

► L'amélioration des méthodes contraceptives et la recherche de nouvelles approches innovantes, avec un bénéfice médical ajouté, permettraient de satisfaire plus de couples, aux différentes étapes de leur vie reproductive. Les systèmes de délivrance s'améliorent, visant à une utilisation autonome et à une longue durée d'action, ce qui en facilite ainsi l'observance. Auto-injections, patchs à microaiguilles, anneaux vaginaux multipores, qui délivrent des molécules contraceptives et des molécules anti-infectieuses, promettent ainsi une double prévention, la grossesse non désirée et les maladies sexuellement transmissibles. Enfin, de nouveaux systèmes intra-utérins et de contraception permanente sont à l'étude. La recherche de nouveaux contraceptifs est une nécessité et doit se poursuivre, afin de diminuer la mortalité maternelle liée aux grossesses multiples et aux avortements, qui restent souvent à risque dans beaucoup de pays. ◀

Des protections à double efficacité

La nécessité d'une protection contre les grossesses non désirées

Malgré une augmentation constante de l'utilisation des contraceptifs au cours du demi-siècle passé, un grand nombre de couples ne trouvent pas de méthodes répondant à leurs souhaits et n'utilisent aucune contraception [1]. Les besoins non satisfaits en matière de planification familiale (comme l'écart entre le désir affirmé d'une femme de repousser une grossesse à plus tard ou de ne pas avoir d'enfant, et l'utilisation effective de la contraception) ont diminué dans la majorité des pays, mais le taux de fécondité demeure élevé dans certaines régions du globe. De fait, la population mondiale devrait atteindre 9,5 milliards d'individus en 2050 et 10,9 milliards en 2100, une augmentation fulgurante

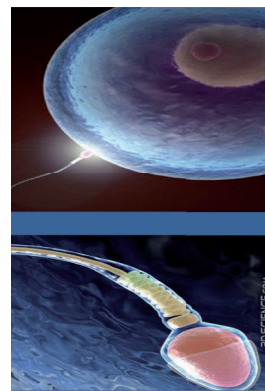
Contraception (7)

Série animée par Thierry Jouault

Contraception au futur

Nouvelles techniques à l'horizon de la prochaine décennie

Régine Sitruk-Ware



The Population Council,
Center for Biomedical Research,
1230 York Avenue, New York, NY
10065, États-Unis.
rsitrukware@popcouncil.org

par rapport aux 7,7 milliards de sujets recensés aujourd'hui. Ces trois milliards supplémentaires d'individus devraient peupler principalement l'Afrique subsaharienne et l'Asie du sud [1]. Les effets de cet accroissement sur le climat, sur la société et sur les individus eux-mêmes, devraient être majeurs [2]. Cette augmentation considérable aura sans doute des conséquences inévitables sur le réchauffement climatique et les catastrophes naturelles qui leur sont liées, bien qu'indirectes. Les conséquences de la surnatalité sur l'environnement ont longtemps été ignorées par la communauté internationale des climatologues [3]. Pourtant, il est indéniable que la croissance de la population mondiale représente un facteur majeur des changements climatiques. Une utilisation plus efficace de la contraception aurait ainsi pour bénéfice de prévenir les grossesses non planifiées, freinant d'autant la croissance démographique mondiale.

Une large proportion de femmes mariées n'utilise pas de contraception, aussi bien dans les pays développés que dans les pays émergents, bien qu'elles ne souhaitent pas de grossesse et estiment avoir accompli leur projet parental. De nombreuses régions du monde ont un taux de natalité élevé, avec des conséquences inévitables sur la mortalité maternelle et infantile [4]. À l'échelle mondiale, chaque année, 44 % des grossesses, soit 99 millions, sont non programmées et aboutissent, dans plus de la moitié des cas, à un avortement. Si les interruptions volontaires de grossesse (IVG) sont réalisées dans de bonnes conditions sanitaires dans les pays où cette pratique est légale, le recours aux avortements clandestins dans les pays où elle est encore soumise à des sanctions pénales contribue à l'augmentation de la mortalité maternelle.

Vignette (© 3DScience.com).

La nécessité de prévention des infections sexuellement transmissibles

Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le rapport, paru en 2008, des Objectifs du millénaire pour le développement (OMD) de l'Organisation des Nations Unies, 15,5 millions de femmes et 15,3 millions d'hommes, dans le monde, vivaient avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en 2007. En Afrique subsaharienne, près de 60 % des adultes atteints par le VIH étaient des femmes [5]. En 2019, le nombre d'individus nouvellement contaminés par le virus était estimé à 1,7 million, trois fois plus que le plafond qui avait été envisagé par l'agenda 2030 du développement durable du Programme des Nations Unies pour le développement [6]. Sachant que d'autres infections sexuellement transmissibles (IST), comme les chlamydiae, dues à *Chlamydia trachomatis*, ou les gonorrhées, dues à *Neisseria gonorrhoeae*, favorisent l'infection par le VIH, il est important de développer des stratégies de prévention contre ces bactéries [7].

Il apparaît donc nécessaire d'améliorer les choix de contraceptions qu'il est possible d'offrir aux femmes, mais aussi aux hommes en âge de se reproduire, afin de répondre à leur demande selon les périodes de leur vie reproductive, mais aussi d'imaginer des combinaisons de principes actifs prévenant à la fois les grossesses non désirées et ces IST. La disponibilité d'une méthode associant les deux avantages combinés offrirait ainsi une option favorisée par les utilisatrices [8].

Le *Population Council*, une organisation non gouvernementale à but non lucratif, pionnier en matière de contraception de longue durée, a développé et organisé la distribution de méthodes de longue durée, comme les implants, les dispositifs intra-utérin (DIU) au cuivre, et le système intra-utérin au lévonorgestrel (LNG), désormais utilisées par des millions de femmes dans le monde [9]. Ces méthodes restent parmi les plus efficaces, car leur action ne dépend pas de l'observance quotidienne des utilisatrices, contrairement à la contraception hormonale orale. Les recherches actuelles et futures concernent des développements liés à l'amélioration des méthodes existantes, mais aussi la découverte de nouvelles techniques destinées à élargir le choix des couples selon leurs besoins [10].

Améliorer les méthodes existantes

Si la contraception hormonale orale reste encore la méthode la plus utilisée, la recherche de nouvelles molécules mieux tolérées se poursuit. Du fait des événements indésirables thrombotiques veineux liés essentiellement à la composante estrogénique des pilules, notamment l'éthinyl-estradiol (EE), l'utilisation de nouveaux estrogènes est désormais préférée. La composition la plus récente, prochainement commercialisée en France, associe de l'estétrol (E4) à la drospirénone [11]. La drospirénone possède des effets anti-minéralocorticoïdes, mais aussi anti-androgéniques. L'effet estrogénique de la combinaison contraceptive est néanmoins privilégié lorsque la drospirénone est associée à l'EE. En revanche, associée à un estrogène faible, comme l'E4, aucun effet métabolique défavorable n'est observé et le risque veineux devrait être mineur, bien que des études de surveillance restent nécessaires à mener.

Certaines des méthodes, actuellement en développement accéléré, ont pour but d'incorporer aux contraceptifs des molécules capables de prévenir la transmission des IST, notamment du VIH. L'objectif de ces recherches est de développer des méthodes de prévention pouvant être contrôlées par la femme, le préservatif n'étant pas toujours accepté par son partenaire masculin.

L'association orale de l'emtricitabine, un analogue nucléosidique synthétique de la cytidine, et du ténofovir, un inhibiteur de la transcriptase inverse du virus, (commercialisée sous le nom de Truvada®) est ainsi disponible pour une prophylaxie pré-exposition au VIH (appelée PrEP). Un groupe de recherches du *Population Council* étudie la possibilité de combiner ces molécules anti-VIH à un contraceptif oral afin d'augmenter l'acceptabilité et l'observance de ce type de prévention.

De nouveaux anneaux vaginaux

Un anneau vaginal capable de délivrer au cours d'une année les principes actifs pendant 13 cycles consécutifs de 28 jours (chaque cycle de 21 jours d'utilisation suivis de 7 jours sans anneau), a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis [12, 13]. Ce système vaginal, qui peut se conserver à température ambiante, contient de l'EE combiné à un progestatif non-androgénique, l'acétate de ségestérone (Nestorone®). L'absence de conditions de conservation au froid de cet anneau et la possibilité de l'utiliser pendant un an représentent des avantages importants pour les utilisatrices n'ayant pas un accès facile à des prescriptions médicales, ou dans les pays dans lesquels la chaîne du froid ne peut être assurée. Afin de réduire l'apparition d'accidents thrombotiques dus à ces dispositifs, la génération future d'anneaux contraceptifs devrait contenir de l'estradiol (E2) en remplacement de l'EE, plus susceptible de produire ces effets secondaires [14, 15]. En effet, dans une population de femmes ménopausées, l'administration d'E2, par voie non orale, permet de minimiser le risque thrombotique [16], ce qui justifie le choix de l'E2 et la préférence des méthodes non orales de délivrance des stéroïdes, que ce soit en traitement substitutif de la ménopause ou dans les produits contraceptifs hormonaux.

La progestérone naturelle peut être utilisée dans des anneaux de type matriciel, mais l'efficacité de cette molécule n'a été démontrée que chez des femmes qui allaitaient [17]. Toutefois, cette étude a permis de montrer que cette méthode est sans toxicité pour l'enfant. La progestérone, faiblement dosée, est en effet rapidement assimilée et métabolisée par le nourrisson,

mais le risque de grossesse augmente lorsque les tétées s'espacent. Ce type de contraception favorise ainsi la prolongation de la durée de l'allaitement, ce qui bénéficie au nourrisson.

Les progrès techniques faits dans la conception des anneaux vaginaux ont permis d'associer différentes molécules contraceptives et anti-infectieuses, telle l'association de la dapivirine, un inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH, et du lévonorgestrel, développée en « pluri-prévention », sous contrôle de l'utilisatrice désireuse d'éviter à la fois une grossesse et une IST [18]. De nouveaux anneaux vaginaux, présentant de multiples canaux forés dans un support matriciel neutre, fait de silicone ou d'élastomère, contiennent, dans chacun des canaux, une substance active encapsulée séparément : un estrogène, un progestatif, deux antirétroviraux, avec la capacité de délivrer jusqu'à dix molécules différentes. Chaque canal, ou pore, est tapissé d'une membrane polymérique permettant la libération contrôlée de chacune des substances actives au travers d'un pertuis traversant la paroi neutre de l'anneau [19]. Cette nouvelle technique offre l'avantage de libérer différentes molécules sans créer d'interaction chimique directe entre elles. Elle permettrait ainsi de diminuer les incidences des grossesses non désirées et celles des IST, notamment l'infection par le VIH.

Une évolution des dispositifs et des systèmes intra-utérins

De nouveaux systèmes sont indiqués chez les femmes nullipares, et, pour celles ayant accouché, immédiatement lors du *post-partum*, afin d'éviter les grossesses trop rapprochées. Les nouveaux matériaux introduits ont pour objectifs d'être plus faciles d'utilisation et de diminuer les saignements menstruels, souvent accrus avec les DIU au cuivre. Les tiges d'insertion sont aussi adaptées pour faciliter le placement du dispositif.

L'utilisation de nitinol, un matériau malléable à mémoire de forme, permet par ailleurs une insertion plus facile et le déploiement aisé du système dans la cavité utérine. Mieux localisée, la quantité de cuivre délivrée est ainsi diminuée, sans altérer l'efficacité du système. Il est en effet possible de réduire la surface de cuivre nécessaire, en la positionnant à l'extrémité inférieure du dispositif. Veracept™ en est un exemple et le système Levocept™, qui libère du lévonorgestrel, est en cours d'études cliniques [20].

Plusieurs systèmes ont été ou sont en développement. Un système reposant sur l'insertion d'un fil porteur de petites « perles » de cuivre, qui reprend une forme sphérique lors de son insertion dans l'utérus, est commercialisé en France (Ballerine®) [21]. Une approche, qui consiste à intégrer le cuivre dans des nanoparticules, permet, quant à elle, d'éviter le pic de libération initial de cuivre lors de l'insertion du système [22,23]. Une autre méthode inclut un principe actif limitant les saignements dus à la réaction inflammatoire induite par le cuivre. C'est, par exemple, le cas du dispositif qui délivre de l'indométhacine [24]. Un autre système, qui comporte dans un DIU au cuivre un réservoir libérant un modulateur du récepteur de la progestérone, a permis de diminuer le nombre de jours de saignements menstruels, habituellement prolongés après insertion de DIU au cuivre, ainsi que leur abondance [25].

Les systèmes qui libèrent du lévonorgestrel gardent des atouts majeurs. L'une des difficultés de leur utilisation, liée au placement parfois difficile chez les jeunes femmes nullipares, a été résolue par la conception d'un modèle plus petit, plus facile à placer grâce à un inserteur de diamètre plus étroit. Le taux de libération de lévonorgestrel est estimé à 14 µg par jour dans le premier mois suivant l'insertion. Il sera en moyenne de 6 µg par jour pendant les trois années qui suivent l'insertion.

De nouvelles techniques...

Les nouveaux matériaux utilisés pour la délivrance de molécules contraceptives sont radicalement différents des matériaux utilisés jusqu'à présent. Le nitinol, ce matériau à mémoire de forme, est désormais utilisé pour les systèmes intra-utérins ; les microaiguilles transdermiques se dissolvent dans le derme après application ; les nouveaux implants sous-cutanés sont biodégradables ; les microsystèmes insérés en sous-cutané sont télécommandés pour la libération de contraceptifs en temps voulu.

Ces systèmes de libération de contraceptifs innovants sont ainsi imaginés pour améliorer la diffusion prolongée d'une ou plusieurs molécules et permettre une auto-administration. Ils sont en effet conçus pour prolonger la durée de vie du contraceptif, afin d'espacer les visites des utilisatrices en pharmacie, souvent difficiles d'accès en zone rurale. D'autres axes de recherche sont développés avec, par exemple, l'implant contraceptif biodégradable, qui permet d'éviter la seconde intervention nécessaire au retrait de l'implant en fin d'efficacité [27]. Une injection à durée prolongée, de six mois à un an, est également en cours d'étude afin d'améliorer la tolérance et la facilité d'usage des solutions injectables. La technique BEPO® de *MedinCell*, capable de libérer un progestatif pendant six mois, a ainsi obtenu de la Fondation Bill et Melinda Gates un financement pour son développement [28]. La technique utilisée par *MedinCell* repose sur l'utilisation de copolymères et de solvants biocompatibles dans lesquels un principe actif peut être inclus, soit dissous, soit en suspension. Ce produit, injecté en sous-cutané, conduit à un dépôt résorbable du principe actif, lequel se diffuse pendant plusieurs jours ou plusieurs mois, selon la configuration. Le produit peut être injecté soit en sous-cutané, pour une action globale, soit localement, pour une action ciblée et prolongée, évitant ainsi une toxicité générale. Les patchs transdermiques à « micro-aiguilles » représentent également une technique très intéressante. Il s'agit de systèmes transdermiques dans lesquels de microscopiques prolongements pénètrent dans le

derme et se dissolvent, après une légère pression sur le patch pendant quelques minutes. Le patch peut ensuite être retiré. Le contraceptif n'est alors plus visible. Selon la surface du système, la dose peut être adaptée et la durée de libération du principe actif prolongée, pour une semaine, voire un mois [29]. Cette technique a déjà été utilisée pour des vaccins. Elle semble très prometteuse pour la diffusion transdermique de molécules contraceptives, notamment progestatives.

Les nano-fibres, produites par électrofilage, et à élution de médicaments, peuvent contenir également une forte concentration de principes actifs, dont la cinétique de libération peut être modulée pour une libération prolongée pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. La faisabilité d'une libération stable de ténofivir et de lévonorgestrel, à partir d'une matrice tissulaire constituée de ces nanofibres et utilisée par voie vaginale, a été démontrée [30]. De même, un insert vaginal soluble, utilisé sous forme de tablette, se dissout au contact de la muqueuse vaginale pour former un gel à partir duquel une ou plusieurs molécules peuvent être libérées [31]. Ce type d'inserts ou ceux, solides, constitués de films bio-adhésifs, ont l'avantage d'éviter les écoulements vaginaux comme on les observe avec des gels vaginaux fluides [32, 33]. Ils sont appréciés par les utilisatrices en raison de leur application qui reste discrète, de leur utilisation autonome, et de leur longue durée d'action [34]. L'absence d'interférence avec le cycle menstruel des utilisatrices et leur double action contraceptive et préventive des IST, en facilitent l'observance.

Une nouvelle technique utilise des microprocesseurs : les *microchips* (ou puces). Elle permet de commander à distance un dispositif implanté en sous-cutané, afin de libérer pendant près de 16 ans, une dose quotidienne de lévonorgestrel. Cette dose, faible, correspond à une contraception micro-progestative [35]. Le dispositif est contrôlé par l'utilisatrice, par télécommande. Il permet d'activer le système de libération ou de le désactiver à la demande. La sécurité de cette méthode a cependant été mise en question en raison de la possibilité d'intervention par une autre personne qui utiliserait la télécommande à l'insu de l'utilisatrice. Toutefois, l'intégration de codes de sécurisation pour la gestion de ce processus devrait permettre d'éviter cet écueil.

Les nouvelles méthodes non hormonales

La recherche de méthodes non hormonales pour une contraception féminine ou masculine a pour but de créer une infertilité qui soit réversible, sans créer d'interférence avec la fonction hormonale endogène des sujets. La recherche des facteurs spécifiques impliqués dans l'expression génétique qui contrôlent la cascade d'activation des protéines participant aux fonctions de la reproduction, a permis d'identifier des cibles prometteuses, dont l'inactivation, par une molécule antagoniste, entraînerait une infertilité. Chez la femme, parmi les cibles potentielles qui ont été étudiées, différents facteurs impliqués dans la méiose ovarienne, dans la maturation ovocytaire ou dans l'expansion du couple ovocyte-cumulus, responsable de la rupture folliculaire, ont été identifiés dans des modèles expérimentaux [36, 37].

La contraception masculine

La moitié de la population en âge de procréer ne peut accéder à d'autres options de contraception que le retrait, l'abstinence, le préservatif ou la vasectomie. Pourtant, d'autres méthodes qui permettraient aux hommes de partager la responsabilité de la contraception dans le couple devraient être disponibles. Les approches envisagées consistent soit à inhiber la production du sperme, soit à désactiver les étapes nécessaires à la fécondation ou à empêcher le transport des spermatozoïdes dans les canaux déférents.

La contraception masculine hormonale

La contraception hormonale, associant progestatifs et androgènes, qui est étudiée depuis plus de 30 ans, a montré son efficacité, mais elle n'est toujours pas disponible. Pourtant, l'analyse des données publiées dans 30 études montre que 85 à 90 % des sujets utilisant ce type de contraception atteignent une azoospermie (définie par l'absence de spermatozoïdes) toujours réversible [38]. Des essais cliniques ont démontré leur efficacité et leur acceptabilité par les deux partenaires. Néanmoins, l'une des difficultés associées à cette approche est le délai d'installation de l'azoospermie. En effet, 4 à 8 semaines sont nécessaires avant d'atteindre une efficacité suffisante. Tous les essais cliniques testant ces méthodes s'assurent ainsi de l'azoospermie avant d'initier des essais d'efficacité au cours desquels les couples n'utiliseront que la méthode de contraception masculine pour la prévention d'une grossesse chez la femme. Ces contraintes expliquent la difficulté de tels essais cliniques et la complexité du processus réglementaire au cours duquel la revue des résultats se fonde non pas sur l'efficacité du produit à induire une azoospermie, mais sur l'indice de Pearl², calculé sur le nombre de grossesses pour 20 000 cycles d'utilisation chez les partenaires féminines.

Une étude multicentrique d'efficacité et de surveillance de la sécurité d'un gel transdermique délivrant de la nestorone (NES), un dérivé de la 19-nor-progestérone, et de la testostérone (T) est en cours, initiée par les NIH (*National Institutes of Health*) et le *Population Council*. Les doses efficaces ont été déterminées lors des essais de recherche de dose, utilisant les deux molécules séparément dans des gels différents [39]. L'acceptabilité de la méthode a aussi été démontrée [40]. Une nouvelle

² Indice de Pearl : indice théorique égal au pourcentage de grossesses « accidentelles » survenant malgré une utilisation optimale de la méthode, et calculé en divisant le nombre de grossesses non planifiées par le nombre de mois (cycles) d'utilisation, et en multipliant le résultat par 1200 (pour 100 femmes utilisatrices pendant 12 mois).

formulation a permis de combiner de fortes concentrations des deux stéroïdes (NES, 8 mg, pour une absorption de 800 µg ; et T, 62 mg) dans un volume de gel de 5 ml par dose. Cette dose quotidienne bloque les gonadotrophines et induit une azoospermie [41]. Le transfert du gel entre partenaires doit cependant être évité [42]. Les précautions requises pour éviter ce transfert sont bien acceptées par les couples inclus dans l'étude clinique et les résultats préliminaires sont fort encourageants tant en matière d'efficacité que de sécurité et d'acceptabilité.

Bien que les enquêtes d'opinion indiquent que 50 % des hommes interrogés [43] soient prêts à utiliser de nouveaux contraceptifs à condition qu'ils soient efficaces, réversibles et bien tolérés, les grandes industries pharmaceutiques ont déserté ce champ de recherches en raison, d'une part, des exigences réglementaires imprécises, et, d'autre part, d'un manque perçu de rentabilité quant à un retour sur investissement suffisant. Ainsi, seules les organisations de recherche à but non lucratif, gouvernementales ou non, académiques et philanthropiques, poursuivent des recherches dans ce domaine [44].

La recherche d'androgènes sélectifs, non métabolisés en 5- α -dihydrotestostérone, a un intérêt médical du fait de leur absence de stimulation des cellules prostatiques et de leur efficacité sur la prévention de l'alopécie. Plusieurs études ont testé la 7 α -méthyl-19-nortestostérone (MENT™) administrée sous forme d'acétate par des implants sous-cutanés libérant chacun 400 µg par jour d'acétate de MENT. Avec quatre implants (délivrant une dose totale de 1 600 µg/j) pendant un an, la suppression des gonadotrophines et de la spermatogenèse, suivie d'une réversibilité complète, a été observée chez 82 % des sujets volontaires [45]. De nouveaux prototypes d'implants devraient permettre d'augmenter la dose de MENT libérée par chacun afin d'en limiter le nombre nécessaire.

Le développement d'une pilule masculine, préférée par les hommes interrogés [43], est un défi car les androgènes oraux sont métabolisés très rapidement et souvent hépato-toxiques. Pourtant, le NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*) a relevé ce défi et étudie de nouveaux androgènes, le di-méth-androlone undécanoate (DMAU) et le 11 β -méthyl-19-nortestostérone 17 β -dodécylcarbonate (11B-MNTDC), de structures similaires [44]. La sécurité des deux molécules a été démontrée après leur administration par voie orale, et l'espoir de voir apparaître une pilule pour l'homme renaît [46, 47].

La contraception masculine non hormonale

Les chercheurs étudiant la différenciation des cellules germinales, la maturation des spermatozoïdes ou les facteurs inhibant leur mobilité et leur fonction, en particulier la réaction acrosomiale de la tête des spermatozoïdes initiant leur fusion avec la membrane ovocytaire, ont identifié des cibles prometteuses pour la contraception masculine non hormonale [48-53]. Des banques moléculaires ont ensuite été utilisées afin de rechercher des structures capables de se lier à ces cibles et d'inhiber leur action.

La protéine testiculaire spécifique BRDT (*bromodomain testis-associated*), exprimée dans les spermatocytes et les spermatides, est essentielle à la spermatogenèse et une petite molécule, JQ1, inhibitrice de BRDT, a pu être identifiée dans les banques moléculaires [48]. JQ1

est en effet capable de traverser la barrière testiculaire et d'induire une inhibition de la spermatogenèse complète et réversible chez la souris mâle. Cette découverte fondamentale pourrait conduire, dans le futur, au développement d'un nouveau contraceptif masculin non hormonal, et d'autres inhibiteurs plus spécifiques sont en cours de synthèse.

Une autre cible d'intérêt, la protéine EPPIN (*epididymal peptidase inhibitor*) dont l'expression est limitée aux tissus de l'épididyme, peut être inactivée par une petite molécule, EP055, qui inhibe la motilité spermatique chez le primate [49].

Une étape majeure dans la compréhension des mécanismes de fusion entre le spermatozoïde et l'ovocyte a été franchie par la découverte des protéines impliquées dans l'interaction des deux cellules : Izumo1 exprimée à la surface du spermatozoïde et son récepteur, Juno, présent à la surface de l'ovocyte. Par leur interaction, ces deux protéines permettraient l'adhérence du spermatozoïde à l'ovocyte, initiant le mécanisme de fusion des gamètes. L'inhibition de ces protéines pourrait donc résulter en une contraception non hormonale prévenant le processus de fécondation [52, 53].

À ce jour, les études portant sur ces cibles restent encore du domaine de la recherche fondamentale et expérimentale, et sont menées dans des modèles animaux. Les premiers essais cliniques chez l'homme pourraient ne commencer que dans la prochaine décennie.

La contraception permanente non chirurgicale

Chez l'homme, de nouvelles approches mécaniques, alternatives à l'occlusion des canaux déférents, sont en cours de développement, l'une d'entre elles pouvant aboutir à une vasectomie réversible. Risug (pour *reversible inhibition of sperm under guidance*), développé initialement par l'Institut indien de technologie de Kharagpur, puis repris aux États-Unis, avec le soutien de la Fondation Parsemus, une organisation à but non lucratif, sous l'appellation Vasalge™, consiste en un gel composé du copolymère styrène-anhydride maléique, dont l'injection dans les canaux déférents bloque le passage du sperme et induit la lyse des spermatozoïdes. Cette action est réversible à la demande, grâce à l'injection d'un solvant adapté [54].

Chez la femme, la contraception définitive, ou stérilisation tubaire permanente, est utilisée de préférence aux autres méthodes par une majorité de femmes de plus de 35 ans ayant accompli leur projet parental. Le système Essure™, alternative à la ligature des trompes de Fallope, qui consiste à poser par voie hystéroscopique deux implants à l'intérieur des trompes, avait été

approuvé puis retiré du marché pour des raisons d'intolérance. Dans beaucoup de pays où les infrastructures chirurgicales et le personnel de santé qualifié sont insuffisants, une nouvelle méthode ne requérant pas de structure chirurgicale spécialisée répondrait à une demande aujourd'hui non satisfaite [55].

Conclusion

L'objectif d'une situation idéale où toute naissance est planifiée et aucune grossesse non désirée ne survient est loin d'être atteint malgré l'augmentation stable de l'utilisation des méthodes contraceptives dites modernes. Une diversité des choix de contraception efficace est nécessaire non seulement pour satisfaire les besoins individuels des couples, mais aussi pour l'équilibre des dynamiques des populations et la protection de l'environnement. L'acceptabilité des méthodes en cours de développement devrait être confirmée à un stade précoce de leur élaboration afin d'assurer leur sélection et en garantir l'efficacité par l'observance des utilisateurs. La popularité des contraceptifs oraux sera maintenue, mais le panorama futur devrait être fait de méthodes non orales, de durée d'action prolongée afin d'éviter les échecs liés à la difficulté d'une observance quotidienne sans faille.

Cette vision futuriste nécessite des investissements pour lesquels seules les organisations publiques se sont engagées et que l'industrie pharmaceutique hésite à poursuivre, ne voyant pas encore le retour de bénéfices possible. Ce n'est pourtant que le partenariat entre entreprises privées et organismes publics qui permettra l'arrivée dans les prochaines décennies de nouvelles méthodes optimisées, disponibles au choix des couples en fonction de leur projet familial personnel. ♦

SUMMARY

New frontiers in contraception research

Improving current contraceptives and discover novel methods easy to use with added health benefits would meet the needs of couples who seek alternatives to current methods. New delivery systems target user-controlled, longer-acting options to provide choice, user's autonomy and improve compliance. Self-injections, microarray patches, pod rings able to deliver several molecules aim to prevent both pregnancies and sexually transmitted infections. Improved intrauterine systems and non-surgical permanent methods are also on the research agenda. The search for novel methods must continue, to curb maternal mortality led by multiple pregnancies and unsafe abortion, still a burden in many countries. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure est employée par le Population Council, une organisation de recherche à but non lucratif, et dirige le développement de plusieurs méthodes décrites dans cet article. Elle n'a aucun conflit d'intérêt direct.

RÉFÉRENCES

- United Nations. *World population prospects: the 2019 revision*. United Nations Population Division, 2019.
- Bongaarts J, Sitruk-Ware R. Climate change and contraception. *BMJ Sex Reprod Health* 2019 ; 45 : 233-5.
- Bongaarts JB, O'Neill B. Global warming policy: is population left out in the cold? *Science* 2018 ; 361 : 650-2.
- Townsend J, Sitruk-Ware R, RamaRao S, Sailer J. Contraceptive technologies for global health: ethically getting to safe, effective and acceptable options for women and men. *Drug Deliv Transl Res* 2020 ; 10 : 299-303.
- Nations Unies. Objectifs du millénaire pour le développement - Rapport 2008. https://unstats.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2008/MDG_Report_2008_Fr.pdf
- Programme des Nations Unies pour le développement. Agenda 2030 pour le développement durable. <https://www.undp.org/content/undp/fr/home/2030-agenda-for-sustainable-development.html>
- Chun HM, Carpenter RJ, Macalino GE, Crum-Cianflone NF. The role of sexually transmitted infections in hiv-1 progression: a comprehensive review of the literature. *J Sex Transm Dis* 2013 ; 2013 : 176459.
- Hynes JS, Sales JM, Sheth AN, et al. Interest in multipurpose prevention technologies to prevent HIV/STIs and unintended pregnancy among young women in the United States. *Contraception* 2018 ; 97 : 277-84.
- Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR Jr. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* 2013 ; 87 : 319-30.
- Blithe DL. Pipeline for contraceptive development. *Fertil Steril* 2016 ; 106 : 1295-302.
- Klippling C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021 ; 103 : 213-21.
- Archer DF, Merkatz RB, Bahamondes L, et al. Efficacy of the 1-year (13-cycle) segesterone acetate and ethinylestradiol contraceptive vaginal system: results of two multicentre, open-label, single-arm, phase 3 trials. *Lancet Glob Health* 2019 ; 7 : e1054-64.
- Gemzell-Danielsson K, Sitruk-Ware R, Creinin MD, et al. Segesterone acetate/ethinyl estradiol 12-month contraceptive vaginal system safety evaluation. *Contraception* 2019 ; 99 : 323-8.
- Jensen JT, Edelman AB, Chen BA, et al. Continuous dosing of a novel contraceptive vaginal ring releasing Nestorone® and estradiol: pharmacokinetics from a dose-finding study. *Contraception* 2018 ; 97 : 422-7.
- Chen MJ, Creinin MD, Turok DK, et al. Dose-finding study of a 90-day contraceptive vaginal ring releasing estradiol and segesterone acetate. *Contraception* 2020 ; 102 : 168-73.
- Scarabin PY, Canonico M, Plu-Bureau G, Oger E. Menopause and hormone therapy in the 21st century: why promote transdermal estradiol and progesterone? *Heart* 2020 ; 106 : 1278.
- Roy M, Hazra A, Merkatz R, et al. Progesterone vaginal ring study group at participating centers progesterone vaginal ring as a new contraceptive option for lactating mothers: evidence from a multicenter non-randomized comparative clinical trial in India. *Contraception* 2020 ; 102 : 159-67.
- Boyd P, Fetherston SM, McCoy CF, et al. Matrix and reservoir-type multipurpose vaginal rings for controlled release of dapivirine and levonorgestrel. *Int J Pharm* 2016 ; 511 : 619-29.
- Smith JM, Moss JA, Srinivasan P, et al. Novel multipurpose pod-intravaginal ring for the prevention of HIV, HSV, and unintended pregnancy: Pharmacokinetic evaluation in a macaque model. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0185946.
- Reeves MF, Katz BH, Canela JM, et al. A randomized comparison of a novel nitinol-frame low-dose-copper intrauterine contraceptive and a copper T380S intrauterine contraceptive. *Contraception* 2017 ; 95 : 544-8.
- OCONMED. <https://www.oconmed.com/en/contraception/intrauterine-ball-iub/>
- Hsia JK, Creinin MD. Intrauterine contraception. *Semin Reprod Med* 2016 ; 34 : 175-82.
- Hu LX, Hu SF, Rao M, et al. Studies of acute and subchronic systemic toxicity associated with a copper/low-density polyethylene nanocomposite intrauterine device. *Int J Nanomedicine* 2018 ; 13 : 4913-26.
- Tian K, Xie C, Xia X. Chitosan/alginate multilayer film for controlled release of IDM on Cu/LDPE composite intrauterine devices. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013 ; 1 ; 109 : 82-9.
- Brache V, Sales Viera C, Plagianos M, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a copper intrauterine contraceptive system releasing ulipristal acetate: a randomized proof-of-concept study. *Contraception* 2021 ; S0010-7824(21)00193-1.
- ANSM. Résumé des caractéristiques du produit. Jaydess. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224926.htm>

RÉFÉRENCES

27. Johnson AR, Forster SP, White D, et al. Drug eluting implants in pharmaceutical development and clinical practice. *Expert Opin Drug Deliv* 2021 ; 11 : 1-17.
28. MedinCell BEPO®. <https://www.medicell.com/bepo/>
29. Paredes AJ, Ramöller IK, McKenna PE, et al. Microarray patches: breaking down the barriers to contraceptive care and HIV prevention for women across the globe. *Adv Drug Deliv Rev* 2021 ; 5 : S0169-409X.
30. Blakney AK, Krogstad EA, Jiang YH, Woodrow KA. Delivery of multipurpose prevention drug combinations from electrospun nanofibers using composite microarchitectures. *Int J Nanomedicine* 2014 ; 9 : 2967-78.
31. Derby N, Lal M, Aravantinou M, et al. Grifflithsin carrageenan fast dissolving inserts prevent SHIV HSV-2 and HPV infections in vivo. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 3881.
32. Vigani B, Rossi S, Sandri G, et al. Recent advances in the development of in situ gelling drug delivery systems for non-parenteral administration routes. *Pharmaceutics* 2020 ; 12 : 859.
33. Notario-Perez F, Martin-Illana A, Cazorla-Luna R, et al. Mucoadhesive vaginal discs based on cyclodextrin and surfactants for the controlled release of antiretroviral drugs to prevent the sexual transmission of HIV. *Pharmaceutics* 2020 ; 12 : 321.
34. Nel AM, Mitchnick LB, Risha P, et al. Acceptability of vaginal film, soft-gel capsule, and tablet as potential microbicide delivery methods among African women. *J Womens Health (Larchmt)* 2011 ; 20 : 1207-14.
35. Villarruel Mendoza LA, Scilletta NA, Bellino MG, et al. Recent advances in micro-electro-mechanical devices for controlled drug release applications. *Front Bioeng Biotechnol* 2020 ; 8 : 827.
36. Conti M, Hsieh M, Zamah AM, Jeong SO. Novel signaling mechanisms in the ovary during oocyte maturation and ovulation. *Mol Cell Endocrinol* 2012 ; 356 : 65-73.
37. Hanna CB, Yao S, Patta MC, et al. WEE2 is an oocyte-specific meiosis inhibitor in rhesus macaque monkeys. *Biol Reprod* 2010 ; 82, 1190-7.
38. Liu PY, Swerdloff RS, Anawalt BD, et al. Determinants of the rate and extent of spermatogenic suppression during hormonal male contraception: an integrated analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 1774-83.
39. Ilani N, Roth MY, Amory JK, et al. New combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 3476-86.
40. Roth MY, Shih G, Ilani N, et al. Acceptability of a transdermal gel-based male hormonal contraceptive in a randomized controlled trial. *Contraception* 2014 ; 90 : 407-12.
41. Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, et al. Combined nesterone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men. *Andrology* 2019 ; 7 : 878-87.
42. Yuen F, Wu S, Thirumalai A, et al. Preventing secondary exposure to women from men applying a novel nesterone/testosterone contraceptive gel. *Andrology* 2019 ; 7 : 235-43.
43. Heinemann K, Saad F, Wiesemes M, et al. Attitudes toward male fertility control: results of a multinational survey on four continents. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 549-56.
44. Long JE, Lee MS, Blithe DL. Update on novel hormonal and non-hormonal male contraceptive development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 22
45. Nieschlag E, Kumar N, Sitruk-Ware R. 7alpha-methyl-19-nortestosterone (MENT™): the Population Council's contribution to research on male contraception and treatment of hypogonadism. *Contraception* 2013 ; 87 : 288-95.
46. Nguyen BT, Farrant MT, Anawalt BD, et al. Acceptability of oral dimethandrolone undecanoate in a 28-day placebo-controlled trial of a hormonal male contraceptive prototype. *Contraception* 2020 ; 102 : 52-7.
47. Abbe CR, Page ST, Thirumalai A. Male contraception. *Yale J Biol Med* 2020 ; 93 : 603-13.
48. Matzuk MM, McKeown MR, Filippakopoulos P, et al. Small-molecule inhibition of BRDT for male contraception. *Cell* 2012 ; 150 : 673-84.
49. O'Rand MG, Widgren EE, Beyler S, Richardson RT. Inhibition of human sperm motility by contraceptive anti-eppin antibodies from infertile male monkeys: effect on cyclic adenosine monophosphate. *Biol Reprod* 2009 ; 80 : 279-85.
50. Lishko PV, Mannowetz N. CatSper: a unique calcium channel of the sperm flagellum. *Curr Opin Physiol* 2018 ; 2 : 109-13.
51. Mok KW, Mruk DD, Lie P, et al. Adjudin, a potential male contraceptive, exerts its effects locally in the seminiferous epithelium of mammalian testes. *Reproduction* 2011 ; 141 : 571-80.
52. Aydin H, Sultana A, Li S, Thavalingam A, Lee JE. Molecular architecture of the human sperm IZUMO1 and egg JUNO fertilization complex. *Nature* 2016 ; 534 : 562-5.
53. Jean C, Haghighirad F, Zhu Y, et al. JUNO, the receptor of sperm IZUMO1, is expressed by the human oocyte and is essential for human fertilization. *Hum Reprod* 2019 ; 34 : 118-26.
54. Waller D, Bolick D, Lissner E, et al. Azoospermia in rabbits following an intravas injection of Vasalgel. *Basic Clin Androl* 2016 ; 26 : 6.
55. Jensen JT. Nonsurgical permanent contraception for women: let's complete the job. *Contraception* 2015 ; 92 : 89-90.

TIRÉS À PART

R. Sitruk-Ware



Avec m/s, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE M/S
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur

www.medecinesciences.org