

## Perte osseuse et acétate de médroxyprogestérone-retard (Depo-Provera<sup>MD</sup>) : quelles sont les dernières recommandations?

Isabelle Samson

**Mots clés :** acétate de médroxyprogestérone-retard, ostéoporose, densité minérale osseuse, contraception

### Exposé de la question

Plusieurs études observant une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) chez les utilisatrices de l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) (Provera<sup>MD</sup>) ont été publiées. En novembre 2004, la Food and Drug Administration (FDA), suivie en juin 2005 par Santé Canada, avait émis une mise en garde à ce sujet<sup>1,2</sup>. En 2005, le *Pharmactuel* avait publié, dans cette même chronique, un article sur cette controverse<sup>3</sup>. Depuis, les résultats d'autres études portant sur le sujet, ainsi que des recommandations d'experts et de différentes organisations quant au risque pour les utilisatrices d'AMPR ont été publiés. Ces données nous permettent-elles de répondre aux questions suivantes? Est-ce que la diminution de DMO est suffisante pour causer de l'ostéoporose et des fractures? Comment se caractérise-t-elle? Les conséquences attendues sont-elles plus graves chez certaines populations? Quel suivi clinique est-il nécessaire de faire?

### Réponse à la question

Les avis de la FDA et de Santé Canada furent émis à la suite de données préliminaires tirées de deux études postmarketing de la compagnie Pfizer Inc<sup>1,2</sup>. Ces études, alors en cours de réalisation, visaient à évaluer l'impact de l'AMPR sur la DMO et démontraient des diminutions inquiétantes de la DMO.

Notons que les autres contraceptifs à base de progestatif seul, comme la pilule de noréthindrone (Micronor<sup>MD</sup>) ou le dispositif intra-utérin avec lévonorgestrel (Mirena<sup>MD</sup>), n'ont jamais été associés à une perte de DMO en raison d'un mécanisme d'action différent ainsi que d'une exposition systémique plus faible au progestatif<sup>3,4</sup>.

La première étude fut publiée en 2006. Il s'agissait d'une étude prospective ouverte, s'étendant sur sept ans, avec groupe témoin (utilisant une contraception non hormonale), comptant 608 femmes âgées de 25 à 35 ans<sup>5</sup>. De ce groupe, 248 étaient traitées avec de l'AMPR pendant 240 semaines puis suivies 96 semaines après la fin du traitement. Seulement 17 % des femmes sous AMPR sont allées jusqu'au terme des cinq ans que durait le traitement. Parmi les raisons d'abandon les plus fréquentes, nous retrouvons : 30 % se sont tout simplement retirées

de l'étude, 25 % ont cessé le traitement en raison d'effets indésirables bénins et 19 % ont été perdues durant le suivi. Après 240 semaines, on a observé une diminution moyenne de la DMO du col fémoral de 5,16 % et du rachis lombaire de 5,38 % chez le groupe AMPR ayant terminé le traitement, comparativement à une augmentation de 0,19 % du col fémoral et de 0,43 % du rachis lombaire pour le groupe témoin ( $p < 0,001$ ). La perte était plus prononcée durant les deux premières années de traitement. À la fin du suivi, les valeurs de DMO pour le groupe sous AMPR était de - 0,2 % au col fémoral et de - 1,19 % au rachis lombaire, comparativement à une augmentation de 0,47 % au rachis lombaire et de 0,84 % au col fémoral dans le groupe témoin. On peut néanmoins se questionner sur la valeur de ces données étant donné le taux élevé d'abandon<sup>5</sup>.

La deuxième étude, également prospective et ouverte, avec groupe témoin, portait sur 389 femmes âgées de 11 à 18 ans, traitées pendant 240 semaines et suivies durant les 120 semaines suivant la fin du traitement<sup>6</sup>. En 2005, les analyses préliminaires démontraient une diminution de la DMO, ainsi qu'un retour incomplet aux valeurs de base deux ans après l'arrêt de la prise d'AMPR<sup>6,7</sup>. Mais lorsque l'article final fut publié, en 2008, les auteurs ont affirmé que le groupe témoin et le groupe AMPR étaient trop différents statistiquement pour pouvoir les comparer (entre autres, différences d'âge, de race et de consommation de tabac)<sup>6</sup>.

Il est donc difficile, à partir de ces études, de définir une ligne de conduite claire en clinique. Cependant, d'autres études ont été menées avec des résultats plus rassurants<sup>8-10</sup>. En 2006, la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) s'est penchée sur ces dernières. Ses principales conclusions étaient les suivantes : les différentes études prospectives démontrent une perte moyenne de la DMO du rachis lombaire de 0,87 % à 3,52 %; la diminution de la DMO est proportionnelle à la durée de traitement à l'AMPR; elle est plus prononcée chez les nouvelles utilisatrices, particulièrement lors des deux premières années d'utilisation; cette diminution est insuffisante pour causer de l'ostéoporose à court terme, et la DMO s'améliore lorsqu'on cesse le traitement à l'AMPR<sup>7</sup>.

---

*Isabelle Samson, B.Pharm., est pharmacienne au Centre hospitalier de l'Université Laval du CHUQ*

Plus récemment, l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a répertorié et analysé neuf études évaluant le caractère réversible de la DMO lors de la prise d'AMPR<sup>11</sup>. Chez les femmes postménopausées, une étude transversale de trois ans rapporte que la DMO moyenne des anciennes utilisatrices d'AMPR n'est pas différente de celle des non-utilisatrices<sup>11</sup>. Six études portant sur des femmes préménopausées rapportent que la perte de DMO chez les utilisatrices d'AMPR est réversible, puisque la DMO retrouve des valeurs similaires à celles des non-utilisatrices deux à trois ans après l'arrêt de la prise d'AMPR, peu importe l'âge de la femme ou la durée du traitement<sup>11</sup>.

### Recommandations officielles

En 2005, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), suivie en 2006 de la SOGC, a émis des recommandations quant au risque de déminéralisation osseuse et d'apparition de fractures à la suite de l'utilisation de l'AMPR<sup>4,7</sup>. Le risque absolu de fracture est faible chez la femme en âge de procréer, et les données existantes ne permettent pas d'estimer si l'AMPR modifie ce risque. Or, compte tenu qu'on observe généralement un retour de la DMO aux valeurs de départ après l'arrêt de la prise de l'AMPR, ces organismes n'émettent aucune restriction sur son usage par les femmes âgées de 18 à 45 ans ni sur la durée du traitement. On doit toutefois tenir compte de la présence ou non d'autres facteurs de risque d'ostéoporose chez une patiente donnée, évaluer les risques et les bienfaits à intervalles réguliers et informer la patiente des mesures non pharmacologiques associées à une bonne santé osseuse, telles qu'un apport suffisant en calcium et en vitamine D, l'exercice physique, l'absence de consommation de tabac et la prise modérée d'alcool et de caféine<sup>4,7</sup>.

#### *Utilisation de l'AMPR par les adolescentes et les femmes âgées de plus de 45 ans*

On ignore si la perte de la DMO chez les adolescentes peut les empêcher d'atteindre leur pic de masse osseuse et ainsi augmenter le risque d'ostéoporose plus tard. De plus, on s'inquiète des conséquences que pourrait avoir l'utilisation de l'AMPR par les femmes en période de pérимénopause. Elles pourraient, après l'arrêt de l'AMPR, ne pas avoir le temps de retrouver leur DMO de départ avant l'apparition de la ménopause. Et même si l'AMPR demeure une option de traitement pour ces populations lorsque les autres méthodes de contraception sont contre-indiquées, on exprime des inquiétudes particulières à leur égard. Il faut évaluer au cas par cas les risques par rapport aux bienfaits, en attendant les résultats d'autres études sur l'effet à long terme de l'AMPR sur la DMO et le risque de fracture. N'oublions pas que l'AMPR est une des méthodes contraceptives les plus efficaces, sa facilité d'utilisation est appréciée par les adolescentes souvent inobservantes et qu'ici, les conséquences néfastes d'une grossesse non désirée sont

considérables. D'ailleurs, l'OMS se positionne en disant que chez ces groupes de femmes, les avantages de l'AMPR l'emportent en général sur les risques théoriques de fractures<sup>4</sup>.

En 2009, l'INSPQ a réuni différents experts de diverses spécialités médicales pour réviser la littérature scientifique et commenter les positions émises par les organisations et associations médicales. Le consensus qui s'est dégagé vient appuyer la prise de position de la SOGC avec quelques précisions supplémentaires<sup>11</sup> :

- On ne recommande pas les mesures répétées de la DMO chez les patientes, sauf dans les cas où une femme avant la ménopause présenterait d'autres facteurs de risque d'ostéoporose (p. ex. : l'hypoestrogénisme depuis 5 à 10 ans, l'utilisation prolongée de glucocorticoïde ou la maladie osseuse génétique).

- Selon eux, même si la prise de suppléments de calcium et de vitamine D est bénéfique pour la santé osseuse, elle ne doit pas être recommandée sur la base unique de l'utilisation de l'AMPR. On doit toutefois s'assurer que les femmes ont un apport adéquat en calcium et en vitamine D.

- La prescription routinière de suppléments œstrogéniques (pour contrer l'hypoestrogénie induite par l'AMPR), ou de biphosphonates n'est pas recommandée. Elle peut toutefois être prise en considération pour les femmes présentant des facteurs de risque. En revanche, l'AMPR est parfois prescrit aux femmes pour qui les œstrogènes sont contre-indiqués.

- Il ne devrait pas y avoir de limite à la durée d'utilisation d'AMPR, peu importe l'âge de la femme.

### Conclusion

À ce jour, on ne connaît pas complètement les effets de la diminution de la DMO associée à l'usage de l'AMPR sur le risque de fracture ostéoporotique lors de la ménopause. On attend toujours les études évaluant cet impact chez les adolescentes et les femmes en âge de procréer. Il faut noter que la majorité des études dont nous disposons ont une durée de traitement maximum de cinq ans, ce qui est relativement court par rapport aux années de fécondité de la femme. Mais les différentes associations médicales jugent que le risque de fracture demeure faible, notamment en raison de la diminution minimale de la DMO et de son caractère largement ou complètement réversible.

Malgré tout, l'AMPR demeure un traitement de choix efficace chez les femmes, particulièrement chez celles pour qui les œstrogènes ou les autres méthodes de contraception sont contre-indiqués. Toutes les femmes doivent connaître les risques et les bienfaits de cette méthode de contraception. Elles doivent être informées du

fait que l'AMPR peut diminuer la DMO, généralement de façon réversible. Finalement, le pharmacien se doit d'évaluer la présence d'autres facteurs de risque d'ostéoporose chez la patiente et de la conseiller sur les mesures non pharmacologiques appropriées.

Pour toute correspondance :

Isabelle Samson

Centre d'information sur le médicament

Centre hospitalier de l'Université Laval du CHUQ

2705, boul. Laurier, porte 318

Québec (Québec) G1V 4G2

Téléphone : 418 654-2200

Télécopieur : 418 654-2201

Courriel : [isabelle.samson@chuq.qc.ca](mailto:isabelle.samson@chuq.qc.ca)

## Références

1. Avis de la FDA sur Depo-Provera<sup>MD</sup> du 18 novembre 2004. [en ligne] <http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/UCM166395.pdf> (site visité le 10 novembre 2009).
2. Avis de Santé Canada sur Depo-Provera<sup>MD</sup> du 30 juin 2005. [en ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2005/depo-provera\\_2\\_hpc-cps-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2005/depo-provera_2_hpc-cps-fra.php) (site visité le 10 novembre 2009).
3. Cloutier K. La perte osseuse est-elle une crainte pour les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone-retard (Dépo-Provera<sup>MD</sup>)? *Pharmactuel* 2005;38:291-2.
4. Déclaration de l'OMS concernant la contraception hormonale et l'état osseux dans relevé épidémiologique hebdomadaire publié le 2 septembre 2005. [en ligne] [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO\\_WER\\_2005/80\\_297-304\(no35\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_2005/80_297-304(no35).pdf) (site visité le 10 novembre 2009).

5. 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;74:90-9.
6. Johnson CC, Burkman RT, Gold MA, Brown RT, Harel Z, Bruner A et coll. Longitudinal study of depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera<sup>MD</sup>) effects on bone health in adolescents: study design, population characteristics and baseline bone mineral density. *Contraception* 2008;77:239-48.
7. Black A. Ad Hoc DMPA Committee of the Society of obstetricians and gynaecologists of Canada. Canadian contraception consensus-update on Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA). *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:305-13.
8. Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. *Epidemiology* 2002;13:581-7.
9. 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;159:139-44.
10. Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. *Contraception* 2008;77:67-76.
11. Guilbert ER, Brown JP, Kaunitz AM, Wagner M, Bérubé J, Charbonneau L et coll. The use of depot-medroxyprogesterone acetate in contraception and its potential impact on skeletal health. *Contraception* 2009;79:167-77.