

La perte osseuse est-elle une crainte pour les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone-retard (Depo-Provera®)?

Karine Cloutier

Résumé

L'acétate de médroxyprogestérone-retard est une méthode de contraception particulièrement utile chez les patientes ayant des problèmes d'observance avec les contraceptifs oraux ou présentant des contre-indications aux œstrogènes. Un avis de Santé Canada a récemment mis en garde les utilisatrices d'acétate de médroxyprogestérone-retard contre des modifications de la densité minérale osseuse associées à ce médicament¹. Quelles sont les preuves scientifiques justifiant cet avis?

Mots-clés : Acétate de médroxyprogestérone-retard, densité minérale osseuse, contraception

L'acquisition de la masse osseuse commence à l'enfance, augmente exponentiellement durant l'adolescence, puis se stabilise au début de la vingtaine. Après la trentaine, on observe une perte d'environ 0,5 à 0,8 % de la masse osseuse par année, jusqu'à la ménopause où la perte s'accélère jusqu'à 2 à 3 % par année².

Le principal mécanisme d'action suggéré pour expliquer la perte osseuse causée par l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) est une diminution des œstrogènes circulants à la suite d'une suppression de l'axe hypothalamique-pituitaire-ovarien. Les œstrogènes étant des inhibiteurs de la résorption osseuse, il en résulte une diminution de la masse osseuse⁴.

Plusieurs études prospectives contrôlées ont démontré une diminution de densité minérale osseuse (DMO) chez les utilisatrices d'AMPR. Parmi celles-ci, une étude réalisée chez 183 femmes a démontré une diminution moyenne de 2,2 à 3,9 % de la DMO de la colonne lombaire, du grand trochanter et du col fémoral, par rapport à un groupe témoin⁵. La réduction de la DMO était nettement plus marquée chez les utilisatrices de 21 ans et moins (réduction de 5 % à 12,6 % de la DMO, $p < 0,01$), même après ajustement pour différents facteurs de risque reliés à la densité osseuse. Une relation entre la durée d'exposition et la perte de masse osseuse a également été démontrée⁵. Cette étude suggère donc que la perte osseuse pourrait être plus importante chez les jeunes femmes acquérant de la masse osseuse plus activement.

L'effet marqué de l'AMPR sur la DMO des adolescentes a été confirmé par la suite dans une étude effectuée sur une période de 24 mois chez 58 nouvelles utilisatrices de l'AMPR³. Cette étude a rapporté une diminution de la

DMO des vertèbres lombaires de 3 % à 6 mois et de 6,8 % à 24 mois par rapport à un groupe témoin ($p=0,014$ et $p=0,010$ respectivement)³.

Le caractère réversible de cette perte osseuse a récemment été évalué. Une étude de cohorte prospective a rapporté que 30 mois après l'arrêt de l'AMPR, la DMO moyenne des utilisatrices était semblable à celle des non-utilisatrices⁶. Par contre, les plus jeunes utilisatrices (18 à 21 ans), en raison d'un déficit de DMO plus important, continuaient à présenter des DMO inférieures aux non-utilisatrices⁶. On ne sait pas si cette perte osseuse aurait été réversible si l'étude avait été effectuée plus longtemps. Une autre étude effectuée exclusivement chez des adolescentes par les mêmes chercheurs rapporte cependant que la diminution de la DMO est réversible après 12 mois ou plus suivant l'arrêt du traitement⁷.

Peu d'études ont été publiées sur les mesures permettant de minimiser la perte de masse osseuse chez les utilisatrices d'AMPR. Parmi celles-ci, une étude récente a évalué les effets de la prise de cypionate d'estradiol en injection comparativement à un placebo sur la DMO des vertèbres lombaires et de la hanche. La DMO aux deux sites était statistiquement plus élevée dans le groupe estradiol que dans le groupe placebo après 12 et 24 mois⁸. Cette mesure est cependant difficilement applicable chez les utilisatrices d'AMPR qui choisissent cette méthode contraceptive en raison de contre-indications aux œstrogènes.

Conclusion

La plupart des études montrent une diminution de la DMO chez les utilisatrices d'AMPR, et particulièrement chez les jeunes utilisatrices. Cependant, ces effets semblent réversibles à l'arrêt du traitement, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer ces résultats chez certaines populations, dont les adolescentes et les femmes utilisant l'AMPR à très long terme.

Un apport adéquat en calcium (au moins 1 300 mg par jour chez les adolescentes, et 1 000 mg par jour chez les autres) et en vitamine D (au moins 200 UI par jour) devrait

Au moment de la rédaction de cet article, **Karine Cloutier**, B. Pharm., était étudiante à la maîtrise en pratique pharmaceutique.

d'abord être encouragé. L'ajout d'œstrogènes qui pourraient freiner la perte osseuse est difficilement envisageable chez la plupart des utilisatrices d'AMPR, puisque cette mesure s'oppose aux avantages inhérents à la méthode contraceptive choisie. Finalement, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact clinique de cette perte de masse osseuse, particulièrement sur l'incidence de fractures.

Cet article a été rédigé dans le cadre d'un stage au centre IMAGE du CHU Sainte-Justine.

Pour toute correspondance :
Brigitte Martin
Responsable du centre IMAGE
Département de pharmacie
CHU Sainte-Justine
3175, chemin de la Côte Sainte-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1C5
Courriel : brigitte_martin@ssss.gouv.qc.ca
Tél. : (514) 345-4931 (6560)
Télec. : (514) 345-4972

Abstract

Depot medroxyprogesterone acetate is a particularly useful method of contraception for patients who have difficulty complying with oral contraceptive use, or who have contraindications to estrogen use. Health Canada has recently issued a warning to users of depot medroxyprogesterone acetate with regard to associated changes in bone mineral density. What scientific evidence supports this claim?

Key Words: Depot medroxyprogesterone acetate, bone mineral density, contraception

Références

1. Avis public : Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant DEPO-PROVERA (acétate de médorogestérone) [lettre]. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/depo-provera_pa_ap_f.html (site visité le 2 août 2005).
2. Parent-Stevens L, Sagraves R. Gynecologic and other disorders of women. Dans : Koda-Kimble MA, Young LY. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs. 8^e ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. 2005. p. 48.
3. Lara-Torre E, Edwards CP, Perlman S, Hertweck SP. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate. J Pediatr Adolesc Gynecol 2004;17:17-21.
4. Cromer BA. Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. Curr Opin Obstet Gynecol 2003;15:353-7.
5. Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Barlow WE. Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception. Obstet Gynecol 1999;93:233-8.
6. 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.
7. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Change in bone mineral density adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:139-44.
8. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J et coll. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. Obstet Gynecol 2005;192:42-7.

Merci aux réviseurs du Pharmactuel

Le comité de rédaction du Pharmactuel tient à remercier les pharmaciennes, les pharmaciens et les médecins qui ont participé à la révision des articles parus en 2005 dans volume 38 du Pharmactuel.

D^r Isabelle Amyot

D^r Patrick Barabé

Madame Diane Bolduc, pharmacienne

Madame Ema Ferreira, pharmacienne

Madame Josée Grenier, pharmacienne

D^r Line Labbé

Madame Marie-Ève Lavoie, pharmacienne

Madame Brigitte Martin, pharmacienne

Monsieur David Williamson, pharmacien