



numéro 26
novembre 2001

Notes sur les technologies de la santé en émergence

Le timbre cutané à effet contraceptif - une nouvelle méthode contraceptive

Sommaire

- ✓ **En novembre 2001, la FDA aux États-Unis a autorisé la commercialisation d'un nouveau timbre contraceptif (Ortho Evra^{MC}) pour application cutanée une fois par semaine, qui assure la libération transdermique de norelgestromin et d'éthinyl estradiol.**
- ✓ **En principe, le mode d'administration transdermique comporte des avantages par rapport à la voie orale, notamment l'observance thérapeutique accrue et la réduction des effets indésirables.**
 - **Un essai clinique contrôlé et à répartition aléatoire (ECR) démontre que la fidélité au régime thérapeutique s'accroît si l'on utilise le timbre contraceptif plutôt qu'un contraceptif oral (CO).**
 - **Toutefois, les abandons pour cause d'effets indésirables et de décision personnelle sont plus nombreux chez les utilisatrices du timbre que chez celles ayant recours à un CO.**
- ✓ **Un ECR examinant des périodes de six et de 13 cycles menstruels indique que l'efficacité à brève échéance du timbre contraceptif est semblable à celle du CO, mais que le risque de grossesse indésirée à long terme est inconnu.**

La technologie

Le timbre cutané contraceptif représente un nouveau mode d'administration des hormones contraceptives. Son mécanisme d'action est le même que celui du contraceptif oral (CO), soit l'inhibition de l'ovulation et la modification de la glaire cervicale (ce qui entrave le passage endocervical des spermatozoïdes) et de l'endomètre (ce qui compromet la nidation de l'ovule fécondé)^{1,2}. Ortho Evra^{MC} est un timbre cutané qui assure la libération transdermique progressive et uniforme de norelgestromin (progestatif) et d'éthinyl estradiol (oestrogène) pendant sept jours³. Le norelgestromin est le principal métabolite actif du norgestimate, un progestatif d'emploi répandu dans les

contraceptifs oraux³. Le mince timbre, qui occupe une surface de 20 cm², est formé de trois couches : une couche externe protectrice de polyester, une couche médiane adhésive renfermant les ingrédients actifs et un film clair de polyester à enlever avant l'application du timbre⁴.

Stade de la réglementation

La *Food and Drug Administration* aux États-Unis a autorisé, en novembre 2001, la mise sur le marché du timbre contraceptif Ortho Evra^{MC}, mis au point par l'Institut de recherche pharmaceutique R. W. Johnson⁵. Les renseignements quant à la réglementation sur le timbre contraceptif au Canada n'étaient pas disponibles en octobre 2001.

Groupe cible

Grâce à la contraception, la femme est en mesure d'éviter une grossesse indésirée. Au Canada, 1,3 million de femmes, dont l'âge varie de 15 à 49 ans, font mention de l'utilisation d'un CO en 1996-1997⁶. Par ailleurs, on évalue que 5 % des utilisatrices types d'un CO sont aux prises avec une grossesse accidentelle, alors que c'est le cas de moins de 1 % des femmes qui, pendant un an, utilisent un CO de façon constante et appropriée⁷. L'usage approprié du CO est entravé par l'absence de systématisation de la prise du médicament, le manque d'information pertinente et la survenue de certains effets indésirables tels la nausée, la métrorragie, la tension douloureuse des seins et l'hirsutisme⁸. Le timbre cutané est conçu pour libérer par voie transdermique la combinaison des deux mêmes types d'hormones que les hormones présentes dans un CO et favoriser la fidélité de l'utilisatrice au régime thérapeutique.

Pratique courante

À l'heure actuelle, de nombreuses méthodes contraceptives, réversibles ou irréversibles, sont disponibles¹.

Méthodes réversibles :

1. Le contraceptif oral renfermant soit une combinaison d'oestrogène et de progestérone, soit un progestatif seul⁹.

2. Le contraceptif injectable (p. ex., Depo-Provera), renfermant soit une combinaison d'œstrogène et de progestérone, soit un progestatif seul, administré à des intervalles variant de un à trois mois^{9,10}.
3. L'implant hormonal (p. ex., Norplant, implanté dans le bras par voie chirurgicale) assure la libération prolongée d'un progestatif, et son utilisation à des fins contraceptives peut s'étendre sur une période allant de un à cinq ans^{9,11}.
4. Le dispositif intra-utérin (p. ex., Nova-T, Gyne-T) produit un effet contraceptif d'une durée variant d'un à dix ans selon le dispositif^{7,12}.
5. Les moyens mécaniques, dont le préservatif, le diaphragme et la cape cervicale, et l'éponge contraceptive^{1,13}.
6. Les méthodes chimiques qui prennent la forme de mousse, crème, gel, suppositoires vaginal et film vaginal spermicides¹³.

Méthode irréversible :

Il s'agit de la stérilisation, c'est-à-dire la ligature des trompes utérines par voie chirurgicale chez la femme et la section chirurgicale des deux canaux déférents ou vasectomie chez l'homme^{1,12}.

Administration et coût

Le timbre cutané (Ortho Evra^{MC}), administré trois semaines sur quatre, reste en place pendant une semaine, puis est remplacé deux fois dans le mois par un autre, chaque fois le même jour de la semaine. Le timbre peut être appliqué à divers sites comme les fesses, le bas de l'abdomen, la face externe du bras, la partie supérieure du torse (mais pas sur les seins)^{3,4}. L'utilisatrice peut nager, prendre un bain ou faire de l'exercice physique tout en portant le timbre¹⁴. L'efficacité du timbre semble réduite chez les utilisatrices dont le poids dépasse 90 kg⁵. Les risques découlant de l'utilisation de ce produit sont les mêmes que ceux rattachés à l'utilisation d'un CO, à savoir le risque accru de formation de caillots, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral⁵. En octobre 2001, aucun renseignement sur le coût de cette méthode contraceptive n'était disponible.

Taux d'utilisation

Il est assez difficile de prévoir le taux d'utilisation du timbre vu que son coût et son efficacité contraceptive pratique à long terme par rapport aux autres méthodes sont encore indéterminés. On peut toutefois présumer que les utilisatrices pour qui la prise quotidienne d'un CO est fastidieuse considéreront cette option avec intérêt.

Activités dans le domaine

À l'heure actuelle, des essais cliniques aux États-Unis et à l'étranger examinent un timbre contraceptif mis au point par Agile Therapeutics¹⁵. Le produit consiste en un timbre cutané contraceptif à appliquer pendant sept jours avant de le remplacer, assurant la libération transdermique d'une combinaison de levonorgestrel (LNG) et d'éthinyl estradiol (EE)¹⁵. L'administration des trois timbres de taille différente mis à l'essai, soit 7,5 cm², 10 cm² et 12,5 cm², s'accompagne de concentrations sériques de LNG et d'EE semblables à celles qui suivent l'administration orale de la combinaison LNG/EE¹⁵.

D'autre part, Schering AG poursuit la mise au point d'un timbre cutané d'application hebdomadaire renfermant 75 : g de gestodène et 25 : g d'éthinyl estradiol, lequel est mis à l'épreuve dans le cadre d'essais cliniques de phase II¹⁶.

Données probantes

Un ECR multicentrique et ouvert, financé par l'Institut de recherche pharmaceutique R.W. Johnson, comptant 1 417 femmes saines âgées de 18 à 45 ans, a comparé le timbre contraceptif à un CO durant la période allant d'octobre 1997 à juin 1999⁴. L'un des groupes de l'essai (n = 812) a utilisé le timbre Ortho Evra^{MC} (libérant quotidiennement 150 : g de norelgestromin et 20 : g d'EE; appliqué pendant une semaine et remplacé deux fois pour une application trois semaines sur quatre). L'autre groupe de l'essai (n = 605) a utilisé un CO (Triphasil, 50 : g de LNG et 30 : g d'EE les jours 1 à 6, 75 : g de LNG et 40 : g d'EE les jours 7 à 11, 125 : g de LNG et 30 : g d'EE les jours 12 à 21 et un placebo les jours 22 à 28; Laboratoires Wyeth-Ayerst). Dans le groupe du timbre cutané, 559 femmes l'ont utilisé pendant six cycles menstruels, alors que 253 femmes y ont eu recours pendant 13 cycles; les nombres correspondants de femmes dans le groupe du CO sont de 412 et de 193. Les caractéristiques démographiques (âge, taille et poids moyens; race et utilisation antérieure d'un CO) sont semblables dans les deux groupes.

Efficacité contraceptive : L'efficacité contraceptive est déterminée en fonction de l'indice Pearl (nombre de grossesses par 100 années-personnes d'utilisation) et la probabilité cumulée de grossesse. Comme l'illustre le chevauchement des intervalles de confiance (IC) de 95 % dans le tableau 1, il n'y a pas d'écarts significatifs du point de vue statistique du taux de grossesses entre le groupe du timbre et celui du CO. Environ le tiers des participantes ont poursuivi l'essai pendant 13 cycles, tandis que les autres n'ont fait l'objet de l'étude que pendant six cycles.

Tableau 1 : Efficacité contraceptive

Résultat mesuré	Groupes Valeur (IC de 95 %) [n] [†]	
	Timbre cutané	CO
Indice Pearl		
-Global	1,24 (0,15-2,33) [811]	2,18 (0,57-3,80) [605]
Probabilité cumulée de grossesse*		
-Globale, 6 cycles	0,6 (0,0-1,2) [559]	1,2 (0,2-2,1) [412]
-Globale, 6 et 13 cycles	1,3(0,0-2,7) [811]	1,8 (0,2-3,4) [605]

[†] n = nombre de participantes

* Méthode d'estimation de Kaplan-Meier de la probabilité cumulée de grossesse

Intégrité du cycle : Par rapport au groupe du CO, le groupe du timbre cutané a connu un nombre plus élevé d'épisodes de saignement ou de microorragie pendant les deux premiers cycles; par la suite, la situation sous cet angle est comparable dans les deux groupes. L'aménorrhée (absence des règles) survient chez 0,1 % des femmes du groupe du timbre et chez 0,2 % des femmes du groupe du CO.

Observance thérapeutique (fidélité au régime thérapeutique) : Le timbre favorise la fidélité au régime thérapeutique. La proportion moyenne de cycles de chacune des participantes où la fidélité est maintenue est de 88,2 % dans le groupe du timbre et de 77,7 % dans le groupe du CO (p < 0,001). Un autre ECR comptant 643 participantes indique que l'observance thérapeutique est de l'ordre de 94,4 % dans le groupe du timbre et de 87,8 % dans le groupe du CO (Mercilon : 150 : g de desogestrel et 20 : g d'EE)¹⁷.

Effets indésirables : Le tableau 2 présente les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes en question.

Tableau 2 : Effets indésirables les plus courants

Effets indésirables	Fréquence globale (%)		Valeur p	Fréquence (%) d'arrêt d'utilisation [†]		Valeur p
	Groupe du timbre n=812	Groupe du CO n=605		Groupe du timbre n=812	Groupe du CO n=605	
Céphalée	21,9	22,1	0,95	1,5	0,3	0,03
Nausée	20,4	18,3	0,34	1,8	0,8	0,12
Réaction au site d'application	20,2	SO*	SO*	2,6	SO*	SO*
Sensibilité accrue des seins	18,7	5,8	<0,001	1,0	0,2	0,09
Infection des voies respiratoires supérieures	13,3	17,9	0,02	0	0	SO*
Dysménorrhée (crampes menstruelles)	13,3	9,6	0,04	1,5	0,2	0,01
Douleur abdominale	8,1	8,4	0,85	0,2	0,3	>0,99

[†] abandon de traitement en raison d'effets indésirables

* SO = sans objet

Par rapport au groupe du CO, le groupe du timbre est caractérisé par une proportion plus élevée d'abandons, mais plus faible de pertes de vue au suivi (tableau 3).

Tableau 3 : Abandons et pertes de vue au suivi

	Pourcentage des participantes		Valeur p
	Groupe du timbre n = 812	Groupe du CO n = 605	
Abandons en raison :			
- d'effets indésirables	12,0	5,0	
- d'effets indésirables graves	0,6	0,5	
- de décision personnelle	9,5	6,6	
- de tous ces motifs combinés	22,0	12,1	<0,0001
Pertes de vue au suivi	3,9	7,9	0,0016

Aucun changement de portée clinique dans les paramètres biochimiques, les signes vitaux ou les résultats de l'examen physique ou gynécologique n'est constaté dans les deux groupes. Mentionnons, toutefois, que l'augmentation du cholestérol total et des triglycérides dans le groupe du timbre cutané est supérieure de façon significative à celle observée dans le groupe du CO (tableau 4).

Tableau 4 : Augmentation relative du taux de cholestérol et de triglycérides

	Groupe du timbre	Groupe du CO	Valeur p
Augmentation :			
- du cholestérol total (mmol/L)	0,41	0,21	<0,001
- des triglycérides (mmol/L)	0,11	0,01	0,008

Questions d'implantation

En principe, le mode d'administration transdermique comporte des avantages par rapport au mode d'administration orale, notamment la fidélité accrue au régime thérapeutique. Le timbre cutané Ortho Evra^{MC} doit être appliqué une fois par semaine, tandis que le CO doit être pris chaque jour. Un ECR révèle que l'efficacité contraceptive du timbre cutané est comparable à celle du CO (Triphasil), mais que l'observance thérapeutique avec le premier est meilleure qu'avec le second. Il convient de noter cependant que l'étude, de par sa conception, n'est pas en mesure de déceler les écarts d'efficacité. Environ le tiers des participantes ont poursuivi l'essai pendant 13 cycles, tandis que les autres n'ont fait l'objet de l'étude que pendant six cycles. Par conséquent, le risque de grossesse à long terme reste à déterminer.

À noter également que la fidélité accrue au régime thérapeutique, constatée chez les utilisatrices du timbre, ne signifie pas nécessairement un taux de satisfaction plus élevé, puisque le taux d'abandon est plus élevé dans le groupe du timbre que dans celui du CO. Il reste donc à préciser l'impact relatif de la fidélité thérapeutique accrue comme du taux de cessation accru pour cause d'effets indésirables sur l'efficacité pratique globale.

Références

- Hall JE. Infertility and fertility control. In: **Harrison's principles of internal medicine**. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.301-5.
- Beck WW. Family planning: contraception and complications. In: **Obstetrics and gynecology**. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p.241-8.
- The R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute submits application for FDA approval of new contraceptive ORTHO EVRA transdermal system. **Johnson & Johnson** [database online] 2000. Available: www.jnj.com/news_finance/272.htm. (accessed 2001 Jul 6).
- Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, 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(18):2347-54.
- FDA approves first hormonal contraceptive skin patch. **FDA Talk Paper** [serial online] 2001. Available: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2001/ANSO1119.html> (accessed 2001 Nov 20).
- Wilkins K, Johansen H, Beaudet MP, Neutel, IC. Oral contraceptive use [abstract]. **Health Rep** [serial online] 2001 Aug 15. Available: www.statcan.ca/english/indepth/82-003/feature/hrab2000011004s1a02.htm (accessed 2001 Sep 18).
- Trussell J, Kowal D. The essentials of contraception: efficacy, safety and personal considerations. In: Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, editors. **Contraceptive Technology**. 17th rev. ed. New York: Ardent Media ; 1998. p.211-47.
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Meehan TE. Use and misuse of oral contraceptives: risk indicators for poor pill taking and discontinuation. **Contraception** 1995;51(5):283-8.
- The Canadian Consensus Conference on Contraception (Part II). **Journal SOGC** 1998;20(6):571-98.
- Huezo CM. Current reversible contraceptive methods: a global perspective. **Int J Gynaecol Obstet** 1998;62 Suppl 1:S3-15.
- Darney PD. Implantable contraception. **Eur J Contracept Reprod Health Care** 2000;5 Suppl 2:2-11.
- The Canadian Consensus Conference on Contraception (Part IV). **Journal SOGC** 1998;20(7):762-77.
- The Canadian Consensus Conference on Contraception (Part III). **Journal SOGC** 1998;20(7):667-92.
- Zacur H, Hedon D, Mansour D, Shangold G, Fisher A, Creasy G. Integrated summary of ORTHO EVRATM/EVRATM contraceptive patch adhesion in varied climates and conditions [abstract]. **Fertil Steril** 2001;76(3Suppl):S19.
- Agile Therapeutics, Inc. -- Clinical. **Agile Ther** [database online] 2001. Available: <http://www.agiletherapeutics.com/Clinical.htm>. (accessed 2001 Aug 28).
- Gestodene + ethinylest, Scheri. **Pharmaprojects** [database online] 2001. Available: <http://gateway2.ovid.com/ovidweb.cgi>. (accessed 2001 Jul 31).
- Creasy G, Hall N, Shangold G. Patient adherence with the contraceptive patch dosing schedule versus oral contraceptives [abstract]. **Obstet Gynecol** 2000;95 Suppl:60S.

Ce résumé a été préparé par Srabani Banerjee, M. Sc., Ph. D.; de l'OCCETS, et a été critiqué par des pairs. Le contenu est à jour au mois d'octobre 2001.

Pour connaître les mises à jour à la réglementation de cette technologie, vérifiez les sites dans la section des Liens (Stade de la réglementation) de notre site Web : www.ccohta.ca

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimé)

Numéro de la convention
de poste-publications 40026386