



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



TRAVAIL ORIGINAL

Profil des effets indésirables de l'implant d'étonogestrel (Nexplanon[®], Implanon[®]) déclarés en France[☆]

Safety profile of etonogestrel contraceptive implant (Nexplanon[®] and Implanon[®]) reported in France

C. Simon^a, M.S. Agier^a, J. Béné^b, C. Muller^c, L. Vrignaud^a,
H. Marret^{d,e}, A.P. Jonville-Bera^{a,*}

^a Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance, de pharmacoépidémiologie et d'information sur le médicament, CHRU, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

^b Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance, CHRU de Lille, 59045 Lille, France

^c Centre régional de pharmacovigilance, hôpital Civil, 67091 Strasbourg, France

^d Service de gynécologie, CHRU, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

^e Université François-Rabelais, 37032 Tours, France

Reçu le 21 décembre 2015 ; avis du comité de lecture le 18 mars 2016 ; définitivement accepté le 22 mars 2016

MOTS CLÉS

Étonogestrel ;
Implant ;
Effets indésirables

Résumé

But. – L'objectif de cette étude était d'analyser les effets indésirables déclarés avec l'implant d'étonogestrel (Implanon[®] puis Nexplanon[®]) en France.

Matériel et méthodes. – Tous les cas d'effets indésirables déclarés aux autorités de santé ou à la firme ont été analysés.

Résultats. – En 10 ans, 789 grossesses et 5433 effets indésirables ont été déclarés. Seuls 388 (7%) étaient graves. Il s'agissait de 1137 difficultés de retrait, échec de localisation ou migration, 430 difficultés de pose ou problème lors de la pose et 203 déformations, expulsion ou absence d'implant. Les 3663 autres effets indésirables étaient essentiellement gynécologiques ($n=1694$), cutanés/allergiques ($n=524$) ou métaboliques ($n=437$). Depuis la mise à disposition de Nexplanon[®], qui occasionne moins d'insertions trop profondes, l'incidence des problèmes de migration, de difficulté de retrait ou de pose a globalement diminué (0,92 vs 1,31/1000 patientes), en particulier l'incidence des difficultés de retrait, échecs de localisation ou migrations (0,12 vs 1,01/1000). Parmi les effets indésirables rares mais graves, figurent

[☆] Avertissement : le contenu de cet article n'engage que ses auteurs et n'est pas validé par l'ANSM.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jonville-bera@chu-tours.fr (A.P. Jonville-Bera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.03.013>

0368-2315/© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Simon C, et al. Profil des effets indésirables de l'implant d'étonogestrel (Nexplanon[®], Implanon[®]) déclarés en France. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.03.013>

les complications infectieuses au site de l'implant et les grossesses. Les grossesses étaient secondaires à une inefficacité ($n=224$), à une absence d'implant ($n=203$), ou à une interaction médicamenteuse ($n=59$).

Conclusion. – Cette étude confirme le profil des effets indésirables de cet implant, qui sont fréquents mais non graves, en dehors des grossesses. L'incidence des complications liées à l'insertion a diminué avec Nexplanon®. Parmi les autres risques évitables figure la perte de l'effet contraceptif secondaire à une interaction médicamenteuse, qui nécessiterait d'être mieux connue des prescripteurs.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Etonogestrel;
Implant;
Adverse effects

Summary

Objectives. – The aim of the study was to assess the incidence of adverse effects (AE) reported with etonogestrel contraceptive implant in France (Implanon® and Nexplanon®).

Materials and methods. – All cases of AE or unintended pregnancies reported to health authorities or to the firm were analyzed.

Results. – During 10 years, 5433 AE and 789 unintended pregnancies were reported. Only 388 (7%) were serious. There were 1137 reports of difficulties to remove, failure to locate or migration, 430 of insertion difficulties and 203 of deformation or expulsion of the implant. Among other AE, the most common were 1694 gynecological AE, 524 skin reactions and 437 metabolic AE. Since the marketing of Nexplanon® which causes less deep insertions, the incidence of migrations, removal or insertion difficulties has decreased overall (0.92 vs. 1.31/1000 patients), particularly the incidence of removal difficulties, location failures or migrations (0.12 vs 1.01/1000). The infrequent but serious AE were infectious complications at the implant site and pregnancies. When the circumstances of the pregnancy were known, the contraceptive failure was due to the apparent inefficiency of the implant ($n=224$), to a technique failure ($n=203$) or to a drug-drug interaction ($n=59$).

Conclusion. – This study confirms that AE of this implant are frequent but not serious, except for the pregnancies. The incidence of complications related to insertion decreased with Nexplanon®. Among other preventable AE, unintended pregnancies due to a drug-drug interaction would require to be better known by the practitioner.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASC	aire sous la courbe
C _{max}	concentration maximale
CRPV	centre régional de pharmacovigilance
EI	effet indésirable
GEU	grossesse extra-utérine
IMC	indice de masse corporelle
NP	non précisé
RPC	résumé des caractéristiques du produit

Introduction

Nexplanon® est un implant contraceptif contenant de l'étonogestrel commercialisé depuis janvier 2011 en France. C'est un bâtonnet flexible, souple, de 4 cm de long et de 2 mm de diamètre qui contient 68 mg d'étonogestrel, métabolite actif du désogestrel (progestatif dérivé de la 19-nortestostérone). Il doit être implanté à la face interne du bras en sous-cutané, juste sous la peau, afin d'éviter les principaux vaisseaux sanguins et nerfs qui se trouvent en

profondeur dans le tissu conjonctif entre le biceps et le triceps. L'effet contraceptif débute 24 heures après la pose (si celle-ci est faite selon les recommandations) et il peut être laissé en place 3 ans.

À la différence de l'Implanon® qu'il a remplacé, Nexplanon® contient du sulfate de baryum, afin de le rendre radio-opaque et de faciliter sa localisation. Il est également doté d'un nouveau dispositif de pose garantissant une insertion moins profonde. Ces modifications ont fait suite au suivi national de pharmacovigilance réalisé en France, qui a analysé les effets indésirables notifiés entre mai 2001 et septembre 2002 avec Implanon® [1]. Ce suivi avait conclu que la survenue d'une grossesse sous Implanon® était possible (expliquée par une pose après j5 du cycle, une interaction médicamenteuse ou plus rarement un échec du principe actif) et qu'il existait des difficultés d'insertion et de localisation du dispositif au moment du retrait (quelques fois sources d'examen complémentaires et de gestes invasifs).

En 2012, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a souhaité réactiver le suivi national de pharmacovigilance afin d'évaluer le profil de sécurité d'emploi de Nexplanon®. L'objectif de cette étude est d'analyser les effets indésirables déclarés avec Implanon® et Nexplanon® en France et d'estimer si

Tableau 1 Répartition des effets déclarés en France.
Distribution of adverse effects reported in France.

	Total	Nombre de cas Incidence (/ 1000 implants) [IC 95 %]		NP ^a	Comparaison
		Implanon®	Nexplanon®		
Effets indésirables	3663	2988 2,80 [2,70–2,91]	673 1,66 [1,54–1,79]	2	$\chi^2 = 153,76$ $p < 10^{-6}$
Migrations, difficultés de retrait ou de pose de l'implant	1770	1392 1,31 [1,24–1,37]	374 0,92 [0,83–1,02]	4	$\chi^2 = 35,71$ $p < 10^{-6}$
Grossesses	789	733 0,69 [0,64–0,74]	55 0,14 [0,10–0,18]	1	$\chi^2 = 166,83$ $p < 10^{-6}$
Total	6222	5113 4,79 [4,6–4,9]	1102 2,72 [2,56–2,88]	7	$\chi^2 = 300,09$ $p < 10^{-6}$

^a Le type d'implant n'était pas précisé (Implanon® ou Nexplanon®)

l'incidence des problèmes lors de la pose et du retrait de l'implant a diminué depuis la substitution d'Implanon® par Nexplanon®.

Patientes et méthode

Ce suivi a porté sur les cas d'effets indésirables notifiés en France aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) et au laboratoire MSD France entre le 1^{er} octobre 2002 et le 31 décembre 2012. Les doublons, c'est-à-dire les cas ayant été déclarés à la fois à un CRPV et à la firme, ont été éliminés. Un seul effet indésirable (EI) a été retenu pour chaque cas, le plus grave ou le plus significatif. Les incidences ont été estimées en rapportant le nombre de cas notifiés au nombre de femmes exposées, ce dernier étant estimé par le nombre d'implants vendus (un implant = une femme exposée).

L'intervalle de confiance à 95 % autour de la moyenne a été calculée pour les incidences et leurs comparaisons ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi².

Résultats

Entre octobre 2002 et décembre 2012, 5433 cas d'effet indésirable, de migrations, de difficultés de retrait ou de pose et 789 grossesses ont été déclarés en France, dont 5113 avec Implanon® (soit une incidence de 4,79 [4,6–4,9] pour 1000 patientes) et 1102 avec Nexplanon® (soit une incidence de 2,72 [2,56–2,88] pour 1000 patientes) (7 fois nom de l'implant non précisé) (Tableau 1). L'analyse porte donc sur 6222 cas dont 6088 (98 %) notifiés à la firme et 134 (2 %) aux CRPV. En dehors des grossesses, 388 (7 %) des 5433 cas ont été qualifiés de grave et 5045 (93 %) de non grave. Pour Implanon®, l'incidence des EI graves (hors grossesses) a été estimée à 0,32 [0,29–0,36]/1000 patientes et pour Nexplanon® à 0,09 [0,07–0,13]/1000 patientes. Les déclarations émanaient de professionnels de santé 4678 fois et 1544 fois (soit 24,8 %) de patientes.

Les migrations et/ou difficultés de retrait ou de pose de l'implant (n = 1770)

Pendant les 10 ans de recueil, 1392 cas de « migration, difficultés de retrait ou de pose » ont été notifiés avec Implanon® et 374 avec Nexplanon® (Tableau 2). Il s'agissait de 1137 (65 %) difficultés ou échecs de retrait, échecs de localisation ou migrations, de 430 (24 %) difficultés de pose ou problèmes lors de la pose et de 203 (11 %) déformations (implant courbé ou cassé), expulsions ou absences d'implant. L'effet indésirable a été qualifié de grave chez 85 (7 %) patientes, pour lesquelles une (ou plusieurs) anesthésie générale ont été nécessaires pour le retrait de l'implant.

Les effets indésirables (n = 3663)

Les 3663 effets indésirables concernaient 2988 fois (81 %) Implanon® et 673 fois (19 %) Nexplanon® (Tableau 3). Parmi eux, 301 cas (8 %) étaient graves (Fig. 1).

Les 1694 EI gynécologiques étaient le plus souvent des anomalies des règles (n = 1483, 88 %), des douleurs ou des anomalies des seins (n = 91) et des douleurs ou des anomalies pelviennes (n = 62).

Les 524 réactions cutanées (hors infections) et/ou allergiques étaient 289 (55 %) fois une réaction locale (au niveau du site de l'implant) et 235 fois (45 %) une réaction générale. Leur incidence était similaire pour Implanon® et Nexplanon® (respectivement 0,36 et 0,34/1000 patientes). Les 289 réactions locales étaient des érythèmes, des prurits, des œdèmes ou plus rarement des cicatrices, des eczémats localisés ou des modifications de la pigmentation (augmentation ou diminution). Les 235 réactions généralisées étaient principalement des acnés, des alopecies, des éruptions généralisées, des urticaires ou plus rarement des angioœdèmes. Parmi elles figurent 11 cas d'eczéma généralisé.

Parmi les 331 complications au site de l'implant (dont 31 ont été qualifiées de grave), 222 ont été rapportées avec Implanon® et 109 avec Nexplanon®. Il s'agissait de 71 infections, 84 complications vasculaires et 176 cas de douleurs ou faiblesse musculaire au site de l'implant ou au

Tableau 2 Cas de migration, difficultés de retrait ou de pose de l'implant (n = 1770).
Cases of migration, removal or insertion difficulties of the implant (n = 1770).

	Total	Nombre de cas Incidence (/ 1000 implants) [IC 95%]		Comparaison
		Implanon®	Nexplanon®	
<i>Difficultés de pose ou problème lors de la pose</i>	430 (24%)	169 0,15 [0,13–0,18]	261 0,64 [0,56–0,72]	$\chi^2 = 237$ $p < 10^{-6}$
<i>Difficultés de retrait, échec de localisation ou migration</i>	1137 ^a (65%)	1084 1,01 [0,95–1,07]	49 0,12 [0,08–0,16]	$\chi^2 = 305$ $p < 10^{-6}$
Difficulté ou échec de localisation	797 (70%)			
Difficulté ou échec du retrait	227 (20%)			
« Migration » de l'implant	85 (7%)			
Implant profond : migration ou insertion profonde	28 (3%)			
<i>Déformation, expulsion ou absence d'implant</i>	203 (11%)	139 0,13 [0,10–0,15]	64 0,15 [0,12–0,20]	$\chi^2 = 1,63$ $p = 0,2$
Déformations de l'implant (courbé ou cassé)	189 (93%)			
Expulsion de l'implant	10 (5%)			
Absence d'implant	4 (2%)			
Total	1770^a	1392 1,31 [1,24–1,37]	374 0,92 [0,83–1,02]	$\chi^2 = 35,71$ $p < 10^{-6}$

^a Quatre cas où nom commercial de l'implant non précisé.

Tableau 3 Répartition des effets indésirables par organe (n = 3663).
Distribution of adverse effects (n = 3663).

	Nombre de cas (%)	Incidence (/1000 implants) [IC 95%]
Affections gynécologiques	1694 (46,25)	1,15 [1,10–1,21]
Réactions cutanées et/ou allergiques	524 (14,30)	0,36 [0,33–0,39]
Troubles du métabolisme	437 (11,93)	0,30 [0,27–0,33]
Complications au site de l'implant	331 (9,04)	0,23 [0,20–0,25]
Affections du système nerveux	212 (5,79)	0,14 [0,13–0,16]
Affections gastro-intestinales	98 (2,68)	0,07 [0,05–0,08]
Affections cardiovasculaires	92 (2,50)	0,06 [0,05–0,08]
Affections psychiatriques	62 (1,69)	0,04 [0,03–0,05]
Troubles généraux	40 (1,09)	0,03 [0,02–0,04]
Tumeurs (incluant kystes et polypes)	34 (0,93)	0,02 [0,01–0,03]
Troubles musculo-squelettiques	34 (0,93)	0,02 [0,01–0,03]
Affections hépatobiliaires	30 (0,82)	0,02 [0,01–0,03]
Infections non localisées	15 (0,41)	0,01 [0,006–0,017]
Affections hématologiques	12 (0,33)	0,008 [0,004–0,014]
Affections respiratoires	10 (0,27)	0,007 [0,003–0,013]
Affections endocriniennes	8 (0,22)	0,005 [0,002–0,011]
El divers	30 (0,82)	0,02 [0,01–0,03]
Total	3663	2,49 [2,41–2,57]

bras. Les infections étaient des abcès (60 cas), des lymphangites (6 cas), des dermohypodermites ou des érysipèles (2 cas), des cellulites (2 cas) et une fasciite nécrosante. Les 84 complications vasculaires étaient consécutives 60 fois à Implanon® et 24 fois à Nexplanon®. Parmi elles, 17 (20%) étaient graves. Il s'agissait de thrombose veineuse superficielle du bras au niveau du site de l'implant (28 cas) et d'hématome ou d'hémorragie (56 cas) locales. Les 176 cas

de douleurs ou faiblesse musculaire au site de l'implant ou au bras ont été rapportés 119 fois avec Implanon® et 57 fois avec Nexplanon®.

Les 437 EI métaboliques étaient principalement des prises de poids (377 cas) et exceptionnellement des pertes de poids (46 cas). Lorsque le poids est connu, la prise de poids médiane était de 10 kg [extrêmes : 2–75 kg] et la perte de poids médiane de 8 kg [extrêmes : 3–30 kg].

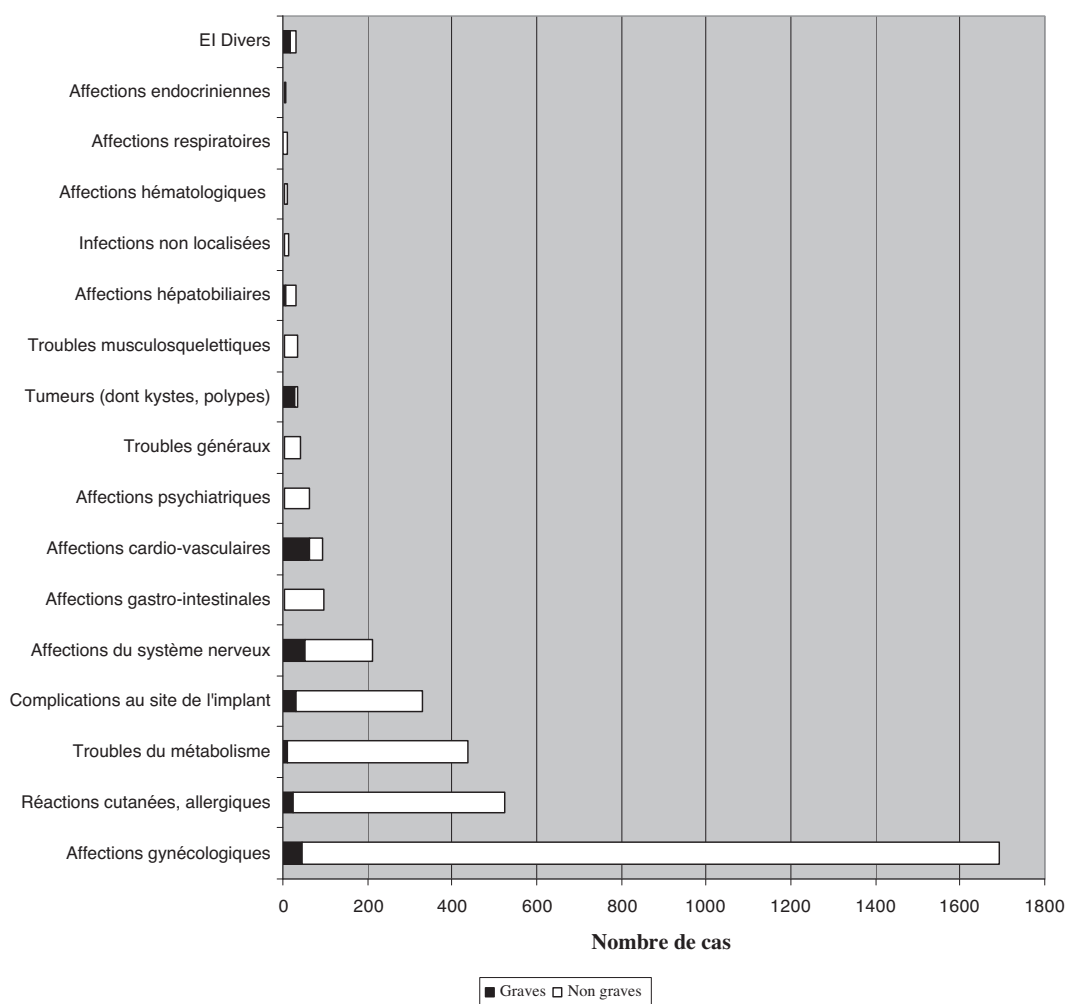


Figure 1 Répartition des effets indésirables graves et non graves par organe (n = 3663).
Distribution of serious and non-serious adverse effects (n = 3663).

Les 212 EI neurologiques ont été rapportés 177 fois avec Implanon® et 35 fois avec Nexplanon®. Ils étaient graves pour 51 (24%) patientes. Il s'agissait de 28 lésions nerveuses au site de l'implant, de 52 EI neurologiques localisés et de 132 autres manifestations neurologiques. Les 28 cas de lésions nerveuses au site de l'implant ont concerné le nerf médian, l'ulnaire, le brachial ou l'huméral et sont survenues 22 fois (79%) lors du retrait de l'implant, 5 fois (18%) lors de la pose et 1 fois pendant une migration. Vingt-cinq patientes ont eu une séquelle. On peut estimer que l'incidence des lésions nerveuses est environ 5 fois moindre avec Nexplanon® qu'avec Implanon® (0,49/100 000 [0,06–1,78] versus 2,4/100 000 [1,59–3,57]; $\chi^2 = 5,83$; $p < 0,016$). Les 52 autres EI neurologiques localisés étaient des paresthésies du bras, des mains ou des doigts, des hypoesthésies, des névralgies ou des algodystrophies. Pour ces 52 patientes, il n'a pas été possible de conclure à une lésion neurologique réelle secondaire à la pose ou à des manifestations « subjectives ». Les 132 autres manifestations neurologiques étaient essentiellement des migraines, des céphalées, des vertiges et des malaises (pendant la pose ou lors du retrait).

La plupart des 98 EI gastro-intestinaux étaient des troubles digestifs à type de nausées/vomissements et des douleurs abdominales.

Parmi les 92 EI cardiovasculaires, 61 étaient graves (66%). Il s'agissait de 13 manifestations artérielles (7 infarctus du myocarde, 5 accidents ischémiques transitoires et 1 accident vasculaire cérébral hémorragique), de 48 thromboses veineuses (dont 26 thromboses veineuses profondes et 17 embolies pulmonaires) et de 31 EI cardiovasculaires divers (dont 16 hypertensions artérielles). Pour 5 des 7 patientes ayant eu un infarctus du myocarde, il existait au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire (pas d'information pour les 2 autres patientes). De même, 12 des 17 patientes ayant fait une embolie pulmonaire avaient un facteur de risque cardiovasculaire personnel ou familial.

Parmi les 62 EI psychiatriques, les plus fréquents sont les troubles de l'humeur à type de dépression (n = 19) ou d'agressivité, irritabilité (n = 11) et la diminution de la libido (n = 17).

Les autres EI notifiés étaient des tumeurs diverses (n = 34), des manifestations musculo-squelettiques (n = 34), des atteintes hépatiques (n = 30), des infections (n = 15), des

Tableau 4 Circonstances de survenue des grossesses ($n = 557$).
Circumstances of pregnancies ($n = 557$).

	Nombre (%)
Inefficacité du principe actif (implant présent) (dosage positif ou implant retiré ou marqué présent dans la déclaration)	224 (40)
Inefficacité de la technique (implant absent, non posé...) (dosage négatif ou implant non retrouvé)	203 (36)
Patiente déjà enceinte au moment de l'insertion de l'implant	71 (13)
Patiente traitée par un médicament inducteur enzymatique	59 (11)

atteintes hématologiques ($n = 12$), des manifestations respiratoires ($n = 10$) ou endocriniennes ($n = 8$).

Les grossesses ($n = 789$)

Pendant ce suivi, 789 grossesses ont été notifiées en France (733 avec Implanon® et 55 avec Nexplanon®). Pour 557 (70 %) d'entre-elles, les modalités de survenue étaient connues (Tableau 4). Les 224 grossesses par inefficacité du principe actif correspondent à celles dont l'implant était présent (confirmé par un dosage en étonogestrel positif ou par le retrait de l'implant). Parmi elles, 23 étaient une grossesse extra-utérine (GEU), soit 10 %. Les patientes (âge connu pour 190) étaient âgées de $29,86 \pm 6,97$ ans, avec un poids moyen (connu pour 141) de $65,1 \pm 13,9$ kg (médiane 62 kg). Le délai de survenue moyen de la grossesse par rapport à la pose de l'implant (connu pour 104) était de 13,2 mois (médiane 10,7 mois). Seules 6 grossesses sont survenues plus de 3 ans après la pose de l'implant. Le dosage en étonogestrel était positif dans 26 cas, n'avait pas été fait dans 197 cas (mais il était indiqué implant présent) et dans 1 cas, le résultat n'a pas été fourni. Les 203 grossesses par inefficacité de la technique (car dosage négatif ou implant non retrouvé) s'expliquent par un problème de pose. En effet, l'implant n'étant pas retrouvé au moment du diagnostic de grossesse fait se demander s'il a été vraiment posé ou s'il a été expulsé. Le dosage est négatif dans 180 cas et n'avait pas été fait dans 23 cas. Pour 71 grossesses, la patiente était déjà enceinte au moment de l'insertion de l'implant. Il s'agit du non-respect de la pose avant le 5^e jour du cycle ou d'un non-respect des délais préconisés en relai d'une autre contraception. Pour les 59 grossesses secondaires à une interaction médicamenteuse, le médicament inducteur pris par la patiente étaient 25 fois un antiépileptique (16 carbamazépine, 7 phénobarbital, 1 oxcarbamazépine, 1 topiramate et phénytoïne), 19 fois un antirétroviral (14 efavirenz, 2 efavirenz-ritonavir, 1 nelfinavir et 2 médicaments non précisés), 14 fois un antituberculeux (14 rifampicine) et 1 fois du millepertuis. L'évolution des 354 grossesses exposées à l'étonogestrel (implant était présent lors du diagnostic de grossesse ou grossesse débutée avant la pose ou interaction) est connue 260 fois (74 %). Il s'agissait d'une interruption volontaire de

grossesse (102 fois soit 39 %), d'une fausse couche spontanée (33 fois soit 13 %), d'une GEU (29 fois soit 11 %), d'une interruption médicale de grossesse (1 fois) et d'une naissance (95 fois soit 36 %). Deux nouveau-nés étaient porteurs d'une malformation (1 fissure palatine bilatérale, 1 malformation cardiaque) et 2 avaient une anomalie génétique. L'incidence totale des grossesses notifiées pendant le suivi peut être estimée à 0,53/1000 implants [0,50–0,58], soit 0,69/1000 [0,64–0,74] avec Implanon® et 0,14/1000 [0,10–0,18] avec Nexplanon®.

Discussion

Ce suivi de pharmacovigilance porte sur 5433 cas d'effet indésirable, de migrations, de difficultés de retrait ou de pose, et sur 789 grossesses, notifiés en 10 ans en France avec Implanon® ou Nexplanon®, par un professionnel de santé ou une patiente. Ces effets indésirables sont, en dehors des cas de grossesse, majoritairement non graves (93 %).

Les problèmes de migration, de difficulté de retrait ou de pose représentent environ un tiers des effets indésirables rapportés, mais depuis la mise sur le marché de Nexplanon®, leur incidence a globalement diminué d'un tiers passant de 1,31 à 0,92/1000 patientes ($p < 10^{-6}$), en raison du nouveau dispositif de pose (moins d'insertion trop profonde). L'incidence des difficultés de pose était initialement 4 fois plus élevée avec Nexplanon® qu'avec Implanon® (0,64 versus 0,15/1000 patientes), due à un problème lié à l'aiguille, qui a par la suite été corrigé. L'incidence des difficultés de retrait, échecs de localisation ou migrations, paraît en nette diminution (passant de 1,01 à 0,12/1000 ; $p < 10^{-6}$), mais il est encore trop tôt pour le confirmer, la plupart des Nexplanon® n'ayant pas encore été explantés au moment de cette étude. Les cas de migration publiés [2] s'expliquent par une mauvaise insertion ou par une prise importante de poids au décours de la pose. Dans une série de 44 femmes ayant bénéficié d'un retrait dirigé par échographie [3], l'implant n'a pas été retrouvé 11 fois et il a pu être enlevé 20 fois. Chez 4 patientes, il était proche d'une structure vasculo-nerveuse, ce qui a conduit à un retrait chirurgical. La migration peut également se faire par voie vasculaire, par exemple après l'insertion dans la veine basilique, puis migration dans le cœur droit puis dans l'artère pulmonaire, comme le témoigne un cas récent [4]. Des cas d'expulsion sont publiés [5], même sans infection locale ni traumatisme. Enfin, pour certains auteurs, les douleurs et faiblesses musculaires au site de l'implant pourraient être liées à une insertion près du nerf médian [6].

La plupart des autres effets indésirables notifiés sont les troubles gynécologiques (anomalies des règles ou des seins) (incidence 1,15/1000 patientes). Cette incidence est bien plus faible que celle rapportée lors de l'évaluation de l'acceptabilité de l'implant [7], les effets indésirables étant habituellement non graves, ils ne sont pas déclarés en pharmacovigilance. Ils s'expliquent par les conséquences hormonales des effets pharmacologiques de l'étonogestrel et sont largement connus, mais ils peuvent conduire au retrait de l'implant.

Les réactions cutanées sont plus rares (0,36/1000 patientes). Il s'agit d'acnés ou d'alopécies liées aux effets hormonaux induits par le progestatif, mais

également d'éruptions localisées ou généralisées secondaires à une allergie vraie à l'implant ou à l'étonogestrel [8–11]. D'autres réactions locales sont plutôt secondaires à une complication de l'insertion. Tous ces effets indésirables sont décrits dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), en dehors des eczémas (généralisés ou non). Le rôle du baryum contenu dans Nexplanon® afin de le rendre radio-opaque avait initialement été évoqué dans la survenue de certaines éruptions. Cependant, l'incidence des effets indésirables cutanés locaux et généraux, en particulier de l'eczéma, étant similaire pour Implanon® et Nexplanon® (respectivement 0,36 et 0,34/1000 patientes), cette hypothèse peut probablement être exclue.

Parmi les effets indésirables graves figurent les complications infectieuses au site de l'implant dont certaines se sont compliquées de cellulite voire de fasciite nécrosante. Ces complications sont clairement liées à la technique de pose (défaut d'asepsie lors de la pose).

Les troubles du métabolisme et de la nutrition sont surtout constitués de prises de poids qui peuvent parfois être très importantes. Elles semblent spécifiques à certains sous-groupes de patientes [12] et pourraient s'expliquer par l'apparition d'une insulino-résistance chez certaines femmes à risque [13].

La plupart des effets indésirables cardiovasculaires, en particulier artériels, sont survenus chez des patientes ayant des facteurs de risque cardiovasculaire, ce qui avait probablement conduit à choisir ce type de contraception. L'étonogestrel est le métabolite actif du désogestrel, progestatif de 3^e génération avec lequel il existe un sur-risque d'accident thromboembolique veineux lorsqu'il est associé à de l'éthinylestradiol [14]. Cependant, dans les études disponibles à ce jour, le risque de maladie thromboembolique veineuse est peu ou pas augmenté avec les contraceptifs oraux contenant un progestatif seul, dont le désogestrel [14–18]. Une étude rapporte un risque légèrement augmenté mais non significatif de thrombose veineuse [1,4 (0,6–3,4)] avec l'implant étonogestrel comparé aux non utilisatrices de contraception hormonale [19]. Par ailleurs, dans une étude, les contraceptifs progestatifs, dont les implants sous-cutanés, n'augmentent pas significativement le risque d'accident vasculaire cérébral, mais les faibles effectifs ne permettent pas d'éliminer un manque de puissance pour le risque d'infarctus du myocarde [20]. À noter cependant que la rubrique « mises en garde » du RCP indique que « l'implant doit être retiré en cas de thrombose » et que « le retrait de l'implant doit aussi être considéré en cas d'immobilisation de longue durée liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie ». Ainsi, bien que Nexplanon® soit un contraceptif purement progestatif et que les données soient rassurantes, il est recommandé « d'évaluer les facteurs de risque connus pour augmenter le risque d'accidents thromboemboliques veineux et artériels ». Pour les cas d'accidents thromboemboliques rapportés dans ce suivi, le rôle du progestatif est difficile à retenir en raison de la présence de facteurs de risques chez la plupart des patientes et de l'absence d'augmentation du risque d'accident thromboembolique démontrée à ce jour avec les micro-progestatifs.

Les complications neurologiques rapportées dans cette étude sont liées au retrait ou à la pose de l'implant et sont similaires à celles publiées [6,21–23]. Elles s'accompagnent

souvent de séquelles. La lésion nerveuse survient lors de la pose en cas d'insertion dans la gouttière vasculo-nerveuse ou lors d'un retrait par blessure du nerf médian, en raison d'une fibrose dont l'incidence est évaluée à environ 4,4% dans une étude [24]. Cependant, ces complications se sont raréfiées avec le nouveau dispositif de pose de Nexplanon®, qui diminue le risque d'insertion trop profonde de l'implant, donc de lésion, comme le témoigne la diminution d'incidence avec Nexplanon® (0,49/100 000 [0,06–1,78] versus 2,4/100 000 [1,59–3,57] avec Implanon®). Mais il est encore tôt pour savoir si le nouveau dispositif permettra également de diminuer les fibroses et le risque de traumatisme nerveux lors du retrait. Les autres EI rapportés, à type de céphalées, migraine et vertiges, et les troubles digestifs sont des effets connus et figurent dans le RCP.

L'incidence des grossesses notifiées dans ce suivi est estimée à 0,53/1000 implants [0,50–0,58]. Elle est 2 fois moindre que celle du suivi australien [25] estimée à 1/1000 implants, probablement en raison d'un recueil moins exhaustif. Dans les publications faisant état de grossesses avec un implant présent [26,27], outre le fait que l'ovulation ne soit pas inhibée chez toutes les femmes, certains auteurs expliquent cette perte d'efficacité par une diminution des concentrations en étonogestrel observée chez les femmes obèses. La concentration en étonogestrel serait plus faible chez les patientes obèses. Ainsi, dans une étude ayant comparé les concentrations en étonogestrel chez 13 femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) > 30 et 4 ayant un IMC < 25, la concentration maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) étaient inférieures de 47% (409 vs 781 pg/mL et 95 ± 46 vs 183 ± 72 pg/mL) chez les obèses [28]. Dans une autre étude [29] chez 3 femmes en obésité morbide, la concentration était inférieure à celle attendue et a augmenté après la perte de poids (pose anneau gastrique). Ces modifications cinétiques pourraient peut-être expliquer une tolérance différente, les femmes obèses ayant 2,6 fois moins de retrait de l'implant pour saignements que les femmes de poids standard [30]. Elles sont également évoquées par certains pour expliquer une moindre efficacité de l'implant, en particulier à distance de la pose. En effet, les concentrations plasmatiques d'étonogestrel diminuent avec le temps et selon le RCP, « il ne peut être exclu que l'effet contraceptif chez les femmes en surpoids au cours de la troisième année d'utilisation puisse être inférieur à celui observé chez les femmes de poids normal ». Cependant, dans notre étude, le poids moyen des femmes ayant eu un échec vrai n'était pas très élevé (65 ± 13 kg) et la moitié des grossesses sont survenues la 1^{er} année de pose, ce qui permet d'éliminer une diminution de l'effet contraceptif liée à une diminution de la concentration d'étonogestrel. Dans une étude chez 1168 femmes (dont 28% en surpoids et 35% obèses), le taux d'échec de l'implant à 3 ans (< 1/100 années femmes) était identique à celui observé chez 4200 femmes ayant eu un dispositif intra-utérin (dont 27% en surpoids et 35% obèses) [31]. Ainsi, même si les concentrations en étonogestrel sont moindres chez la femme obèse et si le risque de perte d'efficacité chez la femme obèse figure dans le RCP, les concentrations seraient néanmoins à un niveau suffisant pour assurer un effet contraceptif [32]. En tout état de cause et en dehors du problème de l'obésité, la rubrique pharmacodynamie du RCP donne un indice de Pearl de 0

[0,00–0,14], ce qui mériterait d'être modifié afin que les femmes soient informées du risque éventuel de grossesse, certes rare mais pas nul.

Environ 11 % des grossesses étaient évitables car expliquées par une interaction médicamenteuse. En effet, les médicaments inducteurs enzymatiques des cytochromes P450, augmentent le métabolisme de l'étonogestrel et diminuent sa concentration, expliquant l'inefficacité du contraceptif. L'effet inducteur est maximal après deux à trois semaines et peut persister jusqu'à quatre semaines au moins après l'arrêt du médicament inducteur. Il s'agissait toujours de médicaments connus comme inducteurs enzymatiques puissants tels que certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital...), l'efavirenz, ou la rifampicine. Une publication rapporte 2 grossesses chez des femmes traitées par efavirenz [33], et dans la série australienne [25] de 218 grossesses chez des femmes porteuses d'Implanon®, 8 (3,6 %) étaient secondaires à une interaction médicamenteuse. Par rapport au suivi précédent [1], l'incidence des grossesses a augmenté d'environ 50 % (0,53/1000 implants versus 0,36/1000) avec un doublement du nombre de grossesses secondaires à une interaction médicamenteuse (11 % versus 5 %). Une meilleure information des professionnels de santé (médecins, sages-femmes et pharmaciens) sur le risque de perte d'efficacité contraceptive en cas d'association à un médicament inducteur enzymatique semble nécessaire. De plus, le risque d'interaction qui figure dans le RCP, pourrait être signalé plus clairement, la dernière partie de la phrase prêtant à confusion « Les interactions entre les contraceptifs hormonaux et les autres médicaments peuvent conduire à des hémorragies de privation et/ou à un échec de l'effet contraceptif. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature (principalement avec les contraceptifs combinés mais occasionnellement aussi avec les contraceptifs purement progestatifs)... ». En revanche, ce dernier indique clairement que « Les femmes traitées avec l'un des médicaments mentionnés ci-dessus doivent utiliser une méthode contraceptive non hormonale en complément de Nexplanon®. Avec des inducteurs des enzymes hépatiques, la méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée pendant la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci ».

Plusieurs publications font état de GEU chez des femmes porteuses d'Implanon® [34,35], dont certaines avaient une concentration plasmatique d'étonogestrel considérée comme efficace. Ce type d'effet est classiquement décrit avec les micro-progestatifs et le risque majoré de GEU figure dans les mises en garde du RCP de Nexplanon®. Cependant, dans une revue de la littérature récente portant sur les contraceptifs progestatifs sous forme d'implant ou injectables, le risque de GEU chez les femmes utilisant un implant était inférieur à celui des femmes sans contraception [36]. Mais dans cette revue de la littérature, la seule étude [25] rapportant des GEU avec l'étonogestrel a pris en compte toutes les grossesses y compris celles présentes avant la pose de l'implant et celles survenues en l'absence d'implant. Ainsi, l'absence d'étude de méthodologie rigoureuse sur le risque de GEU avec l'implant d'étonogestrel ne permet pas de le comparer à celui des implants de lévonorgestrel, estimé à 0–2,9/1000 femmes années dans cette revue de la littérature [36].

Enfin, certains effets indésirables, en particulier les non graves, ont probablement une incidence réelle supérieure à celle estimée dans cette étude dans la mesure où ils ne sont pas systématiquement déclarés en pharmacovigilance.

Conclusion

Cette étude totalise plus de 6000 effets indésirables déclarés en 10 ans avec Implanon® puis Nexplanon®. Leur analyse montre que la plupart des effets indésirables rapportés sont non graves, en dehors des cas de grossesse. Il s'agit surtout d'effets indésirables gynécologiques dont l'incidence des déclarations est de 1,15/1000 patientes, et d'effets indésirables cutanés/allergiques (0,36/1000 patientes). Depuis la mise sur le marché de Nexplanon®, l'incidence des migrations, difficultés de retrait et de pose a diminué, le dispositif semblant entraîner moins d'insertion trop profonde. Parmi les effets indésirables graves, figurent des complications au site de l'implant, des manifestations allergiques et les cas de grossesses. L'incidence des cas de grossesses (0,53/1000) a augmenté d'environ 50 % par rapport au suivi précédent [1], avec un doublement du nombre de grossesses secondaires à une interaction médicamenteuse, donc évitables. Une meilleure information des professionnels de santé (médecins, sages-femmes et pharmaciens) sur le risque de perte d'efficacité contraceptive en cas d'association à un médicament inducteur enzymatique semble donc nécessaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F, Llabres S, Autret-Leca E, le réseau des centres régionaux de pharmacovigilance. Insertion problems, removal problems, and contraception failures with Implanon. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:986–90.
- [2] Evans R, Holman R, Lindsay E. Migration of implanon: two case reports. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005;31:71–2.
- [3] James P, Trenery J. Ultrasound localisation and removal of non-palpable Implanon implants. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:225–8.
- [4] Heudes PM, Laigle Querata V, Darnisb E, Defrancea C, Douanea F, Frampasa E. Migration of a contraceptive subcutaneous device into the pulmonary artery. Report of a case. *Case Rep Womens Health* 2015;8:6–8.
- [5] Gwinnell E. Expulsion of Implanon. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:211.
- [6] Gillies R, Scougall P, Nicklin S. Etonogestrel implants – case studies of median nerve injury following removal. *Aust Fam Physician* 2011;40:799–800.
- [7] Sergeant F, Clamageran C, Bastard AM, Verspyck E, Marpeau L. Acceptabilité de l'implant contraceptif à l'étonogestrel (Implanon®). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33:407–15.
- [8] Sullivan MJ. Allergy to Nexplanon®. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:272.
- [9] Niederhauser A, Magann EF, Hoffman K. An allergic reaction to Implanon placement and review of the literature. *J Ark Med Soc* 2011;108:92.

- [10] Serati M, Bogani G, Kumar S, Cromi A, Ghezzi F. Delayed-type hypersensitivity reaction against Nexplanon®. *Contraception* 2015;91:91–2.
- [11] Pedrosol C, Martins I, Palma F, Machado AI. Implant site Nexplanon reaction? *BMJ Case Reports* 2015, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2014-206256>.
- [12] Madelenat P, Koskas M, Groupe de réflexion sur la contraception progestative. Mise au point sur la contraception progestative. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:637–60.
- [13] Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon® contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2001;63:137–41.
- [14] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- [15] Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol* 2014;124:600–9.
- [16] Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4944.
- [17] Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999;4:67–73.
- [18] Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception*. *Contraception* 1998;57:315–24.
- [19] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up, Denmark 2001–10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [20] Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257–66.
- [21] Osman N, Dinh A, Dubert T, Goubier JN. [A new cause for iatrogenic lesion of the ulnar nerve at the arm: contraceptive hormonal implant. Report of two cases]. *Chir Main* 2005;24:181–3.
- [22] Vidin E, Garbin O, Rodriguez B, Favre R, Bettahar-Lebugle K. Removal of etonogestrel contraceptive implants in the operating theater: report on 28 cases. *Contraception* 2007;76:35–9.
- [23] Brown M, Britton J. Neuropathy associated with etonogestrel implant insertion. *Contraception* 2012;86:591–3.
- [24] Mommers E, Blum GF, Gent TG, Peters KP, Sordal TS, Marintcheva-Petrova M. Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:388.e1–6.
- [25] Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from post-marketing experience in Australia. *Contraception* 2005;71:306–8.
- [26] Reader CA. Pregnancy at time of change of Implanon implant. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35:265.
- [27] Boucoiran I, Trastour C, Faraj L, Delotte J, Bongain A. [Pregnancy with Implanon: a report on three cases]. *Gynecol Obstet Fertil* 2011;39:e52–4.
- [28] Mornar S, Chan LN, Mistretta S, Neustadt A, Martins S, Gilliam M. Pharmacokinetics of the etonogestrel contraceptive implant in obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:110.e1–6.
- [29] Ciangura C, Corigliano N, Basdevant A, Mouly S, Declèves X, Touraine P, et al. Etonogestrel concentrations in morbidly obese women following Roux-en-Y gastric bypass surgery: three case reports. *Contraception* 2011;84:649–51.
- [30] Casey PM, Long ME, Marnach ML, Fleming-Harvey J, Drozdowicz LB, Weaver AL. Association of body mass index with removal of etonogestrel subdermal implant. *Contraception* 2013;87:370–4.
- [31] Xu H, Wade JA, Peipert JF, Zhao Q, Madden T, Secura GM. Contraceptive failure rates of etonogestrel subdermal implants in overweight and obese women. *Obstet Gynecol* 2012;120:21–6.
- [32] Lopez LM, Grimes DA, Chen M, Otterness C, Westhoff C, Edelman A, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4.
- [33] Leticee N, Viard JP, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception* 2012;85:425–7.
- [34] Mansour M, Louis-Sylvestre C, Paniel BJ. [Ectopic pregnancy with etonogestrel contraceptive implant (Implanon): first case]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34:608–9.
- [35] Bouquier J, Fulda V, Bats AS, Lécuru F, Huchon C. A life-threatening ectopic pregnancy with etonogestrel implant. *Contraception* 2012;85:215–7.
- [36] Callahan R, Yacobson I, Halpern V, Nanda K. Ectopic pregnancy with use of progestin-only injectables and contraceptive implants: a systematic review. *Contraception* 2015;92:514–22.