

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## Evra® : premier patch pour la contraception transdermique

U. GASPARD (1)

**RÉSUMÉ** : Le patch transdermique Evra® libère dans l'organisme pendant une semaine 20 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de norelgestromin/jour assurant des taux de stéroïdes similaires mais plus constants qu'une pilule combinée oestroprogestative de faible dosage par voie orale. La méthode présente une forte acceptabilité car elle est aisée (application de 3 patches/cycle), l'adhésivité du patch est excellente et il y a peu d'irritation cutanée. L'efficacité contraceptive est similaire à celle des oestroprogestatifs oraux de faible dosage; cette efficacité demande cependant impérativement que la patiente pèse moins de 90 kg. Le contrôle du cycle est excellent et similaire à celui des pilules triphasiques; les effets secondaires sont comparables à ceux des pilules actuelles à faible dose et légèrement oestrogénodominantes. Le métabolisme lipidoglycémique et la coagulation sont influencés de manière semblable. Du fait de la voie transdermique, les troubles digestifs (nausées, vomissements) n'obèrent pas l'efficacité contraceptive. L'observance vis à vis du patch Evra® est supérieure à celle des oestroprogestatifs oraux, élément majeur de l'efficacité d'une contraception. Il s'agit donc d'une addition utile à notre arsenal contraceptif.

### POURQUOI UN PATCH CONTRACEPTIF ?

Diverses avancées ont été réalisées dans le domaine de la contraception hormonale, et la réduction des doses aussi bien de l'éthinylestradiol que des progestatifs (en ce qui concerne les formes combinées c'est-à-dire oestroprogestatives), la recherche de progestatifs moins androgéniques, avec une plus grande neutralité métabolique, ont permis d'obtenir outre une efficacité contraceptive élevée, un contrôle du cycle acceptable avec un minimum d'effets secondaires (1). Cependant, un certain nombre de problèmes restent inhérents à la prise quotidienne régulière et orale d'une pilule contraceptive : l'oubli (souvent 1 à 3 jours par cycle !), les troubles gastro-intestinaux, les erreurs de calendrier menstruel, conduisent par le biais d'une observance (= "compliance") insuffisante à des grossesses non désirées. Ainsi, Rosenberg et al (2) calculent qu'aux Etats Unis, sur 6 millions de grossesses par an, on peut en imputer 1 million qui sont non prévues et dépendent d'une prise incorrecte, d'une erreur due à la méthode ou d'un arrêt intempestif de la pilule. D'ailleurs, si la plupart des contraceptifs oraux présentent un indice annuel de grossesse (index de Pearl) de < 1 % en cas d'utilisation optimale, cet indice monte à 3, voire 5 % (3) en utilisation "typique", c'est-à-dire dans la vie de tous les jours. Ceci

(1) Professeur Ordinaire, Chef de Service de Gynécologie, CHU du Sart Tilman - Université de Liège.

**EVRA® : FIRST TRANSDERMAL PATCH FOR CONTRACEPTION**  
**SUMMARY** : Evra® is a transdermal patch releasing 20 µg of ethinylestradiol and 150 µg of norelgestromin/day during one week. The circulating levels of steroids attained are of similar amplitude though steadier than after intake of an oral combined low-dose estrogen-progestin pill.

The transdermal method is user-friendly and is abided by a high degree of acceptability, and a low level of skin irritability. Its contraceptive effectiveness is similar to that conferred by oral contraceptives except if the treated woman is over 90 kg, in which case Evra® should not be prescribed. Cycle control is excellent and similar to that of triphasic pills. Adverse effects and tolerance are comparable to those described with low-dose oral contraceptives with a slight estrogen dominance. Lipid and glucose metabolism as well as coagulation are influenced in the same way. Gastrointestinal disturbances (nausea, vomiting) do not prevent the efficacy of the transdermal patch. Compliance with Evra® is significantly higher than with oral combined contraceptives - a major point for an effective contraception. Accordingly, Evra® constitutes an useful addition to the current array of contraceptive methods.

**KEYWORDS** : *Transdermal contraception*

montre bien que -et particulièrement pour les femmes de moins de 25 ans chez lesquelles la prise orale est moins régulière que chez leurs aînées (4)- toute mesure susceptible d'améliorer l'observance présente une importance primordiale. Aussi, dans ce domaine, le développement d'un autocollant permettant le passage transdermique (= patch) d'une dose adéquate et régulière de stéroïdes, patch devant simplement être remplacé une fois par semaine pendant trois semaines de suite avec une semaine d'intervalle, constitue une simplification remarquable et par ailleurs permet d'éviter l'écueil des troubles digestifs. Le patch Evra® répond à ces critères, et à ceux d'une contraception fiable et bien tolérée, comme nous le rappelons ci dessous.

### COMPOSITION ET ADHÉSION D'EVRA®

Il s'agit d'un patch matriciel (c'est-à-dire en phase solide) de 20cm<sup>2</sup> avec de l'extérieur vers l'intérieur (au contact de la peau), une couche externe protectrice (eau, etc.) une couche moyenne active (polymère adhésif = butylène, augmenteur de pénétration = lauryllactate, substances actives = éthinylestradiol + norelgestromin) et une couche protectrice, que l'on enlève au moment de l'application sur la peau. L'adhésivité est excellente et seulement une minorité de patches se détachent partiellement (2,8 %) ou complètement (1,9 %), nécessitant évidemment

un remplacement. L'adhésivité n'est pas affectée par le site d'application, les climats chauds et humides, les activités variées y compris sauna, piscine, exercice physique, etc. L'application du patch se fait bien entendu sur une peau sèche et propre.

### PHARMACOCINÉTIQUE DU PATCH

Ce patch de 20cm<sup>2</sup> présente un taux quotidien de libération vers la circulation systémique de 20µg d'éthinylestradiol (EE) et de 150µg de norelgestromin (NGMN). Pour rappel, le NGMN ou 17 diacétyl-norgestimate, c'est-à-dire la forme active du norgestimate, est un progestatif puissant dérivé du lévonorgestrel (progestatif de 2<sup>ème</sup> génération), mais moins androgénique que ce dernier. Il est bien connu, puisque présent dans le contraceptif oral combiné (COC) Cilest<sup>®</sup>, de dosage assez comparable au patch. En effet, ce système transdermique comme la forme orale, va assurer pendant sa période d'application de 7 jours des taux circulants moyens de l'ordre de 25 à 75pg/ml d'EE et de 0,6 à 1,2ng/ml de NGMN, 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 (5); la cinétique plus constante d'Evra<sup>®</sup> constitue un élément pharmacodynamique important justifiant l'efficacité et la bonne tolérance du patch. Un patch oublié en place après le 7<sup>ème</sup> jour va encore délivrer une dose stéroïdienne adéquate pendant 3 jours, ce qui permet de considérer qu'un retard involontaire de 2 jours avant changement du patch est tolérable.

Que ce patch soit appliqué sur l'abdomen, le bras, la fesse ou le dos (région scapulaire), l'absorption est équivalente tandis que les conditions d'activité ou de climat n'influencent pas non plus cette résorption. De plus, la prise orale de tétracycline concomitante à la mise du patch ne va pas s'accompagner d'une interférence avec le cycle entéro-hépatique des stéroïdes actifs et donc ne va pas changer les taux circulants de ceux-ci, un avantage par rapport à la prise des COCs.

### EFFICACITÉ CONTRACEPTIVE DU PATCH ET OBSERVANCE

Dès le premier cycle d'application l'inhibition de la croissance et de l'activité sécrétoire hormonale folliculaire se produit et va persister au cours des cycles successifs d'application du patch Evra<sup>®</sup>, avec un niveau de suppression qui surpasse celui des COCs habituels, contenant 30µg d'EE et un progestatif. De même, l'enlève-

ment prématuré d'un patch (- 3 jours) ou son maintien prolongé par erreur (+ 3 jours) n'altèrent pas cette bonne capacité inhibitrice (6). Il s'ensuit que l'index de Pearl établi sur 3319 femmes au cours de 22160 cycles présente une valeur tout à fait correcte et comparable à l'efficacité des contraceptifs oraux (tableau I). Il existe cependant une exception importante : alors que les femmes de plus de 90 kg ayant reçu le patch Evra<sup>®</sup> représentent 3 % de la population étudiées, elles concentrent 33 % de cas de grossesses (5 sur 15). Dès lors, il faut déconseiller l'utilisation d'Evra<sup>®</sup> 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 (7).

La facilité apparente d'utilisation du patch montre dans toutes les tranches d'âge une supériorité significative d'Evra<sup>®</sup> par rapport à d'autres contraceptifs oraux en termes d'observance ( $p < 0,001$  à  $p < 0,005$  selon l'âge) (4). Ainsi, chez les femmes de 18 à 19 ans l'observance vis à vis du patch est de 87,7 % contre 67,7 % pour le COC, soit une différence de 20 %! Celle-ci est encore de 14 % entre 20 et 24 ans en faveur du patch et s'amenuise par la suite. En fait, 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 (2).

TABLEAU I. PATCH CONTRACEPTIF EVRA<sup>®</sup> : INDEX DE PEARL (7)

β Utilisation typique (= échecs méthode + patientes)	0,88 (0,44 - 1,33)*
β Utilisation parfaite (= échecs méthode)	0,70 (0,31 - 1,10)
β Utilisation typique chez les patientes de moins de 90kg	0,60
(*) Intervalle de confiance 95 %	

### CONTRÔLE DU CYCLE ET TOLÉRANCE

Le saignement menstruel est obtenu à l'issue de pratiquement tous les cycles Evra<sup>®</sup>, ce qui est un élément rassurant pour la femme, au contraire de l'aménorrhée. Par contre, les saignements ou les spottings intercurrents non prévisibles sont perçus négativement; ils s'affichent (au total) à 12 % pour le patch au 3<sup>ème</sup> cycle d'utilisation et à 8 % au 13<sup>ème</sup> cycle c'est-à-dire mieux qu'avec le comparateur monophasique oral (Mercilon<sup>®</sup>) et similaire au triphasique (Trigynon<sup>®</sup>/Trinordiol<sup>®</sup>) (7-10). Cet excellent contrôle du cycle peut être mis en rapport avec une pharmacocinétique plus favorable du patch transdermique.

Le tableau II reprend les effets défavorables d'Evra® qui ont conduit à l'arrêt du patch contraceptif (10). Ils sont similaires à ceux rencontrés avec les comparateurs mono- et triphasiques. Cependant, et surtout pendant le premier mois d'utilisation, probablement du fait de taux circulants opérationnels rapidement acquis sous patch, des taux plus élevés de mastalgie, notamment, sont observés sous patch, mais deviennent comparables à ceux des COCs au cours des cycles suivants. Ainsi, on observe sous patch 16 % de mastalgie au 1er cycle mais 3 % seulement dès le 4<sup>ème</sup> cycle.

TABLEAU II EFFETS SECONDAIRES D'EVRA® CONDUISANT À L'ARRÊT DU TRAITEMENT (ÉTUDES RANDOMISÉES CONTRÔLÉES, N=3.330) (10)

- Symptômes mammaires (douleur, tension)	1,9 %
- Réaction cutanée au site d'application	1,9 %
- Nausées	1,7 %
- Céphalées	1,1 %
- Dysménorrhées	< 1 %

Les variations de poids sont un des principaux facteurs d'arrêt de la contraception bien qu'il s'agisse plus d'une perception inadéquate que d'une réalité, comme le montre une revue récente de la Cochrane database (11). De ce fait, Evra® a été testé contre un patch placebo (10) : les résultats indiquent une variation moyenne du poids inférieure à 5 % du poids de départ chez 87 % des femmes sous patch et chez 82 % sous placebo; la variation de plus ou moins 10 % par rapport au poids de départ est moindre également sous patch que sous placebo. Il n'y a pas de variation tensionnelle ou d'altération du rythme cardiaque significatives sous Evra®.

Sur le plan des études métaboliques (12), le patch a été comparé au placebo pendant 6 cycles et montre des effets sur le profil lipidique qui sont en tous points semblables à ceux observés sous les autres COCs de faible dosage, à savoir un accroissement modéré des triglycérides, du cholestérol LDL et du cholestérol-HDL et HDL3 ainsi que de l'apoprotéine A1. On n'observe pas d'évolution vers un profil athérogène; la glycémie à jeun n'est pas altérée par l'utilisation du patch; l'accroissement de 2,5 fois des taux de SHBG par rapport aux valeurs de base indiquent un profil modérément oestrogénodominant du patch, dans la même ligne que les COCs de faible dosage actuels. Enfin, sur le plan des variables de la coagulation (13), on note des variations similaires entre le patch et les comparateurs mono et triphasiques oraux : un léger accroissement des facteurs de coagulation

et de fibrinolyse ainsi qu'une diminution modérée des anticoagulants naturels est observée dans tous les cas. Il n'y a donc pas de différence dans l'impact sur le métabolisme et la coagulation entre la voie orale et la voie transdermique entre les combinaisons oestroprogestatives testées, sur le plan des paramètres biologiques. Nous ne disposons évidemment pas d'études cliniques de grande envergure et de longue durée concernant l'impact cardiovasculaire du patch contraceptif mais les données biologiques et cliniques disponibles ne permettent raisonnablement pas de s'attendre à des différences significatives concernant les effets défavorables éventuels entre Evra® et les contraceptifs oraux.

#### FACILITÉ, SATISFACTION ET OBSERVANCE LORS DE L'USAGE D'EVRA®

Les données du dossier Evra® et diverses publications (4, 7, 9) indiquent que les endroits de prédilection d'application du patch sont la fesse (54 %) suivie de l'abdomen (27 %); le degré de satisfaction et de facilité par rapport aux contraceptifs oraux est dans tous les cas significativement supérieur avec le patch et avec celui-ci, l'observance s'établit à un niveau significativement plus élevé surtout chez la femme la plus à risque, soit en dessous de 25 ans.

#### CONCLUSIONS

Le patch contraceptif Evra® qui délivre pendant 7 jours une quantité régulière efficace d'éthinylestradiol et de norelgestromin est utilisé pendant 21 jours sur 28 (3 patches/cycle) : cette utilisation est aisée, satisfaisante et bien tolérée. L'efficacité contraceptive est similaire à celle des contraceptifs oraux combinés actuels de même que la qualité du contrôle du cycle, et la tolérance clinique et biologique. Une seule restriction d'importance : le risque de grossesse est accru chez les femmes de poids supérieur à 90kg; Evra® est donc déconseillé dans ce cas. Les contre-indications générales des contraceptifs oraux s'appliquent au patch Evra®. Cependant, la voie transdermique court-circuite les nombreux problèmes de tolérance-sécurité dus à la prise orale et aux troubles digestifs, assure des taux plus constants des stéroïdes circulants et est d'utilisation aisée. Ceci justifie dès lors une observance élevée pour le patch, facteur primordial de la sécurité contraceptive. Ceci montre à l'évidence que le patch contraceptif Evra® n'est ni un gadget original ni un contraceptif de niche supplémentaire, mais une solution contraceptive nouvelle, porteuse potentielle d'un progrès d'observance.

## RÉFÉRENCES

1. Gaspard UJ.— Progestogens in contraception : Third-generation pills dans "Progestins and antiprogestins in clinical practice", R. Sitruk-Ware et D.R. Mishell Jr, éditeurs, Marcel Dekker, New York, pp 179-215, 2000.
2. Rosenberg MJ, Vaughn MS, Long S.— Unintended pregnancies and use, misuse and discontinuation of oral contraceptives. *J Reprod Med*, 1995, **40**, 355-360.
3. Speroff L, Darney P.— *A clinical guide for contraception*. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 1-394, 1996.
4. Archer DF, Bigrigg A, Smallwood GH et coll.— Assessment of compliance with a weekly contraceptive patch (Ortho Evra™/Evra™) among North American women. *Fertil Steril*, 2002, **77** (suppl 2), S27-31.
5. Abrams LS, Skee D, Natarajan J, Wong FA.— Pharmacokinetic overview of Ortho Evra™/Evra™. *Fertil Steril*, 2002, **77** (suppl 2), S3-12.
6. Pierson RA, Archer DF, Moreau M et coll.— 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.
7. Ziemann M, Guillebaud J, Weisberg E et coll.— Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra™/Evra™ transdermal system : the analysis of pooled data. *Fertil Steril*, 2002, **77** (suppl. 2), S13-18.
8. Dittrich R, Parker L, Rosen JB et coll.— Transdermal contraception: Evaluation of three transdermal norelgestromin/ethinylestradiol doses in a randomized, multicenter, dose-response study. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, **186**, 15-20.
9. Audet MC, Moreau M, Koltun W et coll.— Evaluation of contraceptive efficacy of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, **285**, 2347-2354.
10. Sibai BM, Odland V, Meador ML et coll.— A comparative and pooled analysis of the safety and tolerability of the contraceptive patch (Ortho Evra™/Evra™). *Fertil Steril*, 2002, **77** (suppl 2), S19-26.
11. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM.— Combination contraceptives : effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (2), CD 003987.
12. Creasy G, Fisher A, Hall N, Shangold G.— Effect of a contraceptive patch vs placebo on serum lipid profile. *Fertil Steril*, 2000, **74**, S185(A).
13. Kluff C, Mayer G, Helmerhorst FM et coll.— Comparison of the effects of a contraceptive patch and oral contraceptives on coagulation parameters. *Int J Gynecol Obstet*, 2000, **70** (suppl 1), S77(A).

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. U. Gaspard, Service de Gynécologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.