# UTILISATION DE L'IMPLANT CONTRACEPTIF ETONOGESTREL ET LE GAIN DE POIDS

**PROJET D'ÉRUDITION**

**Véronique Sergerie - CUMF Saint-Eustache**

# État des connaissances

**Contraceptifs à longue action réversibles** = plus grande innocuité pour la prévention des grossesses

Non utilisateur-dépendant et **taux de grossesse < 1%**

Certaines femmes ont des contre-indications à l'oestrogène

# État des connaissances

**Stérilet** est actuellement le contraceptif de 1re intention suggéré

Nullipares plus réticentes à l'insertion d'un stérilet

Contre indication au dispositif intra-utérin

Discontinuation ou manque d'adhésion aux méthodes de contraception avec progestérone en raison d'une perception d'un **gain de poids**

# État des connaissances

L'**implant contraceptif** arrive au Canada

- Contraceptif à longue action réversible
- Moins invasif surtout pour les nullipares ou non active sexuellement
- Pas d'oestrogène

MAIS…

D/C par certaines patients ou non désirés vu **perception** du **gain de poids**

## Association entre implant etonogestrel et gain de poids?

# PICO

P: Femmes en âge de procréer

I: Implant contraceptif etonogestrel

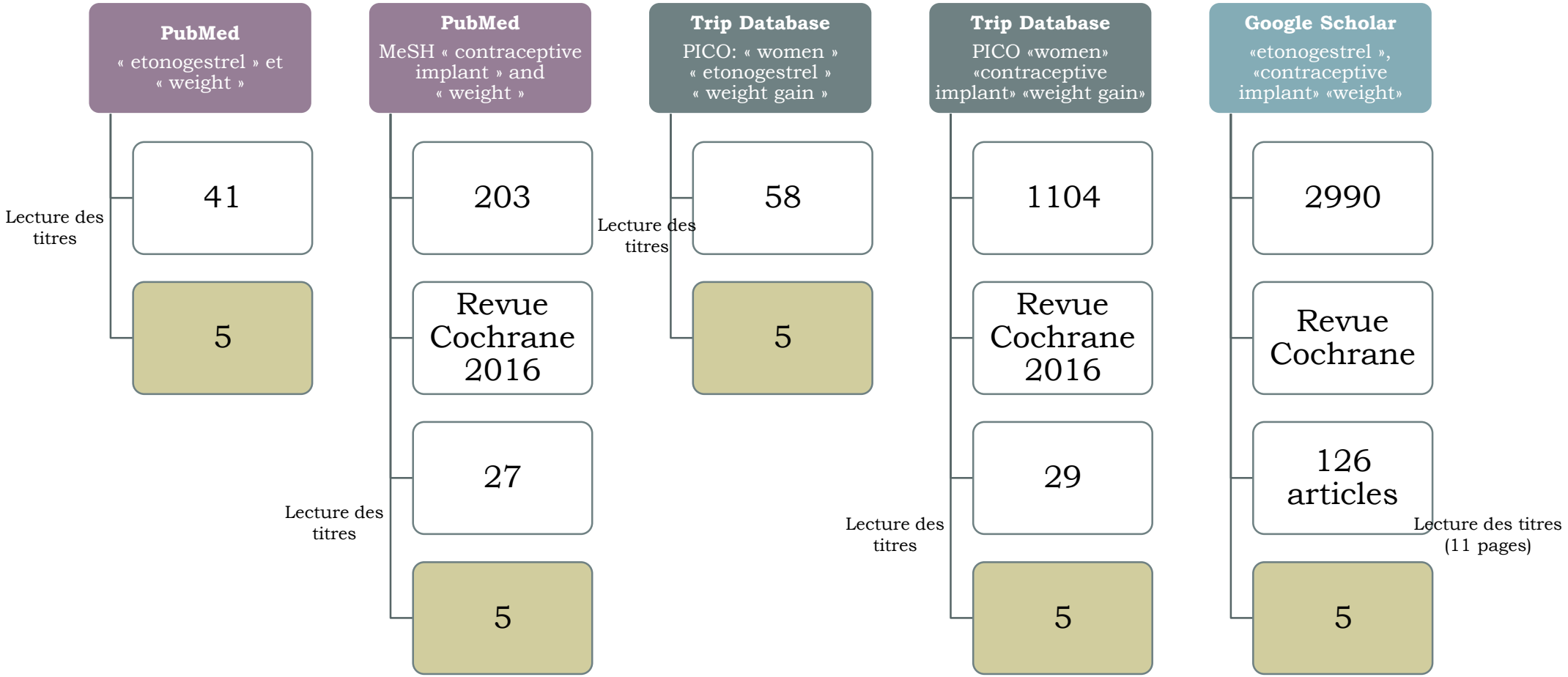
C: Contraception non-hormonal ou absence de contraceptif

O: Gain de poids en Kg

# Méthodologie

3 bases de données (22 octobre 2020)

# Méthodologie



# Articles

**5 articles** + revue systématique Cochrane

2 ne correspondaient pas tout à fait à la lecture

- Etonogestrel et levonorgestrel entre eux en fonction de la prise de poids
- Analyse exploratrice sur le rôle de la génétique, la prise de poids et l'implant etonogestrel

# Articles

- **Lopez (2016).** "Progestin-only contraceptives: effects on weight." *The **Cochrane** database of systematic reviews*
- **Silva (2017).** "Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception." ***Contraception***
- **Bahamondes (2018).** "A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement." ***Contraception***
- **Romano (2019).** "Assessing Weight Status in Adolescent and Young Adult Users of the Etonogestrel Contraceptive Implant." ***Journal of pediatric and adolescent gynecology***

# Analyse

- Grilles utilisées
  - **PRISMA** : pour la revue systématique Cochrane
  - **STROBE** : pour les études de cohorte
  - **CONSORT** : pour les études randomisées

# Généralités

L’adulte prend normalement du poids au fur et à mesure de sa vie

Réduction du métabolisme de base estimée à 2% annuellement contributif

Adulte moyen prend entre **0.6 à 1.7 kg annuellement**

Plus spécifiquement, entre **0.5 kg à 1.0 kg** du début au milieu de l’âge adulte

(Williamson, 1990 ; Heitmann, 1999 ; Zheng, 2017)

# Résultats

Cliniquement peu significatif autour de **1 kg sur 1 an et 1.9 kg sur 3 ans.**

## Étude #1

Progestin-only contraceptives: effects on weight

2016

# Étude #1

Revue systématique – Méta-analyse désirée, mais trop d'hétérogénicité entre les études

- **P:** Femmes participant aux études
- **I:** Progestatif en implant LNG 6 capsules ou 2 rods, ou ENG 1 rod
- **C:** Méthode barrière ou sans contraception / stérilet de cuivre / COC
- **O:** Variation du poids moyen, IMC ou composition corporelle

# Étude #1 - Progestin-only contraceptives: effects on weight

5 études
- 1 ERC
- 2 ENR
- 2 études rétrospectives non-randomisées

Nombre de participants:

2 196

2 auteurs ont révisé

ECR évalués par les principes recommandés (Higging 2011)

+ « Risk of Biais »

ENR:

NOS (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale)

Investigateurs: données manquantes

# Étude #1 - Progestin-only contraceptives: effects on weight

| Études | Variation du poids en kg Implant ENG | Variation du poids en kg Groupe contrôle | P-value de la différence entre les 2 |
|---|---|---|---|
| Vickery, 2013 | 1,4 (+/-0.5) x 12 mois<br>n = 49 | 0.7( +/-0.6)) x 12 mois<br>n= 48 | -1.37 (-0.16, 2,91)<br>p=0.08 |

| | Variation du poids en kg Implant LNG (SD) | Variation du poids en kg Groupe contrôle | Différence en kg entre les deux avec IC de 95%<br>P-value de la différence entre les 2 |
|---|---|---|---|
| Salem (1984) | 1,4 (0,5) x 6 mois | 0,9 (0,3) x 6 mois | 0,47 (0,29 à 0,65) p<0.0001 |
| Sule (2005) | 2,5 (3,6) x 12 mois<br>4,8 (4,3) x 36 mois<br>2,5 (3,6) x 12 mois | 1,4 (3,2) x 12 mois<br>3,9 (4,2) x 36 mois<br>1,4 (3,5) x 12 mois groupe COC | 1,10 (0,36 à 1,84)<br>0,9 (-0,39 à 2,19)<br>1,1 (-0,13 à 2,33)<br>p=0<br>p=0.17 p= 0.08 |

# Étude #1

**Validité interne**

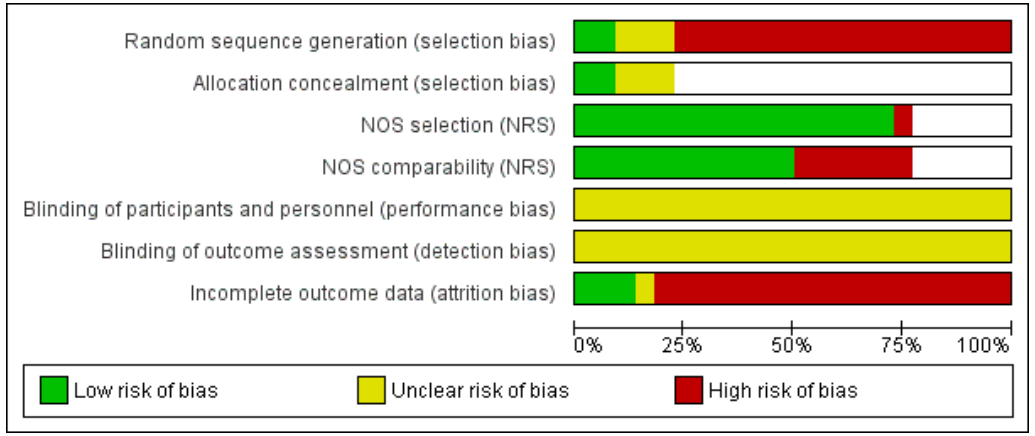
22 études au total

4 sur l'implant LNG et 1 ENG

18 études avec haut risque de biais

9 avec des pertes au suivi supérieur à 50%

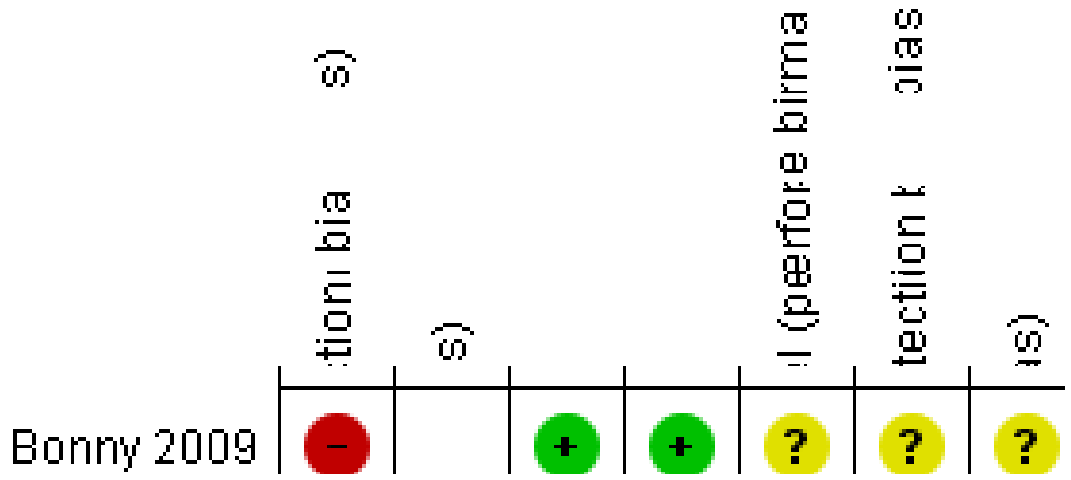
1 seul à l'aveugle avec un placebo




Haut degré de **biais de sélection**

- Pertes au suivi élevé
- Manque de randomisation et d'études à l'aveugle

## Études concernant les implants seulement




# Étude #1 - Progestin-only contraceptives: effects on weight

# Étude #1

**Faible validité externe**

- 4 études portaient sur l'implant Norplant = Levonorgestrel 6 capsules qui n'est plus commercialisé
- Une seule étude considérait l'implant étonogestrel
- Résultats de l'étude difficilement généralisable dans ce contexte

# Étude #1

- Donc, revue systématique est méthodologiquement bien réalisée
- Se font très critique de la littérature actuellement disponible
- Pas de qualité suffisante pour nous permettre de tirer des conclusions

## Étude #2

Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception

2017

# Étude #2

- Étude de cohorte prospective non randomisée non à l'aveugle

- **P**: Sous-groupe de femmes de 18-45 ans participant à l'étude CHOICE où plus de 9000 femmes ont droit à la contraception sans frais et sont suivies sur 2-3 ans
- **I**: Stérilet LNG ou implant ENG
- **C**: Stérilet de cuivre
- **O**: Poids et composition corporelle (DXA scan densitométrique osseux)

# Étude #2 – Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception

9256 femmes dans l'étude CHOICE

232 dans l'étude actuelle

83 exclus (perte au suivi)

149 participante éligibles

- 85 stérilet LNG
- 31 stérilet de cuivre
- 33 implant ENG

Puissance visée de 80%

Nécessitant 73 personnes dans chaque groupe

Visite au début, 6 mois et 12 mois

Financé par Bayer, Teva et Merck

Région de St.Louis aux États-Unis

# Étude #2 – Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception

| Variation du poids en kg Implant ENG | Variation du poids en kg Groupe contrôle | P-value de la différence entre les 2 |
|---|---|---|
| 0,1 (-2,0 à 2,4) x 12 mois p=0.88 | 0,4 (-2,5 à 3,4) x 12 mois p= 0,74 | p = 0,97 |

# Étude #2

**Validité interne**

Biais de **sélection**

- pas de mention sur le passage de 9256 à 232 femmes participants à l'étude
- « after screening »
- 83 exclues (38%) pour discontinuation du mode de contraception sans infos sur le groupe d'appartenance ni raison de l'arrêt (seulement que groupe ne différaient pas au départ et poids non statistiquement différent à 6 mois sans publier les données)
- Biais de volontaire

**Manque de puissance**: erreur de type 2

**Conflits d'intérêt**: $$ par cie pharmaceutiques / auteurs sur comités aviseurs

# Étude #2

**Validité externe**

- Résultats analysés en excluant celles qui ont discontinués leur mode de contraception

- Résultats par protocole…généralisation plus difficile

**Conclusion**

- Pas de différence statistiquement significative, mais étude aucunement valide!

## Étude #3

A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement

2018

# Étude #3

- Étude clinique randomisée entre 2 types d'implant, mais non randomisé avec un groupe contrôle de femmes appariées pour l'âge avec un stérilet en cuivre.
- Étude ouverte (non à l'aveugle)

**P**: Femme entre 18 et 45 ans

**I**: Implant ENG VS Implant LNG

**C**: Stérilet de cuivre

**O**: Efficacité du moyen de contraception et le taux de continuation

issue secondaire: les effets secondaires incluant la variation de poids

# Étude #2 – Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception

Du 12 mai 2004 au 30 Janvier 2008

9 centres de planning familial dans 7 pays (Brésil, Chili, République dominicaine, Hongrie, Thailande, Turquie, Zimbabwe)

2982 femmes
995 Implant ENG
996 Implant LNG
971 stérilet de cuivre

Étude secondaire d'une autre étude. Pas de puissance indiquée nécessaire pour le PICO actuel.

Méthode non disponible dans l'article actuel seulement dans étude principale

Plusieurs régressions linéaires utilisées pour identifier des facteurs confondonts

# Étude #3 - Résultats

| **Variation du poids en kg Implant ENG** | **Variation du poids en kg Groupe contrôle** | **P-value de la différence entre les 2** |
|---|---|---|
| 1,1 (0,81 à 1,39) x 12 mois p <0,0001<br>3,0 (2,52 à 3,48) x 36 mois p <0,0001 | -0,3 (-0,63 à 0,03) x 12 mois P=0.13<br>1,1 (0,5 à 1,7) x 36 mois p =0.0003 | Non spécifié, mais p<0,05 |

1.9 kg de différence sur 36 mois

Seulement significatif chez les femmes de 50 kg et plus

# Étude #3

**Validité interne**

- Tentative de randomisation
- Sous-étude non développée pour l'issue dans cet article
- Méthode et critères d'exclusion non mentionné dans cette étude

- Impartialité des auteurs: OMS qui se veulent d'ailleurs très critique de l'étude
- Plusieurs régressions linéraires multivariées avec résultats explicités
  - Pas de contrôle pour le statut socio-économique ni l'activité physique, l'apport alimentaire, l'alcool et le tabac

# Étude #3

**Discontinuation avant les 3 ans**

- 1842 femmes ont retirés leur méthode de contraception avant les 36 mois, en partie, car durée de l'implant ENG = 3 ans
- Mais pas d'explication de la D/C

- Nombre équivalent de D/C entre les deux groupes <10%

  - 51% implant ENG  - 53% implant LNG – 43% stérilet de cuivre

- Erreur non-différentiel possible
- Analyse par Intention-to-Treat

# Étude #3

**Faible validité externe**

- Peu représentatif de notre population
  - 81-87% non scolarisé ou primaire complété seulement
  - Niveau de vie et habitudes de vie différents
  - Population qui n'est pas nord-américaine

- Gain de poids reste **peu significatif cliniquement**, soit 0.5% du poids initial, ce qui est inférieur aux études épidémiologique américaine sur les variations du poids sur 3 ans.

## Étude #4

Assessing weight status in adolescent and young adult users of the etonogestrel contraceptive implant

2019

# Étude #4

- Étude de cohorte rétrospective non randomisé et non à l'aveugle

- **P**: Adolescentes ou jeune adulte
- **I**: Implant ENG
- **C**: Non-utilisatrice d'implant ENG
- **O**: Variation de poids et IMC

# Étude #4 – Assessing weight status in adolescent and young adult users of the etonogestrel contraceptive implant

D'août 2011 à août 2016

Clinique de médecine de l'adolescence à Nashville, Tennessee

1999 femmes éligibles
394 femmes total
- 197 implant ENG
-197 sans implant ENG

Consultation des dossiers médicaux antérieurs

Puissance visée de 80% montrant un écart de 2kg

Appariement 1:1 des 197 patients avec âge, race, moment du suivi et IMC initial.

# Étude #4 - Résultats

| Variation du poids en kg Implant ENG | Variation du poids en kg Groupe contrôle | P-value de la différence entre les 2 |
|---|---|---|
| 3,6 (-4,2 à 11,4) | 3,1 (-2,8 à 9,0) | p=0.43 |

# Étude #4

**Validité interne**

- Devis à haut risque de biais
- Biais d'**observation**
  - Dossiers médicaux antérieurs
  - Suivi moyen de 24,5 mois +/- 9.3 mois, mais suivi moyen, poids moyen…
- Biais de **sélection**
  - non expliqué de la façon dont ils sont passées de 1999 à 197 par groupe. Mention seulement que celles satisfaisants au groupe ENG implant ont été sélectionnées. Ensuite, appariement
  - Facteurs de confusion possible: considéré COC, timbres et anneaux neutre sur le poids vu pas assez d'utilisatrice de contraception non-hormonales
  - On inclut que des nullipares chez les exposés et post-partum > 1 an.

# Étude #4

**Validité interne**

- Mentionne avoir fait des analyses multivariées et des régressions pour faire état des facteurs confondants, mais pas de résultats dans l'étude
- Seul mention: pas de différence statistiquement significative sans appui
- 21% ont retiré le moyen de contraception avant le 3 ans. 6% ont cité le gain de poids comme raison, mais pas de poids objectivé…

# Étude #4

- **Faible validité externe**
  - Peu généralisable pour nos patients
  - Environ 70% des participantes: femmes noires non-hispanophones avec un IMC médian autour du 86$^{e}$ percentile considéré comme de l'obésité

- Peu d'emphase mis sur les biais possible dans la discussion.
- Aucune mention sur la présence ou absence de conflit d'intérêt

# Conclusion

- Difficile de tirer des conclusions
- Sur 8 articles, **3 avaient une différence statistiquement significative**
  - 2 dans la revue Cochrane considérés de très faible qualité (sur LNG et non ENG)
  - Possibilité d'un gain pondéral plus grand avec LNG vs ENG évoqué
  - Étude #3 mieux construite, mais biais persistent et faible validité externe
- Dans les 3 études, cliniquement peu significatif autour de **1 kg sur 1 an et 1.9 kg sur 3 ans.**
- Problème de **puissance**

# Conclusion

- Nécessité d'étude idéalement randomisé et à l'aveugle auprès d'une population nord-américaine avec puissance rencontrée

- Analyse exploratoire sur le rôle de la génétique et gain de poids

# Pour ma pratique…

Peu d'études de qualité existent afin de nous confirmer ou infirmer un gain de poids en lien avec l'implant etonogestrel. Néanmoins, si un gain de poids existe, il semble être modeste de l'ordre d'environ 1 kg par année, ce qui se rapproche de la prise de poids de l'adulte moyen indépendamment de la contraception.

# Questions?

# Références


Albright, M., Rani, S., & Gavagan, T. (2015). HelpDesk answers: do hormonal contraceptives lead to weight gain?. *The Journal of family practice*, *64*(6), 371–372.

Bahamondes, L., Fernandes, A., Monteiro, I., & Bahamondes, M. V. (2020). Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, *66*, 28–40. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.12.002

Bahamondes, L., Brache, V., Ali, M., Habib, N., & WHO study group on contraceptive implants for women (2018). A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception*, *98*(3), 181–187. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.05.009

Bahamondes, L., Brache, V., Meirik, O., Ali, M., Habib, N., Landoulsi, S., & WHO Study Group on Contraceptive Implants for Women (2015). A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Human reproduction (Oxford, England)*, *30*(11), 2527–2538. https://doi.org/10.1093/humrep/dev221

Gallo, M. F., Legardy-Williams, J., Hylton-Kong, T., Rattray, C., Kourtis, A. P., Jamieson, D. J., & Steiner, M. J. (2016). Association of Progestin Contraceptive Implant and Weight Gain. *Obstetrics and gynecology*, *127*(3), 573–576. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001289

Heitmann, B. L., & Garby, L. (1999). Patterns of long-term weight changes in overweight developing Danish men and women aged between 30 and 60 years. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, *23*(10), 1074–1078. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801035

# Références


Lazorwitz, A., Dindinger, E., Harrison, M., Aquilante, C. L., Sheeder, J., & Teal, S. (2020). An exploratory analysis on the influence of genetic variants on weight gain among etonogestrel contraceptive implant users. *Contraception*, *102*(3), 180–185. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.05.002

Lopez, L. M., Ramesh, S., Chen, M., Edelman, A., Otterness, C., Trussell, J., & Helmerhorst, F. M. (2016). Progestin-only contraceptives: effects on weight. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2016*(8), CD008815. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008815.pub4

Okunola, T. O., Bola-Oyebamiji, S. B., & Sowemimo, O. (2019). Comparison of weight gain between levonorgestrel and etonogestrel implants after 12 months of insertion. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, *147*(1), 54–58. https://doi.org/10.1002/ijgo.12901

Romano, M. E., & Braun-Courville, D. K. (2019). Assessing Weight Status in Adolescent and Young Adult Users of the Etonogestrel Contraceptive Implant. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, *32*(4), 409–414. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2019.03.008

Silva Dos Santos, P. N., Madden, T., Omvig, K., & Peipert, J. F. (2017). Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception. *Contraception*, *95*(4), 382–389. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.12.006

Trussell J. (2011). Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, *83*(5), 397–404. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.01.021

Williamson D. F. (1993). Descriptive epidemiology of body weight and weight change in U.S. adults. *Annals of internal medicine*, *119*(7 Pt 2), 646–649. https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-7_part_2-199310011-00004

Williamson, D. F., Kahn, H. S., Remington, P. L., & Anda, R. F. (1990). The 10-year incidence of overweight and major weight gain in US adults. *Archives of internal medicine*, *150*(3), 665–672.

Zheng, Y., Manson, J. E., Yuan, C., Liang, M. H., Grodstein, F., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2017). Associations of Weight Gain From Early to Middle Adulthood With Major Health Outcomes Later in Life. *JAMA*, *318*(3), 255–269. https://doi.org/10.1001/jama.2017.7092