

ANNEE 2005

N° 21

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
PAR
Soazig LE PALABE

Présentée et soutenue publiquement le 15 avril 2005

LE PATCH CONTRACEPTIF EVRA® :

Une nouveauté galénique dans le domaine de la contraception oestroprogestative

Président : Monsieur Jean-Yves PETIT, Professeur en Pharmacologie

Membres du jury: Madame Delphine CARBONNELLE, Maître de conférences en
Physiologie

Madame Hélène GAUTIER, Maître de conférences en Pharmacie
Galénique

Madame Melek POUCHUS, Pharmacien d'officine à Saint-Herblain
A Monsieur Jean-Yves PETIT, Professeur en Pharmacologie,
Je vous remercie d'avoir bien voulu me faire l'honneur d'accepter de présider ce jury.
Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A Madame Delphine CARBONNELLE, Maître de conférences en Physiologie,
Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail.
Je vous remercie pour vos précieux conseils, votre disponibilité, vos encouragements et votre gentillesse.
Avec toute ma reconnaissance.

A Madame Hélène GAUTIER, Maître de conférences en Pharmacie Galénique,
Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury.
Avec toute ma reconnaissance.

A Madame Melek POUCHUS, Pharmacien d'officine à Saint-Herblain,
Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et de m'avoir apporté soutien et conseils tout au long de mes études pharmaceutiques.

A toute l'équipe de la pharmacie Angibaud-Pouchus.

SOMMAIRE GENERAL

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Depuis son origine, la contraception hormonale a connu diverses évolutions dans le but d'améliorer son efficacité, sa tolérance clinique, et surtout de réduire l'incidence des effets secondaires.

A présent, la Recherche s'oriente plutôt vers le développement de nouvelles formes galéniques afin d'élargir l'arsenal contraceptif pour que chaque femme puisse choisir le mode de contraception correspondant le mieux à son mode de vie.

C'est ainsi que nous allons étudier le dispositif transdermique contraceptif Evra® et tenter de déterminer s'il s'agit ou non d'une véritable avancée dans le domaine de la contraception hormonale.

1^{ère} PARTIE :
LA CONTRACEPTION HORMONALE

I. Rappel physiologique

I.1. Le cycle menstruel

Avant même la naissance, les ovaires contiennent un stock important de follicules primordiaux qui après maturation donneront les ovules. Ce phénomène a lieu lors des cycles qui apparaissent à la puberté et cessent à la ménopause (1, 2).

Le cycle menstruel, d'une durée moyenne de 28 jours, commence le premier jour des règles et se termine le premier jour des règles suivantes (3).

Au cours de chaque cycle, on distingue plusieurs phases (Figure 1) :

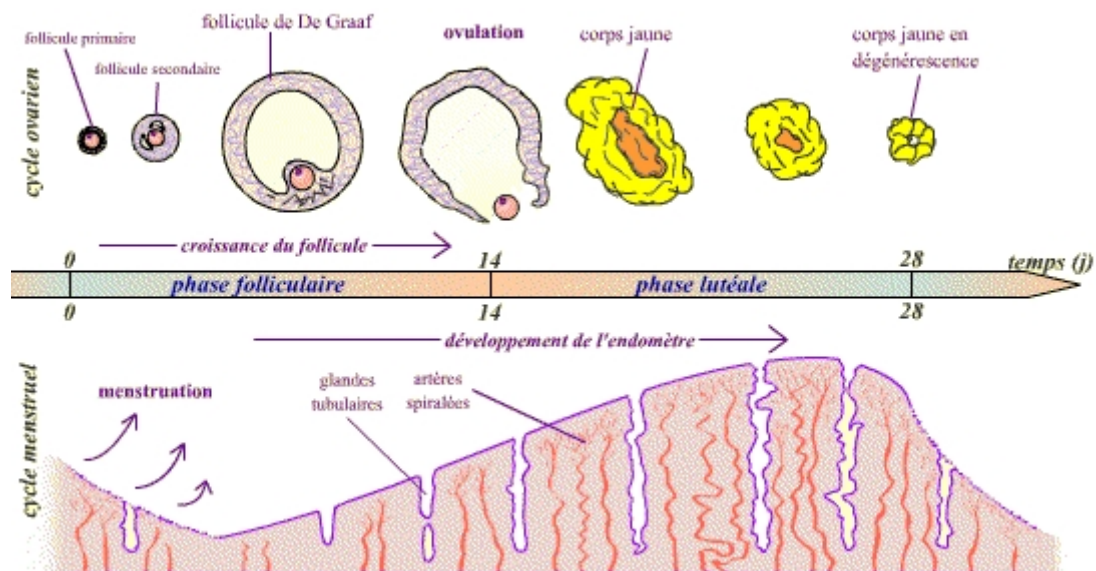


Figure 1 : Représentation schématique d'un cycle sexuel (4)

- La phase folliculaire :

Elle a lieu, en général, du 6^{ème} au 14^{ème} jour du cycle.

Au début de chaque cycle, plusieurs follicules entament la maturation folliculaire et se développent. Seul l'un d'eux est sélectionné, le follicule dominant, qui se développe entièrement donnant le follicule mature dit de De Graaf (Figure 2).

Ce follicule sécrète des oestrogènes en quantité croissante tout au long de la phase folliculaire (1, 5, 6).

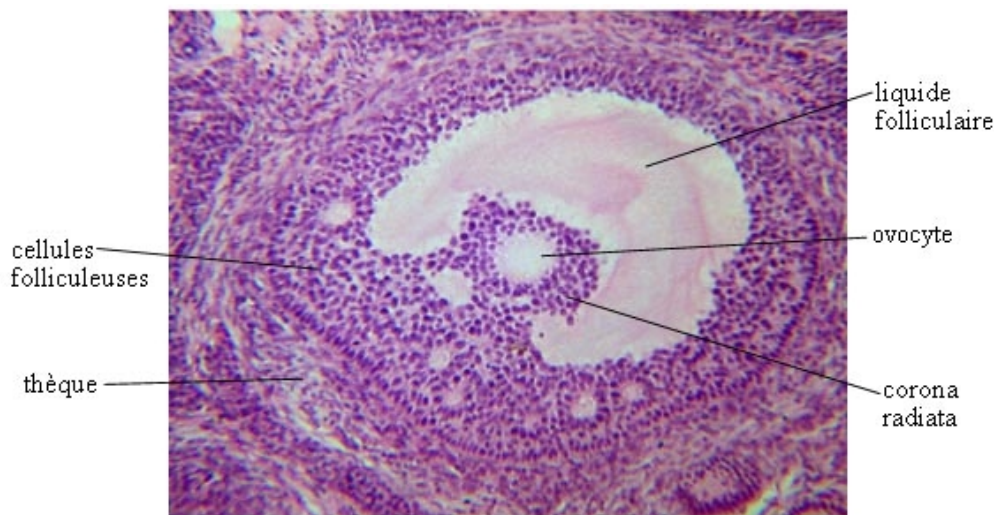


Figure 2 : Follicule de De Graaf (7)

- L'ovulation :

Le follicule mature renferme un ovocyte, entouré par plusieurs couches de cellules, ainsi qu'une cavité folliculaire : l'antrum (8).

Vers le 14^{ème} jour du cycle, l'ovocyte est libéré par rupture des barrières folliculaires et ovariennes. Il s'agit de l'ovulation. Ensuite, l'ovule entame sa migration vers l'utérus afin d'être fécondé par un spermatozoïde dans la trompe de Fallope (6).

- La phase lutéale :

Elle s'effectue du 15^{ème} au 28^{ème} jour du cycle. .

Lors de la migration de l'ovule, le follicule dégénère en corps jaune (ou corps lutéal) et commence à sécréter la progestérone afin de préparer l'endomètre (muqueuse utérine) à une éventuelle nidation (3).

Si un ovule a été fécondé et qu'il arrive à s'implanter dans l'endomètre, les hormones sécrétées par le corps jaune l'aideront à survivre. Dans le cas contraire, l'ovule sera dissous ou évacué dans les sécrétions vaginales, en général avant les règles (3).

En l'absence de fécondation, le corps jaune dégénère laissant place à une cicatrice fibreuse (6).

- Le saignement menstruel :

Il définit le 1^{er} jour du cycle et dure de 2 à 7 jours.

En l'absence de fécondation, les taux d'oestrogènes et de progestérone s'effondrent aboutissant à la synthèse endométriale de prostaglandines.

Les prostaglandines sont à l'origine de phénomènes vasomoteurs, qui ont pour conséquence la desquamation de la couche superficielle de l'endomètre qui sera éliminée par des saignements mensuels : les règles (1, 3).

I.2. La régulation hormonale du cycle

I.1.1.L'axe hypothalamo-hypophysaire

Le cycle menstruel de la femme est régulé par un système de rétroaction biologique comprenant l'hypothalamus, l'hypophyse, les ovaires et l'endomètre (Figure 3).

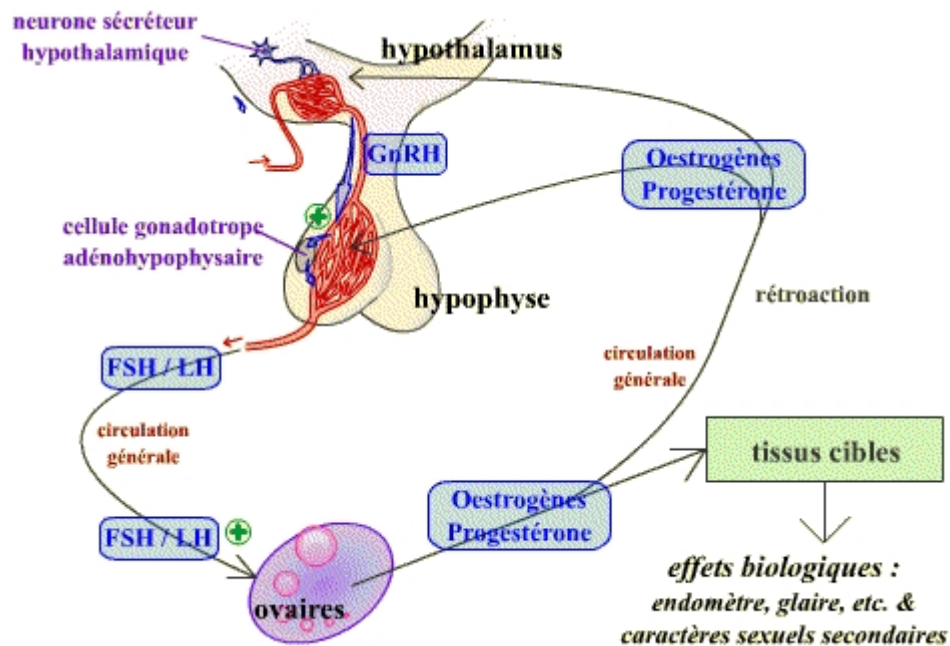


Figure 3 : Représentation fonctionnelle simplifiée de l'axe gonadotrope chez la femme (4)

- L'hypophyse :

Elle sécrète les gonadostimulines ou gonadotrophines qui sont la FSH (hormone folliculo-stimulante) et la LH (hormone lutéinisante) qui contrôlent la fonction de reproduction au niveau de l'ovaire (8).

Cette double sécrétion est régulée par le GnRH et les stéroïdes ovariens (lors du rétrocontrôle) (5).

La FSH stimule la croissance des follicules ovariens durant la phase folliculaire, tandis que la LH déclenche l'ovulation et stimule les sécrétions hormonales du corps jaune (3).

- L'hypothalamus :

Il sécrète le GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) qui à son tour régule la sécrétion des gonadostimulines (5).

Certains facteurs influencent la synthèse et la sécrétion du GnRH tels que des neurotransmetteurs du système nerveux central (sérotonine, noradrénaline, dopamine..), des stéroïdes ovariens, le stress... (6)

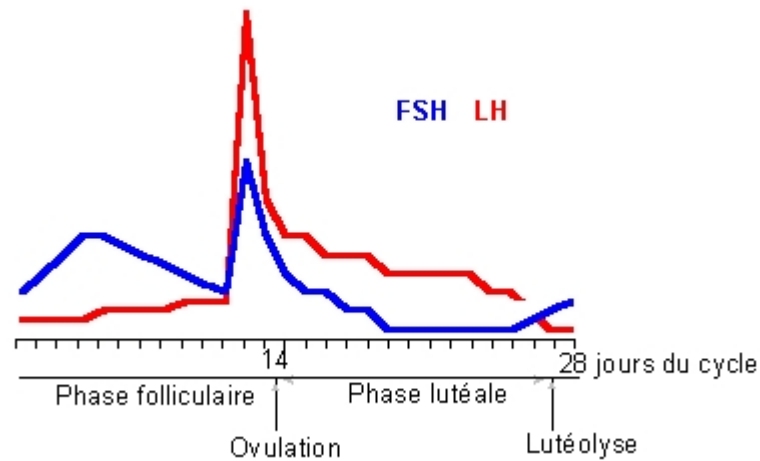


Figure 4 : Evolution des hormones hypophysaires pendant le cycle (9)

Pendant la phase folliculaire, la sécrétion de FSH prédomine et induit la croissance folliculaire. Ensuite, les effets combinés de FSH et de LH vont stimuler la sécrétion d'oestrogènes par le follicule dominant. Par rétrocontrôle négatif, cette augmentation du taux d'oestrogènes va bloquer la sécrétion de FSH entraînant la stagnation des follicules secondaires.

Puis au delà d'un certain seuil plasmatique, les oestrogènes vont augmenter la sensibilité de l'hypophyse à l'action du GnRH, et provoquer la libération brutale des gonadotrophines déclenchant alors l'ovulation du follicule dominant.

C'est ce pic de sécrétion que la pilule contraceptive va supprimer.

La LH déclenche également la sécrétion de progestérone par le follicule dominant plusieurs heures avant l'ovulation. Après l'ovulation, la concentration en oestrogènes chute, tandis que la sécrétion de progestérone (par le corps jaune) augmente. La progestérone exerce alors un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : les taux de FSH et de LH chutent (5, 6).

En l'absence de fécondation, le corps jaune dégénère. Les taux d'oestrogènes et de progestérone chutent levant le rétrocontrôle négatif : on a alors élévation du taux de FSH provoquant la poussée folliculaire du cycle suivant (6) (Figures 4 et 5).

1.1.2. Les stéroïdes ovariens (dérivés du cholestérol)

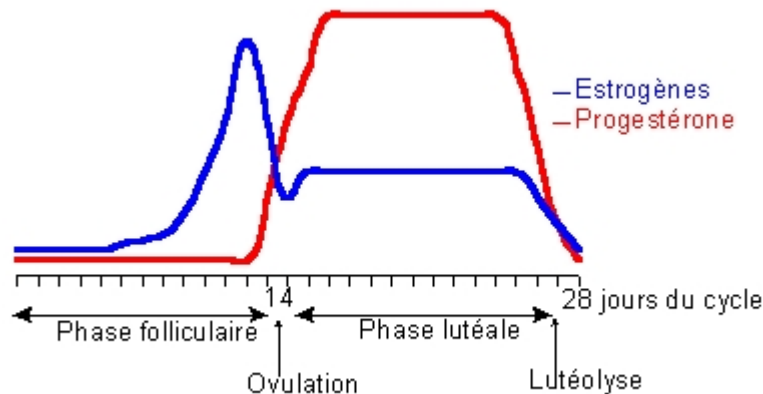


Figure 5 : Sécrétions hormonales des ovaires (9)

- Les œstrogènes (Figure 6):

Durant la phase folliculaire, ils sont produits au début par les multiples follicules puis c'est le follicule dominant qui assure la quasi-totalité de la sécrétion. Pendant la phase lutéale, c'est le corps jaune qui prend le relais (6).

Les effets des oestrogènes prédominent en phase folliculaire au niveau de l'utérus et du vagin (3, 10):

- ils favorisent la prolifération de l'endomètre et augmentent l'excitabilité des muscles utérins.
- ils modifient la consistance de la glaire cervicale afin d'améliorer la migration des spermatozoïdes.
- ils provoquent l'épaississement de la muqueuse vaginale.

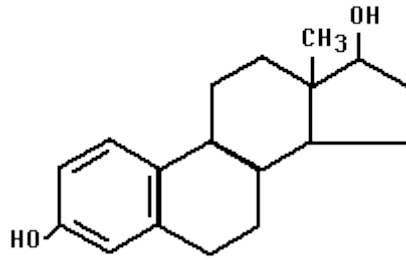


Figure 6 : Formule chimique de l'estradiol (11)

- La progestérone (Figure 7):

Elle est sécrétée par le corps jaune et son action prédomine lors de la phase lutéale. Au niveau du col utérin, cette hormone influe sur la consistance du bouchon muqueux bloquant ainsi le passage des spermatozoïdes (3).

De plus, succédant à l'action des oestrogènes, la progestérone stimule la croissance du myomètre (muscle utérin) et modifie la structure de l'endomètre l'adaptant ainsi à une éventuelle nidation. Ceci explique le phénomène de menstruation dû à la chute du taux de progestérone en fin de cycle. La couche superficielle de l'endomètre dégénère entraînant une hémorragie de privation : les règles (5, 8).

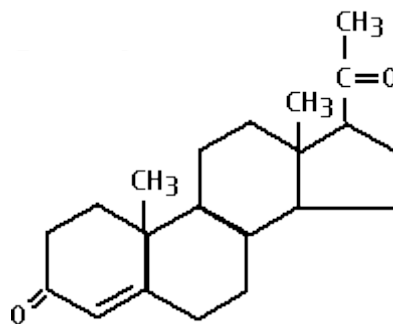


Figure 7 : Formule chimique de la progestérone (11)

II. La contraception hormonale

II.1.Généralités

I.1.3.Définition

La contraception correspond à l'ensemble des moyens permettant de contrôler la conception.

Une contraception idéale serait d'obtenir une infécondité temporaire et réversible dans des délais courts avec une innocuité totale et une acceptabilité physique et psychologique optimale.

I.1.4.L'indice de Pearl

Afin de déterminer l'efficacité contraceptive on utilise l'indice de Pearl. Il donne le nombre de grossesses observées pendant 12 mois sur un échantillon de 100 femmes utilisant un moyen de contraception (2).

Il se calcule selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Nombre de grossesses non désirées} \times 1200}{\text{Nombre de mois d'exposition à la grossesse}}$$

Ainsi, cet indice est évalué en moyenne à 80 pour les femmes n'utilisant aucune contraception. L'idéal serait de tendre vers zéro mais un indice de Pearl compris entre 0,5 et 2 définit une bonne méthode de contraception (12).

En pratique, on peut différencier deux indices de Pearl :

- L'indice de Pearl « Echec de méthode » : il s'applique lorsque le contraceptif est utilisé correctement et dans ce cas le risque de grossesse est uniquement dû à une inefficacité du contraceptif.

- L'indice de Pearl «Total» : il regroupe le risque de grossesse due à un échec de la méthode et le risque de grossesse occasionnée par une mauvaise observance du traitement que l'on peut qualifier « d'échec dû à l'utilisatrice » (3).

Il existe un arsenal de méthodes contraceptives que l'on choisit en fonction de critères médicaux, religieux, sociologiques...

En ce qui concerne la contraception hormonale, il existe deux méthodes : la contraception progestative et la contraception oestroprogestative.

Nous allons nous intéresser plus particulièrement à la méthode oestroprogestative car la spécialité Evra®, objet de la thèse, est un patch contraceptif oestroprogestatif.

Néanmoins, nous aborderons également succinctement la contraception progestative afin d'élargir le champ de comparaison d'Evra® avec une spécialité progestative présentant une innovation galénique (Implanon®).

II.2. La contraception oestroprogestative

I.1.5. Orale

I.1.5.1. Généralités

La première pilule oestroprogestative fut mise au point en 1955 par Pincus, il s'agissait d'une association à forte dose de noréthynodrel et de mestranol (Enovid®). Depuis de nombreuses modifications et des progrès ont été effectués, permettant d'avoir à disposition des contraceptifs oraux de dosage réduit avec une meilleure tolérance (3).

Actuellement la pilule orale oestroprogestative est le moyen de contraception hormonale le plus répandu dans le monde. Ainsi 50% des françaises l'ont utilisé dès le premier rapport sexuel et vers 30 ans 90% des femmes l'ont déjà essayé à un moment ou à un autre (1, 13).

Cette forme de pilule résulte de l'association d'oestrogènes et de progestatifs. L'indice de Pearl des contraceptifs oestroprogestatifs oraux est inférieur à 0.5 (2).

I.1.5.2. Les stéroïdes employés

I.1.5.2.1.L'œstrogène

En France, l'éthinylestradiol est le seul œstrogène utilisé dans les contraceptifs oestroprogestatifs (3).

Cet œstrogène de synthèse administré à forte dose (de l'ordre de 100µg), exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypophyse et inhibe ainsi les sécrétions des gonadostimulines. L'éthinylestradiol va donc bloquer l'ovulation en supprimant le pic préovulatoire de LH (6).

Cette molécule possède une forte affinité pour le foie à l'origine d'effets secondaires métaboliques et vasculaires importants, qui orienteront les recherches fondamentales vers une diminution toujours plus importante des dosages en éthinylestradiol dans les spécialités contraceptives (3).

Ainsi l'association œstrogène - progestatif va permettre de diminuer les doses d'éthinylestradiol provoquant une diminution de ses effets indésirables sans altérer l'efficacité contraceptive (2).

I.1.5.2.2.Les progestatifs

Les molécules progestatives présentent un triple mécanisme d'action : elles bloquent l'ovulation (effet anti-gonadotrope), augmentent la viscosité de la glaire cervicale et provoquent une atrophie de l'endomètre (3, 6).

L'œstrogène étant toujours le même dans les pilules françaises, c'est notamment le progestatif qui donne la spécificité de chaque pilule oestroprogestative.

Ces molécules progestatives, dérivent toutes de la 19-nortestostérone et sont classées par génération en fonction de leur ancienneté et de leurs propriétés pharmacologiques (progestatifs de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération).

Les progestatifs de 3^{ème} génération (désogestrel, norgestimate et gestodène) sont beaucoup plus puissants que les précédents, l'objectif poursuivi étant de réduire le dosage d'éthinylestradiol associé et de tendre vers la plus faible dose efficace en progestatif tout en maintenant un excellent contrôle du cycle.

De plus, les molécules les plus récentes ont une activité androgénique plus faible ce qui permet de diminuer certains effets indésirables comme l'acné, l'hirsutisme (dystrophie du système pileux), l'hyperséborrhée ou encore la prise de poids (3, 14). En revanche, avec ces

molécules, le risque d'accidents thrombo-emboliques veineux est supérieur par rapport aux progestatifs de 1^{ère} et de 2^{ème} générations (15).

D'autres dérivés de synthèse sont également utilisés en association avec l'éthinylestradiol tels que :

- l'acétate de cyprotérone dans la spécialité Diane 35® qui est indiquée chez les femmes ayant des signes d'hyperandrogénie (acné, hirsutisme prononcé...) (12).
- la drospirénone (dans la spécialité Jasmine®), possédant une activité anti-minéralocorticoïde, permet d'éviter la rétention hydrique et la prise de poids (3).

I.1.5.3. Mode d'action des pilules oestroprogestatives : « un blocage à trois verrous »

En résumé, le mécanisme d'action des oestroprogestatifs est donc triple (2, 6, 12) :

- Blocage de l'ovulation par action antigonadotrope en supprimant le pic pré-ovulatoire de gonadostimulines (action essentiellement due à l'oestrogène) (Figure 8).
- Modification de la glaire cervicale qui devient épaisse, visqueuse et donc imperméable aux spermatozoïdes (rôle du progestatif).
- Modification de l'endomètre qui s'atrophie et devient impropre à la nidation (rôle du progestatif).

L'objectif de l'association des oestrogènes et des progestatifs est de pallier les inconvénients respectifs de ces molécules.

Ainsi, les progestatifs renforcent l'activité anti-ovulatoire de l'éthinylestradiol, et en parallèle, la prise d'éthinylestradiol corrige les inconvénients d'une atrophie trop importante de l'endomètre (pouvant provoquer quelques troubles lors de la menstruation) due aux progestatifs (2).

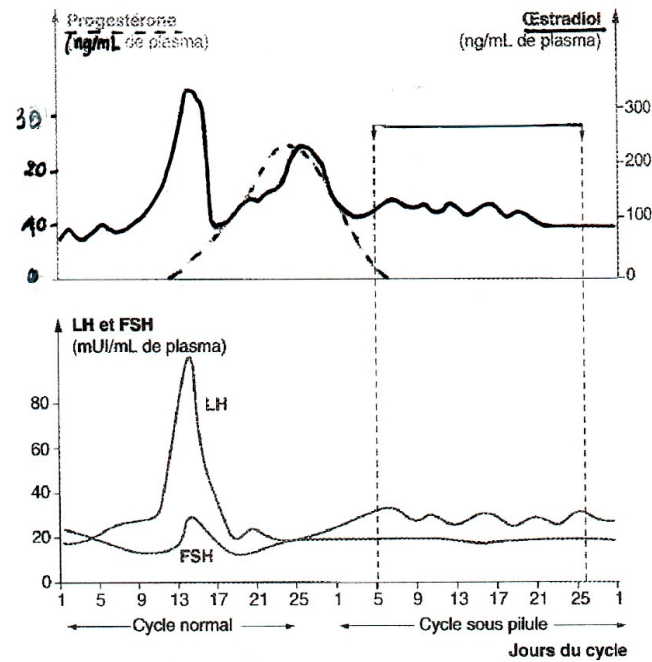


Figure 8 : Effets de la prise d'une pilule oestroprogestative sur les concentrations plasmatiques de progestérone, d'oestradiol, de FSH et de LH (16)

I.1.5.4. La classification des pilules oestroprogestatives

Elle se réalise selon trois niveaux (3):

- le type de progestatif utilisé (on distingue les pilules de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} génération).
- la concentration d'éthinylestradiol (on parle de pilule normo, mini ou microdosée).
- la variation des doses respectives des deux stéroïdes au cours de la plaquette (mono, bi, ou triphasique) :

**les pilules monophasiques* : tous les comprimés de la plaquette sont identiques.

**les pilules biphasiques* : les doses d'hormones sont variables en deux paliers.

**les pilules triphasiques* : les doses d'hormones sont variables selon trois paliers.

L'objectif de ces variations de concentrations en hormones est de reproduire au mieux le cycle physiologique.

I.1.5.5.Modalités à respecter

I.1.5.5.1.L'instauration

L'instauration de ce type de contraception se fait le premier jour des règles et l'efficacité contraceptive est assurée dès la première prise (3).

Le schéma d'administration est de 1 comprimé par jour pendant 21 jours suivi d'un arrêt de 7 jours (ou comprimés placebo pendant 7 jours). Puis, une nouvelle série de 21 jours est entamée, que l'hémorragie de privation soit ou non terminée (2, 17).

I.1.5.5.2.Aspects pratiques lors de l'utilisation d'une pilule oestroprogestative

La pilule orale oestroprogestative a montré sa bonne efficacité à condition de ne pas l'oublier ou de ne pas vomir dans les 4 heures qui suivent sa prise. De plus, il faut bien veiller à prendre à un horaire relativement fixe un comprimé par jour faute de quoi la contraception serait remise en question (1).

En cas d'oubli de la pilule on distingue plusieurs situations mais dans tous les cas l'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès qu'elle s'aperçoit de son erreur (6).

Si l'oubli date de moins de 12 heures, la contraception est toujours efficace. Par contre si ce laps de temps est dépassé il y a risque d'inefficacité de la méthode et l'utilisation d'un moyen de contraception local est alors nécessaire jusqu'aux prochaines règles.

I.1.5.5.3.Troubles digestifs après la prise de la pilule

Si une diarrhée ou des vomissements sévères se produisent dans les 3-4 heures suivant la prise d'un comprimé, il est recommandé de reprendre un comprimé dès que possible. La plaquette se finira donc un jour plus tôt et le premier comprimé de la plaquette suivante sera pris un jour plus tôt que prévu.

Si plus de 12 heures se sont écoulées (entre les troubles digestifs et la prise du second comprimé), les mêmes consignes que pour les oublis s'appliquent (17).

I.1.5.5.4. La pilule oestroprogestative à long terme

En théorie, une femme peut utiliser une pilule oestroprogestative orale tant que les tolérances cliniques et biologiques restent correctes. Mais dans la pratique, un certain nombre de femmes abandonne cette méthode de contraception au fil des années du fait de la manifestation d'effets indésirables, de la lassitude de la prise quotidienne d'un comprimé, pour essayer un autre moyen de contraception (comme le stérilet par exemple) ou tout simplement pour envisager une grossesse.

I.1.5.6. Surveillances biologiques et cliniques

A l'instauration de la pilule, des bilans clinique et biologique sont obligatoires :

- un interrogatoire (antécédents familiaux et médicaux d'accidents cardiovasculaires, d'hypertension artérielle, de diabète...).
- un examen gynécologique complet.
- un bilan métabolique complet (glycémie à jeun, taux de cholestérol et de triglycérides) (2, 12, 18).

Le praticien interrogera également la patiente sur son éventuelle consommation de tabac ainsi que sur la prise concomitante d'autres médicaments. Par la suite, un bilan médical (métabolique et gynécologique) devra être effectué régulièrement afin d'estimer la tolérance, la survenue de contre-indications (3) ...

I.1.5.7. Effets bénéfiques

La prise d'une contraception oestroprogestative s'accompagne d'une diminution de la fréquence des ménorragies (exagérations de l'écoulement menstruel en quantité ou en durée), des dysménorrhées (menstruations difficiles et douloureuses), des grossesses extra-utérines, des kystes fonctionnels de l'ovaire et d'infections génitales hautes aiguës (6, 19).

Les études épidémiologiques ont également montré, que chez les femmes prenant ou ayant pris une contraception orale combinée, l'incidence de certaines affections diminuait : mastopathies (affections de la glande mammaire), fibromes utérins, cancer de l'ovaire et cancer du côlon (6, 19).

I.1.5.8.Interactions médicamenteuses

I.1.5.8.1.Incidence des médicaments sur les contraceptifs

Les pilules orales oestroprogestatives sont caractérisées par une marge thérapeutique étroite et de ce fait leur activité peut être modifiée lors de l'administration concomitante de molécules inductrices ou inhibitrices enzymatiques.

- Médicaments pouvant augmenter la biodisponibilité des oestroprogestatifs :

- Certains médicaments comme la vitamine C et le paracétamol utilisent les mêmes enzymes de sulfatation que l'éthinylestradiol mais leur présence même à forte concentration n'augmente pas significativement la biodisponibilité de l'éthinylestradiol chez des sujets normaux et ne modifie pas en pratique la tolérance clinique des contraceptifs oestroprogestatifs oraux (3).

- Médicaments pouvant diminuer la biodisponibilité des oestroprogestatifs :

La prise simultanée de certains médicaments peut compromettre l'efficacité contraceptive entraînant des métrorragies (hémorragies utérines survenant en dehors des règles) voire une grossesse involontaire. Les médicaments le plus souvent impliqués sont des inducteurs enzymatiques (3, 12):

- Anticonvulsivants : phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine.
- Antituberculeux : rifampicine, rifabutine.
- Antifongique : griséofulvine.
- Anti-inflammatoire non stéroïdien : phénylbutazone.
- Antirétroviraux : efavirenz, névirapine, lopinavir, nelfinavir, ritonavir.
- Psychostimulant : modafinil.
- Millepertuis (l'association est formellement contre-indiquée).

L'association des oestroprogestatifs avec l'ampicilline et les tétracyclines est également déconseillée du fait d'une interférence avec le cycle entéro-hépatique des oestroprogestatifs ayant pour conséquence une diminution des taux circulants d'hormones stéroïdiennes (2, 19).

Les femmes traitées par l'un de ces médicaments doivent utiliser une contraception mécanique de façon temporaire en plus de la pilule ou choisir une autre méthode de contraception.

Avec les médicaments inducteurs enzymatiques, une contraception mécanique (préservatif, diaphragme) doit être utilisée pendant tout le temps de l'administration concomitante de ces médicaments et pendant 28 jours après leur arrêt. Les femmes prenant un traitement à base d'inducteurs enzymatiques hépatiques à long terme doivent envisager un autre moyen de contraception.

Les femmes sous traitement antibiotique, doivent quant à elles utiliser une contraception mécanique jusqu'à 7 jours après l'arrêt de celui-ci (3).

I.1.5.8.2. Influence des oestroprogestatifs co-administrés

Les contraceptifs oestroprogestatifs oraux, peuvent modifier le métabolisme hépatique de certains médicaments co-administrés, ce qui peut avoir des conséquences sur l'efficacité et la tolérance de ces derniers (3).

Ainsi, les oestroprogestatifs augmentent l'action de diverses molécules : anti-dépresseurs tricycliques, certaines benzodiazépines et β -bloquants, prednisolone, ciclosporine et théophylline. A l'inverse, ils diminuent l'action de certains médicaments : fénofibrate, anti-vitamine K, sulfamides hypoglycémiants, insuline, metformine (12, 19).

I.1.5.9. Effets indésirables

I.1.5.9.1. Effets indésirables mineurs

Dans la plupart des cas, la pilule oestroprogestative est bien tolérée. Cependant, compte tenu de la grande variabilité inter - individuelle certains effets secondaires peuvent être observés tels que des nausées, des vomissements, une prise de poids, des mastodynies,

des migraines, de l'acné, des troubles psychiques, des troubles oculaires ou encore des troubles lors des règles (aménorrhée, spotting, métrorragie) (2, 3, 6, 12, 18).

Ces effets indésirables, variables en intensité et en gravité, peuvent parfois conduire à changer soit de spécialité, soit de méthode contraceptive.

I.1.5.9.2.Effets indésirables sévères

Ces divers effets indésirables, aussi rares soient-ils, sont graves et engendrent obligatoirement l'arrêt du traitement.

- Accidents thrombo-emboliques veineux :

L'utilisation de tout contraceptif oestroprogestatif oral comporte un risque plus élevé de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire (x 4,5) et de thrombose superficielle (x 2,5) par rapport à une non utilisation (2).

- Hypertension artérielle :

Les contraceptifs oestroprogestatifs peuvent parfois augmenter la tension artérielle.

- Accidents ischémiques artériels :

Une augmentation de l'incidence des accidents artériels, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, a été observée chez les utilisatrices d'oestroprogestatifs. Ces effets sont également favorisés par le tabagisme (risque multiplié par 11), un âge supérieur à 35 ans, une dyslipoprotéinémie, l'obésité, l'hypertension et des antécédents familiaux (6).

- Accidents hépatiques :

Les contraceptifs oestroprogestatifs augmentent la fréquence des lithiases biliaires, des tumeurs hépatiques, des ictères (cholestatiques) et des syndromes d'occlusion portale (2, 12).

- Cancers :

La majoration du risque de certains cancers par la contraception orale est un sujet très controversé. D'après une méta analyse de 54 études épidémiologiques il existerait un risque légèrement plus élevé de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes actuellement sous contraceptifs hormonaux (20).

Pour le cancer de l'endomètre, les données épidémiologiques sont encore plus incertaines (du fait de l'existence d'autres facteurs comme le papillomavirus humain) mais elles indiquent plutôt une absence d'augmentation du risque, voire une réduction de celui-ci du fait d'une meilleure surveillance médicale des femmes (12).

En revanche, il semble aujourd'hui acquis que la contraception oestroprogestative diminue significativement le risque de cancer de l'ovaire (2).

I.1.5.10. Contre-indications

On distingue les contre-indications absolues essentiellement constituées par des antécédents pathologiques et les contre-indications relatives pour lesquelles la prescription d'une pilule oestroprogestative reste envisageable au pris d'une surveillance accrue (2, 3, 6, 12, 18, 19). Ces contre-indications sont résumées dans le tableau suivant :

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
-Accidents et antécédents thromboemboliques artériels et veineux. -Anomalies congénitales ou acquises de l'hémostase. -Affections cardiovasculaires (HTA, coronaropathie, valvulopathies...). -Pathologies oculaires d'origine vasculaire. -Diabète compliqué de micro ou macroangiopathies. -Tumeurs malignes hormonodépendantes du sein, de l'utérus. -Tumeurs hypophysaires. -Affections hépatiques sévères. -Hémorragies génitales non diagnostiquées. -Connectivite. -Porphyrie. -Otosclérose.	-Tabagisme. -Affections métaboliques (diabète non compliqué...). -Obésité. -Tumeurs bénignes du sein et dystrophie utérine. -Hyperprolactinémie. -Insuffisance rénale. -Cholestase. -Herpès génital évolutif. -Allaitement (du fait du passage de l'éthinylestradiol dans le lait).

Tableau I : Contre-indications absolues et relatives des pilules oestroprogestatives

De plus, les contraceptifs oestroprogestatifs peuvent influencer sur l'allaitement car ils peuvent réduire la quantité et modifier la composition du lait maternel.

Par conséquent, leur utilisation ne doit pas être recommandée jusqu'à ce que la mère qui allaite ait complètement sevré son enfant.

Bien entendu, les contraceptifs ne sont pas indiqués pendant la grossesse et si une grossesse intervient lors de la prise de la pilule, il est nécessaire d'arrêter immédiatement le traitement.

I.1.6.Voie vaginale

Actuellement, seule une spécialité contraceptive oestroprogestative s'administre par voie vaginale : il s'agit de l'anneau vaginal Nuvaring®, commercialisé en France depuis le 5 avril 2004 (21, 22).

I.1.6.1.Description et mécanisme d'action

L'anneau contraceptif Nuvaring® est un anneau souple, transparent (diamètre : 54mm, section : 4mm), muni d'une membrane à libération prolongée (23, 24).

Chaque anneau libère une association oestroprogestative de 3^{ème} génération à raison de 15µg d'éthinylestradiol et 120µg d'étonogestrel par 24 heures, pendant une période de 3 semaines (23, 25).

La femme utilise ainsi un anneau par cycle et après l'insertion, l'anneau doit être laissé en place sans interruption pendant trois semaines au terme desquelles il est retiré durant une semaine. Les hémorragies de privation surviennent deux à trois jours après le retrait (23).

Un nouvel anneau est mis en place pour un nouveau cycle, le même jour de la semaine, approximativement à la même heure, que lors du cycle précédent.

L'anneau vaginal contraceptif agit comme une pilule oestroprogestative orale, c'est-à-dire en bloquant l'ovulation et en modifiant la glaire cervicale (20).

De plus, l'utilisation de la voie vaginale permet une absorption transmuqueuse rapide et importante des hormones stéroïdiennes (2).

La spécialité Nuvaring® est délivrée uniquement sur prescription médicale par boîte de un ou trois anneaux aux prix respectifs de 15 et 45 euros (en moyenne) et n'est pas remboursé par la sécurité sociale (24).

I.1.6.2. Avantages

Cet anneau est en fait « une pilule vaginale » qui délivre les actifs en continu sur trois semaines, sans fluctuation des doses, en diminuant les contraintes liées aux prises orales (24).

Ainsi, Nuvaring® offre des qualités contraceptives comparables à celles d'une pilule minidosée, avec un indice de Pearl de 0.6 et moins de 2% d'effets indésirables (22).

La véritable innovation vient de sa mise en place mensuelle, libérant les femmes de la prise quotidienne de la pilule. Autre avantage, du fait de son mode d'utilisation, l'efficacité de l'anneau contraceptif n'est pas affectée par les troubles gastriques ou intestinaux comme des vomissements, contrairement aux contraceptifs oraux (22).

De plus, le contrôle du cycle est effectif dès la pose, quelle que soit la position de l'anneau dans le vagin et l'effet est réversible dès l'arrêt du traitement (2).

L'efficacité, le bon contrôle du cycle, la tolérance et l'acceptabilité associés à Nuvaring® ont été étudiés dans une vaste étude clinique, ouverte, multicentrique, menée en Europe et en Amérique du Nord pendant un an (13 cycles).

Cette étude montre qu'au terme des treize cycles 96 % des femmes interrogées se déclarent satisfaites ou très satisfaites de cette méthode de contraception et trouvent que l'anneau est facile à insérer, et 98 % des femmes jugent qu'il est facile à retirer. Les effets spécifiques liés à la présence de l'anneau (sensation de corps étranger, problèmes lors des rapports sexuels ou expulsion de l'anneau), ainsi que l'inconfort vaginal sont faibles (4,4 % et 2,4 %) (24).

En résumé, Nuvaring® est une méthode de contraception destinée aux femmes en âge de procréer de 18 à 40 ans, connaissant bien leur anatomie, et souhaitant une contraception faiblement dosée, efficace, bien tolérée et simple d'utilisation.

I.1.6.3.Inconvénients

Les effets indésirables de cette méthode sont essentiellement l'apparition éventuelle d'acné, de maux de tête, d'instabilité émotionnelle, de douleurs au ventre ou d'écoulements vaginaux (26). Mais en réalité, l'incidence de ces effets secondaires est réduite (22).

Constitué d'un matériau neutre, l'anneau ne provoque aucun risque d'infection vaginale accru et il autorise des opérations locales concomitantes comme la pose d'un spéculum, d'un tampon, l'utilisation d'un préservatif et de traitements antifongiques ou antimycosiques (24).

Des effets spécifiques liés à la présence de l'anneau dans le vagin ont été rapportés comme la sensation de corps étranger, de problèmes lors des rapports sexuels avec parfois expulsion de l'anneau ou un inconfort vaginal (22).

I.1.6.4.Contre-indications

Les contre-indications sont du même type que celles des pilules œstroprogestatives orales avec, en plus, certaines mises en gardes spécifiques à cette méthode (prolapsus du col utérin, constipation grave ou chronique) (22).

I.1.6.5.Conservation

A l'officine, Nuvaring® doit être conservé à une température comprise entre +2° et +8°C. Au moment de la délivrance, le pharmacien doit inscrire la date de délivrance sur la boîte. Le produit doit alors être utilisé dans les quatre mois qui suivent la délivrance. L'utilisatrice quant à elle conserve le produit dans son emballage d'origine à température ambiante (27).

I.1.7.La voie transdermique

Evra®, premier patch contraceptif oestroprogestatif, sera étudié en détail dans la deuxième partie de la thèse (cf. page 43).

II.3.La contraception progestative

I.1.8.Principe et mode d'action

Cette méthode de contraception par progestatif seul est une solution de recours lorsqu'il existe une contre-indication majeure à la prescription d'éthinylestradiol (diabète, hyperlipidémie, hypertension artérielle, risques thromboemboliques) mais en réalité, les risques d'accidents demeurent, cependant avec une fréquence moindre. De plus, l'utilisation de progestatif est possible en cours d'allaitement contrairement aux associations oestroprogestatives (12).

Les propriétés contraceptives des progestatifs sont plurifocales et concernent non seulement leur action antigonadotrope, mais aussi les modifications périphériques de l'appareil génital (action sur la glaire cervicale, atrophie de l'endomètre et ralentissement du transit tubulaire) qui peuvent être obtenues même à faibles doses (3).

I.1.9.Voie orale

I.1.9.1.Les micropilules

I.1.9.1.1.Modalités

Dans ce cas, l'effet contraceptif est obtenu par l'administration ininterrompue d'une faible dose de progestatif de synthèse. Un tel schéma d'administration des hormones permet d'assurer une contraception grâce aux effets périphériques induits par les progestatifs et dans certains cas, grâce à une inhibition gonadotrope partielle. L'indice de Pearl varie de 1 à 4 selon les spécialités (3, 6).

Ex : Microval®, Cérazette®...

I.1.9.1.2.Avantages

La micropilule est essentiellement conseillée en cas de contre-indication vasculaire et/ou métabolique aux oestroprogestatifs, car elle n'a aucun retentissement sur ces métabolismes. On privilégie également la micropilule en post-partum (2).

I.1.9.1.3.Inconvénients

Ces pilules ont une mauvaise tolérance gynécologique : elles entraînent des troubles du cycle, des spottings (saignements vaginaux légers) (chez 30% des utilisatrices), des mastodynies (douleurs des glandes mammaires) ainsi que des douleurs pelviennes.

De plus, l'efficacité contraceptive de la micropilule est inférieure aux oestroprogestatifs et nécessite une observance stricte : les utilisatrices doivent prendre 1 comprimé tous les jours sans interruption, à heure fixe (un retard de prise ne doit pas excéder 3 heures) et en aucun cas, elles ne doivent prendre conjointement des médicaments inducteurs enzymatiques (2, 12).

I.1.9.2.Les macroprogestatifs

I.1.9.2.1.Modalités

Cette méthode dite de « contraception antigonadotrope » consiste en une prise quotidienne 21 jours par mois, du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle, d'un progestatif à forte dose. Les macroprogestatifs agissent à la fois par un effet antigonadotrope central et par un effet périphérique sur la glaire et l'endomètre (6, 12).

Ex: Lutéran®, Surgestone® et Lutényl®.

I.1.9.2.2.Avantages

Avec les macroprogestatifs, l'efficacité est excellente et on observe une bonne tolérance métabolique (5).

Ce type de contraception peut être conseillé en cas de lupus, d'insuffisance rénale chronique, de diabète, d'endométriose, de microadénomes à prolactine ou encore aux femmes après 40ans, en période de pré ménopause (2, 12).

I.1.9.2.3.Inconvénients

Les macroprogestatifs présentent plusieurs effets indésirables : acné, séborrhée, spotting, prise de poids et varices (12).

De plus, ils induisent parfois une atrophie endométriale importante à l'origine d'aménorrhées pouvant justifier l'association du progestatif à un œstrogène pendant les dix derniers jours de prise (Provames®, Estreva® ou Oromone®) (2).

I.1.10.Voie injectable

I.1.10.1.Principe et mode d'action

Les progestatifs retards injectables sont administrés par voie intramusculaire (profonde), afin d'obtenir un taux permanent de contraceptif dans l'organisme. La présence permanente d'un progestatif entraîne un épaissement de la glaire cervicale et une atrophie endométriale (6, 29).

Ex : Dépo-provera® et Noristérat®.

I.1.10.2.Avantages

Les principaux avantages liés à cette méthode sont la durée d'action prolongée et la simplicité d'administration (3).

Ce type de contraception est le plus souvent mis en œuvre, lorsque la femme n'est pas en mesure d'assumer correctement sa contraception (conditions socio-économiques très défavorables, QI déficient, IVG à répétition...) (12).

I.1.10.3.Inconvénients

Plusieurs effets indésirables ont été signalés avec cette méthode tels que : aménorrhée, irrégularité du cycle, gain pondéral parfois important (2)...

De plus, le protocole d'administration est assez contraignant : l'injection, renouvelée toutes les 8 à 12 semaines, se réalise dans les 5 premiers jours suivant la fin des règles.

Les patientes doivent donc consulter un médecin à chaque injection et en cas d'arrêt du traitement la réversibilité de l'activité contraceptive est acquise en 6 à 24 mois (3).

I.1.11.Voie sous cutanée

Le premier contraceptif féminin sous forme d'implant commercialisé en France (2001) est Implanon®. Il diffuse continuellement pendant 3 ans, un progestatif de 3^{ème} génération : l'étonogestrel (12, 30).

I.1.11.1.Description et mécanisme d'action

L'implant sous-cutané Implanon® est un bâtonnet cylindrique flexible, non biodégradable (4cm sur 2mm). Il renferme de l'étonogestrel qui diffuse à raison de 60 à 70 µg/j en début de traitement puis de 25 à 30µg/j au bout de 3 ans (2).

L'effet contraceptif d'Implanon® est principalement dû à l'inhibition de l'ovulation. Ainsi, il n'a pas été observé d'ovulation durant les deux premières années de traitement et rarement durant la 3^e année. En plus de l'inhibition de l'ovulation, Implanon® entraîne des modifications de la glaire cervicale, qui gêne le passage des spermatozoïdes (20).

Lors des différents essais réalisés avec Implanon®, aucune grossesse n'est survenue dans la population étudiée sur un total de 59 800 cycles. L'indice de Pearl à 3 ans est de 0 (intervalle de confiance à 95 % : 0,00-0,08) mais en pratique, aucune méthode contraceptive n'est fiable à 100 % (30).

L'action contraceptive de cet implant est réversible, ce qui se manifeste par un retour rapide à un cycle menstruel normal après le retrait de l'implant (20).

L'implant est inséré sous la peau, à la face interne du bras non dominant (dans le sillon entre le biceps et le triceps) à l'aide d'un applicateur stérile à usage unique (28).

La pose et le retrait d'Implanon® effectués après une anesthésie locale (petite injection de lidocaïne ou application de crème anesthésique) sont des actes médicaux simples et rapides : environ 1min30 pour la pose et 3min30 pour le retrait (25).

Implanon® ne peut être obtenu que sur prescription médicale et bénéficie d'un remboursement de 65% par la sécurité sociale.

I.1.11.2.Avantages

L'efficacité d'Implanon® est immédiate (les taux sériques d'étonogestrel sont suffisants dans les 24h) et de 100% selon l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) (25).

L'implant est actif pendant 3 ans (sauf chez les femmes en surpoids pour lesquelles il faut remplacer l'implant plus tôt) (2).

Implanon® présente de nombreux avantages parmi lesquels (2, 25) :

- aucun problème d'observance n'est relevé (aucun risque d'oubli).
- la tolérance locale est satisfaisante.
- il convient à beaucoup de femmes car il ne renferme qu'un progestatif.
- la réversibilité de l'activité contraceptive dès le retrait.
- l'administration sous-cutanée du principe actif shunte l'effet de premier passage hépatique.
- la sécrétion endogène de FSH est maintenue à un niveau similaire à celui observé en phase folliculaire : la synthèse des oestrogènes endogènes est maintenue et la masse osseuse est ainsi préservée.

I.1.11.3.Inconvénients

Les complications dues à l'insertion ou au retrait de l'implant sont rares (< 1%) et se manifestent sous forme d'ecchymoses, de douleurs ou encore de démangeaisons (2, 20).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec Implanon® étaient : céphalées, acné, vaginites, prise de poids, tensions mammaires et mastodynies (20).

De plus, les utilisatrices doivent être informées de la possibilité de changement du rythme des saignements vaginaux (comme avec tous les contraceptifs progestatifs purs) (29). On observe ainsi :

- un risque de saignement en dehors des règles dans 27%des cas,
- l'absence totale de règles dans 19% des cas (l'efficacité restant de 100%),
- des saignements prolongés dans 15% des cas (ce qui peut être un motif de retrait de l'implant) (25).

Enfin, avec l'implant persiste le risque théorique d'interactions médicamenteuses communes à tous les contraceptifs progestatifs.

I.1.11.4.Contre-indications

Implanon® est contre-indiqué dans les situations suivantes (20) :

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

I.1.12.Voie intra utérine

I.1.12.1.Principe et mode d'action

Le dispositif progestatif intra-utérin (DIU ou stérilet) Mirena® est composé d'une armature de polyéthylène en forme de T entourée d'un réservoir de lévonorgestrel libéré à raison de 20µg/j pendant 5 ans (29).

Son efficacité repose sur deux grands principes :

- la présence d'un corps étranger entraîne une réaction inflammatoire de la muqueuse endométriale, cytotoxique sur les spermatozoïdes. Ce phénomène a également un effet cytotoxique et anti-nidatoire sur le blastocyte (stade du développement embryonnaire précoce) (6).
- le progestatif exerce une action locale avec épaissement de la glaire cervicale et atrophie de l'endomètre (31).

La pose comme le retrait du dispositif sont effectués par un médecin dans les 7 jours suivant le premier jour des menstruations (3).

I.1.12.2.Avantages

L'efficacité contraceptive, comparable à celle des pilules oestroprogestatives, se manifeste dès l'insertion et se maintient pendant 5 ans. L'effet contraceptif est rapidement réversible dès le retrait du stérilet (25).

En général, le volume et la durée des règles diminuent avec le temps et un an après l'insertion, une femme sur cinq n'a plus de règles. Ceci est un phénomène normal lié à l'action locale du progestatif sur l'endomètre (25).

Ce dispositif est intéressant chez la femme de 40 ans car il a une action bénéfique sur les méno-métrorragies (28).

I.1.12.3.Inconvénients

Les effets indésirables sont plus fréquents au cours des premiers mois qui suivent la mise en place du stérilet puis disparaissent au fil du temps.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont des troubles menstruels, à type de spottings, de règles prolongées ou raccourcies, de saignements irréguliers, d'oligoménorrhée ou encore d'aménorrhée (29, 28).

Des kystes fonctionnels ovariens ont été observés chez 12 à 31 % des femmes et à moindre fréquence, ont été rapportés des cas d'expulsions partielle ou complète du dispositif, des infections pelviennes ou encore des perforations utérines lors de la pose (6, 21).

Le dispositif intra-utérin est une excellente contraception de long cours mais reste fortement déconseillé en cas de nulliparité, de grossesse, d'infections et de malformations utérines (6).

2^{ème} PARTIE :
LE PATCH CONTRACEPTIF : EVRA®

Selon une enquête réalisée par TNS Sofres en janvier 2004, il arrive à 65 % des françaises sous pilule d'oublier de la prendre, et ces oublis sont fréquents pour 13 % d'entre elles (32).

De plus, une étude menée aux Etats-Unis en 1995 a dénombré 1 million de grossesses non désirées en moyenne par an, chez des femmes utilisant un contraceptif oestroprogestatif oral. Ces grossesses étaient principalement dues à une mauvaise observance du traitement contraceptif (33, 34).

Ces données traduisent la nécessité de développer de nouvelles technologies dans le domaine de la contraception afin d'améliorer l'observance tout en maintenant une bonne efficacité.

C'est dans cet objectif qu'un nouveau concept est né : l'utilisation de la voie transdermique pour la contraception hormonale. Ceci se justifie car la voie transdermique offre de nombreux avantages :

- elle garantit une très bonne observance.
- elle permet d'éviter quelques inconvénients de la voie orale (effet de premier hépatique, influence du transit gastro-intestinal sur l'absorption...).
- elle permet d'obtenir certains avantages de la voie intraveineuse (administration en continu...) sans en avoir les contraintes (effraction de l'organisme, matériel adapté et stérile...).

Le laboratoire Janssen-Cilag a ainsi développé le premier patch contraceptif Evra® commercialisé depuis janvier 2004 en France. Il faut souligner que l'aspect innovant de ce dispositif transdermique dans le domaine de la contraception oestroprogestative réside uniquement dans sa forme galénique.

Afin de mieux appréhender les avantages et inconvénients de cette innovation il est de ce fait important de définir cette galénique qu'est le dispositif transdermique également appelé patch.

I. Rappels sur les dispositifs transdermiques

I.1. Généralités sur la peau

La peau est à elle seule un organe unique et complexe qui assure plusieurs fonctions essentielles (35, 36) :

- la protection du corps contre les agressions de l'environnement.
- la réception des sensations du monde extérieur.
- la régulation de l'équilibre hydrique et de la température corporelle.

La peau est constituée de trois couches superposées : l'épiderme en surface, le derme et l'hypoderme au niveau le plus profond (Figure 9).

L'épiderme est un épithélium malpighien (pavimenteux et stratifié) kératinisé constitué de l'épiderme vivant d'une part et du *stratum corneum* (ou couche cornée) d'autre part. L'épiderme vivant est le foyer d'une prolifération et d'une différenciation cellulaire permanente, contrairement à la couche cornée qui renferme des cellules mortes.

Le *stratum corneum* est la couche supérieure de l'épiderme et est en grande partie responsable de la fonction « barrière » de la peau. En effet, il se compose de plusieurs couches de cellules mortes, les cornéocytes, maintenues les unes aux autres par un ciment lipidique et renfermant un abondant réseau de kératine ce qui fait de la peau une enveloppe quasi imperméable.

Le derme, tissu conjonctif, confère à la peau sa solidité et son élasticité.

L'hypoderme ou « matelas adipeux », de part sa composition riche en graisses, assure la souplesse de la peau, amortit les chocs et permet une isolation thermique de l'organisme.

La peau est également recouverte par un film hydrolipidique ou NMF (Natural Moisturising Factor) de pH acide qui a un rôle de protection par rapport aux agressions extérieures.

L'ensemble de ces structures est traversé par différentes annexes cutanées :

- les nombreuses terminaisons nerveuses à l'origine de la sensibilité cutanée.
- les vaisseaux sanguins et lymphatiques (sauf au niveau de l'épiderme).
- les glandes sudoripares sécrétant la sueur (hydrophile), substance qui intervient dans la thermorégulation.
- les glandes sébacées produisant le sébum (composition lipidique).
- les follicules pileux, qui reliés aux glandes sébacées forment ainsi l'appareil pilosébacé.

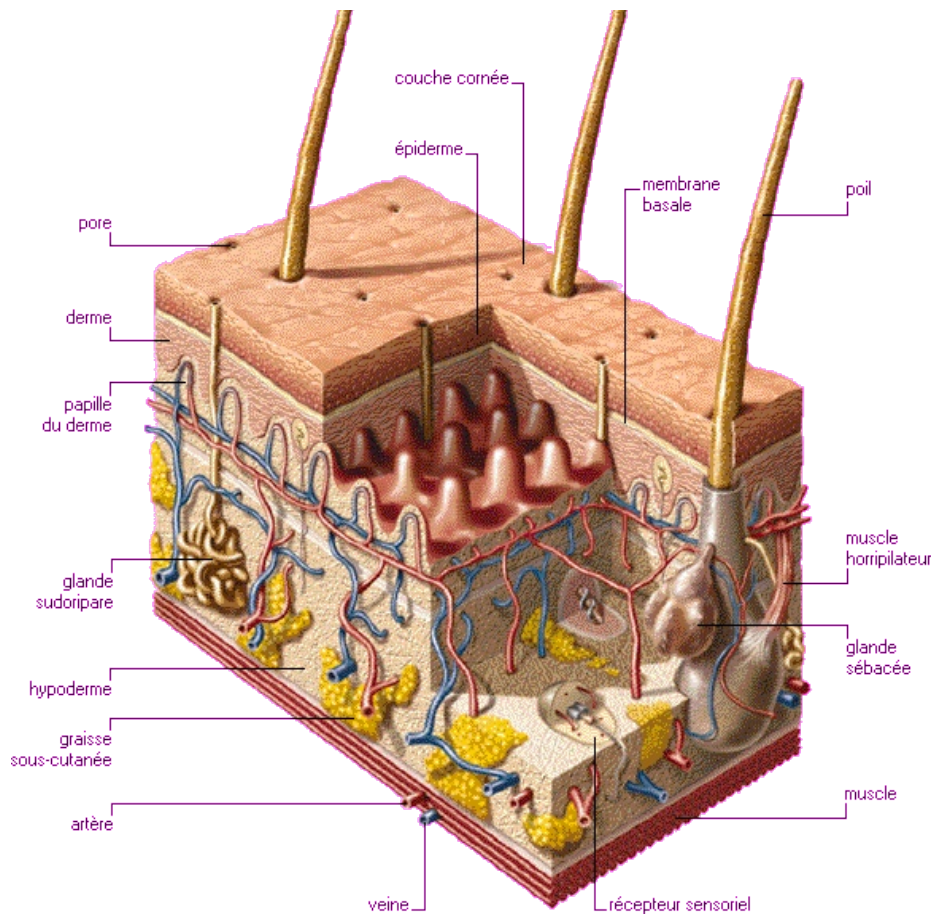


Figure 9 : Schéma de la peau (37)

I.2. L'absorption percutanée

I.2.1.Définition

L'absorption percutanée se définit comme étant le passage d'une substance depuis son point d'application à la surface de l'épiderme, jusqu'à la circulation générale par l'intermédiaire de la microcirculation capillaire. (38)

Ce processus peut être divisé en deux phénomènes successifs : la pénétration et la résorption (39).

- La phase de pénétration :

Elle correspond à la migration d'un principe actif à travers les différentes couches de l'épiderme et en particulier l'infiltration via les glandes annexes de la peau ainsi que la traversée de la couche cornée (39).

- La phase de résorption :

La résorption est le passage de la substance à travers le derme, l'hypoderme et les capillaires sanguins, vers la circulation générale. La molécule ainsi résorbée, présente une activité systémique.

L'absorption percutanée est donc influencée par la composition cellulaire de la peau d'une part (épiderme, derme et hypoderme) et par les annexes cutanées d'autre part (39, 40).

I.2.2.Les différentes voies de pénétration transcutanée

Les voies de pénétration transcutanée sont la barrière cellulo-cutanée, les glandes sudoripares et les follicules pilosébacés (39).

I.2.2.1.Les glandes sudoripares

Cette voie transannexielle offre une absorption assez limitée quelque soit l'état de la glande. Ainsi :

- au repos, les cellules bordantes du canal sudoripare sont turgescentes réduisant ainsi la lumière du canal et diminuant la filtration passive (l'un des mécanismes de pénétration cutanée).

- en période d'activité, l'excrétion de sueur se fait selon un flux ascendant qui s'oppose à l'entrée des molécules (39).

I.2.2.2.L'appareil pilo-sébacé

Le canal pilo-sébacé est dépourvu de cornéocytes ce qui facilite l'absorption des molécules. De plus, la présence de sébum associée à l'acidité de la sueur favorise la dissolution et la pénétration du principe actif (39).

Les annexes cutanées (glandes sudoripares et appareils pilo-sébacés) ne représentent que 1% de la surface totale de la peau et de ce fait leur implication dans l'absorption cutanée est assez limitée (38, 40).

I.2.2.3.La barrière cellulaire cutanée ou voie transépidermique

L'absorption à travers cette couche est la principale voie de passage des molécules. On distingue deux zones de passage :

- Les espaces intercellulaires :

Au niveau de la couche cornée, les molécules actives peuvent diffuser entre les cornéocytes. Le passage à travers ces espaces intercellulaires dépend de la taille de la molécule et de son affinité pour le ciment lipidique c'est à dire de son caractère lipophile (39).

- Les couches cellulaires :

Schématiquement, l'épiderme peut être considéré comme une succession de couches dont les plus superficielles sont lipophiles. Les suivantes sont définies par une hydrophilie qui s'accroît avec la profondeur. Ainsi les substances susceptibles de diffuser à travers la peau doivent posséder :

- d'une part un certain caractère lipophile pour traverser le *stratum corneum*.
- et d'autre part, un caractère hydrophile pour diffuser dans les couches les plus profondes de l'épiderme.

I.2.3.Les mécanismes de l'absorption percutanée

Trois mécanismes physiologiques peuvent expliquer le passage transcutané des substances actives : la filtration passive, le transport actif et la diffusion passive (39).

I.2.3.1.La filtration passive

Elle correspond au passage à travers les pores sudoripares, la gaine pileuse, les orifices pilo-sébacés, les pores de membranes cellulaires et les espaces intercellulaires (39).

La conformation et la taille des molécules influencent cette filtration. Ainsi, on admet que seules les substances dont le poids moléculaire est inférieur à 100 000 Daltons sont susceptibles d'être filtrées passivement par le *stratum corneum* (39).

I.2.3.2.Le transport actif

Il s'agit de la diffusion à l'inverse du gradient de concentration ce qui nécessite un apport énergétique. Des transferts électroniques entrent en jeu et permettent le transfert de molécules à travers les membranes cellulaires malgré la barrière imperméable formée par la bicouche lipidique au niveau des cellules vivantes (39).

La filtration passive et le transport actif sont en fait négligeables face à la diffusion passive.

I.2.3.3.La diffusion passive

Il s'agit du mécanisme le plus important. Les substances susceptibles de diffuser à travers la couche cornée doivent avoir un poids moléculaire inférieur à 400 Daltons et être légèrement hydrosolubles (39).

Le principe de ce processus est le suivant : les substances actives vont toujours du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Ainsi, pour avoir un taux de

diffusion constant, il faut que la concentration à la surface de la peau soit nettement supérieure à celle du sang. Tel est le principe d'action des dispositifs transdermiques qui contiennent une quantité très supérieure de principe actif à la quantité réellement libérée à la fin de l'administration ce qui permet de maintenir en permanence un gradient de concentration et donc une diffusion constante.

La diffusion passive obéit à la première loi de Fick et est fonction du coefficient de partage, du coefficient de diffusion du principe actif, de la surface cutanée et de l'épaisseur de la peau (41, 39). Lors de la diffusion passive on distingue deux étapes :

- dans un premier temps, il y a imprégnation du *stratum corneum* par les molécules qui se concentrent à la jonction de la couche cornée et des couches de l'épiderme vivant (39).

- dans un deuxième temps, cette accumulation de substances dans la couche cornée crée un gradient de concentration entre le *stratum corneum*, l'hypoderme et les tissus sous cutanés. Ensuite, la couche cornée libère de façon lente et continue les substances accumulées. Au final, la diffusion passive permet une résorption cutanée lente mais continue.

Le délai nécessaire à l'imprégnation du *stratum corneum* par le principe actif et à l'établissement du gradient de concentration est appelé temps de latence. Il correspond en fait au temps d'apparition du taux d'absorption maximal et il varie en fonction du principe actif et de la forme galénique appliquée sur la peau (de quelques heures à plusieurs jours) (41).

I.2.4.Principaux facteurs influençant l'absorption transcutanée

Certains facteurs sont susceptibles de modifier l'absorption transcutanée et expliquent le caractère parfois imprévisible de ce phénomène.

Afin de mieux appréhender ultérieurement la forme galénique « patch » nous allons développer d'une part les facteurs liés à la peau et d'autre part les facteurs liés au dispositif transdermique.

I.2.4.1.Les facteurs liés à la peau

- L'intégrité de la peau :

L'état de la peau, saine ou lésée influence considérablement l'absorption. Ainsi l'atteinte de la couche cornée, la présence d'infections (eczéma, brûlures...) vont diminuer les propriétés de barrière et donc intensifier la pénétration transcutanée. C'est pourquoi en aucun cas on ne doit appliquer un dispositif transdermique sur une peau lésée ou abrasée. A l'inverse une augmentation de l'épaisseur de la peau diminue l'absorption (38).

- L'âge du patient :

Chez le nourrisson et l'enfant, la couche cornée a une épaisseur plus faible que chez l'adulte se traduisant par une perméabilité supérieure avec un risque d'intoxication. A l'opposé, certaines fonctions diminuent avec l'âge, comme la production de sébum, la fonction de barrière et le renouvellement cellulaire. Ces modifications sont alors responsables d'une variation des taux de pénétration transcutanée (38, 39).

- L'hydratation de la peau et sa température :

Le facteur hydratation est un des éléments les plus importants pour la résorption cutanée. En hydratant la couche cornée, on diminue ses propriétés de barrière. Ainsi sous occlusion, l'hydratation du *stratum corneum* passe de 5% à 50% et la perméabilité cutanée est alors considérablement augmentée (de 4 à 5 fois) (39, 35).

De plus, l'élévation de la température corporelle (provoquée par exemple par des massages) entraîne une vasodilatation à l'origine d'une augmentation de la pénétration transcutanée (38).

- Le métabolisme cutané :

Les systèmes enzymatiques du derme et de l'épiderme, bien moins actifs que ceux du foie, peuvent tout de même générer des réactions d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction... Ainsi les estérases cutanées sont capables soit de désactiver certains principes actifs, soit au contraire, d'activer les molécules administrées sous forme de « pro-drogue » (36, 38).

- Les zones d'application :

La composition de la couche cornée peut varier d'une région du corps à l'autre. A titre d'exemple, la peau est plus kératinisée au niveau des paumes et des plantes des pieds ce qui se traduit par un faible taux d'absorption transcutanée. En revanche, la pénétration sera meilleure au niveau des zones pileuses (39, 35).

Les différentes régions cutanées peuvent être classées par perméabilité décroissante :

Zone post-auriculaire > abdomen et scrotum > cuir chevelu > entrejambe > partie antérieure de l'avant-bras > peau palmaire > peau plantaire (36).

- L'espèce et le sexe :

La composition lipidique, l'épaisseur de la couche cornée et le nombre d'annexes cutanées par cm² diffèrent entre l'Homme et les différentes espèces animales.

On utilise régulièrement la peau de rongeurs (absence de glandes sudoripares et forte densité de poils) pour des tests de pénétration et en général elle présente une perméabilité supérieure à la peau humaine.

Afin d'étudier l'impact du sexe sur l'absorption transcutanée, des études ont été menées sur l'espèce rongeur. Elles ont montré que la perméabilité de multiples molécules était plus importante chez la femelle que chez le mâle. Mais rien n'indique que cette démonstration soit transposable à l'espèce humaine (36).

I.2.4.2. Les facteurs liés au système transdermique

I.2.4.2.1. Rôle des excipients

L'état du principe actif et le choix de l'excipient jouent un rôle prépondérant dans la biodisponibilité de la molécule active au sein du système transdermique. Ainsi, lorsque le principe actif est dissous dans l'excipient, son absorption transcutanée sera meilleure que s'il était en suspension.

De plus, la liposolubilité de l'excipient favorise l'absorption de la préparation alors que sa viscosité l'entrave. L'excipient peut donc intervenir en augmentant ou en diminuant la pénétrabilité des principes actifs (38).

I.2.4.2.2. Facteurs liés au principe actif

Pour la formulation de dispositifs transdermiques, il faut tenir compte des interactions entre le véhicule et le principe actif (PA) d'une part et des propriétés physico-chimiques du principe actif d'autre part.

- Solubilité :

La solubilité du principe actif influence la capacité de pénétration transcutanée. Par exemple, lorsque le médicament est plus soluble dans la couche cornée que dans l'excipient, il

a tendance à se concentrer dans les couches superficielles du *stratum corneum* plutôt que dans le véhicule (35, 38).

- Concentration :

En général, plus la concentration du principe actif est élevée, plus la quantité de médicament absorbée par unité de surface et de temps est elle-même importante (35).

- Coefficient de partage entre le véhicule et les structures cutanées (K) :

$K = \text{Concentration du PA dans la couche cornée} / \text{Concentration du PA dans son véhicule}$

Deux cas de figure sont envisageables (35) :

- $K > 1$: Le médicament a alors une forte affinité pour la couche cornée. Cependant, si le produit est trop lipophile, un effet de stockage cutané peut retarder sa libération dans le derme.

- $K < 1$: Le médicament ayant une forte affinité pour son véhicule, la pénétration s'en retrouve réduite.

Afin d'obtenir un coefficient de partage optimal (aux environs de 1), on peut par exemple modifier certains groupes fonctionnels du principe actif sans pour autant altérer l'activité pharmacologique.

- Le poids moléculaire :

La pénétrabilité d'un principe actif est inversement proportionnelle à son poids moléculaire. Pour une pénétration correcte, ce poids moléculaire doit être inférieur à 1000 Daltons (35, 38).

- L'ionisation :

En règle générale, les molécules ionisées sont moins lipophiles que leurs espèces non ionisées. Leur pénétration est de ce fait plus faible au niveau du stratum corneum. Rappelons que les molécules susceptibles de diffuser à travers la peau doivent avoir un caractère amphiphile. Le pH du milieu a donc un rôle très important car c'est lui qui détermine l'ionisation du principe actif et donc sa pénétrabilité cutanée (36).

- Tolérance cutanée :

Bien entendu, pour être administré par voie transdermique, le principe actif ne doit pas provoquer d'effets irritants, allergisants ou hypersensibilisants (38).

Nous venons donc de voir que l'absorption transcutanée est influencée par de nombreux facteurs aussi bien intrinsèques qu'extrinsèques.

Afin d'améliorer ce processus, des promoteurs d'absorption ont été mis au point : ces excipients augmentent la solubilité et/ou la diffusibilité des principes actifs à travers les différentes couches de la peau et sont notamment utilisés dans la formulation des dispositifs transdermiques.

I.3. Les systèmes transdermiques ou patches

Le nombre croissant de molécules administrées sous forme de patch montre l'intérêt de l'usage de la voie transdermique en thérapeutique (42).

Actuellement en France plusieurs principes actifs bénéficient de cette forme galénique : fentanyl (Durogésic®), lidocaïne et prilocaïne pour la spécialité Emla®, scopolamine (scopoderm®), estradiol (Estraderm®...), trinitrine (Nitriderm®, Cordipatch®, Diafusor®, Trinipatch® ...), nicotine (Nicopatch®, Nicotinell TTS®...) et plus récemment l'association norelgestromine- éthinylestradiol dans la spécialité Evra® (42, 43).

I.3.1.Définition

« Les dispositifs transdermiques sont des préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à un ou plusieurs principes actifs. Placés sur la peau non lésée, ils sont destinés à libérer et diffuser un ou plusieurs principes actifs dans la circulation générale après passage à travers la barrière cutanée » (44).

I.3.2.Description de la forme galénique « patch »

I.3.2.1. Les diverses couches d'un patch

Un dispositif transdermique se compose de plusieurs couches fonctionnelles superposées :

- un film protecteur externe imperméable.
- un réservoir de principe actif.
- une membrane facultative contrôlant la libération du médicament.
- une couche adhésive.
- une feuille protectrice interne à retirer au moment de l'emploi.

I.3.2.1.1. Le film protecteur externe

Le film protecteur externe ayant pour rôle de protéger le patch, doit être imperméable au principe actif et à la vapeur d'eau. Il peut être de la même taille ou de taille supérieure à la préparation. Dans ce cas, la partie qui dépasse sera recouverte de substances auto-adhésives.

Le film externe se compose de polymères naturels (cellophane - cellulose) ou synthétiques (polystyrène, polypropylène...) (38, 42).

I.3.2.1.2. Les membranes et les matrices (facultatives)

Comme nous allons le voir plus loin, leur rôle est de contrôler la libération du principe actif en le laissant diffuser selon une cinétique donnée. En effet, avant d'être absorbé par la peau, le principe actif doit avant tout être libéré du dispositif transdermique.

Les membranes sont composées de silicones, d'hydrogel, d'éthyle ou d'acétate de cellulose, de résines acryliques ou de copolymères d'éthylène/acétate de vinyle.

Les matrices quant à elles sont généralement constituées de polyvinylpyrrolidone, d'élastomères de silicone, éventuellement incorporés dans un mélange huileux (38, 42).

I.3.2.1.3. La couche adhésive

Les multiples adhésifs utilisés sont de composition variable (polymères de silicone, latex, gommes, polyacrylates...) mais doivent tous assurer une adhésion parfaite afin de garantir une activité thérapeutique constante du dispositif médicamenteux (38, 42).

La couche adhésive peut recouvrir la totalité du dispositif transdermique ou seulement le pourtour. Dans certains cas, les adhésifs peuvent contenir une dose de charge de principe actif, destinée à être libérée instantanément.

I.3.2.1.4. La feuille protectrice interne

Elle doit être imperméable à l'eau et au principe actif. Cette pellicule protectrice, retirée extemporanément, est généralement composée de matière plastique (polyéthylène siliconé) ou d'un matériau métallique (42).

I.3.2.2. Les différents composants de la forme galénique « patch »

I.3.2.2.1. Les principes actifs

Plusieurs principes actifs font ou ont fait l'objet d'études pour une administration transdermique dans diverses pathologies comme l'hypertension (bêtabloquant), les allergies, ou encore les états inflammatoires (42).

Mais pour pouvoir être administrées par voie transdermique, les substances actives doivent présenter un certain nombre de caractéristiques physicochimiques (comme nous l'avons vu pages 52 et 53) et pharmacologiques. Ainsi, au niveau pharmacologique, le principe actif doit :

- être actif à faibles doses (la posologie journalière ne doit pas dépasser 20mg).
- avoir une demi-vie comprise entre 6 et 12 heures permettant d'atteindre rapidement le plateau plasmatique.
- présenter des problèmes de métabolisme par voie digestive ou avoir une marge thérapeutique étroite (42).

Le nombre de contraintes est donc relativement élevé et seulement 10% des principes actifs existants possèderaient les propriétés requises pour être développés sous forme de dispositifs transdermiques.

I.3.2.2.2. Les polymères

Le choix des matières premières constituant les patchs répond à plusieurs exigences, notamment en ce qui concerne les polymères (que l'on retrouve dans toutes les couches d'un dispositif transdermique).

Ainsi, les polymères doivent posséder certaines caractéristiques générales (propriétés mécaniques, stabilité physicochimique, compatibilité avec le principe actif et la peau, absence de toxicité...) et en fonction de leur rôle dans la formulation des propriétés plus spécifiques sont exigées (42).

I.3.2.2.3. Les adjuvants

Afin de modifier la libération ou l'absorption transdermique on a recours à des adjuvants tels que des stabilisants, des plastifiants ou plus récemment des promoteurs d'absorption.

- Les agents plastifiants :

Ils agissent sur la cinétique de libération du principe actif en modifiant les propriétés mécaniques des différents polymères. Les principaux plastifiants utilisés dans la formulation des patchs sont le glycérol, les polyoxyéthylènes et propylènes-glycols, les phtalates (38).

- Les promoteurs d'absorption :

Les promoteurs d'absorption sont des agents capables d'améliorer la perméabilité d'un principe actif en modifiant soit les paramètres physico-chimiques de la couche cornée, soit la solubilité et le coefficient de partage du principe actif.

Les agents le plus souvent utilisés sont l'eau, l'urée, le propylène glycol, les acides capriques et oléïques ainsi que l'Azone® (éther monoéthylique du diéthylène glycol) (38, 42).

1.3.3. Les différents types de systèmes transdermiques

Les dispositifs transdermiques commercialisés utilisent des technologies différentes pour contrôler la libération du principe actif, ce qui permet de les classer en trois groupes :

- le système réservoir à membrane.
- le système matriciel.
- le système à microréservoirs.

Quelque soit le type de système transdermique, le principe de fonctionnement est basé sur la délivrance d'une dose immédiatement accessible et sur l'existence d'une réserve permettant une distribution prolongée, différée et constante du principe actif. La libération est contrôlée par la diffusion dans la phase polymérique (matrice ou membrane), entretenue par la présence d'un gradient de concentration constant entre le patch et la peau (35).

Dans l'idéal, c'est le dispositif et non la peau qui contrôle la libération du principe actif. Dans ce cas, la biodisponibilité du principe actif devient moins dépendante des variations individuelles de la perméabilité cutanée. La cinétique de libération est alors d'ordre zéro, c'est-à-dire constante et indépendante du temps (38).

Voyons à présent les caractéristiques respectives (structure, cinétique de libération du principe actif) de ces trois types de systèmes transdermiques.

1.3.3.1. Le système réservoir

Le réservoir contient le ou les principes actifs, en concentration déterminée et généralement élevée, dispersés ou dissous dans une préparation. La substance active est souvent en excès afin d'assurer une libération constante tout au long de la durée d'application (Figure 10) (35, 38).

L'une des parois du réservoir est une membrane polymérique semi – perméable qui, placée directement sur la peau, possède des propriétés de perméabilité spécialement adaptées à l'obtention d'une cinétique définie de libération et de diffusion du principe actif. Au final, la libération est fonction des caractéristiques du principe actif, de la composition du réservoir, de la membrane (structure, épaisseur) et d'éventuelles interactions entre le principe actif et la membrane (35, 38, 45).

Le principal inconvénient de ce type de système réservoir est le risque de surdosage en cas de rupture de la membrane, car dans ce cas la libération du principe actif n'est plus contrôlée. La cinétique de libération obtenue est d'ordre zéro.

Ex: Nitriderm TTS®, Scopoderm TTS®, Estraderm TTS®.

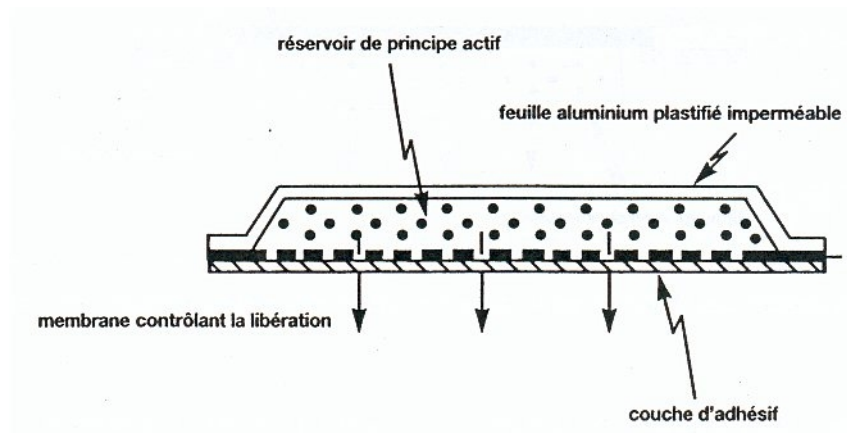


Figure 10 : Représentation schématique d'un système réservoir (38)

I.3.3.2. Le système matriciel

Le principe actif est dispersé ou dissous dans une matrice polymérique, hydrophile ou lipophile, d'épaisseur et de surface définies (Figure 11). La substance active s'y trouve à concentration déterminée et souvent en excès afin d'assurer une libération constante tout au long de la durée d'application (38, 45).

Cette préparation est placée directement au contact de la peau. Elle peut y adhérer spontanément si la matrice contient des substances auto – adhésives. Généralement, la matrice se présente fixée au centre d'un support adhésif qui permet son maintien sur le site cutané d'administration et qui peut être un sparadrap imperméable (35,46).

Cette matrice assure un double rôle de réservoir et de contrôle de la libération du principe actif. La cinétique de diffusion du principe actif est d'ordre 1 et est donc une fonction non linéaire du temps, c'est-à-dire fonction de la quantité de substance active restante dans le dispositif (45).

A noter que parmi tous les types de systèmes transdermiques, c'est le système matriciel qui est le plus économique et le plus simple à fabriquer.

Ex : Cordipatch®, Diafusor®, Evra®.

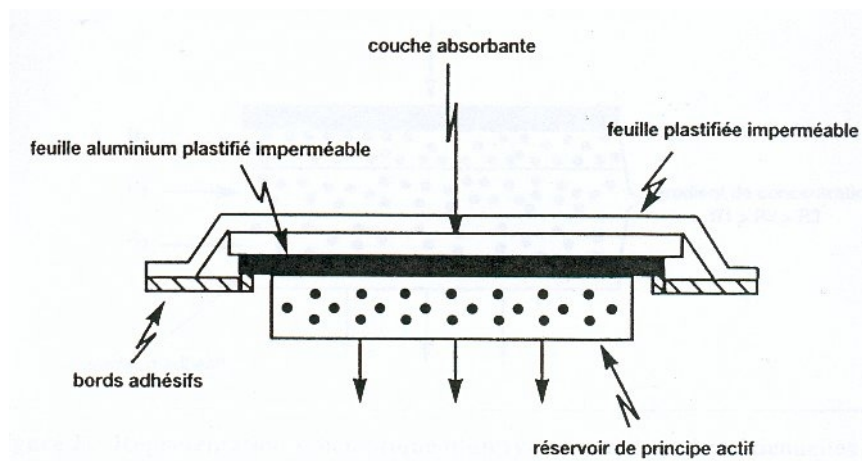


Figure 11 : Représentation schématique d'un système matriciel (38)

Afin d'améliorer ce type de dispositif de nouvelles techniques ont été mises au point :

- le système matriciel adhésif : il comporte un adhésif qui enduit la totalité de la matrice. Son principal avantage est d'être moins épais, ce qui favorise l'esthétique et l'observance du patch (38).

- le système matriciel multicouches : il présente plusieurs couches de concentrations différentes de principe actif, constituant un véritable gradient de concentration au sein de la matrice. Le gradient de concentration créé dans la matrice permet alors d'obtenir une cinétique de libération d'ordre zéro.

I.3.3.3.Le système à microréservoir

Ce système est considéré comme une combinaison des deux dispositifs vus précédemment. Il est composé de microréservoirs dispersés au sein d'une matrice (38). Ces microréservoirs contiennent une dispersion homogène de principe actif qu'ils libèrent progressivement. La cinétique de libération du principe actif obtenue avec un tel système est d'ordre zéro (38).

I.3.4.Evaluation d'un système transdermique

Au cours du développement, la cinétique de libération du principe actif, selon la composition, est étudié à l'aide de méthodes *in vitro* (avec ou sans membrane) et *in vivo*.

Pour le produit fini, la Pharmacopée Européenne préconise deux essais physicochimiques (uniformité de teneur et essai de dissolution) auxquels il faut associer des essais de tolérance cutanée (irritation, sensibilisation...) (44, 46).

I.3.4.1.Essai d'uniformité de teneur

Cet essai a pour but de vérifier que dans un échantillon de 10 unités prélevées au hasard, les teneurs individuelles en principe actif se trouvent dans les limites raisonnables par rapport à la teneur moyenne de l'échantillon.

L'essai est considéré comme satisfaisant si la teneur moyenne des 10 unités est comprise entre 90 et 110 % de la *teneur indiquée sur l'étiquette* et si toutes les teneurs individuelles sont comprises entre 75 et 125 % de la teneur moyenne (46).

I.3.4.2.Essai de dissolution

Cet essai a pour objectif de prouver que la libération d'un principe actif par le système transdermique est satisfaisante et d'en déterminer la vitesse de dissolution.

La Pharmacopée propose trois méthodes dites « de l'appareil à disque », « de la cellule » et « du cylindre rotatif » selon le procédé de maintien du système transdermique au fond de l'appareil à palette tournante.

Le système transdermique satisfait à l'essai si la quantité de principe(s) actif(s) passée en solution, exprimée par unité de surface et par unité de temps, est comprise dans les limites prescrites aux temps de prélèvements définis (46).

I.3.5. Avantages et inconvénients des dispositifs transdermiques

I.3.5.1. Avantages

Comme nous venons de le voir, les dispositifs transdermiques servent de support ou de véhicule à un ou plusieurs principes actifs destinés à exercer un effet systémique après libération et passage à travers la barrière cutanée. Ces dispositifs offrent de nombreux avantages que nous allons détailler à présent.

Tout d'abord, la formulation de principes actifs sous forme de patch permet une action systémique en évitant l'effet de premier passage hépatique observé après administration par voie orale. Cependant, les micro-organismes situés à la surface de la peau ou les enzymes de l'épiderme peuvent métaboliser partiellement les molécules actives. Mais ce phénomène se révèle utile lors de l'administration de prodrogues.

De plus, en utilisant des patches, on limite les variations inter-individuelles des concentrations sanguines qui sont souvent liées à une absorption imprévisible, dépendante des modifications du milieu gastro-intestinal.

Ensuite, cette forme galénique permet une administration contrôlée de faibles doses de principe actif à demi-vie d'élimination courte. En effet, l'application prolongée et l'absorption consécutive d'une molécule à demi-vie courte permettent le maintien des taux sanguins à un niveau d'équilibre tant que dure cette administration. A noter qu'il ne s'agit pas d'une modification de la demi-vie d'élimination mais d'une prolongation de la durée d'absorption.

De plus, l'administration se fait en continue comme pour les perfusions ce qui élimine les pics plasmatiques liés à des prises successives. On note également une réduction des effets secondaires liés à la libération rapide et aux fameux pics plasmatiques élevés, observés après toute administration *per os*.

Les dispositifs transdermiques sont particulièrement bien adaptés aux molécules ayant une marge thérapeutique étroite. En effet, les doses utilisées étant faibles et la fréquence d'administration réduite, on supprime les pics plasmatiques et on réduit les effets secondaires

et les risques de surdosage. Ceci permet donc une plus grande sécurité d'emploi avec de telles molécules d'utilisation critique.

Enfin, la bonne observance des malades est un avantage majeur. Les dispositifs transdermiques se posent et se retirent facilement par le patient lui-même ou par son entourage. Leur retrait provoque une réduction assez rapide des taux sanguins du principe actif ce qui permet l'arrêt du traitement à tout moment. Un tel mode d'administration s'avère donc peu contraignant.

Actuellement, ces systèmes peuvent avoir une durée d'action de 24h à 8jours ce qui réduit la fréquence des administrations entraînant ainsi une diminution des risques d'effets secondaires. Cette forme galénique semble donc particulièrement adaptée aux malades chroniques, pour lesquels l'observance est souvent dure à respecter (35, 36, 38, 40, 42, 43).

En résumé, les patchs permettent d'éviter certains inconvénients de la voie orale et d'obtenir quelques avantages de la voie intraveineuse, sans en avoir les contraintes : par exemple, contrairement à la voie parentérale, la voie transcutanée n'entraîne pas d'effraction cutanée ce qui diminue les risques d'infection. De plus la dose de principe actif et sa vitesse de libération sont mieux maîtrisées par rapport aux formes topiques classiques.

I.3.5.2.Inconvénients

Les inconvénients résultent essentiellement de la physiologie de la peau (faible perméabilité cutanée, métabolisme cutané, variations individuelles...), de l'activité *in vivo* du principe actif ainsi que des propriétés physicochimiques des différents constituants de la formulation (principe actif, excipients).

Comme nous l'avons vu précédemment le choix des principes actifs demeure très limité car ils doivent présenter certaines spécificités (dose journalière d'administration de l'ordre de 10-20 mg, coefficient de partage et poids moléculaire optimaux...).

Ensuite, une seconde limitation est le risque allergique ou d'irritation provoquée par la substance active ou le système transdermique lui-même. Les manifestations allergiques aussi rares soient elles sont tout de même à prendre en considération. Elles se traduisent notamment par des eczémas de contact et peuvent, par exemple, être causées par des

composants de la couche adhésive ou tout simplement par le principe actif (trinitrine, nicotine) lui même. De plus, suite à la pose du patch on peut voir apparaître des irritations voire des surinfections (miliaire sudorale, folliculite...) dues à la macération. Le décollement du dispositif peut quant à lui provoquer un érythème passager.

Lorsqu'un patch se décolle partiellement ou totalement, la quantité de produit médicamenteux administrée est insuffisante provoquant une diminution de l'efficacité thérapeutique. Afin de limiter au maximum l'apparition de ces désagréments il convient de respecter certaines conditions d'utilisation :

- l'application doit se faire sur une peau sèche, saine, propre, intacte et sans pilosité.
- chaque nouveau patch doit être placé sur la peau à un endroit différent du précédent.
- afin d'éviter toute interférence avec les propriétés adhésives du patch, il convient de ne pas appliquer de crèmes, de lotions ou autres produits à usage local sur la zone cutanée où le patch est ou sera bientôt mis en place.
- afin d'éviter tout décollement il est conseillé d'appuyer fermement sur le dispositif jusqu'à ce que les bordures adhèrent correctement.
- il est recommandé que l'utilisateur contrôle visuellement son patch chaque jour afin de garantir le maintien d'une adhérence correcte (35, 36, 38, 40, 42, 43).

Enfin, l'existence d'un temps de latence plus ou moins long, au niveau de l'absorption transcutanée peut retarder l'apparition de l'activité thérapeutique par rapport à une administration par voie orale.

La forme galénique patch présente donc plusieurs atouts en permettant par exemple de mieux contrôler les doses de principe actif et leur vitesse de libération dans l'organisme ou encore d'améliorer l'observance grâce à la durée d'action prolongée.

Il paraît donc intéressant d'employer cette technologie pour la contraception hormonale.

Néanmoins il faut garder à l'esprit l'existence d'effets indésirables propres à la forme galénique tels que des réactions cutanées au niveau du site d'application, des traces de colle ou encore le risque de décollement du patch. Ces effets secondaires, communs à toutes les spécialités transdermiques, sont donc également notifiés pour le patch Evra® et comme nous le verrons plus loin ils sont très souvent critiqués par les utilisatrices.

Etudions à présent la spécialité Evra® pour voir effectivement ce qu'apporte la voie transdermique par rapport aux formes contraceptives orales existantes. Par la suite, nous

pourrons également comparer Evra® avec les dernières innovations galéniques que sont l'implant sous-cutané (Implanon®) et l'anneau vaginal (Nuvaring®).

II. Evra®

II.1.Le patch contraceptif

II.1.1.Introduction

Selon une étude prospective américaine, vers 2025 plus de 2 billions de femmes utiliseront une contraception (13). Afin de satisfaire chacune de ces femmes il est nécessaire que les laboratoires pharmaceutiques développent de nouveaux contraceptifs de plus en plus innovants en terme d'efficacité, de tolérance, d'observance et de durée d'action.

Ainsi, après un succès aux Etats-Unis (où le patch est dénommé Ortho Evra®), Evra®, le premier dispositif transdermique contraceptif, est disponible en France depuis le 12 janvier 2004 (Figure 12) (47).

Il s'agit d'un contraceptif oestroprogestatif, issu de la recherche du laboratoire Janssen-Cilag qui possède une double compétence à la fois dans le domaine de la contraception oestroprogestative et dans le domaine des dispositifs transdermiques (commercialisation par exemple du patch antalgique Durogésic®) (48, 49).

II.1.2.Formes et présentation



Figure 12 : Présentation du patch Evra® (50)

Evra® est un dispositif transdermique mince de type matriciel (cf. page 59), composé de trois couches et mesurant 20cm².

L'inscription « EVRA® 150/20 » est portée sur la face externe beige de la couche de support par tampon à chaud (51).

- Le conditionnement primaire :

Chaque sachet se compose de quatre couches : un film de polyéthylène de faible densité (la couche la plus à l'intérieur), une feuille d'aluminium, un film de polyéthylène de basse densité et une couche extérieure en papier blanchi (51).

- Le conditionnement secondaire :

Chaque boîte contient 3 ou 9 dispositifs transdermiques répartis en sachets individuels à revêtement d'aluminium. Les sachets sont emballés par 3 dans un film plastique transparent perforé et emballés dans une boîte en carton (51).

Evra® est une spécialité soumise à prescription médicale inscrite sur la liste I des substances vénéneuses et n'est pas remboursé par la sécurité sociale.

La boîte de 3 patchs coûte en moyenne 15€ et celle de 9 patchs 45€. Le patch Evra® est donc plus cher que les autres spécialités contraceptives hormonales non remboursées (dont le coût mensuel de traitement est au maximum de 12€). On peut d'ores et déjà imaginer que le prix d'Evra® sera un obstacle pour de nombreuses femmes notamment pour les plus jeunes.

II.1.3.Composition

Ce patch matriciel se compose de trois couches avec de l'extérieur vers l'intérieur :

- une couche externe protectrice.
- une couche moyenne active contenant les substances actives.
- une couche protectrice que l'on enlève au moment de l'application sur la peau.

II.1.3.1.Principes actifs

Le patch Evra® est une spécialité oestroprogestative qui contient 6.0mg de norelgestromine (progestatif de 3^{ème} génération) et 600µg d'éthinylestradiol (œstrogène) (Figures 13 et 14). Il libère 150µg de norelgestromine et 20µg d'éthinylestradiol dans la circulation sanguine par 24 heures (52).

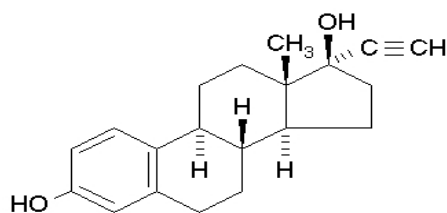


Figure 13 : Formule chimique de l'éthinylestradiol (53)

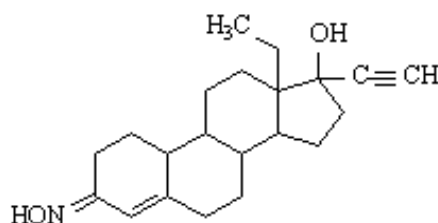


Figure 14 : Formule chimique de la norelgestromine (54)

La composition en principes actifs de la spécialité Evra® n'a rien d'innovateur puisque l'association norgestimate-éthinylestradiol existe déjà dans les contraceptifs oestroprogestatifs oraux tels que Cilest® (spécialité monophasique) et Tricilest® (spécialité triphasique). De nombreuses études (comparatives ou non) ont depuis longtemps démontré l'efficacité contraceptive de ces pilules ainsi que leur très bonne tolérance clinique (55).

Comme nous allons le voir par la suite, les diverses études menées sur Evra® n'avaient pas pour objectif d'analyser cette association oestroprogestative (déjà connue) mais plutôt de comparer la forme galénique patch par rapport aux oestroprogestatifs oraux qu'ils aient ou non la même composition qu'Evra®.

II.1.3.2.Excipients

Ce dispositif transdermique contient plusieurs excipients que l'on peut classer selon 3 niveaux :

- la couche de support comporte du polyéthylène pigmenté de basse densité et une couche interne en polyester.
- la couche intermédiaire se compose d'adhésif en polyisobutylène/polybutène, de crospovidone, de tissu polyester non tissé et de lactate de lauryl.
- la troisième couche est un film transparent en polyéthylène téréphtalate (PET) avec un revêtement en polydiméthylsil (51).

II.1.4.Indication et posologie

II.1.4.1.Indication

Evra® est indiqué comme contraceptif féminin, mais seulement chez les femmes âgées de 18 à 45 ans. Lors des essais cliniques, l'efficacité et la sécurité n'ont été établies que pour cette tranche d'âge ce qui justifie cette restriction d'indication (48, 56, 57, 58).

Cette spécialité appartient au groupe pharmaco thérapeutique :

Progestatifs et oestrogènes ; code ATC : GO3AA

II.1.4.2.Posologie

Le dispositif transdermique Evra® à une durée d'action de 7 jours ce qui se traduit en pratique par une prise hebdomadaire du contraceptif contrairement aux oestroprogestatifs oraux qui doivent être pris quotidiennement (59).

La posologie d'Evra® est de un patch par semaine pendant trois semaines suivit d'une semaine sans patch dite « semaine de repos thérapeutique » (Figure 15).

Le schéma d'administration d'Evra® est donc simple et sans souci, ce qui facilite l'observance et diminue le risque d'oubli par rapport à la voie orale.

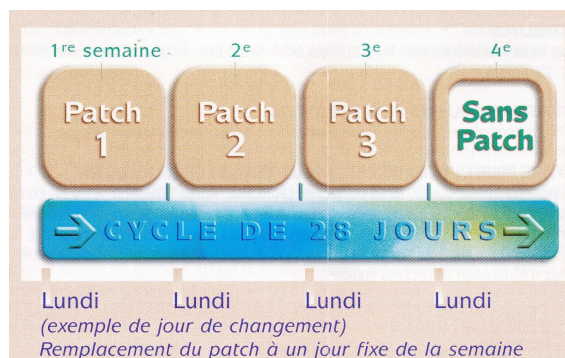


Figure 15: Schéma de prise du patch Evra® (60)

II.1.5. Propriétés pharmacodynamiques

II.1.5.1. Efficacité contraceptive et contrôle du cycle

II.1.5.1.1. Mécanisme d'action

Evra® agit par inhibition des gonadotrophines grâce aux actions oestrogéniques et progestatives de l'éthinylestradiol et de la norelgestromine. Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation, mais les altérations au niveau de la glaire cervicale et de l'endomètre vont également contribuer à l'efficacité du produit (57, 61).

Dès le premier cycle d'application, l'inhibition de la croissance et de l'activité sécrétoire hormonale se produit et va persister au cours des cycles successifs d'utilisation du patch (62).

Des études cliniques ont permis d'attester la fiabilité contraceptive d'Evra® avec notamment une efficacité comparable à celle des contraceptifs oraux :

- Burkman *et al* ont ainsi prouvé que les effets du patch et des oestroprogestatifs oraux sur l'endomètre et la glaire cervicale étaient similaires (63).
- De plus, au cours de deux essais cliniques, le patch Evra® a eu une incidence significativement supérieure par rapport aux contraceptifs oraux sur la croissance folliculaire et l'ovulation. Selon les investigateurs, cette différence serait due à la cinétique plus constante

de la forme patch par rapport aux formes orales (cf. page 62). Néanmoins, malgré ses effets biologiques supérieurs, le contraceptif Evra® n'est pas pour autant plus efficace que les formes orales (64, 65).

II.1.5.1.2. Indice de Pearl

Plusieurs études ont été menées afin de déterminer l'indice de Pearl (cf. page 22) de ce patch contraceptif. Mais avant d'aborder ces diverses études, il est nécessaire de définir quelques termes de statistique. Ainsi, l'expression « intervalle de confiance à 95% » signifie que la valeur x a 95% de chances de se trouver dans l'intervalle (et donc 5% de se trouver en dehors de l'intervalle). La taille de l'échantillon étudié est représentée par la lettre n .

- Smallwood *et al.* ont effectué une étude ouverte, multicentrique, portant sur 1672 femmes recevant Evra®, sur une période de 6 cycles ($n=1171$) ou de 13 cycles ($n=501$) (51). L'indice de Pearl « Total » a été établi à **0.71** avec un intervalle de confiance (IC) à 95% de $[0 ; 0,7]$ pour les cycles 1-6 et de $[0 ; 1,4]$ pour les cycles 1-13. L'indice de Pearl « Echec de méthode » a été établi à **0.59** avec un intervalle de confiance (IC) à 95% de $[0 ; 0,7]$ pour les cycles 1-6 et de $[0 ; 0,7]$ pour les cycles 1-13.

- Audet *et al.* ont publié une étude ouverte, randomisée, multicentrique, de phase III, portant sur 1417 femmes, où ils ont comparé durant 6 ou 13 cycles, Evra® ($n=812$) et un contraceptif oral de type triphasique ($n=605$) contenant (66):

J1 à J6 : 0.050mg de levonorgestrel/0.030mg d'éthinylestradiol.

J7 à J11 : 0.075mg de levonorgestrel/0.030mg d'éthinylestradiol.

J12 à J21 : 0.125mg de levonorgestrel/0.030mg d'éthinylestradiol.

J22 à J28 : un placebo.

Le détail des résultats de cette étude est résumé dans le tableau II. Au final, l'indice de Pearl « Total » était de **1.24** pour Evra® et de **2.18** pour le contraceptif oral triphasique ($p=0.57$). L'indice de Pearl « Echec de méthode » était de **0.99** pour Evra® et de **1.25** pour le contraceptif oral triphasique ($p=0.80$). Cette étude a ainsi démontré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux contraceptifs en terme d'efficacité (66).

		Patch (n=812)	Contraceptif oral (n=605)
Indice de Pearl (95% IC)*	Total	1.24 (0.15-2.33)	2.18 (0.57-3.80)
	Echec de méthode	0.99 (0.002-1.96)	1.25 (0.02-2.47)
Probabilité cumulée de grossesse ^a Total, % (95% IC)	Cycle 6	0.6 (0.0-1.2)	1.2 (0.2-2.1)
	Cycle 13	1.3 (0.0-2.7)	1.8 (0.2-3.4)
Probabilité cumulée de grossesse ^a Echec de méthode, % (95% IC)	Cycle 6	0.4 (0.0-1.0)	0.6 (0.0-1.2)
	Cycle 13	1.1 (0.0-2.5)	1.3 (0.0-2.7)

*IC indique l'intervalle de confiance.

^aKaplan-Meier estimations de la probabilité cumulée de grossesse.

Tableau II: Efficacités contraceptives constatées lors d'une analyse comparative entre Evra® et un oestroprogestatif oral (d'après 66)

En conclusion, les résultats regroupant les données des études publiées et non publiées (soit un total de 21669 cycles et plus de 3000 femmes) ont permis de calculer un indice de Pearl « Total » à **0.90** (IC 95% : [0.44 ; 1.35]) et un indice de Pearl « Echec de méthode » à **0.72** (IC 95% : [0.31 ; 1.13]) (57).

En résumé, avec un indice de Pearl inférieur à 1, Evra® offre donc une très bonne efficacité contraceptive semblable à celle des contraceptifs oestroprogestatifs oraux.

II.1.5.1.3. Incidence de l'âge, du poids et de l'ethnie

Des analyses exploratoires ont été réalisées sur la population des études publiées et non publiées (n = 3319) afin de déterminer si les caractéristiques d'âge, d'origine ethnique et de poids étaient associées à la survenue d'une grossesse sous patch (57).

Ces analyses n'ont indiqué aucune influence de l'âge (p<0.134) ou de l'origine ethnique (p=0.352) sur la survenue d'une grossesse.

S'agissant du poids, cinq des 15 grossesses rapportées avec Evra® concernaient des femmes avec un poids corporel initial supérieur ou égal à 90kg, lesquelles représentaient moins de 3 % de la population étudiée. Au-dessous de 90kg, aucune association n'a été mise en évidence entre le poids corporel et la survenue d'une grossesse (Tableau III).

Bien que seulement 10 à 20 % de la variabilité des données pharmacocinétiques puisse être expliquée par le poids, la plus grande proportion des grossesses chez les femmes de 90kg ou plus a été statistiquement significative, ce qui indique qu'Evra® pourrait être moins efficace chez ces femmes (57).

Dès lors, il faut déconseillé l'utilisation d'Evra® chez les femmes au-delà de 90kg, en raison d'une diminution de l'activité contraceptive liée à une distribution dans un volume plus élevé (62).

Poids corporel (kg)	Nombre de grossesses
<52	1
52 to <55	2
55 to <58	0
58 to <60	0
60 to <63	2
63 to <66	0
66 to <69	1
69 to <74	0
74 to <80	2
80 to 85	1
85 to 90	1
≥90	5

Tableau III: Répartition des grossesses non désirées en fonction du poids des utilisatrices (d'après 56)

Selon plusieurs études, il semblerait que le poids corporel ait également une influence sur l'efficacité des contraceptifs oraux et notamment des oestroprogestatifs. Néanmoins, un poids corporel supérieur à 90kg n'est pas considéré comme une contre-indication pour les oestroprogestatifs oraux contrairement à la spécialité Evra® (67).

II.1.5.2.Observance thérapeutique

II.1.5.2.1.Définition

L'observance thérapeutique se définit comme étant le respect des prescriptions médicales par les patients. Dans le domaine de la contraception hormonale, l'observance doit être optimale pour garantir une efficacité maximale et éviter ainsi toute grossesse non désirée.

Selon l'observance du traitement on peut définir deux indices de Pearl (comme nous l'avons vu page 22):

- l'indice de Pearl « Total » pour une utilisation « typique » (caractérisée par une mauvaise observance du traitement) de la méthode contraceptive.
- l'indice de Pearl « Echec de méthode » pour une utilisation parfaite de la méthode contraceptive.

Ainsi, l'étude réalisée par Hatcher *et al* .a montré que l'utilisation typique de n'importe quel contraceptif multipliait le risque de grossesse au minimum par 2 (51).

II.1.5.2.2.Enquête

A l'occasion de la sortie du patch Evra®, le laboratoire Janssen-Cilag s'est intéressé aux habitudes des femmes en matière de contraception notamment en ce qui concerne l'observance et pour cela il a fait réaliser une enquête.

Cette enquête a été menée par TNS Sofres en janvier 2004 auprès d'échantillons représentatifs selon la méthode des quotas (1 002 femmes de 15 à 49 ans) (68).

Il en ressort qu'actuellement, 61% des femmes françaises âgées de 15 à 49 ans ont recours à un moyen de contraception. Elles optent majoritairement pour la pilule (63 % des femmes sous contraception), surtout les plus jeunes de 15 à 24 ans (94 % versus 63 % en moyenne) et le stérilet (31 %) est quant à lui davantage utilisé par les femmes plus âgées.

De plus, il arrive à **65 %** des femmes sous pilule d'oublier de la prendre, et ces oublis sont fréquents chez 13 % d'entre elles.

Enfin, **49%** estiment qu'il y a trop de risque d'oubli associé à la prise quotidienne et **46 %** déclarent que la pilule est trop contraignante à prendre.

Au vu de ces résultats on se rend bien compte que la plupart des femmes ont du mal à respecter la prise quotidienne de la pilule. Il semble donc que l'utilisation « typique » de la pilule prédomine par rapport à un usage parfait.

II.1.5.2.3.Evra®

Tout d'abord, Creasy *et al.* ont démontré que sur des périodes de 6 et de 13 cycles, l'observance avec le patch Evra® (93.3% : pourcentage de cycles avec une parfaite observance) était significativement supérieure à celle observée avec les contraceptifs oestroprogestatifs oraux (Mercilon® : 87.8% et Triphasil® : 78.4%) (69).

Ceci est bien évidemment dû à la posologie hebdomadaire du patch qui est bien moins contraignante que la prise quotidienne des formes orales. De plus, la mise en place d'Evra® peut avoir lieu à n'importe quel moment du jour de changement contrairement à la pilule qui doit être prise à heure fixe tous les jours.

Enfin, avec les contraceptifs oestroprogestatifs oraux, un retard de 12 heures maximum est toléré pour garantir le maintien de l'efficacité contraceptive alors que pour Evra® ce délai est de 48 heures.

Avec un schéma de prise simple et sans soucis, Evra® permet donc aux utilisatrices d'améliorer leur observance.

Ensuite, afin d'évaluer l'observance des femmes en fonction de leur âge, une enquête comparative (le patch Evra® versus la forme orale Triphasil®) a été réalisée en Amérique du Nord (70).

Les résultats de cette enquête sont résumés dans le tableau suivant :

Age des utilisatrices (ans)	Pourcentage de cycles avec une parfaite observance	
	La forme orale Triphasil® ^a	Le patch Evra® ^b
<20	67.7	87.8
20-24	74.4	88.2
25-29	79.8	88.3
30-34	85.2	89.4
35-39	82.6	88.3
≥40	84.8	91.6
Total	79.2 ^c	88.7 ^c

^a $P < 0.0001$ à travers les différentes catégories d'âge.

^b $P < 0.1632$ à travers les différentes catégories d'âge.

^c $P < 0.001$ entre le patch et la forme orale.

Tableau IV: Pourcentage de cycles avec une parfaite observance en fonction du contraceptif utilisé et de l'âge de l'utilisatrice (d'après 70)

La facilité apparente d'utilisation du patch montre dans toutes les tranches d'âge la supériorité significative d'Evra® par rapport au contraceptif oral ($p < 0.001$) (70).

Ainsi chez les femmes âgées de 18 à 19 ans l'observance vis-à-vis du patch est de 87.8% contre 67.7% pour la pilule, soit une différence de 20%. Celle-ci est encore de 14% chez les « 20-24ans » en faveur du patch et s'amenuise par la suite.

En résumé, un bond d'observance est réalisé dans les tranches d'âges où celle-ci est habituellement la plus mauvaise, avec un taux habituellement maximal de survenue de grossesses non désirées (62, 71).

Suite à cela, Archer *et al.* ont repris les données de cette étude afin de déterminer l'impact de l'amélioration de l'observance avec Evra® sur l'efficacité contraceptive (par rapport aux formes contraceptives orales) (72).

Pour cela, ils ont comparé les conséquences d'une bonne et d'une mauvaise observance sur l'efficacité contraceptive du patch et d'un oestroprogestatif oral (Triphasil®). Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Qualité de l'observance	Contraceptif utilisé	Nombre de grossesses	Nombre de cycles	Indice de Pearl
Parfaite	Evra®	3	4558	0.85
	Triphasil®	2	3276	0.79
Mauvaise	Evra®	2	583	4.46
	Triphasil®	5	858	7.58

Tableau V: Incidence de l'observance sur l'efficacité contraceptive au cours d'une étude comparative Evra® versus Triphasil® (d'après 72)

Avec les deux méthodes, l'efficacité contraceptive était bien évidemment supérieure pour les cycles définis par une bonne observance par rapport aux cycles où la posologie n'était pas parfaitement respectée ($P=0.007$). Ainsi, le risque de grossesse était multiplié par 5 voire par 10 lorsque l'observance était mauvaise : l'indice de Pearl passait ainsi de **0.85** à **4.46** avec le patch Evra® et de **0.79** à **7.58** avec Triphasil®.

Il n'y a pas eu non plus de différence significative entre le patch et la pilule lors des cycles où l'observance était parfaite (indices de Pearl respectifs : **0.85** et **0.79**).

Par contre, avec le patch la proportion de cycles dans lesquels l'observance était parfaite (4558 cycles sur un total de 5141 cycles soit **88.7%**), s'est avérée significativement supérieure par rapport au contraceptif oral (3276 cycles sur un total de 4134 cycles soit **79.2%**) (72).

En résumé, Evra® possède la même efficacité contraceptive que les formes orales avec un indice de Pearl « Echec de méthode » similaire.

Néanmoins, l'indice de Pearl « Total » est inférieur avec Evra® (Tableaux II et V) et nous pouvons dire que cette différence est liée à la meilleure observance de la forme patch. De cette façon Evra® diminue le risque de grossesses, dues à un « échec de l'utilisatrice », par rapport aux contraceptifs classiques. On peut donc dire qu'indirectement Evra® contribue à améliorer l'efficacité contraceptive en favorisant une meilleure observance par rapport aux formes orales.

II.1.5.3.Conclusion

Evra® offre une efficacité contraceptive similaire à celle observée pour les contraceptifs oraux tout en apportant une meilleure observance et ce quelque soit l'âge de la patiente.

Cependant, il semble qu'un poids corporel de plus de 90kg constitue un facteur de risque de la méthode, et il est de ce fait déconseillé d'utiliser le patch au-delà de ce poids corporel.

II.1.6.Propriétés pharmacocinétiques

Avant d'aborder les études de pharmacocinétique réalisées sur Evra®, il est nécessaire de définir certains termes couramment utilisés :

- La demi-vie plasmatique d'un médicament est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié, par exemple de 100 à 50 mg/L. Cette demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament pour obtenir une concentration optimale.

- L'aire sous la courbe, ASC, correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique sur un intervalle de temps défini. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament, c'est-à-dire le pourcentage du principe actif administré qui parvient dans le compartiment sanguin.

- La concentration au « Steady state », C_{ss}, correspond à la concentration à l'état d'équilibre atteint au bout d'un certain nombre d'administrations.

II.1.6.1.Absorption

II.1.6.1.1.Absorption et activité pharmacologique

Une étude clinique a été réalisée afin de déterminer les dosages des principes actifs nécessaires pour assurer une contraception efficace et bien tolérée (73).

Lors de cet essai, 610 patientes, entre 18 et 45 ans, ont utilisé comme moyen contraceptif soit :

- des patchs de **10** cm² libérant 10µg d'éthinylestradiol et 75µg de norelgestromine dans la circulation sanguine par 24 heures,
- des patchs de **15** cm² libérant 15µg d'éthinylestradiol et 112.5µg de norelgestromine dans la circulation sanguine par 24 heures,
- des patchs de **20** cm² libérant 20µg d'éthinylestradiol et 150µg de norelgestromine dans la circulation sanguine par 24 heures,
- des comprimés de Cilest® (voie orale) dosés à 35µg d'éthinylestradiol et 250µg de norelgestromine.

Les résultats obtenus ont permis de conclure que, parmi les trois dosages de patch testés, seul celui de 20 cm² assurait une contraception efficace. Parallèlement à cette étude, Abrams *et al.* ont également démontré que les concentrations plasmatiques (en éthinylestradiol et en norelgestromine) obtenues avec ces trois patchs étaient proportionnelles à leur taille (74).

De plus, le patch de 20 cm² permet de supprimer l'ovulation, de contrôler le cycle et offre une sécurité d'emploi identique à celle de Cilest® tout en permettant une meilleure observance (73).

Ce dispositif transdermique de 20 cm² libère un taux quotidien, vers la circulation systémique, de **20µg** d'éthinylestradiol et de **150µg** de norelgestromine.

Les concentrations plasmatiques des deux hormones stéroïdiennes atteignent un plateau en 48 heures environ. On considère donc qu'Evra® est efficace seulement au bout de

48 heures contrairement aux formes orales dont le pic plasmatique est obtenu quelques heures après la prise (51). Cette différence est due à l'existence du temps de latence d'absorption transcutanée avec Evra® (cf. page 63). En pratique, il faut juste prendre quelques précautions supplémentaires lors de l'initiation de la contraception avec Evra® par rapport aux formes orales (cf. page 90). Mais une fois le traitement initié, ce phénomène n'aura plus d'incidence sur l'utilisation d'Evra® (51).

Evra®, tout comme la forme orale comparable (Cilest®), assure pendant sa période d'application de 7 jours des taux circulants moyens de l'ordre de **25 à 75 pg/ml** d'éthinylestradiol et de **0,6 à 1,2ng/ml** de norelgestromine, mais avec peu de variabilité journalière et des taux beaucoup plus constants qu'avec la forme orale qui entraîne des pics et creux quotidiens typiques (47).

La cinétique plus constante d'Evra® constitue un élément pharmacodynamique important justifiant notamment l'efficacité et la bonne tolérance du patch (75).

Lors d'une étude pharmacocinétique de doses multiples, 24 femmes ont porté un patch durant 3 cycles selon le protocole suivant : au cours de la semaine 1 du cycle 1 et des semaines 1, 2 et 3 du cycle 3 les sites d'application étaient l'abdomen ou les fesses et pour les autres semaines les sites utilisés étaient l'abdomen, les fesses, le torse ou encore les bras (73, 76, 77).

Les concentrations à l'état d'équilibre sont restées dans les taux de référence au cours des trois cycles. Une discrète augmentation de l'aire sous la courbe est apparue entre la semaine 1 du cycle 1 et la semaine 3 du cycle 3.

Ces résultats démontrent une accumulation des hormones stéroïdiennes minime au cours du temps (77).

II.1.6.1.2.Diverses conditions d'utilisation

La pharmacocinétique d'Evra® a été étudiée dans diverses conditions sportives telles que l'activité normale, le sauna, le jacuzzi, le tapis roulant, l'immersion dans l'eau froide et une combinaison d'activités sportives (78).

Pour la norelgestromine, les résultats n'ont indiqué aucun effet significatif sur les valeurs de C_{ss} ou d'ASC par rapport à des conditions normales de port.

Pour l'éthinylestradiol, une légère augmentation a été observée avec le tapis roulant et d'autres exercices d'aérobic.

Enfin, l'eau froide n'a pas eu d'effet significatif sur ces paramètres. En résumé, quelque soient les conditions (mêmes extrêmes), les concentrations efficaces en stéroïdes ont été atteintes (78).

Par ailleurs, lors de ces études, l'adhésivité du patch s'est révélée excellente. En effet, plus de 70.000 patches ont été testés tant au niveau de la vie courante que dans des conditions « extrêmes », montrant un taux de décollement partiel de **2,9%** et de décollement complet de **1,8%** (Tableau VI) (51, 61, 79).

Paramètres	Conditions normales d'utilisation (3319 femmes)	Utilisation en zone climatique chaude et humide (325 femmes) ^a	Utilisation chez des femmes sportives (30 femmes)
Nombre total de patches utilisés	70552	4877	87
Nombre de patches qui se sont entièrement décollés ^b	1297 (1,8)	85 (1,7)	1 (1,1)
Nombre de patches qui se sont partiellement décollés ^b	2050 (2,9)	128 (2,6)	0

^a Regroupe les données de 11 centres situés en Floride, Georgie et Louisiane.

^b Les données indiquent le nombre de patch remplacés suite à décollement total ou partiel (ainsi que le pourcentage que cela représente).

Tableau VI: Nombre de patches remplacés suite à un décollement partiel ou total (d'après 79)

II.1.6.1.3. Sites d'application du patch

Une étude clinique réalisée sur un échantillon de 37 femmes a permis de réaliser le profil pharmacocinétique du dispositif transdermique en fonction du site corporel d'application (fesse, abdomen, bras, torse) (47).

Les résultats, résumés dans la figure 16, montrent que la pharmacocinétique du patch n'était pas modifiée par le placement au niveau de ces différents sites corporels et de ce fait ils peuvent être considérés comme équivalents sur le plan thérapeutique (76).

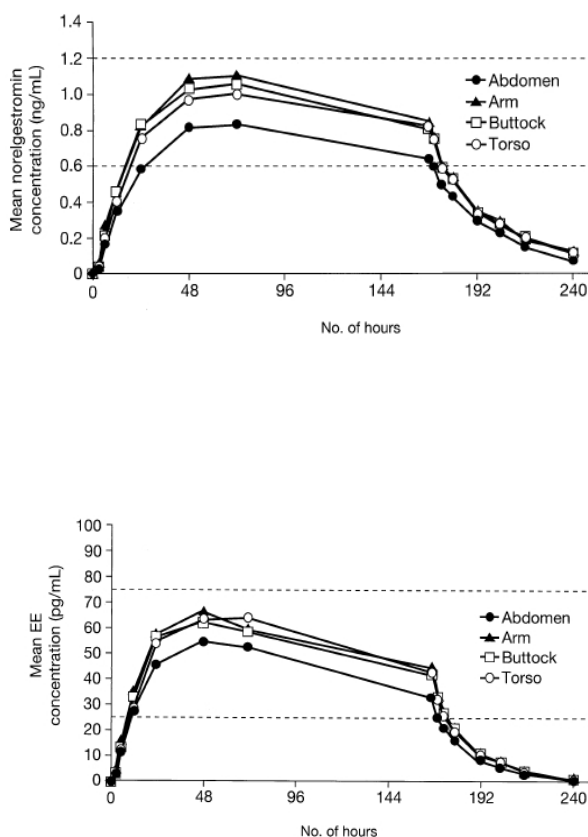


Figure 16: Profils des concentrations plasmatiques de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol en fonction du site d'application (47)

Le laboratoire préconise donc quatre sites d'application pour le patch Evra® (Figure 17): la fesse, l'abdomen, la partie supérieure du torse, en avant et en arrière, à l'exception des seins, et la face supérieure et externe du bras (51).



Figure 17: Sites d'application du patch Evra® (80)

II.1.6.1.4.Durée d'efficacité

Les résultats d'une étude sur le port prolongé d'un seul patch contraceptif pendant 7 jours et 10 jours indiquent que les concentrations cibles de norelgestromine et d'éthinylestradiol sont maintenues pendant une période de 3 jours de port prolongé d'Evra® (10 jours) (81).

Ces résultats suggèrent que l'efficacité clinique serait maintenue même si l'on manquait un changement prévu pendant une période aussi longue que 2 jours complets.

En pratique, un retard involontaire de 2 jours pour le changement du patch est donc tolérable, ce qui est un atout par rapport aux contraceptifs oestroprogestatifs oraux pour lesquels cette tolérance n'est que de 12 heures (cf. page 27).

II.1.6.1.5.Co-administration de tétracyclines

La littérature suggère que les tétracyclines peuvent affecter l'absorption gastro-intestinale des hormones stéroïdiennes administrées par voie orale (cf. page 29). La question s'est alors posée de savoir si la co-administration du patch contraceptif avec les tétracyclines pouvait modifier la pharmacocinétique de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol.

Ainsi, une étude regroupant 24 participants a démontré que l'administration par voie orale de 500 mg de chlorhydrate de tétracycline, quatre fois par jour pendant 3 jours avant et 7 jours durant l'utilisation d'Evra®, n'affectait pas de manière significative la pharmacocinétique de la norelgestromine ou de l'éthinylestradiol. Cependant, pour les autres tétracyclines, aucune étude n'a été réalisée et donc par principe de précaution, il est déconseillé d'associer Evra® aux tétracyclines à l'exception bien entendu du chlorhydrate de tétracycline (51, 82).

L'interaction médicamenteuse des contraceptifs oestroprogestatifs oraux avec le chlorhydrate de tétracycline ne s'applique donc pas à Evra®, ce qui confirme l'intérêt de la voie transdermique dans ce cas.

II.1.6.2.Distribution

Du fait du passage hormonal transdermique, il n'est pas observé d'effet de premier passage hépatique.

La norelgestromine et le norgestrel (métabolite sérique de la norelgestromine) présentent un taux élevé (> 97 %) de liaison aux protéines sériques. La norelgestromine est liée à l'albumine et non à la SHBG (Sex hormone Binding Globulin), tandis que le norgestrel est principalement lié à la SHBG, ce qui limite son activité biologique (21, 58).

L'éthinylestradiol est largement lié à la sérumalbumine (21).

II.1.6.3.Biotransformation

Au niveau hépatique l'éthinylestradiol est métabolisé pour former divers produits hydroxylés, ainsi que leurs dérivés glycuconjugués et sulfoconjugués (57).

Le norgestimate est hydrolysé dans l'organisme avec dé acétylation en norelgestromine (17 diacétyl-norgestimate) qui elle-même est partiellement métabolisée en norgestrel (Figure 18). Ce dernier, le lévonorgestrel, est d'ailleurs le progestatif utilisé dans certaines pilules contraceptives comme Minidril®, Adépal® et Trinordiol® (54, 83).

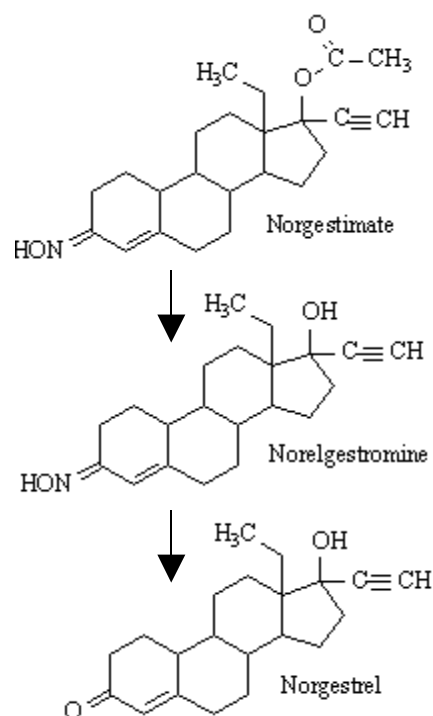


Figure 18 : Formules chimiques du norgestimate et de ses métabolites (54)

II.1.6.4.Elimination

Après retrait d'un patch, les demi-vies d'élimination moyennes de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol sont d'environ 28 et 17 heures respectivement (21).

Les métabolites de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol sont éliminés par les voies rénale et fécale.

II.1.6.5.Effets de l'âge, du poids corporel, de la surface corporelle et de l'ethnie

Les effets de l'âge, du poids corporel, de la surface corporelle et de l'ethnie sur la pharmacocinétique de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol ont été évalués chez 230

femmes en bonne santé participant à neuf études pharmacocinétiques d'applications uniques d'Evra® pendant 7 jours.

Pour la norelgestromine comme pour l'éthinylestradiol, l'accroissement des valeurs en termes d'âge, de poids corporel et de surface corporelle a été associé, pour chacun de ces paramètres, à de légères diminutions des valeurs des concentrations plasmatiques (C_{ss}) et de l'aire sous la courbe.

Cependant, seule une faible part (10-20 %) de la variabilité globale de la pharmacocinétique de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol suite à l'application d'Evra® peut être associée à l'un ou à l'ensemble des paramètres démographiques ci-dessus.

L'origine ethnique quant à elle n'a eu aucune incidence sur les paramètres pharmacocinétiques des deux hormones stéroïdiennes (51).

II.1.6.6. Insuffisances hépatiques et rénales

- Insuffisance rénale :

Evra® n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance rénale. Mais la littérature semble indiquer que la fraction non liée d'éthinylestradiol serait plus élevée dans ce cas. Les femmes présentant une insuffisance rénale pourront tout de même utiliser Evra® mais avec une surveillance accrue (20).

- Insuffisance hépatique :

Evra® n'a pas été étudié chez les femmes présentant une insuffisance hépatique. Mais l'on peut facilement envisager que les hormones stéroïdiennes seront moins métabolisées au niveau hépatique avec un risque sous-jacent d'inefficacité contraceptive. Il en découle que le patch Evra® est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance hépatique (51).

II.1.6.7. Conclusion

Les diverses études pharmacocinétiques ont montré que les taux plasmatiques d'éthinylestradiol et de norelgestromine sont constants et maintenus dans les taux de références permettant d'assurer une efficacité contraceptive optimale, et cela quels que soient la durée, le site d'application, les conditions d'utilisation (vie normale, activités

sportives, conditions extrêmes...) et même en cas d'oubli de changement hebdomadaire du patch (sécurité contraceptive assurée dans la limite de 48 heures d'oubli) (61).

II.1.7. Contre-indications

Le dispositif transdermique Evra® présente les mêmes contre-indications que les contraceptifs oestroprogestatifs oraux (cf. page 32) (20).

De plus, il n'existe aucune donnée clinique concernant l'exposition au patch Evra® pendant la grossesse et permettant d'aboutir à des conclusions quant à sa sécurité en cas de grossesse. Des études, de sécurité pré clinique, effectuées sur des animaux ont montré un faible risque de toxicité fœtale due à la norelgestromine (cf. page 89).

En résumé, le dispositif transdermique Evra® n'est pas indiqué pendant la grossesse et si une grossesse intervient lors de la prise d'Evra®, il faut arrêter l'utilisation du patch immédiatement.

En outre, l'utilisation d'Evra® et de tout autre contraceptif oestroprogestatif est également déconseillée lors de l'allaitement maternel (cf. page 32).

II.1.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

II.1.8.1. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses observées avec le patch Evra® sont identiques à celles rencontrées avec n'importe quel contraceptif oestroprogestatif (cf. pages 29 et 30) (20).

La seule particularité d'Evra® à ce niveau est l'absence d'interaction avec le chlorhydrate de tétracycline (cf. page 80).

II.1.8.2. Tests biologiques

Certains tests endocriniens et d'exploration fonctionnelle hépatique, ainsi que certains constituants sanguins, sont susceptibles d'être affectés par les contraceptifs hormonaux.

II.1.8.2.1.Coagulation

Sur le plan des variables de la coagulation, on relève des variations similaires entre le patch et les pilules comparatives monophasiques (Mercilon®) et triphasiques (Trinordiol®).

Dans tous les cas, on observe, un léger accroissement des facteurs de coagulation et de fibrinolyse ainsi qu'une diminution modérée des anticoagulants naturels (augmentation des taux de prothrombine et de facteurs VII, VIII, IX et X ; baisse des taux d'antithrombine-III ; baisse des taux de protéine S ; augmentation de l'agrégabilité plaquettaire induite par la noradrénaline) (84).

II.1.8.2.2.Thyroïde

Avec Evra® (tout comme avec les autres contraceptifs hormonaux), on observe une augmentation du taux de globuline fixant la thyroxine (TBG) ce qui entraîne une augmentation de la concentration d'hormone thyroïdienne totale circulante. Mais cette augmentation n'a aucune incidence au niveau clinique (21).

II.1.8.2.3.Protéines fixatrices

Les taux de concentration sérique de diverses protéines fixatrices peuvent augmenter. Ainsi, les globulines liant les hormones sexuelles (SHBG) augmentent, entraînant une augmentation des taux globaux de stéroïdes sexuels endogènes dans le sang. Cependant, les taux de stéroïdes sexuels libres ou biologiquement actifs diminuent ou restent identiques.

Cet accroissement des taux de SHBG (2.5 fois par rapport aux valeurs de base) indique un profil oestrogénique dominant d'Evra® (car les oestrogènes stimulent la synthèse de SHBG) (3, 75).

II.1.8.2.4.Métabolismes lipidiques et glucidiques

Le patch Evra® a été comparé à un patch placebo pendant 6 cycles et les conclusions sont les suivantes : les lipoprotéines de haute densité (HDL-C), le cholestérol total, les lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et les triglycérides sont tous susceptibles d'augmenter légèrement avec Evra®, tandis que le rapport LDL-C/HDL-C reste inchangé par rapport au placebo (62).

A noter que les effets du patch contraceptif sur le profil lipidique sont en tous points semblables à ceux observés avec les contraceptifs oraux combinés de faible dosage (75).

La tolérance au glucose peut quant à elle être diminuée lors d'un traitement par Evra® comme avec n'importe quel contraceptif oestroprogestatif oral (51, 20).

En conclusion, on constate donc que sur le plan des paramètres biologiques, il n'y a pas de différence entre Evra® et les combinaisons orales testées notamment sur le métabolisme et la coagulation (75).

II.1.9.Effets indésirables

II.1.9.1.Accidents graves

En ce qui concerne les effets indésirables sévères, il n'existe aucune preuve clinique indiquant qu'un dispositif transdermique soit mieux toléré qu'un contraceptif œstroprogestatif oral.

Lors des différents essais cliniques menés avec Evra®, plusieurs accidents ont été relevés : lithiase biliaire, tumeur mammaire, thrombose, hypertension... (21). Bien entendu ces effets secondaires ne sont apparus que très rarement (fréquence comprise entre 1/10.000 et 1/1000) et il est encore trop tôt pour comparer à ce niveau Evra® et les contraceptifs oestroprogestatifs oraux.

En effet, nous ne disposons pas pour le moment d'études cliniques de grande envergure et de longue durée permettant de détecter les effets indésirables graves (cardiovasculaires, cancers...) caractérisés par une très faible fréquence d'apparition.

Cependant, les données cliniques et biologiques (cf. page 84) disponibles nous laissent penser qu'il n'y aura pas de différences significatives concernant les effets secondaires graves entre Evra® et les contraceptifs oestroprogestatifs oraux.

II.1.9.2.Effets indésirables mineurs

Les effets indésirables mineurs le plus souvent rapportés (avec une fréquence > 1/10) dans les essais cliniques (au total 3330 femmes) avec Evra® étaient des symptômes mammaires, des céphalées, des réactions sur le site d'application et des nausées (21).

II.1.9.2.1.Effets indésirables ayant conduits à l'arrêt du traitement

Lors des différentes études cliniques (N=3330) menées sur Evra® certains effets défavorables ont conduit à l'arrêt du traitement (85):

- symptômes mammaires (douleur, tension) (1,9%)
- réactions cutanées au site d'application (1,9%)
- nausées (1,7%)
- céphalées (1,1%)
- dysménorrhées (<1%)

Ces effets sont similaires à ceux rencontrés avec les pilules comparatives mono- et triphasiques à l'exception des réactions cutanées n'apparaissant qu'avec le patch.

De plus, avec Evra® on observe des taux plus élevés de mastodynies en début de traitement (surtout au cours du premier cycle), mais cet effet transitoire devient similaire à celui observé avec des contraceptifs oraux dès le troisième cycle. On note ainsi sous patch 16% de mastodynies au premier cycle et seulement 3% au 4^{ème} cycle (75).

II.1.9.2.2.Etudes comparatives

Lors d'une étude clinique les investigateurs ont voulu comparer Evra® à des contraceptifs oraux monophasique (Mercilon®) d'une part et triphasique (Trinordiol®) d'autre part (56).

En ce qui concerne les saignements ou spottings intercurrents ils s'observent à 12% avec le patch au 3^{ème} cycle et à 8% au 13^{ème} cycle et dans tous les cas les spottings sont moins présents avec le patch qu'avec les formes orales mono- ou triphasiques (56, 75).

Sibai *et al.* ont également mené une analyse comparative (regroupant les données de 3 études) afin de déterminer entre autres la tolérance du patch contraceptif par rapport à celle d'une pilule oestroprogestative triphasique (68).

En résumé, lors de ces essais (population de 812 femmes pour le patch et de 605 femmes pour les contraceptifs oraux), les principaux effets secondaires rencontrés ainsi que leur fréquence étaient similaires pour le patch et la pilule avec tout de même une incidence plus élevée des dysménorrhées (**13.3%** versus **9.6%**) et des symptômes liés aux règles (**18.8%** versus **6.1%**) avec le patch.

II.1.9.2.3. Prise de poids

La variation de poids est un des principaux facteurs d'arrêt de la contraception bien qu'il s'agisse plus d'une perception inadéquate que d'une réalité (75).

Vu l'impact de cet effet indésirable, Evra® a été testé (pendant 9 cycles) contre un patch placebo pour déterminer si des variations de poids significatives apparaissaient sous patch contraceptif. Les résultats de cette analyse (résumés dans le tableau VII) ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre Evra® et le placebo.

Variation de poids	Patch Evra® (%)	Patch placebo (%)
> 10 % de perte de poids	0	2.3
Entre 5 et 10 % de perte de poids	2.2	4.5
Variation de poids inférieure à 5%	87.0	81.8
Entre 5 et 10 % de prise de poids	8.7	6.8
> 10% de prise de poids	2.2	1.5

Tableau VII: Variations de poids observées au cours de l'étude comparative Evra® versus placebo (d'après 85)

En outre, lors d'une étude clinique comparative (Evra® versus contraceptifs injectables, oraux et implants), plus de 3000 femmes ont utilisé le patch durant 13 cycles et il a été observé une légère prise de poids de **0,3kg** en moyenne.

En réalité, cette prise de poids était similaire à celle observée aussi bien avec les contraceptifs oraux que les formes injectables ou encore les implants (56).

II.1.9.2.4. Réactions cutanées au niveau du site d'application

Lors des différents essais cliniques, les réactions cutanées au site d'application, ont concerné en moyenne **17,4%** des femmes, mais la majorité de ces réactions étaient légères à modérées, n'imposant l'arrêt du traitement que dans **1,9%** des cas (48, 75). Par exemple, lors de l'analyse comparative menée par Sibai *et al.*, 20.2% des utilisatrices ont développé des réactions cutanées au site d'application du patch (85).

Les principales réactions cutanées observées étaient des irritations, des démangeaisons, des érythèmes, des eczémas de contact ou encore des éruptions transitoires (21).

Roach *et al.* ont confirmé le pouvoir irritant du patch Evra® sur une cohorte de 26 femmes. Les résultats de cette étude ont indiqué un taux d'irritations cutanées significativement supérieur avec Evra® par rapport au placebo (patch contenant uniquement du sérum physiologique) ; à noter que ces réactions étaient généralement bénignes (86).

Au cours d'une autre étude clinique, Roach *et al.* ont également démontré l'absence de photosensibilisation avec Evra® (87).

II.1.9.2.5. Conclusion

En résumé, Evra® induit les mêmes effets indésirables que tous les contraceptifs oestroprogestatifs oraux avec en plus, des effets secondaires propres à la forme galénique c'est-à-dire, l'apparition de réactions cutanées au niveau du site d'application du patch.

Malgré ces effets secondaires, qui heureusement ne sont pas trop fréquents, Evra® est un médicament bien toléré.

II.1.10. Surdosages

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté suite à l'ingestion accidentelle de larges doses de contraceptifs. Le surdosage est susceptible de provoquer nausée et vomissement ainsi qu'un saignement vaginal. En cas de surdosage soupçonné, tous les systèmes

transdermiques de contraception doivent alors être retirés et un traitement symptomatique administré (51).

II.1.11.Sécurité pré clinique

Les données pré cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de sécurité, de pharmacologie, de toxicité à dose répétée, de génotoxicité et de potentiel carcinogène.

En ce qui concerne la toxicité lors de la reproduction, la norelgestromine a montré une toxicité fœtale chez les lapins mais la marge de sécurité pour cet effet était suffisamment élevée (51).

Par contre, on ne dispose pas de données sur la toxicité de reproduction d'une association norelgestromine - éthinylestradiol. Les données disponibles sur l'association du norgestimate (bio précurseur de la norelgestromine) à l'éthinylestradiol indiquent pour les femelles animales une diminution de la fertilité et de l'implantation (rats), une augmentation de la résorption fœtale (rats, lapins) et, dans le cas de dosages élevés, une diminution de la viabilité et de la fertilité de la progéniture femelle (rats) (20).

La pertinence de ces données pour l'exposition humaine est faible puisqu'on peut lier ces effets à des activités pharmacodynamiques bien connues ou à des activités spécifiques dépendantes de l'espèce.

Les études pré cliniques réalisées afin d'examiner les effets dermiques d'Evra® indiquent que ce système ne présente aucun potentiel de sensibilisation et entraîne uniquement une légère irritation après application sur la peau du lapin (20, 51).

II.1.12.Conseils pratiques

II.1.12.1.Initiation du traitement

Les règles pour l'initiation du traitement par Evra® sont un peu différentes de celles appliquées pour les contraceptifs oestroprogestatifs oraux. En effet, dans la mesure où Evra® n'est réellement efficace qu'au bout de 48 heures après la pose (cf. page 77), il faut donc prendre quelques précautions lors de l'initiation du traitement notamment lorsque le patch succède à une autre méthode de contraception hormonale (51) :

- En relais d'un contraceptif oestroprogestatif oral : le traitement par Evra® doit impérativement débiter le 1^{er} jour de l'hémorragie de privation, contrairement à un oestroprogestatif oral qui dans ce cas serait pris le 1^{er} jour suivant l'intervalle de repos thérapeutique (de la méthode précédente).

- En relais d'une méthode progestative : la femme peut remplacer à tout moment la pilule minidosée (ou l'implant le jour de son retrait, ou la méthode injectable au moment de la prochaine injection) mais elle doit impérativement associer une méthode de contraception mécanique pendant les 7 premiers jours (cette précaution supplémentaire n'est pas obligatoire avec les autres oestroprogestatifs oraux).

En revanche, les conseils qui suivent sont identiques quelque soit l'oestroprogestatif utilisé (51) :

- Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé au cours du cycle précédent : la contraception avec Evra® doit alors débiter le 1^{er} jour des règles.

- Après un avortement ou une fausse-couche : la femme peut commencer Evra® immédiatement après un avortement ou une fausse-couche intervenant avant la 20^{ème} semaine de gestation. En revanche, si ce délai est dépassé, Evra® devra être débuté le 21^{ème} jour après l'avortement ou le 1^{er} jour des premières règles spontanées (si elles interviennent avant).

- Après un accouchement : les utilisatrices qui choisissent de ne pas allaiter doivent attendre 4 semaines après l'accouchement pour commencer un traitement contraceptif avec Evra®. Pour les femmes qui commenceraient plus tard, il convient de leur conseiller d'associer une contraception mécanique pendant les 7 premiers jours de la contraception.

De toutes façons, avant de débiter ou de recommencer un traitement contraceptif par Evra® (ou tout autre contraceptif hormonal), il est nécessaire d'effectuer un examen médical complet et d'éliminer toute grossesse éventuelle (cf. page 28).

II.1.12.2.Modalités d'administration

Afin d'obtenir une efficacité contraceptive optimale, les patientes doivent se conformer strictement aux instructions d'utilisation suivantes :

- un seul patch doit être porté à la fois (dose usuelle).
- le patch usagé doit être retiré et immédiatement remplacé par un nouveau patch à un jour fixe de la semaine (appelé « jour de changement ») c'est à dire aux 8ème et 15ème jours du cycle. Ce changement peut avoir lieu à tout moment de la journée ce qui est beaucoup moins contraignant que la pilule orale qui elle doit être prise à heure fixe tous les jours. La quatrième semaine à partir du 22ème jour est un intervalle libre sans patch.
- un nouveau cycle de contraception débute le jour suivant la semaine d'intervalle libre, même si aucun saignement n'est intervenu ou si les saignements ne sont pas terminés.
- la période sans patch entre deux cycles d'administration ne doit en aucune circonstance dépasser 7 jours. Si cette période sans patch dépasse 7 jours, il est possible que l'utilisatrice ne soit plus protégée contre le risque de grossesse et il est alors recommandé d'utiliser en plus du patch, un contraceptif non hormonal pendant 7 jours. En effet, comme pour les contraceptifs oestroprogestatifs, le risque d'ovulation augmente chaque jour au-delà de la période recommandée sans patch (51, 71).

II.1.12.3.Modification du schéma d'administration

II.1.12.3.1.Involontaire

Lorsque l'utilisatrice oublie de changer son patch, elle doit suivre quelques instructions pour maintenir une efficacité contraceptive optimale. Ces conseils varient en fonction de la période du cycle, mais dans tous les cas, l'utilisatrice doit appliquer un nouveau patch dès que l'oubli est constaté (51).

- Au début de tout cycle d'utilisation du patch (Semaine 1/1er jour) :

L'utilisatrice doit alors appliquer le premier patch du nouveau cycle dès qu'elle s'aperçoit de l'oubli et il existe désormais un nouveau "jour de changement" du patch et un nouveau "1er jour" du cycle.

De plus, une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle et si un rapport a eu lieu au cours de cette période prolongée sans patch, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée (71).

- Au milieu du cycle (Semaine 2/8ème jour ou Semaine 3/15ème jour) :

Si le retard est inférieur à 48 heures, l'efficacité contraceptive est maintenue et donc dans ce cas le jour de changement n'est pas modifié et il n'est pas nécessaire de recourir à une contraception mécanique.

En revanche, si le retard est supérieur à 48 heures, il est alors possible que l'utilisatrice ne soit plus protégée contre le risque de grossesse. Elle doit alors interrompre le cycle actuel de contraception et entamer immédiatement un nouveau cycle de quatre semaines en appliquant un nouveau patch Evra®. Il existe désormais un nouveau "1er jour" et un nouveau "jour de changement".

De plus, une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle (71).

- A la fin du cycle (Semaine 4/22ème jour) :

Si le patch n'est pas retiré au début de la Semaine 4, il doit être retiré dès que l'oubli est constaté. Le cycle suivant devra débuter le "jour de changement" habituel et aucune contraception mécanique supplémentaire n'est nécessaire (71).

Pour aider les femmes à se souvenir de leur jour de changement de patch, le laboratoire a conçu des vignettes autocollantes (à placer sur un calendrier) présentes dans chaque conditionnement. Cette astuce permet ainsi de faciliter la bonne observance du patch contraceptif.

II.1.12.3.2.Volontaire

Il arrive parfois que les femmes désirent modifier leur jour de changement ou bien encore retarder leurs menstruations. Pour ne pas compromettre l'efficacité de leur contraception par Evra® elles doivent suivre quelques recommandations :

- pour retarder d'un cycle la période des règles : l'utilisatrice doit appliquer un autre patch au début de la 4ème semaine (22ème jour) et donc ne pas observer l'intervalle libre sans patch. Mais attention, après avoir porté le patch pendant 6 semaines consécutives, un

intervalle sans patch de 7 jours est nécessaire. Suite à cela, il est possible de reprendre une application régulière d'Evra® (71).

- lorsque l'utilisatrice souhaite modifier le jour de changement : le cycle en cours doit être achevé et le troisième patch retiré à la date correcte. Au cours de la semaine sans patch, un nouveau jour de changement peut être sélectionné en appliquant le premier patch Evra® du cycle suivant aussitôt atteint le jour souhaité. Bien entendu la période sans patch ne doit en aucun cas dépasser 7 jours (71).

II.1.12.4.Décollement

Le risque de décollement est un des principaux inconvénients de la forme galénique patch. Ainsi, lorsque le patch Evra® se décolle complètement ou partiellement et reste décollé, la quantité de produit médicamenteux administrée est insuffisante et l'efficacité contraceptive n'est de ce fait plus assurée. Afin de ne pas compromettre l'efficacité contraceptive, l'utilisatrice devra suivre quelques recommandations.

Ainsi, lorsque le patch se décolle :

- pendant moins d'un jour (jusqu'à 24 heures) : il doit être à nouveau appliqué au même endroit ou immédiatement remplacé par un nouveau patch et aucun contraceptif supplémentaire n'est nécessaire. Le patch suivant devra être appliqué le "jour de changement" habituel.

- pendant plus d'un jour (24 heures ou plus) ou si l'utilisatrice ne sait pas quand le patch s'est soulevé ou décollé : il est possible qu'elle ne soit plus protégée contre le risque de grossesse. Elle doit alors interrompre le cycle de contraception en cours et entamer immédiatement un nouveau cycle en appliquant un nouveau patch.

Il existe désormais un nouveau "1er jour" et un nouveau "jour de changement". Une contraception non hormonale doit être associée pendant les 7 premiers jours du nouveau cycle uniquement (51).

Il est important de savoir qu'un patch ne doit en aucun cas être appliqué à nouveau s'il n'est plus collant (un nouveau patch doit être appliqué immédiatement) et aucun adhésif ou bandage supplémentaire ne doit être utilisé pour maintenir le dispositif en place.

Ces conseils sont particulièrement importants car le risque de décollement n'est pas négligeable avec Evra® : au cours des diverses études cliniques environ 5% des patchs se sont décollés que se soit partiellement ou en totalité (cf. page 78).

En cas de décollement, le patch doit être remplacé par un nouveau dispositif : dans ce cas, 4 patchs seront utilisés au cours du cycle alors qu'habituellement 3 patchs seulement suffisent. Cela se traduit donc en pratique par une augmentation du coût mensuel du traitement ce qui est très ennuyeux pour les utilisatrices. D'ailleurs, lorsque l'on interroge les utilisatrices d'Evra®, bien souvent elles reprochent au patch de coûter trop cher et de se décoller trop souvent (cf. page 65 et 102).

Le prix et le risque de décollement du patch sont donc deux inconvénients majeurs d'Evra® par rapport aux contraceptifs oraux.

II.1.12.5.Troubles digestifs

Du fait de l'utilisation de la voie transdermique, les troubles digestifs (nausées, vomissements) n'influent pas sur l'efficacité contraceptive contrairement aux contraceptifs oraux (75).

II.1.12.6.Irritation cutanée

Si l'utilisation du patch entraîne une irritation gênante, il faut le retirer et appliquer un autre patch à un nouvel endroit jusqu'au jour de changement suivant. Comme pour le décollement, on relève également un surcoût mensuel, en cas d'irritation cutanée, due à l'utilisation d'un patch supplémentaire par cycle.

II.1.12.7.Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Le patch Evra® se conserve dans son emballage d'origine à température ambiante et en aucun cas il ne doit être mis au réfrigérateur ou au congélateur.

Le dispositif doit être appliqué immédiatement après retrait du sachet protecteur. Après utilisation le patch contient encore des quantités importantes de substances actives qui peuvent avoir des effets néfastes sur le milieu aquatique. Par conséquent, le patch usagé doit être éliminé avec précautions : l'étiquette de destruction doit être décollée du sachet et la partie collante du patch usagé doit être placée sur la partie grisée du sachet. Ensuite, l'étiquette de destruction doit être rabattue, scellant le patch usagé à l'intérieur.

Enfin, tout patch usagé ou non doit être éliminé selon la réglementation locale ou rapporté à une pharmacie, et ne doit en aucune circonstance être jeté dans les toilettes ni dans les systèmes d'élimination de déchets liquides (57).

II.1.12.8.Conclusion

Comme tous les dispositifs transdermiques (cf. page 63), Evra® doit être appliqué sur une peau propre, sèche, saine, intacte et sans pilosité, à un endroit où il ne subira aucune friction due à des vêtements serrés par exemple.

Evra® ne doit en aucun cas être placé sur les seins ou sur une peau rouge, irritée ou entaillée et chaque nouveau patch doit être placé sur la peau à un endroit différent du précédent, afin d'éviter toute irritation potentielle, bien qu'ils puissent être appliqués dans la même région anatomique. Enfin, il est recommandé que l'utilisatrice contrôle visuellement son patch chaque jour afin de garantir le maintien d'une adhérence correcte.

II.2.Comparaisons

II.2.1. *Comparaisons entre Evra® et les oestroprogestatifs oraux*

Tout d'abord, aux vues des résultats des études que nous avons développé précédemment, nous pouvons résumer les analogies entre le patch contraceptif et les oestroprogestatifs oraux :

- l'efficacité contraceptive est similaire.
- le contrôle du cycle est excellent et identique à celui observé avec les pilules triphasiques (75).
- les effets secondaires dus aux hormones stéroïdiennes sont comparables.
- le métabolisme lipidoglucidique et la coagulation sont influencés de la même façon.
- les contre-indications générales des contraceptifs oraux s'appliquent également au patch.
- la tolérance est identique.
- le schéma posologique est le même : pendant 21 jours administration des hormones stéroïdiennes puis « repos thérapeutique » de 7 jours.

Pour ce qui est des différences entre ces deux formes de contraception nous pouvons les résumer sous forme d'un tableau :

	Pilule oestroprogestative orale	Evra®
Observance des utilisatrices		Supérieure avec le patch
Effets indésirables dépendants de la forme galénique		Réactions cutanées aux sites d'application
Influence des troubles digestifs sur l'efficacité contraceptive	Oui	Non
Influence du poids sur l'efficacité	Non	L'efficacité demande impérativement que la patiente pèse moins de 90kg
Effet de premier passage hépatique	Oui	Non

Propriétés pharmacocinétiques	La cinétique est discontinuée avec des concentrations plasmatiques variables sous forme de pics et de creux quotidiens	La cinétique continue permet d'éviter les pics et les vallées plasmatiques
En cas d'oubli l'efficacité contraceptive est assurée pendant	12 heures	48 heures
Interaction avec le chlorhydrate de tétracycline	Oui	Non
Coût mensuel	Certaines pilules sont remboursées par la sécurité sociale et pour les autres le prix maximal est de 10 €	Non remboursé par la sécurité sociale, il coûte en moyenne 15€
Posologie	Un comprimé par jour	Un patch par semaine

Tableau VIII : Principales différences entre les contraceptifs oestroprogestatifs oraux et le patch Evra®

II.2.2. Comparaisons entre Evra®, Implanon® et Nuvaring®

L'implant, le patch et l'anneau vaginal sont les nouvelles méthodes de contraception hormonales non orales.

Ces innovations galéniques contribuent à améliorer l'observance et à minorer le risque d'oubli, ce qui peut être un pas vers la diminution des grossesses non désirées et donc des avortements. Les femmes sont ainsi libérées d'une prise quotidienne de la pilule.

Autre avantage commun, du fait de leur voie d'administration ces contraceptifs ne sont pas affectés par les troubles gastriques ou intestinaux, contrairement aux formes orales. De plus pour aucune de ces méthodes il n'y a d'effet de premier passage hépatique.

Les effets indésirables et les contre-indications dus aux hormones stéroïdiennes sont semblables pour ces trois spécialités.

Ces innovations présentent néanmoins des différences que nous pouvons résumer sous forme d'un tableau :

	Nuvaring®	Evra®	Implanon®
Type de contraception hormonale	Oestroprogestative	Oestroprogestative	Progestative
Durée de port	3 semaines	1 semaine	3 ans
Pose et retrait	Par l'utilisatrice	Par l'utilisatrice	Par un médecin
Effraction du corps	Non	Non	Oui
Remboursement par la sécurité sociale	Non	Non	Oui
Prix	Environ 15€ par mois	Environ 15€ par mois	138.15€ l'implant
Indice de Pearl	0.6	0.9	0
Effets indésirables propres à la forme galénique	- Sensation de corps étranger - Lors des rapports sexuels risque d'expulsion de l'anneau ou d'inconfort vaginal	- Réaction cutanée au site d'application - Allergie	- Douleur lors de la pose et du retrait - Possibilité de changement du rythme des saignements vaginaux
Conservation	A l'officine, conservation à une température comprise entre + 2° et + 8°. L'utilisatrice le conserve à température ambiante.	Température ambiante	Température ambiante

Tableau IX : Principales différences entre Nuvaring®, Evra® et Implanon®
II.3. Les diverses opinions de la population au sujet d'Evra®

II.3.1. Avant toute utilisation

Une enquête a été réalisée par la Sofres au moment de la commercialisation et avant toute utilisation du patch contraceptif (du 13 au 17 janvier 2004).

Au total, 1 002 femmes et 500 hommes en âge de procréer (de 15 à 49 ans) ont été consultés, l'objectif étant de mieux connaître leur opinion sur la contraception en général et l'utilisation d'un procédé transdermique en particulier. Parmi les personnes interrogées, 61 % déclaraient avoir recours régulièrement à un moyen contraceptif (contre 38 % de réponses négatives, 1 % des sujets ne se prononçant pas). Les principales méthodes employées de façon régulière (pendant plusieurs années) par les Françaises sont la pilule (43 % des femmes) et le stérilet (27 %) (68).

Les femmes sous pilule sont enthousiastes vis-à-vis du concept du patch contraceptif, **80 %** pensent que c'est une nouvelle **avancée pour la liberté** des femmes (être protégée sans

y penser) et pour **71 %** d'entre elles, le patch est une contraception **rassurante** pour la femme et son partenaire. Les atouts du patch sont également relevés par les utilisatrices de stérilet, pourtant très satisfaites de leur mode de contraception actuel.

Quant à l'esthétique, un patch sur la peau n'est visiblement gênant ni pour les femmes (76 % des femmes sous pilule et 72 % des femmes avec stérilet) ni véritablement pour les hommes (66 %) (32). Au contraire, étant visible par le partenaire, il pourrait constituer un nouvel espace de dialogue et de concertation dans le couple, avec, au final, une plus grande implication des hommes : lorsqu'ils s'apprêtent à avoir un rapport sexuel avec une nouvelle partenaire, ils sont actuellement 45 % à ne jamais, ou très rarement, se préoccuper de savoir si elle utilise une contraception et 84 % d'entre eux apprécient, sans hypocrisie, de pouvoir s'assurer de visu que leur partenaire se protège (32, 68).

L'absence de remboursement, comme pour les œstroprogestatifs oraux de troisième génération, ne semble pas être un obstacle à la généralisation de cette méthode chez les Françaises. Pas plus que le fait, pour les nageuses et les sportives, d'exposer un aspect de leur vie intime, qui serait considéré comme un signe de libération des femmes.

Au final, près de **80 %** des Français, hommes et femmes confondus, considèrent que l'utilisation d'un patch à visée contraceptive est très intéressante et constitue un **progrès majeur** (68).

II.3.2. *Avis des utilisatrices*

Afin de connaître l'opinion des utilisatrices françaises d'Evra®, nous pouvons par exemple consulter les forums de discussion sur internet et l'on se rend vite compte que les avis sont partagés.

Ainsi, certaines femmes sont réellement séduites par ce nouveau mode de contraception :

- « Les patchs semblent très bien, pratiques, très fiables et permettent d'éviter les oublis de pilule... ».

- « Je trouve ça plus pratique que la pilule... ».

(Propos anonymes tenus sur le forum du site internet « www.doctissimo.com » entre le 14 janvier 2004 et le 15 février 2005 (88)).

- « Cela va faire 6 mois que j'utilise le patch Evra® et j'en suis ravie ».

- « j'utilise des patchs depuis 3 mois et cette contraception me convient bien ...aucun problème de décollement à signaler ni d'irritation cutanée. Seul bémol : le prix. ».

- « 10 mois que j'utilise Evra et pour moi, c'est une vraie libération! Aucun effet secondaire ».

- « Moi le patch, j'adore : je l'utilise depuis 10 mois maintenant...je n'y trouve que des avantages ».

- « Moi, je l'utilise depuis près de 8 mois, et je n'ai pas de problème! ».

- « C'est vrai qu'au début, il se décollait de temps en temps, mais c'est surtout parce que je n'avais pas trouvé l'emplacement qui me convenait le mieux. Maintenant, je le colle sur le bas du ventre, quand je suis allongée sur le dos, et il n'y a aucun pli. Je pense que c'est un geste à acquérir, mais une fois qu'on l'a trouvé, y'a plus de soucis!!! ».

- « J'en suis très contente, d'autant plus que je n'ai eu aucun effet contraignant. ».

- « Moi ça fait bientôt 6 mois que je l'ai et je suis super contente. Oui il fait des traces de colle, mais faut pas exagérer non plus, c'est juste sur le pourtour. Entre un moyen de contraception comme celui ci et la pilule moi j'adhère au patch à 100% ».

(Ces opinions ont été exprimées par des anonymes sur le forum du site internet « www.aufeminin.com » entre 19 février 2004 et le 30 décembre 2004 (89)).

Par contre, pour certaines femmes le patch contraceptif Evra® est décevant car il présente quelques inconvénients tels que :

- «je trouve qu'il faut le changer trop fréquemment et que des petites plaques rouges apparaissent en dessous du timbre. De plus, la colle qui déborde, ça n'est pas très propre. A part ça, je l'ai bien supporté : je n'ai pas eu mal aux seins, pas plus que je n'ai eu de spottings ».

- « Il y a des inconvénients : des petites allergies et ça n'est pas très esthétique... mais au moins je ne risque plus d'oublier ma pilule ! ».

- « Après quelques jours, il y a des traces noires de colle autour du patch, cela n'est pas très esthétique mais bon, ça s'enlève avec de l'anti-adhésif (en faisant attention de pas en mettre sur le patch non plus !). De plus j'ai eu une réaction cutanée de type urticaire. ».

(Ces opinions ont été exprimées par des anonymes sur le forum du site internet « www.aufeminin.com » entre 14 janvier 2004 et le 14 février 2005 (88))

- « le patch me laisse des marques sur la peau ; je l'ai depuis un mois et je ne vais pas continuer car il se voit beaucoup trop, et en plus la colle déborde et ça devient tout noir et il faut faire attention que ça ne se décolle pas trop sinon ce n'est pas fiable ».

- « Le patch est très bien car on ne peut pas l'oublier, c'est clair que c'est pratique mais j'en ai marre de voir ce truc sur mon bras et qui se sali trop vite !!! J'ai essayé plusieurs endroits mais aucun ne me plait et de toute façon, je trouve qu'il ne tient pas super !!! Alors après 4 mois d'essai, je vais reprendre ma bonne vieille pilule !!! ».

- « Mon patch se retrouve avec un liseré noir tout autour. Il fait parfois des plis »,

- « C'est assez inesthétique (quoi que en hiver on le voit moins !), ils ont quand même tendance à se décoller ou à faire des plis...l'avantage : moins de risque d'oubli que la pilule. Il n'empêche qu'au bout de 3 mois je n'ai pas demandé de renouvellement... ».

- « En fait, mon patch au bout de 2 jours est noir sur les bords (genre 0.5mm d'épaisseur) et se décolle de là. Le reste tient bien. Mais dans la notice ils disent que si le bord se décolle il faut remplacer...Et en plus, il y a comme des tous petits espaces qui font des plis. ».

(Ces opinions ont été exprimées par des anonymes sur le forum du site internet « www.aufeminin.com » entre 19 février 2004 et le 30 décembre 2004 (89)).

En résumé, Evra® est apprécié par son côté pratique (changement hebdomadaire, absence d'incidence des troubles digestifs sur son efficacité...) mais est parfois décrié en raison de quelques effets indésirables spécifiques à la forme galénique patch (risque de réaction allergique, traces de colle, risque de décollement...).

De plus, quelque soit leur opinion sur Evra®, toutes ces femmes sont unanimes sur la question du prix : selon elles le patch est trop coûteux.

Rappelons qu'Evra® n'est pas remboursé par la sécurité sociale et que le coût mensuel de traitement est d'environ 15€.

Le prix du patch semble donc être un frein pour certaines femmes. Ainsi :

- « J'ai abandonné le patch car il y en avait un par mois qui se décollait et vu le prix, ça fait mal ! ».

- « Pour moi le vrai défaut du patch, c'est son prix : 15 euros par mois... un peu cher quand même. Si son prix s'aligne sur celui des pilules non remboursées, je passerai

définitivement au patch. Et peut être même si le prix ne descend pas parce que c'est quand même super pratique... ».

- « Le vrai bémol : le patch n'est pas remboursé par la sécurité sociale ».
- « Le patch contraceptif : j'ai trouvé ça cher ».

(Propos recueillis sur les deux forums cités auparavant, cf. pages 100 et 101)

II.3.3. Bilan après une année de commercialisation

Voilà un an que la spécialité Evra® est commercialisée en France et pour le moment il nous est impossible de savoir si le patch contraceptif connaît le même succès qu'aux Etats-Unis.

En effet, le laboratoire ne communique pas certaines données telles que le nombre d'utilisatrices ou encore le nombre de patch vendus en 2004.

II.3.4. Perspective d'avenir : utilisation d'Evra® chez les adolescentes ?

Le taux d'échec des différentes méthodes contraceptives (pilule, stérilet, préservatif et méthodes naturelles) est nettement plus élevé chez les adolescentes que chez les femmes plus âgées. Ces grossesses non désirées étant principalement dues à un défaut d'observance du traitement contraceptif il s'avère donc nécessaire de trouver rapidement de nouvelles méthodes contraceptives efficaces et simples d'utilisation (3, 34).

On sait d'ores et déjà qu'Evra® est une contraception aussi efficace que les contraceptifs oraux garantissant en plus un meilleur taux d'observance. Mais cela n'a été démontré que pour les femmes âgées de 18 à 45 ans et de ce fait, Evra® ne peut pas être utilisé chez les adolescentes (56, 66).

Rubinstein *et al.* ont réalisé une étude afin d'évaluer l'utilisation du patch contraceptif chez les adolescentes. Ainsi, 50 adolescentes âgées de 15 à 18 ans ont testé Evra® pendant 3 mois. Les investigateurs de cette étude ont recueillis plusieurs données concernant le

décollement du patch, les avantages et inconvénients perçus par les utilisatrices, les effets secondaires et l'observance (90).

En résumé, les adolescentes ont trouvé que cette méthode était très simple à utiliser, facile à dissimuler et surtout formidable car elle ne nécessitait pas d'attention quotidienne (contrairement aux formes orales). Ceci explique certainement que pour **87,1%** des utilisatrices l'observance s'est révélée excellente et qu'à l'issue de cette étude, **77%** des adolescentes désiraient continuer le traitement.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés étaient des réactions cutanées et des mastodynies ce qui était également le cas lors des études réalisées chez les adultes (cf. page 86). Des adolescentes (23%) ont également reproché la présence de traces d'adhésif autour du patch : cet inconvénient est aussi déploré par les adultes.

Cependant, **35,5%** des utilisatrices ont constaté le décollement (partiel ou total) d'au moins un patch au cours des 3 cycles ce qui est considérablement supérieur aux valeurs relevées lors des études chez les adultes (cf. page 78). On peut expliquer cette différence en supposant que les adolescentes n'ont pas appliqué correctement leurs patchs et que leur niveau d'activité physique était bien supérieur à celui des adultes. En tous les cas, cet élément est particulièrement gênant car l'adhérence du patch est un élément essentiel pour obtenir une efficacité contraceptive optimale.

De plus, les investigateurs ont demandé aux adolescentes, qui utilisaient auparavant une contraception oestroprogestative orale, de donner leur opinion sur le patch d'une part et sur la pilule d'autre part : comme les adultes, les adolescentes ont ainsi trouvé qu'Evra® était plus facile à utiliser que les formes orales avec une tolérance clinique similaire.

Les résultats de cette comparaison sont présentés dans le tableau X.

Critères d'évaluation	n	Oestroprogestatif oral* (moyenne)	Patch contraceptif* (moyenne)	<i>P</i>
Facilité d'utilisation	13	3.00	1.31	0.001
Méthode appréciée par le partenaire	12	3.00	2.00	0.026
Amélioration de l'acné	12	3.00	3.08	0.830
Apparition de crampes	13	3.31	2.77	0.222
Intention de le conseiller à des amies	13	2.46	1.46	0.012
Observance difficile	13	2.46	4.23	0.001

** Les adolescentes ont dû évaluer ces critères selon une échelle à 5 points : 1= « je suis totalement d'accord », 2= « je suis d'accord », 3= « je ne suis ni d'accord ni en désaccord », 4= « je ne suis pas d'accord », 5= « je ne suis pas du tout d'accord ».*

Tableau X: Analyse comparative entre le patch et les contraceptifs oraux :
opinions des adolescentes utilisant Evra® depuis 3 mois (d'après 90)

En conclusion, les adolescentes ont eu une perception très positive du patch contraceptif avec peu d'effets indésirables et une très bonne observance. Néanmoins, le taux élevé de décollements dans cette petite cohorte est assez décevant et nécessiterait d'être réévaluer à l'aide d'études de plus grande envergure.

Les résultats de cette analyse sont encourageants et à présent ils doivent être confirmés par des essais cliniques étudiant de plus grandes cohortes sur des périodes plus longues.

A plus ou moins long terme il est donc raisonnable d'envisager une extension de l'indication d'Evra® aux adolescentes.

CONCLUSION

En matière de contraception hormonale, la recherche s'oriente actuellement vers plusieurs axes : améliorer la tolérance clinique et l'observance, augmenter la durée d'action, assurer une réversibilité la plus rapide possible et développer de nouvelles formes galéniques.

C'est dans ce contexte que le laboratoire Janssen-Cilag a développé le patch contraceptif Evra®. Il faut bien rappeler que cette spécialité est seulement une innovation en terme de galénique et qu'elle ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR). Ainsi, Evra® conserve les mêmes effets indésirables, contre-indications et mises en garde que les oestroprogestatifs oraux. De plus, le recours à la voie transdermique ne modifie ni la tolérance du traitement ni son efficacité, si ce n'est en améliorant l'observance.

Le patch contraceptif apporte tout de même quelques nouveautés (positives et négatives) dans l'arsenal des contraceptifs hormonaux. Ainsi en pratique, Evra® :

- améliore l'observance en permettant aux femmes de ne pas se soucier quotidiennement de leur contraception (changement hebdomadaire avec une tolérance de 48 heures en cas d'oubli).

- évite tout effet de premier passage hépatique.
- prévient les problèmes d'absorption dus à d'éventuels troubles digestifs.
- permet d'obtenir une cinétique plus constante que les formes orales.
- présente quelques effets indésirables spécifiques à la forme galénique patch (réaction allergique, risque de décollement...).

Commercialisé depuis janvier 2003 aux Etats-Unis, Evra® a d'ores et déjà séduit plus de 1 million d'américaines... et pourrait remporter l'adhésion d'un bon nombre de françaises lassées des contraintes de prises quotidiennes de la pilule et du risque engendré en cas d'oubli.

En France, l'avenir à court et moyen terme laisse présager la commercialisation de nouveaux contraceptifs actuellement en cours d'investigation ou déjà disponibles dans certains pays, avec pour principal objectif d'élargir l'éventail thérapeutique afin que chaque femme puisse trouver le moyen contraceptif le mieux adapté à son mode de vie.

C'est ainsi, qu'un nouveau concept est apparu aux Etats-Unis : il s'agit du premier contraceptif oral « à cycle prolongé » dénommé Seasonale®.

Des comprimés actifs (associant du lévonorgestrel à l'éthinylestradiol) sont pris pendant 84 jours consécutifs, suivis de 7 jours de comprimés placebo, ce qui provoque des menstruations seulement quatre fois par année. Mais en France, la commercialisation de cette « pilule 4 saisons » n'est pas prévue pour le moment.

Dans un futur plus lointain, de nouvelles technologies pourraient voir le jour telles que la contraception hormonale masculine ou bien encore l'immunocontraception qui consiste en une immunisation de l'organisme contre des antigènes nécessaires à la reproduction. Ces méthodes sont actuellement au stade expérimental et nécessitent encore de nombreuses années de recherche.

Mais, quelque soit les progrès futurs, la contraception devra toujours s'efforcer de préserver la santé et la fertilité des utilisatrices et des utilisateurs.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Représentation schématique d'un cycle sexuel
- Figure 2 : Follicule de De Graaf
- Figure 3 : Représentation fonctionnelle simplifiée de l'axe gonadotrope chez la femme
- Figure 4 : Evolution des hormones hypophysaires pendant le cycle
- Figure 5 : Sécrétions hormonales des ovaires
- Figure 6 : Formule chimique de l'estradiol
- Figure 7 : Formule chimique de la progestérone
- Figure 8 : Effets de la prise d'une pilule oestroprogestative sur les concentrations
plasmatiques de progestérone, d'oestradiol, de FSH et de LH
- Figure 9 : Schéma de la peau
- Figure 10 : Représentation schématique d'un système réservoir
- Figure 11 : Représentation schématique d'un système matriciel
- Figure 12 : Présentation du patch Evra®
- Figure 13 : Formule chimique de l'éthinylestradiol

Figure 14 : Formule chimique de la norelgestromine

Figure 15 : Schéma de prise du patch Evra®

Figure 16 : Profils des concentrations plasmatiques de la norelgestromine et de l'éthinylestradiol en fonction du site d'application

Figure 17 : Sites d'application du patch Evra®

Figure 18 : Formules chimiques du norgestimate et de ses métabolites

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Contre-indications absolues et relatives des pilules oestroprogestatives

Tableau II: Efficacités contraceptives constatées lors d'une analyse comparative entre Evra® et un oestroprogestatif oral

Tableau III: Répartition des grossesses non désirées en fonction du poids des utilisatrices

Tableau IV: Pourcentage de cycles avec une parfaite observance en fonction du contraceptif utilisé et de l'âge de l'utilisatrice

Tableau V: Incidence de l'observance sur l'efficacité contraceptive au cours d'une étude comparative Evra® versus Triphasil®

Tableau VI: Nombre de patches remplacés suite à un décollement partiel ou total

Tableau VII: Variations de poids observées au cours de l'étude comparative Evra® versus placebo

Tableau VIII: Principales différences entre les contraceptifs oestroprogestatifs oraux et le patch Evra®

Tableau IX: Principales différences entre Nuvaring®, Evra® et Implanon®

Tableau X: Analyse comparative entre le patch et les contraceptifs oraux : opinions des adolescentes (auparavant adeptes des contraceptifs oraux) utilisant Evra® depuis 3 mois

BIBLIOGRAPHIE

1- HEFFNER L.,

Reproduction humaine (1^{ère} éd).

Paris : De Boeck, 2003, 123 p.

2- SCHENCKERY J., PUNGIER V.

La contraception hormonale.

Le moniteur des pharmacies, cahier II du n°2556 du 06/11/04

3- SERFATY D.

Abrégé de contraception.

Paris : Masson, 1998, 364 p.

4- SITE INTERNET

L'axe gonadotrope chez la femme.

<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cybernetique/04femme.htm>

5- ENCHA-RAZAVI F., ESCUDIER E.,

Abrégé d'embryologie humaine (3^{ème} éd.).

Paris : Masson, 2003, 328 p.

6- GIRAUD J.R., ROTTEN D., BREMONT A., POULAIN P.

Abrégés de gynécologie (4^{ème} éd.).

Paris : Masson, 2002, 346 p.

7- SITE INTERNET

<http://www.callisto.si.usherb.ca:8080/rblouin/histo/genfem/ova/secon10.htm>

8- DE TOURRIS H., MAGNIN G., PIERRE F.,

Gynécologie et obstétrique (7^{ème} éd.).

Paris : Masson, 2000, 444 p.

9- SITE INTERNET

Physiologie de la reproduction.

http://www.chu-toulouse.fr/fiv_lg/HTM/p2.htm

10- SCHÄFFLER A., SCHMIDT S.

Anatomie Physiologie Biologie à l'usage des professions de santé.

Paris : Maloine, 2001, 342 p.

11- SITE INTERNET

Hormones of the reproductive system.

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/S/SexHormones.html>

12- MOULIN M., COQUEREL A.

Abrégés de pharmacologie (2^{ème} éd.).

Paris : Masson, 2002, 845 p.

13- SITE INTERNET

La contraception.

<http://info-ado.u-strasbg.fr/contraception/contraception.html>

14- REDMOND GP., OLSON WH., LIPPMAN JS., KAFRISSEN ME., JONES TM.

Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial.

Obstet. Gynecol., 1997, 89, 615-622

15- WEISS G.

Risk of venous thromboembolism with third-generation oral contraceptives: a review.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, 180, S295-301

16- SITE INTERNET

<http://www.ac-grenoble.fr/svt/oral/I6s15/I6S15.doc>

17- LABORATOIRE SCHERING

Conseils pratiques pour votre contraception orale.

Brochure d'information du laboratoire Schering

18- C. QUEREUX.

Contraception.

La Revue du Praticien, 2003, 53,781-789

19- SHERIF K.

Benefits and risks of oral contraceptives.

Am. J. Obstet. Gynecol. 1999, 180, S343-348

20- DICTIONNAIRE VIDAL® (80^{ème} éd.)

Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2004, 2230 p.

21- JOHANSSON E.

Future developments in hormonal contraception.

Am. J. Obstet. Gynecol. 2004, 190, S69-71

22- RAGEAU J.P.

Une nouvelle contraception, l'anneau vaginal.

Le généraliste, 16/04/2004, 2286

23- JOHANSSON D.B., SITRUK-WARE R.

New delivery systems in contraception: Vaginal rings.

Am. J. Obstet. Gynecol., 2004, 190, S54-59

24- NICOLET C.

Un anneau vaginal contraceptif efficace trois semaines.

Le quotidien du pharmacien, 05/04/04

25- SITE INTERNET

Les nouvelles méthodes de contraception hormonales.

<http://www.contraceptions.org>

26- SITE INTERNET

Mentions légales de la spécialité Nuvaring®.

<http://www.organon.fr/products/contraception/nuvaring.asp>

27- NICOLET C., DOUKHAN D.

Anneau vaginal contraceptif mensuel à faibles doses.

Le quotidien du pharmacien, 13/04/04

28- A F. VAN DEN BRÛLE, C. BUICU, U. GASPARD.

Evolutions récentes en contraception stéroïdienne. Exercice médical, mise au point.

La Revue du Praticien Gynécologie et Obstétrique, 15 juin 2004, 84, 27-29

29- SHULMAN L.P., NELSON A.L., DARNEY P.D.

Recent developments in hormone delivery systems.

Am. J. Obstet. Gynecol., 2004, 190, S39-48

30- SITE INTERNET

Etonogestrel implant.

<http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/etonoges.pdf>

31- D. MISHELL.

State of the art in hormonal contraception: an overview.

Am. J. Obstet. Gynecol., 2004, 190, S1-4

32- NICOLET Christine

Un concept innovant apprécié des femmes et des hommes.

Le quotidien du pharmacien, 09/02/04

33- TRUSSEL J., VAUGHAN B.

Unintented pregnancies and use, misuse and discontinuation of oral contraceptives.

J. Reprod. Med., 1995, 40, 355-360

34- ROSENBERG M. WAUGH MS.

Causes and consequences of oral contraceptive non compliance.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, 180, S276-279

35- CICCHERI F., FALSON F, CHAMAT C., BUXERAUD J.

Les systèmes transdermiques en thérapeutique (partie 1).

Act. Pharm., 1991, 287, 71-74

36- JAMOUILLE J.C.

La pénétration cutanée.

Ann. Dermatol. Vénér., 1988, 15, 627-640

37- SITE INTERNET

www.urgence.com/hygiene/introgen/peau/doc.html

38- ZUBER J., BENFIELD P.

Le passage percutané des médicaments : les dispositifs transdermiques.

Sem. Hôp. Paris, 1996, 72, 409-420

39- REYNIER J.P., TCHAKPE L.

L'absorption percutanée.

Act. Pharm., 1991, 291, 59-63

40- SEILLER M., MARTINI M.C.

Pénétration cutanée et biodisponibilité.

Formes pharmaceutiques pour application locale.

Paris, Londres, New York : Tec. & Doc., 1996, 50-73

41- SEILLER M., MARTINI M.C.

Modélisation de la mise à disposition percutanée de principes actifs par des systèmes transdermiques.

Formes pharmaceutiques pour application locale.

Paris, Londres, New York : Tec. & Doc., 1996, 340-365

42- WILLIAMS ADRIAN C.

Transdermal and topical drug delivery.

Londres : Pharmaceutical Press, 2003, 178-200

43- CICCHERI F., FALSON F., CHAMAT C., BUXERAUD J.

Les systèmes transdermiques en thérapeutique (partie 2).

Act. Pharm., 1991, 288, 54-60

44- DIRECTION DE LA QUALITE DU MEDICAMENT

Pharmacopée européenne (4^{ème} éd.)

Strasbourg : Direction de la Qualité du Médicament du Conseil de l'Europe, 2001, 2623 p.

45- AIACHE J.M.

Abrégé d'initiation à la connaissance du médicament (3^{ème} éd.).

Paris : Masson, 1998, 261-265

46- LE HIR A.

Abrégé de pharmacie galénique (8^{ème} éd.).

Paris : Masson, 2001, 393-394

47- ABRAMS LS, SKEE DM, NATARAJAN J, WONG FA, ANDERSON GD.

Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra/Ortho Evra) containing norelgestromin and ethinylestradiol at four application sites.

Br. J. Clin. Pharmacol., 2002, 53, 141-146

48- MARIE A.

Une nouvelle étape dans la contraception : Evra®, premier patch hebdomadaire.

Le quotidien du pharmacien, 12/01/04

49- SITE INTERNET

<http://www.orthoevra.com>

50- SITE INTERNET

Présentation du conditionnement d'Evra®.

http://www.evra.com.hk/images/evra_product.gif

51- F.D.A.

Rapport de la F.D.A. sur Evra®

http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/021-180_Ortho%20EVRA_prntlbl.pdf

52- ABRAMS L., SKEE D., TALLURI K., WONG F.

Bioavailability of 17-deacetylnorgestimate and ethinylestradiol from a contraceptive patch

The FASEB journal 2000, 14, A1479

53- SITE INTERNET

<http://www.orthomcneil.com/products/pi/pdfs/orthoevra.pdf>

54- ALLAIN P.

EVRA®, dispositif transdermique contraceptif.

<http://www.pharmacorama.com/ezine/evra.php>

55- STEPHEN L., CORSON MD.

Efficacy and safety of a monophasic and a triphasic oral contraceptive containing norgestimate.

Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, 170, 1556-1561

56- ZIEMAN M, GUILLEBAUD J, WEISBERG E, SHANGOLD GA, FISHER AC, CREASY GW.

Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho ^{Evra}/_{Evra} transdermal system: the analysis of pooled data.

Fertil. Steril., 2002, 77 , S13-S18

57- AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT (E.M.E.A.)

Résumé des caractéristiques du produit (RCP) Evra®.

<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/evra/evra.htm>

58- SMALLWOOD GH, MEADOR ML, LENIHANJP, SHANGOLD GA, FISHER AC, CREASY GW.

Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system.

Obstet. Gynecol., 2001, 98, 799-805

59- ZIEMAN M.

The introduction of a transdermal hormonal contraceptive (Ortho Evra®/Evra®).

Fertil. Steril., 2002, 77 (S2), S1-2

60- LABORATOIRE JANSSEN-CILAG

Brochure de présentation du patch Evra®.

Terre Neuve éd., 2004

61- VALLOIS Brigitte

Les atouts du patch contraceptif.

Le quotidien du pharmacien, 01/03/04

62- CREASY GW, FISHER AC, HALL N, SHAN-GOLD G.

Effect of a contraceptive patch versus placebo on serum lipid profile.

Fertil. Steril., 2000, 74, S185

63- BURKMAN RT., BORGATTA L., FISK FM., DARNEY P., NELSON AL.

A contraceptive patch and oral contraceptives produce similar effects on cervical mucus and endometrium.

Fertil. Steril., 2000, 74, S69-70

64- PIERSON RA., HESS AR., ARCHER DF., PARSONS K., SHANGOLD G.

Effects of a contraceptive patch and three oral contraceptives on follicular development following incorrect dosing.

Int. J. Gynecol. Obstet., 2000, 70 (S2), B78

65- PIERSON RA., ARCHER DF., MOREAU M., SHANGOLD G., FISHER AC.

Ortho Evra®/Evra® versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error.

Fertil. Steril., 2003, 80, 34-42

66- AUDET MC, MOREAU M, KOLTUN WD *ET AL.*

Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial.

JAMA 2001, 285, 2347-2354

67- HOLT VL., CUSHING-HAUGEN KL., DALING JR.

Body weight and risk of oral contraceptive failure.

Obstet. Gynecol., 2002, 99, 820-827

68- BREDA Jean-Luc

Le patch contraceptif à la conquête de la France.

Le quotidien du médecin, 03/06/04

69- CREASY MD., HALL N., SHANGOLD G.

Patient adherence with the contraceptive patch dosing schedule versus oral contraceptives.

Obstet. Gynecol., 2000, 95 (S4), 60S

70- ARCHER DF, BIGRIGG A, SMALLWOOD GH, SHANGOLD GA, CREASY GW, FISHER AC.

Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra®/Evra) among North American women.

Fertil. Steril., 2002, 77 (S2), S27-31

71- RONALD T., BURKMAN MD.

The transdermal contraceptive system.

Am. J. Obstet. Gynecol., 2004, 190, S49-53

72- ARCHER DF., CULLINS V., CREASY GW., FISHER AC.

The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho Evra®) on contraceptive efficacy.

Contraception, 2004, 69, 189-195

73- DITTRICH R, PARKER L, ROSEN JB, SHANGOLDG, CREASY GW, FISHER AC.

Transdermal contraception: evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinyl estradiol doses in a randomized, multicenter, dose-response study.

Am. J. Obstet. Gynecol., 2002, 186, 15-20

74- ABRAMS LS, SKEE DM, NATARAJAN J, WONG FA, LASSETER M.D.

Dose proportionality study of a contraceptive patch.

Clin. Pharmacol. Therap., 2004, 67 (2), 105

75- GASPARD U.

Evra® : premier patch pour la contraception transdermique.

Revue Médicale de Liège, 2003, 58, 709-712

76- ABRAMS LS, SKEE D, NATARAJAN J, WONG FA.

Pharmacokinetic overview of OrthoEvra®/Evra.

Fertil. Steril., 2002, 77 (S2), S3-12

77- ABRAMS LS, SKEE DM, NATARAJAN J, WONG FA, LASSETER KC.

Multiple-dose pharmacokinetics of a contraceptive patch in healthy women participants.
Contraception, 2001, 64, 287-294

78- ABRAMS LS, SKEE DM, NATARAJAN J *ET AL.*

Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol delivered by a contraceptive patch (Ortho _{Evra}/_{Evra}) under conditions of heat, humidity, and exercise.
J. Clin. Pharmacol., 2001, 41, 1301-1309

79- ZACUR HA, HEDON B, MANSOUR D, SHANGOLD GA, FISHER AC, CREASY GW.

Integrated summary of Ortho _{Evra}/_{Evra} contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions.
Fertil. Steril., 2002, 77 (S2), S32-5

80- RODDE Didier

Zoom sur... Evra.

Le quotidien du pharmacien, 08/03/04

81- ABRAMS LS., SKEE DM., WONG FA., ANDERSON NJ., LEESE PT..

Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol from two consecutive contraceptive patches.

J Clin Pharmacol, 2001, 41, 1232-1237

82- ABRAMS L.S., SKEE D., NATARAJAN J., HUTMAN W., WONG F.

Tetracycline HCL does not affect the pharmacokinetics of a contraceptive patch.
Int. J. Gynecol. Obstet., 2000, 70 (S1), 57-58.

83- Mc GUIRE JL., PHILLIPS A., HAHN DW., TOLMAN EL., FLOR S.

Pharmacologic and pharmacokinetic characteristics of norgestimate and its metabolites.
Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, 163, 2127-2131

84- KLUFT C., MAYER G., HELMERHORST FM.

Comparison of the effects of a contraceptive patch and oral contraceptives on coagulation parameters.

Int. J. Gynecol. Obstet., 2000, 70, S1-77

85-SIBAI BM., ODLIND V., MEADOR ML., SHAN-GOLD GA., FISHER AC., CREASY GW.

A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra/Evra).

Fertil. Steril., 2002, 77 (S2), S19-26

86- ROACH J., THORNE EG., HALL J., CREASY G.

Evaluation of skin irritation in humans from a contraceptive patch.

The FASEB journal, 2000, 14, A1341

87- ROACH J., THORNE EG., HALL J., CREASY G.

Lack of phototoxicity and photoallergy with a contraceptive patch.

The FASEB journal 2000, 14, A1341

88- SITE INTERNET

Forum de discussion.

[http://recherche.doctissimo.fr/sitesearch/consult5/index.php?mid=59e08fc17244eda3c72e62c4ab48cb36&l=fr&h=s0&collid=10000&sortbydate=0&showextr=1&f=0&nv=p8010px162551x&strStemUsed=&strSynoUsed=&mot=patch+\"patch+contraceptif](http://recherche.doctissimo.fr/sitesearch/consult5/index.php?mid=59e08fc17244eda3c72e62c4ab48cb36&l=fr&h=s0&collid=10000&sortbydate=0&showextr=1&f=0&nv=p8010px162551x&strStemUsed=&strSynoUsed=&mot=patch+\)

89- SITE INTERNET

Forum de discussion.

<http://www.aufeminin.com/world/communaute/forum/forum2.asp?forum=Contra&m=1891&r=9733>

90- RUBINSTEIN M.L., HALPERN-FELSHER B.L., IRWIN C.E.

An evaluation of the use of the transdermal contraceptive patch in adolescents.

J. Adolescent Health, 2004, 34, 395-401

Nom – Prénoms : LE PALABE Soazig, Aline, Isabelle
Titre de la Thèse : Le patch contraceptif EVRA® : Une nouveauté galénique dans le domaine de la contraception oestroprogestative

Résumé de la Thèse : Dans le domaine de la contraception hormonale, la tendance actuelle est de développer de nouvelles technologies avec pour principal objectif une amélioration de l'observance thérapeutique. C'est dans ce contexte que le laboratoire Janssen-Cilag a mis au point le premier patch contraceptif oestroprogestatif dénommé Evra®. Afin de mieux situer cette spécialité dans l'arsenal thérapeutique il est intéressant de rappeler quelques notions élémentaires sur la contraception hormonale d'une part et la forme galénique patch d'autre part. Ainsi, on se rend compte qu'Evra® présente la même efficacité contraceptive et la même tolérance que les contraceptifs oestroprogestatifs oraux mais apporte en plus des caractéristiques propres à sa forme galénique (cinétique constante, meilleure observance, risque de décollement...). En conclusion, Evra® a donc rempli son objectif en améliorant l'observance thérapeutique, facteur primordial de l'efficacité contraceptive.

MOTS CLÉS :

- CONTRACEPTION ESTROPROGESTATIVE / EVRA® /OBSERVANCE
THÉRAPEUTIQUE / FEMME