

Contraceptions de longue durée : avantages et inconvénients

A. FEVRE *, L. GUEDRA, O. GRAESSLIN *
(Reims)

Résumé

But - La France, malgré un accès large à la contraception, a un taux élevé de grossesses non désirées. Les contraceptions de longue durée sont efficaces mais peu utilisées. L'objectif de cet article est donc de faire le point sur les avantages et inconvénients de ces méthodes et d'analyser les freins à leur prescription afin de pouvoir promouvoir leur utilisation.

Matériel et méthodes - Revue de la littérature. Recherche bibliographique sur les bases de données PubMed et Cochrane database des articles en anglais et en français.

Résultats - Les contraceptions de longue durée (dispositifs intra-utérins et implants contraceptifs) ont une efficacité proche de la stérilisation à visée contraceptive. Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel et dans une moindre mesure l'implant contraceptif à l'étonogestrel sont efficaces pour traiter les méno-métrorragies et les algies pelviennes. Relativement neutres sur le plan métabolique, et n'augmentant pas le risque thromboembolique, ce sont donc des contraceptifs de choix chez les patientes pour lesquels les œstrogènes sont contre-indiqués.

Institut mère-enfant Alix de Champagne - Service de gynécologie-obstétrique -
45 rue Cognacq-Jay - 51092 Reims cedex

* Correspondance : ograesslin@chu-reims.fr, afevre@chu-reims.fr

Conclusion - Les contraceptions de longue durée ont une efficacité proche de 100 %. Ce sont des contraceptifs de choix pour éviter les grossesses non désirées. La plupart présentent des bénéfices non contraceptifs (traitement de la dysménorrhée et des ménorragies), au prix d'inconvénients mineurs. Les professionnels de santé doivent donc être formés pour pouvoir informer les femmes et ainsi promouvoir ces contraceptions.

Mots clés : contraceptions longue durée, dispositif intra-utérin, système intra-utérin, implant sous-cutané, lévonorgestrel, étonogestrel, cuivre, Miréna[®], Nexplanon[®]

Déclaration publique d'intérêt

A. Fevre et L. Guédra ne déclarent aucun conflit d'intérêt. O. Graesslin a mené des essais cliniques en partenariat avec Bayer et MSD et est consultant pour ces deux laboratoires pharmaceutiques.

INTRODUCTION

En France, la pilule est le moyen de contraception le plus répandu. Entre 15 et 49 ans une femme sur 2 l'utilise [1]. Cependant, 1 grossesse sur 3 n'est pas désirée et 62 % de ces grossesses seront interrompues.

Malgré un large accès à la contraception, la France compte ainsi 222 500 IVG en 2010 (taux d'IVG de 15,1 pour 1 000 femmes et de 27/1 000 chez les 20-24 ans), ce qui est un des taux les plus élevés en Europe [2, 3].

L'étude de Moreau *et al.*, réalisée sur un échantillon représentatif de 7 541 femmes consultant pour une demande d'IVG en 2007, a montré que plus d'une femme sur 4 étaient utilisatrices de pilule alors que seulement 1,7 % d'entre elles étaient porteuses d'un dispositif intra-utérin (DIU). Cette constatation met en lumière la nécessité de promouvoir les contraceptions de longue durée d'action et une politique efficace de réduction des grossesses non désirées.

De plus, la médiatisation de l'augmentation du risque thromboembolique des contraceptions orales œstroprogestatives de troisième génération a modifié les attentes des femmes face à leur contraception. Cette prise de conscience de l'existence d'effets secondaires potentiellement graves a pour conséquence directe l'augmentation du nombre de femmes demandeuses de contraceptifs à faible risque cardiovasculaire et thromboembolique.

Les contraceptions à longue durée d'action (LARC dans la littérature internationale, pour *Long Acting Reversible Contraception*) sont des contraceptifs nécessitant au maximum une prise mensuelle ou par cycle [4]. Elles peuvent être hormonales ou non hormonales. La contraception non hormonale est constituée par le DIU au cuivre. Les contraceptions de longue durée contenant des hormones sont composées de microprogestatifs (l'étonogestrel pour l'implant contraceptif, le lévonorgestrel pour le DIU hormonal) ou d'un macroprogestatif injectable, l'acétate de médroxyprogestérone (DMPA) pour le Déprovéra®.

L'anneau vaginal œstroprogestatif (Nuvaring®) requiert une pose mensuelle, cependant il n'est pas considéré comme un contraceptif de longue durée d'action dans la littérature.

Cette donnée met en lumière le fait qu'au-delà de leur durée d'action, les LARC sont aussi définies par un risque métabolique faible et sont donc utilisables par les populations à risques cardiovasculaire et veineux (patientes obèses, hypertendues, diabétiques ou aux antécédents thromboemboliques).

C'est également pour cette raison que beaucoup d'articles n'incluent pas l'acétate de médroxyprogestérone dans les LARC.

Le DMPA est le deuxième contraceptif de longue durée d'action à avoir été utilisé après le DIU au cuivre qui a fait son apparition dans les années 60.

Il requiert une injection intramusculaire trimestrielle. Il induit une aménorrhée et a donc beaucoup été utilisé chez les patientes institutionnalisées pour déficits moteurs sévères ou déficits mentaux. Cependant il possède une activité glucocorticoïde et augmente légèrement le risque cardiovasculaire [5]. Il est également très puissamment antigonadotrope et induit un état d'hypo-œstrogénie qui n'est pas toujours bien toléré par les patientes et son effet ostéopéniant reste controversé [6].

L'arrivée des nouveaux contraceptifs progestatifs de longue durée d'action en 1997 en France pour le Miréna® et en 2001 pour l'Implanon® (implant sous-cutané à l'étonogestrel) a induit une diminution de prescription du DMPA. Dans ses recommandations de 2004, la Haute Autorité de santé (HAS) indique que « la contraception

progestative injectable n'est à considérer qu'en cas de difficultés d'observance ou dans des contextes socioculturels particuliers. La recherche d'une contraception progestative de longue durée d'action fera plutôt envisager l'utilisation d'un implant sous-cutané ou d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel » [7].

Ainsi cet article considèrera comme LARC les DIU au cuivre et à la progestérone (Miréna®) et les implants contraceptifs (Implanon® puis Nexplanon® en 2010).

I. LES CONTRACTIONS DE LONGUE DURÉE : EFFICACES, BIEN TOLÉRÉES MAIS... PEU UTILISÉES

Malgré une efficacité proche de la stérilisation à visée contraceptive, les LARC restent peu utilisées en France [8]. L'enquête Fecond, réalisée en 2010, montre que 49,6 % des patientes utilisent la pilule et 20,7 % le DIU [1]. Chez les moins de 30 ans, seules 2,6 % des femmes utilisent l'implant [9].

Parallèlement Winner *et al.* ont montré que le pourcentage d'échec des contraceptifs oraux (ainsi que les patches et anneaux contraceptifs) était de 4,8 % à 1 an, 7,8 % à 2 ans et 9,4 % à 3 ans alors qu'il n'est que de 0,3 %, 0,6 % et 0,9 % pour les LARC [8]. Le risque d'échec de la pilule est de 4,55 pour 100 années-femmes *versus* 0,27 pour les DIU et implants et 0,22 pour le DMPA. Cette étude met également en évidence un risque de grossesse non désirée multiplié par 20 chez les non utilisatrices de LARC et montre que les moins de 21 ans ont 2 fois plus de risques de grossesse non désirée lorsqu'elles sont utilisatrices de pilule que les patientes plus âgées.

Les LARC ont donc un bénéfice très important en termes de prévention des grossesses non désirées et ont toute leur place chez les patientes jeunes, qui sont particulièrement à risque.

Il est important de rappeler que depuis 2004, la Haute Autorité de santé précise que le DIU peut être utilisé à tout âge, même chez les nulligestes [7].

À cette excellente efficacité contraceptive s'ajoutent des bénéfices extra-contraceptifs, notamment pour les LARC hormonaux, diffusant des microprogestatifs. Ces effets ont été très étudiés pour Miréna®. Ils concernent essentiellement le traitement des méno-métrorragies et des algies pelviennes, mais il apparaît également que le Nexplanon® a des effets positifs dans ces pathologies.

Nous allons donc détailler, pour chaque contraceptif, l'ensemble des avantages mais aussi des inconvénients et contre-indications.

II. LES DISPOSITIFS INTRA-UTÉRINS

II.1. Généralités

Il s'agit, pour la HAS, d'une méthode contraceptive de première intention.

Ils assurent une contraception efficace pendant 5 ans. L'indice de Pearl en utilisation courante est de 0,8 grossesse pour 100 années-femmes [7]. Le DIU au lévonorgestrel semble être discrètement plus efficace que le DIU au cuivre avec un taux de grossesse cumulé à 5 ans inférieur à 0,5 % [10].

Les principaux freins exprimés par les patientes pour la pose d'un DIU sont la douleur à la pose, la présence d'un corps étranger et la nécessité de consultation pour le retrait lors du désir de grossesse.

En ce qui concerne les praticiens, les craintes concernent les difficultés à la pose et le risque de perforation, ainsi que le risque infectieux.

Environ 80 % des patientes (72 à 93 %) expriment avoir ressenti une douleur lors de la pose mais cette douleur influence rarement le taux de satisfaction de la méthode puisque dans les études, la plupart des patientes déclarent qu'elles accepteraient de nouveau la pose malgré la douleur [11]. La pose est parfois plus difficile et douloureuse chez les nulligestes mais également chez les patientes ayant eu plusieurs césariennes car à l'absence d'accouchement par voie basse s'ajoutent des modifications anatomiques rendant l'insertion parfois difficile [11].

Différents moyens sont utilisés pour réduire la douleur lors de la pose : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anesthésie cervicale, misoprostol, voire même utilisation de monoxyde d'azote ou instillations intra-utérines de lidocaïne [12, 13]. Peu d'études ont été bien menées pour évaluer l'efficacité de ces techniques et nous disposons de peu d'essais randomisés. Il n'a pas pu être mis en évidence de bénéfice d'une méthode par rapport aux autres et une revue de la Cochrane de 2009 conclut qu'aucune des méthodes n'est efficace (AINS, anesthésie cervicale ou misoprostol) [14].

En ce qui concerne le risque infectieux, les études n'ont pas montré d'augmentation de risque à long terme [7]. Le risque n'est

présent que dans les 21 jours qui suivent la pose. Il convient donc d'éliminer toute infection en cours avant l'insertion du DIU. Une recherche de *Chlamydiae trachomatis* peut être réalisée, surtout chez les patientes jeunes et les patientes à risque d'infections sexuellement transmissibles (partenaires multiples, antécédents d'infection sexuellement transmissible, bas niveau socio-économique), d'autant plus si elles sont nulligestes. Le nettoyage et la désinfection du col doivent être soigneux. Compte tenu des conséquences potentielles d'une infection pelvienne (infertilité par obstruction tubaire), les patientes doivent être informées de ce risque avant la pose [7].

L'actinomycose pelvienne est une complication pouvant être sévère mais en réalité rare. Elle concerne environ 1 cas pour 1 000 patientes ayant un frottis cervical (FCV) montrant une actinomycose, soit environ 120 cas par an en France [15]. Elle est due à une infection par *Actinomyces israeli*.

Le portage d'*Actinomyces israeli* sur DIU n'est pas rare et il n'est pas synonyme d'infection. En effet, à 3 ans 15 % des FCV sont positifs pour l'actinomycose, 30 % à 5 ans et 50 % à 7 ans [15]. C'est en partie pour cette raison qu'il n'est pas recommandé de maintenir un DIU en place au-delà de 5 ans.

Les études sont contradictoires en ce qui concerne la fréquence du portage en fonction du type de DIU (cuivre ou lévonorgestrel).

Par ailleurs, des données récentes suggèrent que le DIU peut agir comme un facteur protecteur du cancer du col de l'utérus. La réaction inflammatoire provoquée par la présence du DIU serait un des mécanismes en cause [16].

Le risque d'échec de pose est faible mais réel. Il est difficile à estimer. Une étude américaine récente, réalisée de manière prospective en pratique courante, met en évidence un taux d'échecs de pose de DIU au cuivre de 19,6 % chez les nullipares et 13,6 % chez les patientes ayant déjà eu une grossesse [17].

Le risque de perforation lors de la pose est d'environ 1/1 000. Il est donc important de revoir les patientes à distance de la pose (généralement 6 à 12 semaines après) pour s'assurer de la présence du DIU dans la cavité utérine et de sa bonne position (examen clinique, aidé par l'échographie si besoin). Le post-partum (dans les 6 semaines suivant l'accouchement) est une période à risque de perforation, il est donc recommandé de réaliser une échographie pelvienne juste après l'insertion si elle a lieu précocement après l'accouchement [18].

L'expulsion quant à elle survient chez une femme sur 20, la plupart du temps durant les règles [4].

Les DIU peuvent également être posés en post-abortum avec une bonne tolérance, une acceptabilité satisfaisante et un bon taux de continuation. S'il est inséré en post-abortum immédiat dans de bonnes conditions le taux d'infection et la douleur ne sont pas significativement augmentés. Les données sont cependant contradictoires en ce qui concerne la durée et l'abondance des métrorragies [19].

II.2. DIU au cuivre

Le DIU au cuivre est une contraception longue durée d'action non hormonale. Il n'a donc aucun impact sur le plan cardiovasculaire et il est parfaitement adapté aux patientes avec antécédents thrombo-emboliques veineux ou artériels.

L'inconvénient majeur du DIU au cuivre est l'augmentation de la durée et de l'abondance des règles [20]. Cet événement est inconstant mais il peut être responsable d'une diminution significative de la ferritine et du taux d'hémoglobine. Le taux d'hémoglobine peut diminuer de 0,36 à 0,94 g/dl et la ferritine de 5 à 50 % [21].

Chez les femmes ayant un taux d'hémoglobine normal lors de la pose, la diminution n'est généralement pas responsable d'une réelle anémie mais il peut y avoir diminution de la ferritine jusqu'à 15 ng/ml. Par contre chez les femmes avec une hémoglobine basse avant l'insertion, l'utilisation d'un DIU au cuivre peut être péjorative : anémie, carence martiale importante [21]. Chez ces patientes l'utilisation d'un Miréna® pourrait alors être intéressante.

II.3. DIU au lévonorgestrel : Miréna®

L'arrivée du DIU au lévonorgestrel (DIU-LNG) en 1997 a été une grande avancé pour la santé des femmes. En forme de T, il mesure 32 mm de hauteur. Le corps contient 52 mg de lévonorgestrel, diffusé régulièrement à une concentration d'environ 20 µg/jour. Son inserteur mesure 4,8 mm de diamètre [4, 22]. Il assure une efficacité contraceptive pendant 5 ans. Il agit en exerçant un double verrou sur la glaire cervicale et l'endomètre en induisant une atrophie endométriale.

En plus d'une efficacité proche de la stérilisation à visée contraceptive, le Miréna® (DIU-LNG) offre des effets extra-contraceptifs multiples, qui ont été bien étudiés dans la littérature et qui seront pris en compte dans le choix du contraceptif.

II.3.a. Avantages du Miréna

II.3.a.i. Ménorragies

C'est le symptôme le plus étudié. Le Miréna® est le traitement le plus efficace des ménorragies fonctionnelles, avant la contraception œstroprogestative, les AINS et l'acide tranexamique [23]. Les recommandations françaises en font même le traitement de première intention, tout comme les recommandations anglaises [4, 24]. Il a d'ailleurs l'autorisation de mise sur le marché dans l'indication de ménorragies seules, même en l'absence de nécessité de contraception. Son efficacité est évaluée à environ 90 % sur la réduction du volume menstruel.

Pour certaines équipes, il est aussi efficace que l'ablation de l'endomètre, mais apporte en plus une contraception efficace et surtout rapidement réversible [23]. Pour d'autres, il est même plus efficace que la thermablation, avec un meilleur taux de satisfaction des patientes [25].

Il permet d'augmenter la ferritinémie de 40 à 90 % chez les patientes carencées par des ménorragies et d'augmenter également le taux d'hémoglobine [21].

Il faut noter cependant que s'il est posé dans l'indication de traitement des ménorragies, il peut requérir un changement plus précoce. En effet, les concentrations locales de lévonorgestrel diminuent progressivement et elles peuvent devenir insuffisantes, notamment la dernière année, pour contrôler les ménorragies, tout en gardant une efficacité contraceptive satisfaisante [23].

II.3.a.ii. Fibromes

Sous réserve qu'il ne s'agisse pas de fibromes sous-muqueux déformant la cavité, l'insertion d'un DIU est possible sur un utérus porteur de fibromes. La pose d'un Miréna® a de plus des effets bénéfiques chez ces patientes car il est efficace pour contrôler le volume de saignement [26-28]. L'action sur le volume des myomes reste quant à elle controversée [26, 29].

Le risque d'expulsion est augmenté chez ces patientes, il survient dans environ 10 % des cas [27].

Que ce soit dans l'indication de simples ménorragies ou sur des saignements liés aux fibromes, le Miréna® est maintenant reconnu comme une alternative sûre et efficace à l'hystérectomie.

II.3.a.iii. Dysménorrhée et endométriose

Le Miréna® est également un traitement efficace de la dysménorrhée fonctionnelle mais il a aussi fait preuve de son efficacité dans la dysménorrhée organique, en particulier dans l'endométriose [23].

En effet, on observe une diminution significative de la douleur chez les patientes traitées par Miréna®. En postopératoire, c'est un traitement aussi efficace que les agonistes de la GnRH, même dans les stades 3 et 4, sans les effets secondaires osseux des agonistes [30].

II.3.a.iv. Hyperplasie de l'endomètre

À l'heure actuelle, il y a un niveau de preuve suffisant pour affirmer que le Miréna® est un traitement efficace de l'hyperplasie simple de l'endomètre [23]. La situation n'est pas aussi claire en ce qui concerne l'hyperplasie atypique et l'adénocarcinome de grade 1. Certaines équipes montrent de bons résultats en associant macroprogestatifs oraux et Miréna®, alors que d'autres montrent une absence de réponse chez plus de la moitié des patientes traitées pour un adénocarcinome *in situ* [31-33]. Une revue récente de la Cochrane sur l'efficacité du Miréna® dans l'hyperplasie atypique conclut à une absence de preuve sur l'efficacité et la sécurité, aucun essai randomisé contrôlé n'ayant été mené [34].

Le *gold standard* de la prise en charge de ces patientes reste donc l'hystérectomie. Cependant, compte tenu du terrain sur lequel se développent ces pathologies (obésité, hypertension, diabète), nous sommes parfois confrontés à la prise en charge de patientes avec des comorbidités importantes, rendant le geste opératoire extrêmement compliqué et risqué. De plus, le pronostic est souvent aux comorbidités et non à l'adénocarcinome ou à l'hyperplasie atypique, qui sont des maladies d'évolution généralement lente. Dans ces situations (femmes avec obésité morbide, hypertendues ou diabétiques à très haut risque chirurgical), la pose d'un DIU-LNG pourrait être une alternative envisageable sous couvert d'un bilan initial exhaustif et d'une étroite surveillance.

II.3.a.v. Miréna® chez les adolescentes

Bien qu'habituellement réservé aux patientes ayant déjà eu une grossesse, le DIU au lévonorgestrel peut être utilisé par les patientes nulligestes et les adolescentes. Une étude récente a été réalisée en Nouvelle-Zélande sur 177 adolescentes (dont 65 % étaient nulligestes) âgées de 11 à 19 ans à l'insertion. L'indication de pose du Miréna® était la présence de ménorragies dans 17 % des cas et ménorragies plus nécessité de contraception dans 16 % des cas, l'indication contraception

regroupait 14 % des cas. Le taux de continuation à 1 an était de 85 % et le taux d'expulsion à 8 % [35].

Cette contraception semble donc aussi bien tolérée chez l'adolescente que chez l'adulte. Elle devrait donc être considérée comme une option envisageable dans certaines situations particulières :

- chez les patientes avec des troubles de l'hémostase, comme la maladie de Willebrandt, elle permet de réduire le volume menstruel. Il faut toutefois rester prudent devant la majoration du risque de kyste ovarien, et donc de rupture hémorragique chez ces patientes [36] ;
- dans la dysménorrhée de l'adolescente, d'autant plus si elle s'accompagne de ménorragies ou si elle est liée à une endométriose juvénile [36]. Dans les endométrioses sévères nécessitant une coelioscopie, le DIU au lévonorgestrel peut être inséré à la fin de l'intervention si elle a mis en évidence des nodules endométriosiques, ce qui permet d'éviter l'utilisation d'agonistes de la GnRH et ainsi d'éviter les effets néfastes de l'hypocœstrogénie profonde chez ces jeunes patientes [30]. L'insertion sous anesthésie générale permet d'éviter la douleur liée à la pose, surtout chez les patientes vierges [36] ;
- chez les jeunes filles institutionnalisées pour déficit moteur ou intellectuel :
 - jusque dans les années 2000, le Dépo-provéra® était largement utilisé dans cette population car il permettait d'obtenir une aménorrhée et avec une efficacité contraceptive importante [37]. La gestion de la période de règles chez ces jeunes filles est souvent difficile, et l'entourage comme les patientes sont souvent demandeurs d'une suppression des règles ;
 - les questions sur la possible diminution de la masse osseuse sous Dépo-provéra® ainsi que ses propriétés androgéniques ont induit une diminution de sa prescription au profit de l'utilisation de la contraception œstroprogestative en continu, du Nexplanon® ou du Miréna® [37] ;
 - le Miréna® est efficace chez ces patientes pour induire une aménorrhée avec 50 % d'aménorrhée à 12 mois et 25 % d'oligoménorrhée chez les 18-34 ans, et est généralement bien toléré chez les adolescentes avec déficit intellectuel. Il reste tout de même un traitement de deuxième intention et nécessite, chez les patientes vierges, une anesthésie générale pour la pose [36, 37]. L'anesthésie générale peut également être envisagée chez les patientes ayant un déficit intellectuel important responsable d'une agitation afin de faciliter le geste.

Un nouveau dispositif intra-utérin au lévonorgestrel destiné aux patientes avec une petite cavité utérine devrait être prochainement mis sur le marché en France, permettant une pose plus aisée chez les adolescentes grâce à un diamètre plus fin.

II.3.b. Inconvénients

Les plus fréquemment cités par les patientes sont la prise de poids et l'apparition d'une séborrhée voire de l'acné et de la perte de cheveux. Il provoque également parfois des saignements irréguliers et des *spottings* qui sont la cause du retrait chez environ 15 % des patientes [4]. Des migraines peuvent apparaître sous traitement mais il faut garder à l'esprit que le DIU-LNG est une contraception utilisable par les patientes aux antécédents de migraines, avec ou sans aura [4]. Le taux de continuation est cependant excellent : 85 à 88 % après la première année d'utilisation, alors qu'il est de 55 % pour les contraceptions orales [38, 39].

II.3.b.i. Prise de poids, manifestations cutanées

La plupart des études ne mettent pas en évidence de prise de poids significative sous DIU-LNG, une méta-analyse de la Cochrane en 2013 conclut à une preuve limitée de prise de poids avec des changements souvent non significatifs par rapport aux groupes contrôles. Par contre, il pourrait y avoir des modifications de composition corporelle avec une discrète augmentation de masse grasse par rapport à la masse maigre [40]. Une étude récente objective montre une prise d'1 kg en moyenne chez 130 patientes sous DIU-LNG alors qu'elle est de 200 g chez les patientes porteuses d'un DIU au cuivre [41].

En ce qui concerne les données sur l'acné et la séborrhée, peu mettent en évidence une différence significative. En moyenne 1 à 3 % des patientes demandent le retrait au motif de l'acné [4]. La pratique courante nous montre toutefois une majoration fréquente de la séborrhée, surtout chez les patientes prédisposées (antécédent d'acné à l'adolescence par exemple) pouvant conduire à l'apparition d'acné ainsi qu'à une chute de cheveux. Cette séborrhée semble être plus importante la première année.

II.3.b.ii. Effets métaboliques, risques artériel et veineux

D'après les recommandations de la HAS en 2004, le DIU au lévonorgestrel est utilisable sous réserve d'un suivi régulier en cas d'antécédents personnels d'épisodes thromboemboliques, de facteurs de risques multiples cardiovasculaires et de diabète, même compliqué.

Il est utilisable sous conditions chez les patientes aux antécédents coronariens ou d'accident vasculaire cérébral.

Les faibles concentrations sériques de lévonorgestrel n'ont qu'un impact très modeste sur le plan métabolique et n'ont pas d'impact sur le plan clinique. Une étude de 2010 sur un petit échantillon de 44 patientes a montré un impact qui serait positif sur différents marqueurs cardiovasculaires : réduction des triglycérides, HDL, LDL et CRP [42]. Une autre étude réalisée spécifiquement sur une population de femmes obèses a montré une diminution de la sensibilité à l'insuline avec une augmentation de la glycémie à jeun, mais les valeurs restant dans les normes. Ces modifications seraient plus importantes avec le Nexplanon® [43].

En ce qui concerne les évènements thromboemboliques veineux, le DIU-LNG n'augmente pas le risque. Lidegaard a mis en évidence un risque relatif d'épisode thromboembolique de 0,57 (0,41 à 0,51) sur les évènements thromboemboliques confirmés, en prenant pour référence les non-utilisatrices de contraceptifs. Il a ainsi montré qu'il n'y a pas d'augmentation du risque, voire même qu'il y aurait un éventuel effet protecteur [44].

III. L'IMPLANT CONTRACEPTIF SOUS-CUTANÉ (NEXPLANON®)

Introduit en France en 2001 sous le nom d'Implanon®, il a été remplacé par Nexplanon® en 2010 pour diminuer les problèmes liés à la pose et au retrait : pose profonde, absence d'insertion du dispositif [45]. Nexplanon® contient un nouvel inserteur conçu pour diminuer le risque de pose trop profonde et éviter l'expulsion ou le retrait immédiatement après l'insertion.

L'implant est un cylindre biodégradable de 4 cm x 2 mm contenant 68 mg d'étonogestrel dans un cœur central d'éthylène acétate de vinyle (EVA) à 37 % auquel ont été ajoutés 15 mg de sulfate de baryum (3 %) pour le rendre radio-opaque [22, 45]. L'ajout de sulfate de baryum permet un repérage échographique ou radiologique en cas d'implant non palpable. Il relargue de l'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel qui a une forte activité progestative et est peu androgénique. Il inhibe l'ovulation et induit des modifications morphologiques et fonctionnelles de l'endomètre et de la glaire cervicale.

Les concentrations plasmatiques d'étonogestrel augmentent rapidement après la pose pour atteindre leur maximum à J4. La concentration atteint un plateau d'environ 200 pg/ml après 4 à 6 mois. Il assure une contraception efficace pendant 3 ans.

Sa pose nécessite une formation de 3 heures, elle est réalisée après une anesthésie locale (généralement 2 ml de lidocaïne à 1 %). Ses complications sont les suivantes :

- protrusion du site d'insertion, nécessitant le retrait et une nouvelle pose ;
- insertion intramusculaire ou au niveau du fascia, nécessitant un contrôle échographique ou radiologique ;
- des cas de lésion du nerf cutané médial du bras ont été rapportés dans la littérature, modifiant les recommandations sur le site d'insertion qui n'est plus la gouttière bicipitale mais 1 cm au-dessus de celle-ci [46-48].

Son efficacité est juste inférieure à la stérilisation à visée contraceptive. La méta-analyse de Darney en 2009 (données concernant l'Implanon®) sur 942 femmes (24 100 cycles) conclut à un indice de Pearl de 0,24 la première année, 0,34 la 3^e année [49]. En combinant ces résultats aux données Organon et Schering-Plough business files, l'indice de Pearl est de 0,031 et même 0,006 si l'on élimine les grossesses non directement liées à la méthode elle-même. Le taux de grossesse est 2 à 3 fois plus élevé chez les patientes obèses [50]. Il est donc recommandé de changer l'implant après 2 ans d'utilisation dans cette population.

En plus de son efficacité contraceptive, l'implant à l'étonogestrel présente des avantages non contraceptifs qui doivent être pris en compte lors du choix de la contraception. Il permet en particulier de réduire la dysménorrhée de 68 à 81 % en fonction des études. On observe seulement 3 % d'apparition de dysménorrhée sous traitement [45].

L'inconvénient majeur de l'implant est le profil de saignement, qui va être anormal chez 2/3 des patientes :

- 22 % des patientes seront en aménorrhée ;
- 33,6 % présenteront des saignements non fréquents ;
- 6,7 % des saignements fréquents et 17,7 % des saignements prolongés.

Le profil de saignement des 3 premiers mois prédit le profil ultérieur mais 50 % des femmes avec un profil de saignement initiale - ment défavorable voient une amélioration.

L'irrégularité des saignements est l'effet indésirable le plus fréquent et serait responsable du retrait pour 30 % des femmes.

Beaucoup de thérapeutiques ont été tentées pour traiter ces saignements (anti-inflammatoires non stéroïdiens, acide tranexamique, œstroprogestatifs), mais aucune n'a fait preuve de son efficacité à long terme.

La prise de poids est un autre inconvénient important qui serait responsable de 7 % des retraits. Les données de la littérature sont contradictoires, certaines relatent une prise de poids chez 10 % des patientes. La pratique courante nous apprend que certaines patientes paraissent extrêmement sensibles à l'étonogestrel avec une prise de poids qui peut être rapide et importante.

En ce qui concerne l'acné et l'hirsutisme, l'étonogestrel est un progestatif de 3^e génération et est donc moins androgénique que le lévonorgestrel (progestatif de 2^e génération). Les données sont cependant contradictoires, montrant une amélioration (grâce à l'action antigonadotrope) chez 12,8 à 61 % des patientes mais une aggravation ou une apparition chez 12,6 à 24 % des patientes [45]. Chez la plupart des patientes, d'autant plus si elles n'avaient pas de problème d'acné auparavant, la situation est stable.

Sur le plan cardiovasculaire le Nexplanon[®] a un effet neutre. L'étonogestrel se lie partiellement à la SHBG et n'a donc pas d'effet hépatique et ne modifie pas le profil lipidique.

Aucun effet significatif n'a été mis en évidence sur la tension artérielle. En ce qui concerne le profil glycémique, il n'y a pas de changement significatif du profil glycémique chez les femmes minces. Une étude réalisée chez un petit effectif de patientes obèses (indice de masse corporelle compris entre 35 et 40) montre une diminution de la sensibilité à l'insuline et une augmentation de la glycémie à jeun, qui restent cependant dans des valeurs normales [43]. Cette contraception reste parfaitement indiquée dans cette population, sous réserve d'un changement 2 ans après l'insertion.

Sur le plan veineux, Lidegaard ne retrouve pas d'augmentation significative du risque sur les événements thromboemboliques confirmés [44].

Par ailleurs environ 5 % des patientes signalent une diminution de la libido, avec cependant une tendance à l'amélioration pendant le traitement [45].

CONCLUSION

Les contraceptions de longue durée d'action sont des contraceptifs efficaces, sûrs et bien tolérés, bénéficiant pour la plupart d'effets extra-contraceptifs importants.

En plus d'une efficacité proche de celles de la stérilisation à visée contraceptive, le DIU au lévonorgestrel est le traitement le plus efficace des ménorragies et il est également efficace pour traiter la dysménorrhée, qu'elle soit primaire ou secondaire à une endométriose par exemple. Ses inconvénients sont minimes : prise de poids et manifestations d'hyper-androgénie clinique, peu fréquentes et généralement modérées.

Le DIU au cuivre est lui aussi très efficace, il ne contient pas d'hormone et n'a donc aucune action métabolique ou sur la coagulation. Son seul inconvénient est l'augmentation de l'abondance et de la durée des règles qui peut survenir, avec parfois comme conséquence une diminution du taux d'hémoglobine.

La nulliparité n'est actuellement plus une contre-indication à la pose d'un DIU et les patientes comme les professionnels de santé doivent en être informés.

L'implant contraceptif à l'étonogestrel a également une efficacité proche de 100 % et permet dans la majorité des cas de traiter la dysménorrhée. Son principal inconvénient est le profil de saignement, avec des saignements souvent irréguliers, cause fréquente de retrait. Il provoque parfois une prise de poids qui peut être importante.

Les inconvénients de ces méthodes sont donc peu nombreux, n'ont généralement pas de critère de gravité et surtout sont acceptés si les patientes ont été clairement informées avant l'insertion.

La diminution du nombre de grossesses non désirées en France passera donc par la promotion de ces contraceptifs, notamment auprès des jeunes filles qui sont une population particulièrement à risque de grossesses non désirées, mais également auprès des professionnels de santé chez qui DIU et implants contraceptifs doivent donc faire partie des options contraceptives présentées à la patiente lors du choix d'une contraception. À la lumière de ces éléments sur les contraceptions de longue durée d'action, il est temps de modifier nos habitudes de prescription qui consistent bien souvent à proposer de manière systématique une contraception orale, souvent sans aborder les alternatives pourtant sûres, efficaces et bien tolérées que représentent les contraceptions de longue durée.

Bibliographie

- [1] Bajos N, Bohet A, Le Guen M, Moreau C et l'équipe de l'enquête Fecond. La contraception en France : nouveau contexte, nouvelles pratiques ? *Population et Sociétés* 2012;492.
- [2] Vilain A. Les interruptions volontaires de grossesse en 2011. *Études et Résultats* 2013;843.
- [3] Moreau C, Trussell J, Desfreres J, Bajos N. Patterns of contraceptive use before and after an abortion: results from a nationally representative survey of women undergoing an abortion in France. *Contraception* 2010;82:337-344.
- [4] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Long-acting reversible contraception: the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception [Internet]. London: RCOG Press 2005 [cité 20 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51051/>.
- [5] Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev Online* 2012;4: CD006133.
- [6] Lopez LM, Chen M, Mullins S, Curtis KM, Helmerhorst FM. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD009849.
- [7] ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Stratégie de choix des méthodes contraceptives chez la femme. 2004 [cité 27 juill 2013]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_contraception_vvd-2006.pdf.
- [8] Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE *et al.* Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012;366:1998-2007.
- [9] Moreau C, Bohet A, Hassoun D, Teboul M, Bajos N, FECOND Working Group. Trends and determinants of use of long-acting reversible contraception use among young women in France: results from three national surveys conducted between 2000 and 2010. *Fertil Steril* 2013;100:451-458.
- [10] Thonneau PF, Almont T, Almont TE. Contraceptive efficacy of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:248-253.
- [11] Santos ARG, Bahamondes MV, Hidalgo MM, Atti A, Bahamondes L, Monteiro I. Pain at insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravida and parous women with and without cesarean section. *Contraception* 2013;88:164-168.
- [12] Nelson AL, Fong JK. Intrauterine infusion of lidocaine does not reduce pain scores during IUD insertion. *Contraception* 2013;88:37-40.
- [13] Bednarek PH, Micks EA, Edelman AB, Li H, Jensen JT. The effect of nitroprusside on IUD insertion experience in nulliparous women: a pilot study. *Contraception* 2013;87:421-425.
- [14] Allen RH, Bartz D, Grimes DA, Hubacher D, O'Brien P. Interventions for pain with intrauterine device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007373.
- [15] Marret H, Wagner N, Ouldamer L, Jacquet A, Body G. Pelvic actinomycosis: just think of it. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2010; 38:307-312.
- [16] Castellsagué X, Diaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R *et al.* Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011;12:1023-1031.
- [17] Dermish AI, Turok DK, Jacobson JC, Flores ME, McFadden M, Burke K. Failed IUD insertions in community practice: an under-recognized problem? *Contraception* 2013;87:182-186.
- [18] Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, Lähteenmäki P, Heikinheimo O. Intrauterine contraception: incidence and factors associated with uterine perforation--a population-based study. *Hum Reprod* 2012;27:2658-2663.
- [19] Steenland MW, Tepper NK, Curtis KM, Kapp N. Intrauterine contraceptive insertion postabortion: a systematic review. *Contraception* 2011;84:447-464.
- [20] Mishell DR Jr. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy. *Contraception* 1998;58(3):45S-53S; quiz 70S.
- [21] Lowe RF, Prata N. Hemoglobin and serum ferritin levels in women using copper-releasing or levonorgestrel-releasing intrauterine devices: a systematic review. *Contraception* 2013;87:486-496.

- [22] Serfaty D. Contraception. Paris:Masson 2007;3.
- [23] Fraser IS. Added health benefits of the levonorgestrel contraceptive intrauterine system and other hormonal contraceptive delivery systems. *Contraception* 2013;87:273-279.
- [24] Collège national des gynécologues obstétriciens français. Prise en charge des ménopausées en préménopause. Mises à jour en gynécologie obstétrique 2008.
- [25] Silva-Filho AL, Pereira F de AN, de Souza SS, Loures LF, Rocha APC, Valadares CN *et al.* Five-year follow-up of levonorgestrel-releasing intrauterine system *versus* thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Contraception* 2013;87:409-415.
- [26] Socolov D, Blidaru I, Tamba B, Miron N, Boiculescu L, Socolov R. Levonorgestrel releasing-intrauterine system for the treatment of menorrhagia and/or frequent irregular uterine bleeding associated with uterine leiomyoma. *Eur J Contracept Reprod Heal Care Off J Eur Soc Contracept* 2011;16:480-487.
- [27] Zapata LB, Whiteman MK, Tepper NK, Jamieson DJ, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review. *Contraception* 2010;82:41-55.
- [28] Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Mol BWJ. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008994.
- [29] Kriplani A, Awasthi D, Kulshrestha V, Agarwal N. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:35-38.
- [30] Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system *versus* gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011;95:492-496.
- [31] Baker J, Obermair A, Gebiski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:263-270.
- [32] Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, Bae-Jump VL, Gehrig PA. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 2013;121:1172-1180.
- [33] Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477-482.
- [34] Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD009458.
- [35] Paterson H, Ashton J, Harrison-Woolrych M. A nationwide cohort study of the use of the levonorgestrel intrauterine device in New Zealand adolescents. *Contraception* 2009;79:433-438.
- [36] Bayer LL, Hillard PJA. Use of levonorgestrel intrauterine system for medical indications in adolescents. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med* 2013;52(4):S54-58.
- [37] Kirkham YA, Allen L, Kives S, Caccia N, Spitzer RF, Ornstein MP. Trends in menstrual concerns and suppression in adolescents with developmental disabilities. *J Adolesc Heal* 2013 Sep;53(3):407-12.
- [38] Daud S, Ewies AAA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system: why do some women dislike it? *Gynecol Endocrinol* 2008;24:686-690.
- [39] Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, Petrosky E, Madden T, Eisenberg D *et al.* Continuation and satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2011;117:1105-1113.
- [40] Lopez LM, Edelman A, Chen M, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD008815.
- [41] Vickery Z, Madden T, Zhao Q, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception* 2013; 03.004. [Epub ahead of print].
- [42] Ferreira RA, Vieira CS, Rosa-E-Silva JC, Rosa-e-Silva ACJS, Nogueira AA, Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. *Contraception* 2010;81:117-122.

- [43] Bender NM, Segall-Gutierrez P, Najera SOL, Stanczyk FZ, Montoro M, Mishell DR Jr. Effects of progestin-only long-acting contraception on metabolic markers in obese women. *Contraception* 2013;88:418-425.
- [44] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [45] Palomba S, Falbo A, Di Cello A, Materazzo C, Zullo F. Nexplanon: the new implant for long-term contraception. A comprehensive descriptive review. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:710-721.
- [46] Rowlands S. Nerve injuries related to etonogestrel implant. *Contraception* 2013; 88:431.
- [47] Brown M, Britton J. Neuropathy associated with etonogestrel implant insertion. *Contraception* 2012;86:591-593.
- [48] Wechselberger G, Wolfram D, Pülzl P, Soelder E, Schoeller T. Nerve injury caused by removal of an implantable hormonal contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:323-326.
- [49] Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91:1646-1653.
- [50] Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* 2008;13(1):4-12.