



Utilisation contraceptive de l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt et son impact potentiel sur la santé osseuse

Actes de la journée de consensus du 15 février 2008



information



formation



recherche



coopération
internationale

Édith R. Guilbert M.D., M.Sc., Institut national de santé publique du Québec
Jacques P. Brown M.D., FRCPC, Association des médecins rhumatologues du Québec
Andrew M. Kaunitz M.D., FACOG, University of Florida College of Medicine-Jacksonville, USA
Marie-Soleil Wagner M.D., M.Sc., FRCPC, Institut national de santé publique du Québec
Jocelyn Bérubé M.D., M.Sc., Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
Louise Charbonneau M.D., Institut national de santé publique du Québec
Diane Francoeur M.D., FRCPC, Association des obstétriciens et gynécologues du Québec
Andrée Gilbert M.D., M.Sc., Institut national de santé publique du Québec
François Gilbert M.D., M.Sc., FRCPC, Association des médecins endocrinologues du Québec
Geneviève Roy M.D., FRCPC, Institut national de santé publique du Québec
Vyta Senikas M.D., FRCPC, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada
Robert Jacob M.Sc., Institut national de santé publique du Québec
Réal Morin M.D., M.B.A., FRCPC, Institut national de santé publique du Québec

MISE EN CONTEXTE

L'utilisation contraceptive de l'acétate de médroxyprogestérone en dépôt ou Depo-Provera® (Pfizer Inc.) et son impact potentiel sur la santé osseuse est un sujet de controverse scientifique depuis quelques années en Amérique du Nord et dans certains pays occidentaux[1]. Ces inquiétudes se sont également étendues au Québec, où elles ont fait l'objet d'articles divers dans les médias à l'automne 2007[2;3]. Afin de soutenir les cliniciens dans leurs décisions en matière de soins contraceptifs, l'INSPQ organisait, le 15 février 2008, une rencontre scientifique multidisciplinaire sur l'utilisation contraceptive du Depo-Provera® et son impact potentiel sur la santé osseuse.

Cette rencontre scientifique avait pour objectifs de comprendre la littérature scientifique relative au sujet et de dégager un consensus sur les données probantes et les incertitudes scientifiques qui demeurent. Elle visait également à situer cette question de l'impact potentiel du Depo-Provera® sur la santé osseuse dans la problématique générale de la prévention des grossesses non désirées.

INTRODUCTION

L'utilisation contraceptive du Depo-Provera® et son impact potentiel sur la santé osseuse interpelle plusieurs types de médecins et de professionnels de la santé. Afin de permettre une discussion scientifique ouverte sur ce sujet, l'INSPQ a facilité la rencontre de médecins délégués par la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec, l'Association des médecins rhumatologues du Québec, l'Association d'orthopédie du Québec, l'Association des physiatres du Québec, l'Association des médecins endocrinologues du Québec, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada afin de discuter de l'état des connaissances sur le sujet avec les responsables de ce dossier à l'INSPQ. Le Docteur Andrew Kaunitz de la University of Florida College of Medicine-Jacksonville des États-Unis, spécialiste en santé reproductive, était aussi invité afin de présenter une synthèse des résultats de recherche les plus récents.

Les participants ont revu la littérature scientifique en utilisant la méthode de classification des études selon le niveau de preuve[4] décrite à l'Annexe I, toutes les fois où cela a été possible. À la lumière de cette analyse et de la révision des lignes directrices des organisations et sociétés savantes sur l'impact de l'utilisation contraceptive du Depo-Provera® sur la densité minérale osseuse, les participants ont dégagé une position de consensus. Le présent document fait donc état des connaissances sur l'incidence des grossesses non planifiées et l'ostéoporose, sur les caractéristiques du Depo-Provera®, ses indications, son mode d'action et ses effets métaboliques; il présente également son impact et celui de la grossesse, de l'allaitement et d'autres facteurs de risques sur la densité minérale osseuse et le risque de fracture. La révision des lignes directrices des organisations et sociétés savantes est par la suite présentée. La position de consensus atteinte par les participants termine ce document.

LE DEPO-PROVERA®

Description et efficacité

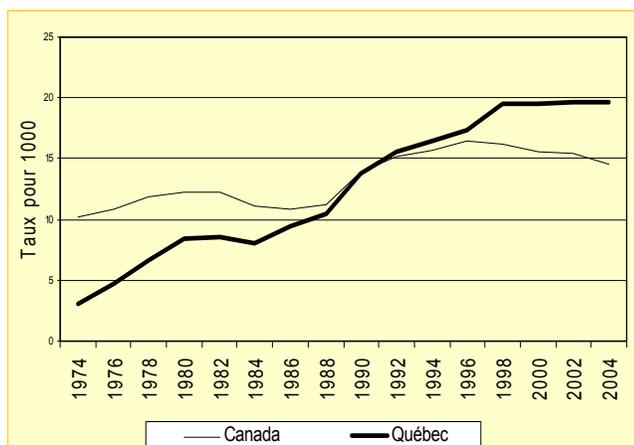
Le Depo-Provera® est un produit injectable à base de progestatif seul, utilisé comme contraceptif depuis 1967 par des millions de femmes dans plus de 90 pays du monde[5]. Son utilisation à des fins contraceptives a été approuvée aux États-Unis en 1992[6] et au Canada en 1997[7]. Il est considéré comme un contraceptif hautement efficace avec une efficacité théorique de 99,7 % (utilisation parfaite) et une efficacité pratique de 97 % (utilisation par la population générale)[8].

Incidence des grossesses non planifiées

Le Depo-Provera® fait partie de la pharmacopée contraceptive utilisée pour prévenir les nombreuses grossesses non planifiées survenant au Québec. Selon l'Enquête canadienne sur la contraception de 2006[9], 27 % des francophones de 15 à 50 ans ayant déjà été enceintes auraient eu au moins une grossesse non planifiée. Au Québec, 44 % de ces grossesses se seraient terminées par une interruption volontaire de grossesse (IVG)[9]. Le taux d'IVG au Québec a augmenté de façon constante de 1975 à 2000 et est stable depuis (figure I)[10]. Le Québec a le deuxième taux d'IVG le plus élevé du Canada, après les territoires du Nord-Ouest[11]. Le taux de grossesse à l'adolescence au Québec a également augmenté constamment de 1975 à 2000 et, malgré une légère régression récente, demeure au-delà du taux canadien (34,1/1 000 au Québec versus 30,5/1 000 au Canada, chez les femmes de 15-19 ans en 2004)[11]. Lorsqu'elles surviennent chez les adolescentes, ces grossesses sont associées à de nombreux problèmes, chez la mère : faible scolarité, faible revenu, monoparentalité et leurs conséquences; et chez l'enfant : déficit cognitif, troubles du comportement et augmentation des consultations médicales[12-14].

FIGURE I

Évolution du taux d'IVG au Québec et au Canada, 1979-2004[10]



Utilisation et indications

Selon les études canadiennes sur la contraception[9;15;16], l'utilisation du Depo-Provera® est faible et stable au fil des ans : 2,4 % des canadiennes et environ 2 % des québécoises qui prennent un contraceptif l'utilisent. Le Depo-Provera® comporte des avantages pour plusieurs types de femme, en particulier celles qui présentent les indications énumérées au tableau I[5;8;17]. La dose utilisée est de 150 mg, par voie intramusculaire, aux trois mois. Lorsqu'utilisé pour le traitement de l'endométriose, la dose de Depo-Provera® varie de 100 à 150 mg aux 2-6 semaines ou aux trois mois[18-20].

TABEAU I

Indications d'utilisation du Depo-Provera®[5;8;17-20]

- Sensibilité ou contre-indication aux estrogènes
- Difficultés d'observance contraceptive
- Âge > 35 ans et tabagisme ou obésité
- Migraine compliquée
- Hypertension artérielle
- Antécédent d'évènement thromboembolique ou thrombophilie
- Antécédent d'hypertriglycéridémie
- Antécédent de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque congestive
- Antécédent de maladie cérébrovasculaire
- Antécédent de lupus érythémateux disséminé avec atteinte vasculaire, néphrite ou anticorps antiphospholipides
- Endométriose, douleurs pelviennes chroniques, dysménorrhée, myome utérin
- Saignements utérins dysfonctionnels, suppression menstruelle
- Drépanocytose
- Épilepsie réfractaire aux traitements conventionnels
- Prise d'anticonvulsivants pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés
- Allaitement en cours
- Besoin d'une contraception moins de trois semaines post-partum

Mode d'action et effets métaboliques

Le Depo-Provera® agit principalement en inhibant la sécrétion des gonadotrophines, bloquant ainsi le développement folliculaire et l'ovulation[21]. L'inhibition du développement folliculaire réduit la production d'estradiol. Le Depo-Provera® provoque aussi un épaissement du mucus cervical, une réduction de la motilité tubaire et une atrophie de l'endomètre qui sont d'autres modes d'action contraceptive[22].

Sur le plan métabolique, une revue de la littérature scientifique[23] relevant l'existence d'une dizaine d'études (niveau d'évidence II-3)[4] montre une augmentation significative, mais très variable d'une étude à l'autre, de la concentration d'insuline sous Depo-Provera®, en particulier chez les femmes diabétiques. Cet effet n'est pas

associé à une modification de la courbe de tolérance au glucose, sauf chez les femmes obèses. Toutes conclusions concernant le lien possible entre l'utilisation du Depo-Provera® et l'incidence du diabète demeurent donc, à ce jour, spéculatives[23]. Par ailleurs, le Depo-Provera® réduit de façon variable les lipoprotéines de haute densité et modifie l'élasticité de l'endothélium artériel, mais n'augmente pas les facteurs de coagulation et n'a aucun effet sur la tension artérielle (niveaux d'évidence II-2 et II-3)[24-28]. Les études épidémiologiques sur les implications cliniques de ces modifications, comme l'augmentation du risque cardiovasculaire, n'ont pas démontré d'effet négatif du Depo-Provera®[29;30]. Celui-ci est donc considéré comme une médication sécuritaire sur le plan métabolique et malgré une certaine prudence à observer lors de son utilisation chez des femmes obèses et diabétiques, les experts présents reconnaissent qu'il est plus sécuritaire chez ces femmes à haut risque que les contraceptifs hormonaux combinés; il peut même constituer la seule option contraceptive fiable et sécuritaire pour certaines d'entre elles.

OSTÉOPOROSE ET FRACTURES

Définition

L'ostéoporose est une « affection généralisée du squelette caractérisée par une faible masse osseuse et une altération de la microarchitecture du tissu osseux responsable d'une augmentation de la fragilité de l'os et, par conséquent, du risque de fracture »[31]. Elle peut être diagnostiquée, avant la survenue d'une fracture, à l'aide de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO). Cette dernière correspond à une quantité de calcium en gramme par centimètre carré mesurée à l'aide d'une absorptiométrie biphotonique utilisant les rayons X (DXA). Cette mesure comparée à la moyenne des DMO de femmes caucasiennes âgées de 20 à 29 ans (pic de masse osseuse) issues de la banque de données de la National Health and Nutrition Survey donne le score T[32]; comparée à la moyenne de DMO chez des individus du même âge et du même sexe,

elle donne le Score Z[32]. Le score Z est utile pour l'interprétation des résultats chez les femmes non ménopausées et les enfants. Le tableau II indique les catégories diagnostiques liées à la DMO fournies par l'Organisation mondiale de la santé, valides pour les femmes ménopausées seulement[31].

Chez les femmes non ménopausées, la DMO est dans les limites normales lorsque le score T est supérieur à -2,5 écarts-types, et réduite lorsque le score T est égal ou inférieur à un score T de -2,5 écarts-types[33].

TABLEAU II

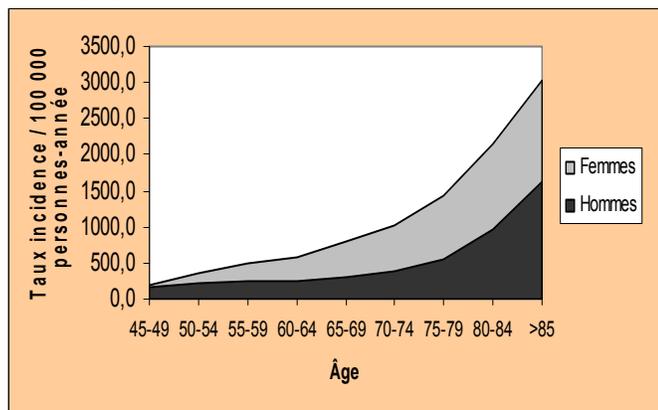
Catégories diagnostiques de l'ostéoporose selon la densité minérale osseuse suggérées par l'Organisation mondiale de la santé[31]

Catégories diagnostiques	Score T
Normal	+2,5 à -1,0 ET*, inclusivement
Ostéopénie	Entre -1,0 et -2,5 ET
Ostéoporose	≤-2,5 ET
Ostéoporose sévère	≤-2,5 ET + fracture de fragilisation

* ET = Écart-type

FIGURE II

Taux global d'incidence des fractures de la hanche, du poignet, de l'humérus et de la cheville au Québec selon l'âge et le sexe sur la période s'étendant de 1980 à 1997[34]



Incidence de l'ostéoporose et des fractures

L'ostéoporose est une maladie qui affecte principalement les femmes de plus de 50 ans et qui entraîne des fractures de fragilisation. Au Québec, on a trouvé que, dans la population âgée de plus de 45 ans, le total des fractures de la hanche, du poignet, de l'humérus et de la cheville était trois fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes[34]. L'incidence de ces fractures est restée stable au Québec, entre 1980 et 1997[34]. L'étude CAMOS[35] rapporte que 45,9 % des canadiennes de plus de 50 ans présenteraient de l'ostéopénie et 7,9 % de l'ostéoporose au col fémoral. L'incidence de malformations liées à des fractures vertébrales augmente exponentiellement à partir de l'âge de 60 ans pour atteindre presque 50 % des individus de tout sexe à 80 ans[36]. L'incidence de fractures des os longs survient trois fois plus souvent chez les femmes que chez les hommes (Figure II)[34]. Parmi ces fractures, la fracture du poignet surviendrait à un âge moyen de 60 ans chez la femme et de 66 ans chez l'homme, tandis que celle de la hanche surviendrait vers 74 ans chez la femme et 78 ans chez l'homme[34]. Tant chez la femme que chez l'homme, les fractures du poignet et de l'humérus, fractures liées à l'ostéoporose, seraient des phénomènes annonciateurs de fractures de hanche[34]. La mortalité liée

aux fractures de hanche est importante : jusqu'à 15 % des femmes et 30 % des hommes ayant eu une telle fracture après l'âge de 75 ans décèdent dans l'année qui suit[34].

TABLEAU III

Facteurs de risque d'ostéoporose (DMO $\leq -2,5$ ET) chez les femmes ménopausées[37]

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
Âge ≥ 65 ans	Arthrite rhumatoïde
Écrasement vertébral	Antécédents d'hyperthyroïdie clinique
Fracture de fragilisation* > 40 ans	Thérapie chronique aux anticonvulsivants
Antécédents familiaux de fracture ostéoporotique (fracture de hanche chez la mère)	Faible apport alimentaire en calcium
Thérapie systémique aux glucocorticoïdes > 3 mois	Tabagisme
Syndrome de malabsorption	Consommation excessive d'alcool
Hyperparathyroïdie primaire	Consommation excessive de caféine
Tendance aux chutes	Poids corporel < 57 kg
Ostéopénie sur cliché radiographique	Perte pondérale > 10 % du poids corporel à l'âge de 25 ans
Hypogonadisme	Héparinothérapie chronique
Ménopause précoce (< 45 ans)	
Besoin d'utiliser les membres supérieurs pour se relever d'une chaise	

* Une fracture de fragilisation est une fracture qui survient spontanément ou à la suite d'un traumatisme mineur [43]

Facteurs de risque d'ostéoporose

Les facteurs de risque d'ostéoporose (DMO $\leq -2,5$ ET) chez les femmes ménopausées sont présentés au Tableau III. La présence d'un facteur de risque majeur ou de deux facteurs de risque mineurs constitue une indication de mesure de la DMO[37].

Les facteurs de risque d'ostéoporose (DMO $\leq -2,5$ ET) chez les femmes non ménopausées sont : les antécédents familiaux de fractures de fragilisation chez les parents du premier degré de sexe féminin (niveau II-2)[38], l'hypoestrogénisme chronique (> 5 à 10 ans) (niveau II-2)[39], l'usage prolongé (> 3 mois) de glucocorticoïdes

(prednisone > 2,5 mg/jour) (niveau II-2)[40], les troubles de malabsorption (niveau III) et les maladies osseuses d'ordre génétique (ex. : ostéogénèse imparfaite) (niveau III)[37]. Chez les femmes non ménopausées de poids corporel inférieur à 65 kg, la sensibilité de la détection d'une DMO réduite ($\leq -2,5$ ET) au col fémoral est de 90 % (niveau d'évidence II-2)[41]; cependant, moins de 5 % de ces femmes ont une DMO réduite.

➤ Lien entre la densité osseuse et les fractures

Chez les femmes de 50 ans et plus, ne recevant aucun traitement pharmacologique, une réduction d'un écart-type de la DMO à la colonne lombaire augmente le risque de fracture de hanche de 60 % et de fracture vertébrale de 130 % (niveau II-2).[42] Une réduction d'un écart-type de la DMO au col fémoral augmente le risque de fracture de hanche de 160 % et de fracture vertébrale de 80 % (niveau II-2)[42].

Les facteurs de risque de fracture chez les individus ≥ 50 ans sont les suivants : une DMO $\leq -2,5$ ET (tout site), une fracture de fragilisation après l'âge de 50 ans, âge ≥ 65 ans, une thérapie systémique aux glucocorticoïdes > 3 mois, des antécédents familiaux de fracture ostéoporotique (fracture de hanche chez la mère)[37].

Les données concernant le lien entre la DMO chez les femmes avant la ménopause et le risque de fractures subséquentes sont inexistantes. Chez la femme non ménopausée, l'usage prolongé (> 3 mois) de glucocorticoïdes (prednisone > 2,5 mg/jour) double le risque de fracture après l'âge de 18 ans (niveau II-2)[44]. Les maladies osseuses d'ordre génétique (Ex. : ostéogénèse imparfaite) (niveau III) sont également associées à une augmentation du risque de fracture chez la femme non ménopausée.

➤ Suivi de la densité minérale osseuse

La précision des mesures de DMO est influencée par plusieurs facteurs techniques tels que l'environnement clinique, les caractéristiques des patients, le site de mesure et le modèle d'appareil[33]. Pour que la DMO soit fiable, il est recommandé qu'un programme de contrôle de qualité vérifie le rendement tant de l'opérateur que de l'appareillage et que les mesures soient toujours réalisées sur le même appareil[33]. La variabilité des mesures de DMO due à la technique peut être de 3 à 6 % pour la colonne vertébrale et jusqu'à 5 à 10 % pour la hanche totale ou le col fémoral[33].

Chez la femme ménopausée, la DMO initiale peut être utile pour l'évaluation du risque de fracture, surtout en présence de facteurs de risque (Tableau III)[45]. Il n'y a pas d'indication de faire une DMO chez une femme avant la ménopause, à moins qu'elle ne présente des facteurs de risque comme l'hypoestrogénisme chronique (> 5 à 10 ans) (niveau II-2)[39], l'usage prolongé (> 3 mois) de glucocorticoïdes (prednisone > 2,5 mg/jour) (niveau II-2)[40;43], ou une maladie osseuse d'ordre génétique (ex. : ostéogénèse imparfaite) (niveau III). Le suivi de la DMO se fait après deux et cinq ans, puis aux cinq ans par la suite[33].

SANTÉ REPRODUCTIVE ET DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE

➤ Grossesse et allaitement

Durant la grossesse et l'allaitement, certains changements physiologiques peuvent influencer négativement la DMO. D'une part, on observe un transfert de calcium de la mère vers l'enfant, pour la minéralisation du fœtus et l'incorporation de calcium dans le lait maternel[46-48]. D'autre part, l'aménorrhée post-partum est caractérisée par un certain degré d'hypoestrogénisme lié à l'effet inhibiteur de la prolactine sur l'axe hypophysio-gonadique et les cellules de la granulosa de l'ovaire[46;47;49].

L'évaluation de la DMO durant la grossesse et l'allaitement pose des problèmes méthodologiques. Les changements du poids et de la composition des tissus mous, de même que la redistribution liquidienne associés à la grossesse et à l'allaitement peuvent être des facteurs confondants[46]. De plus, l'exposition fœtale aux radiations devant être évitée, il est souvent difficile d'obtenir une évaluation de la DMO de base peu de temps avant ou au début de la grossesse[46].

En ce qui concerne la grossesse, la plupart des études rapportent une réduction statistiquement significative de la DMO, autour de -5 % à la colonne lombaire et -3 % à la hanche (niveaux II-2 et II-3)[46;50-58]. Quant à l'allaitement (durée 5-6 mois), la réduction de la DMO est la plupart du temps significative et de l'ordre d'environ -5 % à la colonne lombaire et -4 % à la hanche (niveau II-2)[46;50;52;53;56;58-65]. Certaines études suggèrent que plus la durée de l'allaitement est grande, plus la diminution de la DMO est importante (niveau II-2)[53;66].

La diminution de la DMO associée à l'allaitement chez les femmes adultes est réversible après l'arrêt de l'allaitement (niveau II-2) [46;50-53;59-64;66] et la majorité de la récupération se fait dans les 6 mois suivant l'arrêt (niveau II-2) [46;47;50;52;53;59;60;62;64;66]. La récupération de la DMO varie selon le site; elle est plus rapide au niveau de la colonne vertébrale qu'à la hanche et est plus ou moins complète selon la durée de suivi des études (niveau II-2)[47;52;60;64;66]. Il y a peu d'études sur l'impact de la grossesse et de l'allaitement chez les adolescentes. Une étude auprès de 10 adolescentes (niveau II-3) a suggéré qu'il y avait une récupération de la DMO après l'arrêt de l'allaitement chez la majorité des adolescentes[67]. Une autre étude de niveau II-3 a démontré que les jeunes femmes qui ont allaité durant leur adolescence ont une DMO du fémur supérieure à celles qui n'ont pas allaité et égale à celle des nullipares[68].

Chez les femmes ménopausées, certaines études suggèrent que la DMO des femmes ayant eu au moins une grossesse est plus élevée (niveau II-3)[46;50;69-71] ou identique à

celle des nullipares (niveaux II-2 et II-3)[46;52;72-74]. Certaines études suggèrent également que la durée totale de l'allaitement serait inversement associée à la DMO à la ménopause, les femmes ayant allaité plus longtemps ayant une DMO plus faible lorsque ménopausées (niveau II-3)[75;76]. Par contre, d'autres études ne corroborent pas cette association (niveau II-3)[73;77]. Enfin, plusieurs études ne retrouvent pas d'association entre la grossesse ou l'allaitement et le risque de fracture après la ménopause (niveau II-2 et II-3)[46;52;74;78-81]; certaines études suggèrent même un effet protecteur de la grossesse et de l'allaitement au regard du risque de fracture après la ménopause (niveaux II-2 et II-3)[46;52;69;70;72;82;83].

Utilisation du Depo-Provera®

Réduction de la densité osseuse

Le Depo-Provera®, en inhibant la sécrétion de gonadotrophines, réduit la production ovarienne d'estradiol[84]; l'hypoestrogénisme qui en résulte peut provoquer un déséquilibre entre la résorption et la formation osseuse, responsable d'une réduction de la DMO. Quelques chercheurs[84;85] ont étudié, à titre d'objectif principal, l'impact de l'utilisation contraceptive du Depo-Provera® sur le taux d'estradiol sérique. L'étude la plus importante sur ce sujet[84], faite auprès de 31 femmes d'Iowa City de 19 à 46 ans, a montré que les concentrations d'estradiol variaient de 8 à 69 pg/ml (29 à 253 pmol/l) et se divisaient selon deux modèles : pour un tiers des femmes, les niveaux d'estradiol étaient très faibles (< 20 pg/ml (< 73 pmol/l)) tandis que pour les deux autres tiers, ils étaient plus élevés et variables (> 20 pg/ml). Rappelons que le niveau moyen d'estradiol sérique chez la femme < 35 ans qui ovule est de 100-110 pg/ml (367-404 pmol/l) tandis qu'il est < 35 pg/ml (< 128 pmol/l) chez la femme ménopausée [86] (Annexe II).

Selon les études transversales (niveau II-3) publiées avant 2006[87], la DMO était en général plus faible chez les utilisatrices adultes de Depo-Provera® comparativement

aux non utilisatrices, mais ne descendait jamais sous la limite d'un écart-type (-1 ET \cong -12 à -13 %). Selon les études longitudinales (niveau II-2)[87], la réduction de la DMO à la colonne lombaire variait de -0,5 % à -3,5 % après un an et était autour de -5,7 % après deux ans; la réduction de la DMO à la hanche variait de -0,4 % à -2,8 % à un an et était autour de -5,8 % à deux ans. Lors de l'approbation du Depo-Provera® aux États-Unis en 1992, la Food and Drug Administration (FDA) a demandé à la compagnie Pfizer Inc. de réaliser une étude de cohorte prospective chez des femmes qui débuteraient le Depo-Provera® comparativement à des femmes qui n'utiliseraient pas de contraception hormonale. Cette étude devait permettre le suivi des participantes pendant sept ans, dont cinq ans d'utilisation de Depo-Provera® et deux ans de suivi post-arrêt[88]. Tel que montré à la figure III, cette étude (niveau II-2) rapporte une réduction de la DMO à la colonne lombaire de -3 à -4 % à un an, de -4 à -5 % à deux ans et de -5,4 % à 4,5 ans[88]. La réduction de la DMO à la hanche suit la même tendance et est d'environ -2 à -3 % à un an, de -3 à -4 % à deux ans et de -5,2 % à 4,5 ans[88]. La réduction de la DMO est plus prononcée durant les deux premières années d'utilisation et se stabilise par la suite[88;89].

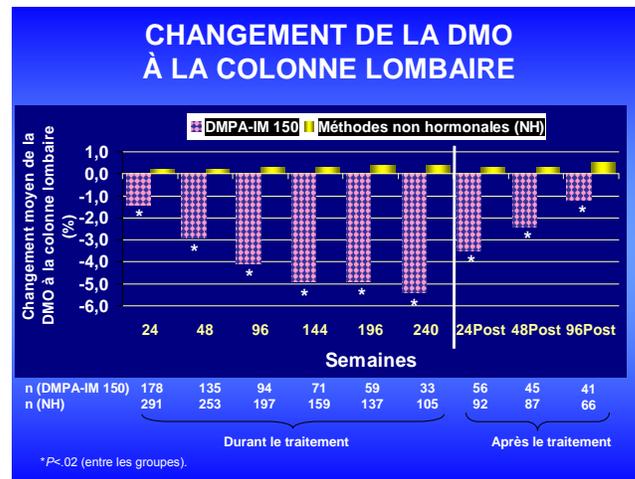
Chez les adolescentes, les études transversales (niveau II-3) d'avant 2006 ont montré que les utilisatrices de Depo-Provera® avaient une DMO significativement plus faible que les non utilisatrices[87]. Les études longitudinales (niveau II-2) comparant des utilisatrices de Depo-Provera® à des utilisatrices de méthodes contraceptives hormonales ou non hormonales ont montré des réductions de DMO à la colonne lombaire de -1,4 à -2 % à un an et de -1,5 à -3 % à deux ans tandis que les groupes contrôle gagnaient +0,5 à +3 % de DMO à un an et +5 à +9 % à deux ans[87;90].

Ces résultats ont incité la FDA en novembre 2004 et Santé Canada en juin 2005 à émettre des mises en garde sur l'utilisation du Depo-Provera®. Notons que, tant chez l'adulte que chez l'adolescente, la réduction de DMO liée à

l'utilisation contraceptive du Depo-Provera® ne descendait jamais en deçà d'un écart-type, même après cinq ans.

FIGURE III

Modification de la DMO à la colonne lombaire durant l'utilisation et après l'arrêt du Depo-Provera® (Étude commandée par le FDA)[88]



Réversibilité

Neuf études ont évalué la réversibilité de l'impact de l'utilisation contraceptive du Depo-Provera® sur la DMO[91-93]. Chez des femmes ménopausées, une étude transversale de niveau II-3 a montré que la DMO d'anciennes utilisatrices de Depo-Provera® (durée médiane d'utilisation de trois ans (0,2 à 18,1 ans)) était équivalente à celle de non utilisatrices[94]. Une étude longitudinale sur trois ans de niveau II-2[95] a montré que des femmes qui n'utilisaient pas de Depo-Provera® et entraient en ménopause avaient une réduction plus rapide de leur DMO comparativement à d'anciennes utilisatrices de Depo-Provera® chez qui la DMO restait stable.

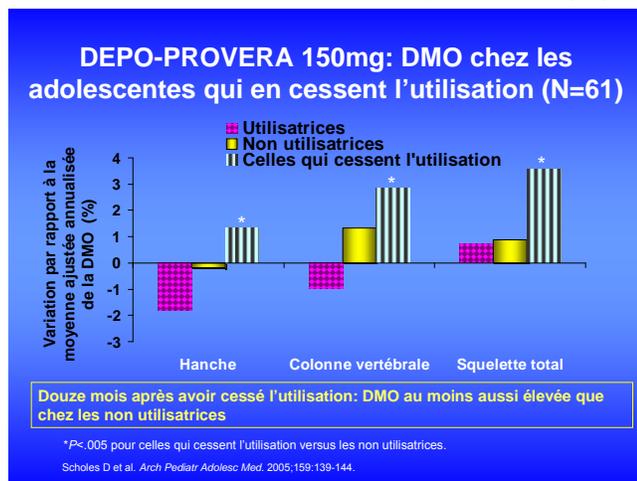
Chez les femmes non ménopausées, six études [91-93] de niveau II-2 ou II-3, dont l'étude commandée par la FDA,[88] ont montré que la réduction de la DMO chez les utilisatrices de Depo-Provera® était réversible. Dans les études observationnelles (niveau II-2)[92;93], la réversibilité était plus rapide à la colonne lombaire qu'à la

hanche et était plus ou moins complète en fonction de la durée du suivi. La DMO revenait à une valeur semblable à celle du groupe contrôle, de deux à trois ans après l'arrêt du Depo-Provera®, [91-93] peu importe l'âge au début de la prise de la médication et la durée d'utilisation [91].

Chez les adolescentes, une étude de niveau II-2 [96] a montré que pour des utilisatrices de Depo-Provera® (temps médian d'utilisation de 12 mois (1 à 39 mois)) qui en cessaient l'utilisation, la DMO revenait à un niveau normal, sinon même supérieur à celle du groupe contrôle, après une période médiane de 14 mois (0,4 à 36 mois) (figure IV).

FIGURE IV

Réversibilité de la réduction de DMO chez des adolescentes cessant l'utilisation du Depo-Provera® [93]



Deux essais randomisés (niveau I) ont étudié l'effet d'un supplément en estrogènes exogènes sur la DMO chez des femmes adultes utilisant le Depo-Provera® depuis au moins deux ans [97] et chez des adolescentes qui en débutaient l'utilisation [98]. Dans les deux études, les groupes recevant un supplément oestrogénique (équivalent à la dose utilisée chez les femmes ménopausées) n'ont pas montré de réduction de la DMO comparativement aux groupes recevant un placebo [97;98]. Ces résultats appuient la thèse

de l'hypoestrogénisme comme mécanisme expliquant l'impact du Depo-Provera® sur la DMO.

Utilisation thérapeutique du Depo-Provera® et réversibilité

Deux essais randomisés ont vérifié l'impact du Depo-Provera® et de l'acétate de leuprolide sur la DMO chez 274 [99] et 300 [100] femmes ayant un diagnostic d'endométriose confirmé chirurgicalement. Dans les deux études, l'utilisation du Depo-Provera® pendant six mois réduisait moins la DMO que l'utilisation du leuprolide (-0,3 % versus -1,7 % à la hanche; -1,1 % versus -4 % à la colonne lombaire [99]; -0,5 % versus -2,1 % au fémur; -1 % versus -4 % à la colonne lombaire [100]). Dans les deux études, la réversibilité 12 mois après l'arrêt de la médication était complète [99] ou quasi-complète [100] chez les utilisatrices de Depo-Provera® tandis qu'elle était incomplète chez les utilisatrices d'acétate de leuprolide [99;100].

RÉVISION DES LIGNES DIRECTRICES DES ORGANISATIONS ET SOCIÉTÉS SAVANTES ET POSITION DE CONSENSUS

➤ Révision des lignes directrices

Tel que mentionné précédemment, en Novembre 2004 et juin 2005 respectivement, la FDA [101] et Santé Canada [102] émettaient une mise en garde visant à aviser les professionnels de la santé et la population que l'utilisation du Depo-Provera® pour la contraception pouvait provoquer une réduction significative de la DMO, que cette réduction augmentait avec la durée d'utilisation et pouvait ne pas être complètement réversible, et enfin que la durée d'utilisation à long terme (> 2 ans selon le FDA) devrait être réservée aux femmes pour lesquelles d'autres méthodes contraceptives étaient inadéquates ou contre-indiquées. Enfin, on mentionnait qu'on ne savait pas si l'utilisation du Depo-Provera® durant l'adolescence ou à la

période de jeune adulte pouvait réduire le pic de masse osseuse et ainsi augmenter le risque de fracture plus tard dans la vie.

En réponse à cette position et après consultation de la littérature scientifique, plusieurs organisations et sociétés savantes émettaient des lignes directrices dont les recommandations sont brièvement résumées au tableau V :

- l'Organisation mondiale de la santé (OMS)[103], en septembre 2005;
- le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) du Royaume Uni[104], en octobre 2005;
- l'American Society for Adolescent Medicine (SAM)[105], en mars 2006;
- la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)[106], en avril 2006.

Position de consensus

Ayant pris connaissance des données scientifiques publiées à ce jour et considérant les multiples aspects de cette problématique, les participants à la journée scientifique ont tout d'abord tenu à rappeler l'importance de disposer de moyens contraceptifs efficaces et adaptés aux diverses situations cliniques présentées par les femmes et les couples. Les données scientifiques sur les conséquences physiques, économiques et sociales reliées aux grossesses non planifiées, en particulier chez les adolescentes, sont venues rappeler qu'il y avait beaucoup de prévention à faire dans ce domaine. Cette mise en perspective faisait également ressortir l'importance des problèmes liés aux grossesses non planifiées, tant pour les femmes et leurs familles que pour la société. Ainsi, l'évaluation des impacts potentiels à court et à long terme de l'utilisation du Depo-Provera® sur la santé osseuse se devait de tenir compte de ces aspects.

Puis, considérant les données scientifiques préalablement présentées, les participants ont reconnu que les connaissances concernant l'impact d'une réduction de la

DMO causée par le Depo-Provera® sur le risque de fractures ostéoporotiques après la ménopause étaient incomplètes, mais ont jugé que les données disponibles, en particulier celles sur l'ampleur du phénomène et sur sa réversibilité étaient, somme toute, rassurantes. À l'instar de l'OMS, les participants étaient favorables à la réalisation de recherches visant à combler les lacunes à propos de l'impact de la réduction de la DMO chez les adolescentes et les femmes en fin de vie reproductive sur le risque de fracture à la ménopause. Cependant, dans la mesure où l'effet du Depo-Provera® sur la DMO est de faible amplitude et largement, sinon complètement réversible, les participants étaient d'avis que toute augmentation du risque de fracture liée à l'utilisation du Depo-Provera® était probablement faible.

Les participants ont donc révisé les lignes directrices des organisations et sociétés savantes sur l'utilisation contraceptive du Depo-Provera® et son impact potentiel sur la santé osseuse et sont arrivés à un consensus sur les énoncés suivants :

- Sur la place du Depo-Provera® en contraception :
 - Le Depo-Provera® est une option de traitement coût-efficace qui doit être considérée à la lumière de la situation clinique et des préférences de chaque femme.
- Sur le plan de l'information :
 - toutes les femmes consultant pour une méthode de contraception devraient être informées des avantages et des inconvénients de toutes les méthodes contraceptives pertinentes à leurs besoins et peuvent recevoir des conseils sur les habitudes de vie (y compris l'exercice et la diète);
 - les femmes devraient être informées que l'utilisation du Depo-Provera® est associée à une faible réduction de la densité minérale osseuse, qui est largement, si ce n'est complètement, réversible.

- Sur le plan de la durée d'utilisation et l'âge auquel utiliser le Depo-Provera® :
 - il ne devrait pas y avoir de limite absolue à la durée d'utilisation contraceptive du Depo-Provera®, quel que soit l'âge de la femme.
- Sur le plan du suivi de la densité minérale osseuse :
 - la mesure de la densité minérale osseuse n'est pas recommandée chez les utilisatrices de Depo-Provera® pour la contraception;
 - Dans les cas exceptionnels où une femme préménopausée présenterait des facteurs de risque comme l'hypoestrogénisme chronique (> 5 à 10 ans), l'usage prolongé (> 3 mois) de glucocorticoïdes (Prednisone > 2,5 mg/jour) ou une maladie osseuse d'ordre génétique (ex. : ostéogénèse imparfaite), une DMO de base pourra être faite. Elle sera répétée après deux et cinq ans, puis aux cinq ans par la suite.
- Sur le plan de la prescription de suppléments :
 - Le calcium et la vitamine D sont bénéfiques pour la santé osseuse des femmes en général; il n'est pas pertinent de recommander des suppléments de calcium et de vitamine D spécifiquement aux femmes qui utilisent le Depo-Provera®;
 - La prescription de suppléments oestrogéniques ou de médicaments anti-ostéoporotiques comme les bisphosphonates n'est pas recommandée chez les utilisatrices de Depo-Provera®.

Les participants ont souligné qu'en présence de facteurs de risque peu fréquents comme l'usage prolongé (> 3 mois) de glucocorticoïdes (Prednisone > 2,5 mg/jour) ou de maladies osseuses d'ordre génétique (ex. : ostéogénèse imparfaite), on devra examiner au cas à cas l'ensemble des risques et avantages de l'emploi contraceptif du Depo-Provera®, ainsi que le recours à la prescription de suppléments oestrogéniques ou de médicaments anti-ostéoporotiques.

À l'issue de cette journée scientifique, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada a fait part de son intention d'émettre de nouvelles recommandations quant à l'utilisation contraceptive du Depo-Provera® et son impact potentiel sur la densité minérale osseuse, initiative accueillie positivement par les participants. Ceux-ci ont terminé en souhaitant que la présente publication et celles qui s'en inspireront contribuent à bien informer les professionnels de la santé et permettent une utilisation judicieuse du Depo-Provera® pour la contraception.

Cette publication a fait l'objet de consultation et son contenu a obtenu l'approbation des associations suivantes :

- Fédération des médecins omnipraticiens du Québec;
- l'Association des obstétriciens et gynécologues du Québec;
- l'Association des médecins rhumatologues du Québec;
- l'Association d'orthopédie du Québec;
- l'Association des physiatres du Québec;
- l'Association des médecins endocrinologues du Québec;
- la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

TABLEAU V

Résumé des lignes directrices des organisations et sociétés savantes[21;103;105;106]

OMS	NICE	SAM	SOGC
POSITION GÉNÉRALE			
Depo-Provera® est une option contraceptive sans restriction chez les 18-45 ans et à examiner au cas par cas chez les autres.	Depo-Provera® est une option coût-efficace de contraception.	Depo-Provera® comporte plus d'avantages que d'inconvénients pour une majorité d'adolescentes.	Depo-Provera® est une option contraceptive sans restriction chez les 18-45 ans et qui comporte plus d'avantages que d'inconvénients pour les autres.
INFORMATION SUR...			
	Depo-Provera® associé à une faible réduction de la DMO, largement réversible.	Risque possible de perte osseuse.	Effets potentiels du Depo-Provera® sur la densité minérale osseuse. Fournir des conseils sur la santé des os etc.
DURÉE D'UTILISATION ET COUNSELLING			
Pas de restriction de la durée d'utilisation chez les 18-45 ans.	Revoir la situation individuelle si la durée d'utilisation > 2 ans. Soutenir le choix de la femme, quel qu'il soit.	Pas de restriction sur la durée d'utilisation.	Pas de restriction de la durée d'utilisation chez les 18-45 ans. Counselling sur les avantages et les inconvénients.
UTILISATION CHEZ LES ADOLESCENTES ET LES > 40-45 ANS			
Les avantages l'emportent sur les inconvénients. Counselling sur les avantages et les inconvénients.	Utilisation si d'autres méthodes ne sont pas appropriées ou acceptables. Counselling sur les avantages et les inconvénients.	Continuer l'utilisation chez les adolescentes. Counselling sur les avantages et les inconvénients.	Les avantages l'emportent sur les inconvénients chez celles qui ne peuvent prendre d'autres méthodes.
SUIVI DE LA DMO			
		Comprendre le profil de risque individuel. Envisager le suivi de la DMO chez certaines clientèles.	Pas de recours systématique à la mesure de DMO.
SUPPLÉMENTS			
		Supplément quotidien de calcium et vitamine D + exercice. Supplément oestrogénique chez les adolescentes ostéopéniques.	

ANNEXE I

Critères d'évaluation des résultats fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs[4]

Niveaux de résultats
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

ANNEXE II

Valeurs normales d'estradiol sérique (Laboratoire de biochimie du Centre hospitalier universitaire de Québec, Québec)

Valeurs normales d'estradiol sérique
Chez l'homme : 36 - 220 pmol/l
Chez la femme : En phase folliculaire → 110 - 1047 pmol/l
En phase lutéale → 180 - 550 pmol/l
En ménopause → 18 - 110 pmol/l

REMERCIEMENTS

Les auteurs de ce document tiennent à remercier docteur Réal Morin pour l'animation de la journée scientifique, docteur Andrew M. Kaunitz pour s'être déplacé des États-Unis et avoir partagé son expertise, madame Eva Ouedraogo pour la prise de notes durant la journée scientifique, monsieur Robert Jacob pour sa participation à titre d'observateur, mesdames Ludmila Moulaoui et Souad Ouchelli pour la préparation de la journée scientifique, monsieur Rafy Dikranian de la Banque inter-régionale d'interprètes de la Santé et des Services sociaux, interprète pour Dr. Andrew Kaunitz et madame Nathalie Hudon du service des communications de l'INSPQ pour son soutien technique.

Les participants suivants sont remerciés pour leur contribution au niveau des tableaux et des figures contenus dans ce document :

Docteure Andrée Gilbert :

FIGURE I

Évolution du taux d'avortement au Québec et au Canada, 1979-2004[10]

Docteurs Geneviève Roy et Jocelyn Bérubé :

TABLEAU I

Indications d'utilisation du Depo-Provera® [5;8;17-20]

Docteur Jacques Brown :

TABLEAU II

Catégories diagnostiques de l'ostéoporose selon la densité minérale osseuse suggérées par de l'Organisation mondiale de la santé[31]

FIGURE II

Taux global d'incidence des fractures de la hanche, du poignet, de l'humérus et de la cheville au Québec selon l'âge et le sexe sur la période s'étendant de 1980 à 1997[34]

TABLEAU III

Facteurs de risque d'ostéoporose ($DMO \leq -2,5$ ET) chez les femmes ménopausées[37]

Docteur Andrew Kaunitz :

FIGURE III

Modification de la DMO à la colonne lombaire durant l'utilisation et après l'arrêt du Depo-Provera® (Étude commandée par le FDA)[88]

FIGURE IV

Réversibilité de la réduction de DMO chez des adolescentes cessant l'utilisation du Depo-Provera® [93]

RÉFÉRENCES

- (1) Kaunitz AM. Depo-Provera's black box: time to reconsider? *Contraception* 2005 Sep;72(3):165-7.
- (2) <http://www.cyberpresse.ca/article/20071022/CPACTUALITES/710220555>.
- (3) <http://www.cyberpresse.ca/article/29971022/CPACTUALITES/710220556>.
- (4) New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2003 Aug 5;169(3):207-8.
- (5) Black A, Francoeur D, Rowe T et al. Consensus canadien sur la contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Mar;26(3):219-96.
- (6) <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00303.html>.
- (7) <http://cpe0013211b4c6d-cm0014e88ec7a4.cpe.net.cable.rogers.com/NocWeb/viewnof.jsp?noc=erij>.
- (8) Hatcher RA, Trussel J, Stewart F, Nelson AL, Cates WJr., Guest F, et al. *Contraceptive Technology*. 18th Revised edition, 1-871. 2004. New York, USA, Ardent Media Inc.
- (9) Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, National Quantitative Landscape Study. 2006 Contraception Awareness Project (CAP) Canadian Contraceptive Study. Unpublished manuscript. 2006.
- (10) Tableau 106-9013: Avortements provoqués, selon le lieu de résidence de la patiente, Canada, provinces et territoires, données annuelles 1974-2004, CANSIM (base de données). Statistique Canada.
- (11) Tableau 106-9002: Issues de la grossesse, selon le groupe d'âge, Canada, provinces et territoires, données annuelles 1974-2004, CANSIM (base de données). Statistique Canada.
- (12) Letourneau NL, Stewart MJ, Barnfather AK. Adolescent mothers: support needs, resources, and support-education interventions. *J Adolesc Health* 2004 Dec;35(6):509-25.
- (13) A league table of teenage birth in rich nations. Innocenti report card. [3]. 2001. Unicef.
- (14) Gosselin C., Lanctôt N, Paquette D. La grossesse à l'adolescence: conséquences de la parentalité, prévalence, caractéristiques associées à la maternité et programmes de prévention en milieu scolaire. In: Vitaro F, Gagnon C, editors. *Prévention des problèmes d'adaptation chez les enfants et les adolescents, tome II - Les problèmes externalisés*. Sainte-Foy: Les presses de l'Université du Québec; 2000. p. 463-92.
- (15) Fisher W, Boroditsky R, Bridges ML. The 1998 Canadian Contraception Study. *The Canadian Journal of Human Sexuality* 1999;8(3):161-220.
- (16) Fisher W, Boroditsky R, Morris B. The 2002 Canadian Contraception Study: part 1. *J Obstet Gynaecol Can* 2004 Jun;26(6):580-90.
- (17) ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006 Jun;107(6):1453-72.
- (18) Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, et al. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2005 Dec;27(12):1117-46.
- (19) Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, Burgess S, Fortin C, Gerwin R, et al. Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol Can* 2005 Aug;27(8):781-826.
- (20) Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10):2698-704.
- (21) Kaunitz AM. Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1994 May;170(5 Pt 2):1543-9.
- (22) Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* 2002 Jan;65(1):21-7.
- (23) Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care* 2003 Jan;26(1):216-25.
- (24) Westhoff C. Depot medroxyprogesterone acetate contraception. Metabolic parameters and mood changes. *J Reprod Med* 1996 May;41(5 Suppl):401-6.
- (25) Garza-Flores J, De la Cruz DL, Valles dB, V, Sanchez-Nuncio R, Martinez M, Fuziwara JL, et al. Long-term effects of depot-medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism. *Contraception* 1991 Jul;44(1):61-71.

- (26) Enk L, Landgren BM, Lindberg UB, Silfverstolpe G, Crona N. A prospective, one-year study on the effects of two long acting injectable contraceptives (depot-medroxyprogesterone acetate and norethisterone oenanthate) on serum and lipoprotein lipids. *Horm Metab Res* 1992 Feb;24(2):85-9.
- (27) Graff-Iversen S, Tonstad S. Use of progestogen-only contraceptives/medications and lipid parameters in women age 40 to 42 years: results of a population-based cross-sectional Norwegian Survey. *Contraception* 2002 Jul;66(1):7-13.
- (28) Sorensen MB, Collins P, Ong PJ, Webb CM, Hayward CS, Asbury EA, et al. Long-term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2002 Sep 24;106(13):1646-51.
- (29) Kaunitz AM. Long-term use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate in young women impairs arterial endothelial function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003 Mar 11;107(9):e67-e68.
- (30) Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Contraception* 1998 May;57(5):315-24.
- (31) Organisation Mondiale de la Santé. Évaluation du risque de fracture et son application au dépistage de l'ostéoporose post-ménopausique. Série de rapports techniques [843]. 1994. Genève.
- (32) Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997 Nov;12(11):1761-8.
- (33) Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsmann A, Josse RG, Khan A, et al. Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. *Can Assoc Radiol J* 2005 Jun;56(3):178-88.
- (34) Vendittoli PA, Major D, Simpson A, Jean S, Brown JP. Descriptive study of osteoporotic fractures and hip fracture risk evaluation of subjects with past minor fractures. World Congress on Osteoporosis, Chicago, Illinois, USA, June 15-18. *Osteoporos.Int* 11 (suppl 2)[S 109. Abstract 197]. 2000.
- (35) Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000;11(10):897-904.
- (36) Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000;11(8):680-7.
- (37) Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002 Nov 12;167(10 Suppl):S1-34.
- (38) Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. *Osteoporos Int* 1999;10(2):161-6.
- (39) Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J Bone Miner Res* 1999 Apr;14(4):633-43.
- (40) Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, Siminoski KG, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000 Feb;29(4):228-51.
- (41) Cadarette SM, McIsaac WJ, Hawker GA, Jaakkimainen L, Culbert A, Zarifa G, et al. The validity of decision rules for selecting women with primary osteoporosis for bone mineral density testing. *Osteoporos Int* 2004 May;15(5):361-6.
- (42) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996 May 18;312(7041):1254-9.
- (43) Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, Shawn DK, Beaulieu M, Baranci M, et al. Recognizing osteoporosis and its consequences in Quebec (ROCQ): Background, rationale, and methods of an anti-fracture patient health-management programme. *Contemp Clin Trials* 2008 Mar;29(2):194-210.
- (44) Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000 Jun;15(6):993-1000.
- (45) <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=40235>. 2008.
- (46) Karlsson MK, Ahlberg HG, Karlsson C. Maternity and bone mineral density. *Acta Orthop* 2005 Feb;76(1):2-13.
- (47) Kalkwarf HJ. Lactation and maternal bone health. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:101-14.
- (48) Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine* 2002 Feb;17(1):49-53.

- (49) Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Sixth Edition ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
- (50) Karlsson MK, Ahlborg HG, Karlsson C. Female reproductive history and the skeleton-a review. *BJOG* 2005 Jul;112(7):851-6.
- (51) Ensom MH, Liu PY, Stephenson MD. Effect of pregnancy on bone mineral density in healthy women. *Obstet Gynecol Surv* 2002 Feb;57(2):99-111.
- (52) Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 2001;12(10):828-34.
- (53) More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int* 2001;12(9):732-7.
- (54) Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000 Mar;15(3):557-63.
- (55) Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000 Jan;15(1):129-37.
- (56) Honda A, Kurabayashi T, Yahata T, Tomita M, Takakuwa K, Tanaka K. Lumbar bone mineral density changes during pregnancy and lactation. *Int J Gynaecol Obstet* 1998 Dec;63(3):253-8.
- (57) Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van L, Cann CE, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998 Apr;67(4):693-701.
- (58) Drinkwater BL, Chesnut CH, III. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner* 1991 Aug;14(2):153-60.
- (59) Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Klersy C. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 1999 Jul;94(1):52-6.
- (60) Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci (Lond)* 1998 Apr;94(4):405-12.
- (61) Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Brenner M. Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 1997 Jun;65(6):1738-46.
- (62) Affinito P, Tommaselli GA, di CC, Guida F, Nappi C. Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 Jun;81(6):2314-8.
- (63) Lopez JM, Gonzalez G, Reyes V, Campino C, Diaz S. Bone turnover and density in healthy women during breastfeeding and after weaning. *Osteoporos Int* 1996;6(2):153-9.
- (64) Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML, et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993 Jun 23;269(24):3130-5.
- (65) Hayslip CC, Klein TA, Wray HL, Duncan WE. The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. *Obstet Gynecol* 1989 Apr;73(4):588-92.
- (66) Laskey MA, Prentice A. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 1999 Oct;94(4):608-15.
- (67) Bezerra FF, Mendonca LM, Lobato EC, O'Brien KO, Donangelo CM. Bone mass is recovered from lactation to postweaning in adolescent mothers with low calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 2004 Nov;80(5):1322-6.
- (68) Chantry CJ, Auinger P, Byrd RS. Lactation among adolescent mothers and subsequent bone mineral density. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 Jul;158(7):650-6.
- (69) Cure-Cure C, Cure-Ramirez P, Teran E, Lopez-Jaramillo P. Bone-mass peak in multiparity and reduced risk of bone-fractures in menopause. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 Mar;76(3):285-91.
- (70) Nguyen TV, Jones G, Sambrook PN, White CP, Kelly PJ, Eisman JA. Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Sep;80(9):2709-14.
- (71) Tuppurainen M, Kroger H, Saarikoski S, Honkanen R, Alhava E. The effect of gynecological risk factors on lumbar and femoral bone mineral density in peri- and postmenopausal women. *Maturitas* 1995 Feb;21(2):137-45.
- (72) Hillier TA, Rizzo JH, Pedula KL, Stone KL, Cauley JA, Bauer DC, et al. Nulliparity and fracture risk in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2003 May;18(5):893-9.
- (73) Kojima N, Douchi T, Kosha S, Nagata Y. Cross-sectional study of the effects of parturition and lactation on bone mineral density later in life. *Maturitas* 2002 Mar 25;41(3):203-9.

- (74) Johansson C, Mellstrom D, Milsom I. Reproductive factors as predictors of bone density and fractures in women at the age of 70. *Maturitas* 1993 Jul;17(1):39-50.
- (75) Dursun N, Akin S, Dursun E, Sade I, Korkusuz F. Influence of duration of total breast-feeding on bone mineral density in a Turkish population: does the priority of risk factors differ from society to society? *Osteoporos Int* 2006;17(5):651-5.
- (76) Gur A, Cevik R, Nas K, Sarac AJ, Ataoglu S, Karakoc M, et al. The influence of duration of breastfeeding on bone mass in postmenopausal women of different age groups. *Int J Clin Pract* 2003 Mar;57(2):82-6.
- (77) Sinigaglia L, Varena M, Binelli L, Gallazzi M, Calori G, Ranza R. Effect of lactation on postmenopausal bone mineral density of the lumbar spine. *J Reprod Med* 1996 Jun;41(6):439-43.
- (78) O'Neill TW, Silman AJ, Naves DM, Cooper C, Kanis J, Felsenberg D. Influence of hormonal and reproductive factors on the risk of vertebral deformity in European women. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int* 1997;7(1):72-8.
- (79) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995 Mar 23;332(12):767-73.
- (80) Alderman BW, Weiss NS, Daling JR, Ure CL, Ballard JH. Reproductive history and postmenopausal risk of hip and forearm fracture. *Am J Epidemiol* 1986 Aug;124(2):262-7.
- (81) Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1995 Nov;10(11):1802-15.
- (82) Petersen HC, Jeune B, Vaupel JW, Christensen K. Reproduction life history and hip fractures. *Ann Epidemiol* 2002 May;12(4):257-63.
- (83) Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Ljunghall S. Influence of parity and lactation on hip fracture risk. *Am J Epidemiol* 2001 Jun 15;153(12):1166-72.
- (84) Clark MK, Sowers M, Levy BT, Tenhundfeld P. Magnitude and variability of sequential estradiol and progesterone concentrations in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Fertil Steril* 2001 May;75(5):871-7.
- (85) Mishell DR, Jr. Pharmacokinetics of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *J Reprod Med* 1996 May;41(5 Suppl):381-90.
- (86) Gracia CR, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, Langan E, Kapoor S, et al. Defining menopause status: creation of a new definition to identify the early changes of the menopausal transition. *Menopause* 2005 Mar;12(2):128-35.
- (87) Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception* 2006 May;73(5):470-87.
- (88) Kaunitz AM, Miller PD, Rice VM, Ross D, McClung MR. Bone mineral density in women aged 25-35 years receiving depot medroxyprogesterone acetate: recovery following discontinuation. *Contraception* 2006 Aug;74(2):90-9.
- (89) Shaarawy M, El-Mallah SY, Seoudi S, Hassan M, Mohsen IA. Effects of the long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. *Contraception* 2006 Oct;74(4):297-302.
- (90) Cromer BA, Bonny AE, Stager M, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J, et al. Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. *Fertil Steril* 2008 Jan 25.
- (91) Rosenberg L, Zhang Y, Constant D, Cooper D, Kalla AA, Micklesfield L, et al. Bone status after cessation of use of injectable progestin contraceptives. *Contraception* 2007 Dec;76(6):425-31.
- (92) Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. *Contraception* 2008 Feb;77(2):67-76.
- (93) Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002 Sep;13(5):581-7.
- (94) Orr-Walker BJ, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T, Reid IR. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 Nov;49(5):615-8.
- (95) Cundy T, Cornish J, Roberts H, Reid IR. Menopausal bone loss in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2002 May;186(5):978-83.
- (96) Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005 Feb;159(2):139-44.

- (97) Cundy T, Ames R, Horne A, Clearwater J, Roberts H, Gamble G, et al. A randomized controlled trial of estrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Jan;88(1):78-81.
- (98) Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J, et al. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jan;192(1):42-7.
- (99) Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006 Feb;85(2):314-25.
- (100) Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006 Jan;21(1):248-56.
- (101) <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html>.
- (102) http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/depo-provera_2_hpc-cps_f.html.
- (103) WHO statement on hormonal contraception and bone health. 2005. World Health Organization, UNDP, UNFPA, WHO, World Bank, Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction.
- (104) The National Collaborating Centre for women's and Children's Health. Long-acting reversible contraception - Clinical Guideline 30. 1-176. 2005. London, United Kingdom, National Institute for Health and Clinical Excellence.
Ref Type: Generic
- (105) Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate and bone mineral density in adolescents--the Black Box Warning: a Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2006 Aug;39(2):296-301.
- (106) Black A, Ad-hoc DMPA Update Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian contraception consensus--update on Depot Medroxyprogesterone Acetate (dmpa). *J Obstet Gynaecol Can* 2006 Apr;28(4):305-13.

**Utilisation de l'acétate de médroxy-
progestérone en dépôt et son impact
potentiel sur la santé osseuse**

**Actes de la journée de consensus
du 15 février 2008**

Auteurs

Édith R. Guilbert M.D., M.Sc., IINSPQ
Jacques Brown M.D., FRCPC, AMEQ
Andrew Kunitz M.D., FACOG, University of Florida
College of Medicine-Jacksonville
Marie-Soleil Wagner M.D., M.Sc., INSPQ
Jocelyn Bérubé M.D., M.Sc., AMOQ
Louise Charbonneau M.D., INSPQ
Diane Francoeur M.D., FRCPC, AOGQ
Andrée Gilbert M.D., M.Sc., INSPQ
François Gilbert M.D., M.Sc., AMEQ
Geneviève Roy M.D., FRCPC, INSPQ
Vyta Senikas M.D., FRCPC, SOGC
Robert Jacob M.Sc., INSPQ
Réal Morin M.D., M.B.A., FRCPC, INSPQ

N° de publication : 785

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2008
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISBN 13 : 978-2-550-53188-3 (version imprimée)
ISBN 13 : 978-2-550-53189-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2008)

**Institut national
de santé publique**

Québec 