale oui  non

- exérèse sous anesthésie générale oui  non

**Avis général sur l'Implanon® : (rempli par la patiente elle-même après information sur les items)**

- Information préalablement fournie à la décision de mise en place :

suffisante

insuffisante  préciser : .....

- Satisfaction globale après mise en place de l'Implanon®:

très satisfaisante

satisfaisante

peu satisfaisante

déçue  préciser : .....

## **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.*

Après avoir observé le profil de la contraception en France, les critères de choix et l'efficacité des méthodes contraceptives, nous nous sommes intéressés aux progestatifs seuls en contraception ainsi qu'aux différents implants existants dans le monde, et en particulier à Implanon®. Il s'agit du seul implant contraceptif autorisé sur le marché français depuis trois ans. Ainsi, notre observation a porté sur la tolérance, l'efficacité, la satisfaction des patientes suivies au Centre Hospitalier de GUERET pour Implanon®. Nous en retiendrons une excellente efficacité, de rares contre-indications et une observance indépendante de la patiente. Les arrêts prématurés font suite dans la majorité des cas à des perturbations des cycles menstruels avec, dans notre étude, un pourcentage de saignements prolongés supérieur à celui retrouvé dans la littérature. La prise de poids est le deuxième motif d'arrêt prématuré. Son indice de satisfaction est positif à 82%. Le retrait est plus traumatique que pour les autres méthodes de contraception d'où la nécessité d'une bonne formation pour l'insertion et le retrait de l'implant. Compte tenu du prix, une bonne information préalable est essentielle pour diminuer les arrêts précoces. Implanon® se révèle être, dans notre étude, un excellent moyen de contraception chez des patientes présentant des déficiences intellectuelles et/ou des troubles psychiques. Implanon® pourrait être proposé, en deuxième intention, chez des femmes non soucieuses des variations du profil des cycles menstruels, désireuses d'un contraceptif à long terme d'efficacité.

---

Implanon®, three years after putting on the french market. Tolerance, effectiveness and satisfaction for the patients following the course of treatment in the hospital of GUERET.

---

After having observed the profile of the contraception in France, the criterions of choice and the effectiveness of contraceptive methods, we were interested in the only progestogens in contraception as well as in the different existing implants in the world, and in particular in Implanon®. It has been the only contraceptive implant authorized on the french market for three years. Thus, our observation was about the tolerance, the effectiveness, the satisfaction of patients who are following a course of treatment with Implanon® in the hospital of GUERET. We have learnt an excellent effectiveness, scarce contraindications and an independant observance of the patient. In most cases, the permature halts are the consequence of disorders of the menstrual cycle with a percentage of extended bleedings higher than it's written in the bibliographical review. Putting on weight is the second reason of premature halt. The satisfaction rating is positive up to 82%. The withdrawal is more traumatic than the other methods of contraception, that involves a good training to set and withdraw the implant. Considering the price, a good preliminary information is essential to reduce the premature halts. Implanon® appears, according to our study, an excellent contraceptive way for the patients who have got intellectual deficiencies and /or mental troubles. Implanon® could be proposed, in a second intention, to the women who don't care about variations of their menstrual cycle profile, and who desire a long effective contraceptive.

---

DISCIPLINE : Gynécologie-obstétrique

---

MOTS-CLES : Contraception / Implanon® / Implant sous-cutané  
Gynécologie médicale

---

Service de gynécologie-obstétrique – Centre d'orthogénie – C.H. GUERET - Dr MASSRI