LES CONTRACEPTIFS HORMONAUX INJECTABLES:

Aspects techniques et considérations de sécurité

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
GENÈVE
1982

OMS, Publication offset N° 65

Table des matières

Pages

Préface

La présente publication est destinée à tous ceux qui prennent part à la mise sur pied et à la gestion de services de planification familiale dans le cadre de programmes de soins de santé. Elle traite de certaines hormones injectables qui constituent des contraceptifs extrêmement efficaces et tiennent une place importante dans de nombreux programmes nationaux de planification familiale ou de santé de la famille. L'objectif de cette brochure est de présenter les problèmes, les avantages et les inconvénients qui peuvent découler de l'utilisation des contraceptifs hormonaux injectables pour l'intéressée et de fournir des informations aux administrateurs et planificateurs sanitaires qui se proposent d'introduire cette méthode de contraception dans un programme de soins de santé.

Les opinions récapitulées ici sont fondées sur l'analyse critique de nombreux essais et études pratiques, aussi bien en clinique qu'en sciences fondamentales. Une source essentielle de données a consisté dans le Programme OMS spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine (et notamment dans les travaux de son Groupe spécial sur les agents-retard de régulation de la fécondité) qui a assuré la coordination d'un grand nombre d'études conduites dans divers pays en développement. En fait, une bonne partie des renseignements figurant dans les sections 2 à 5 de la présente brochure proviennent d'un rapport rédigé dans le cadre du Programme spécial.[1] Ce rapport a été rédigé sur la base des conclusions d'une réunion organisée par l'OMS en octobre 1981 et au cours de laquelle les résultats obtenus chez les animaux et chez la femme ont fait l'objet d'un examen approfondi

de la part des membres du Groupe spécial d'examen toxicologique du Programme, de représentants des organismes de réglementation des médicaments aux Etats-Unis d'Amérique, en Inde, au Mexique, au Royaume-Uni, en Suède et Thaïlande, de représentants des firmes pharmaceutiques fabriquant ces produits et de spécialistes de ce domaine.

La présente brochure ne fixe aucune directive rigide, mais elle est consacrée à l'étude de divers projets importants associés à l'utilisation des contraceptifs hormonaux injectables et à leur introduction dans les services de planification familiale. Elle se limite à l'examen de deux seulement des contraceptifs stéroïdiens à action prolongée qui sont actuellement sur le marché, la médroxyprogestérone-retard, sous forme d'acétate, et la noréthistérone sous forme d'énanthate : autrement dit, il s'agit d'hormones stéroïdiennes utilisables pendant au moins deux mois. Il convient d'insister sur le fait qu'on ne dispose pas encore d'informations de première main au sujet de certains aspects, par exemple les séquelles à long terme pouvant découler de l'emploi de ces contraceptifs injectables. Diverses préparations ont été utilisées en injections mensuelles mais bon nombre d'entre elles ont été retirées du marché ces dernières années et il n'existe au monde qu'un petit nombre de pays où il soit facile de se les procurer. Par conséquent, ces préparations ne sont pas examinées ici mais elles n'en conservent pas moins une priorité élevée en vue de travaux de recherche et de développement dans le cadre du Programme spécial OMS de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine.

La présente publication fait partie d'une série de guides techniques sur les méthodes de planification familiale, où sont traités les aspects suivants : stérilisation de la femme, avortement provoqué, contraceptifs oraux, dispositifs intra-utérins, contraceptifs injectables et planification et gestion des soins de planification familiale.[a]

---

[a] Autres brochures déjà parues :

- La stérilisation chez la femme : directives pour le développement des services, deuxième édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980 (OMS, Publication offset N° 26).
- L'avortement provoqué : guide pratique des soins et services requis, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980 (OMS, Publication offset N° 49).
- Les contraceptifs oraux : aspects techniques et considérations de sécurité, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1982 (OMS, Publication offset N° 64).

Remerciements

L'OMS tient à remercier de la participation qu'ils ont prise à la rédaction de la présente brochure les personnalités suivantes : Professeur P. K. Devi (ancien membre du Post Graduate Institute, Chandigarh, Inde), Professeur S. S. Ratnam (Service d'obstétrique et de gynécologie, Hôpital Kandang Kerbau, Université nationale de Singapour), Dr Ken Fotherby (Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, Londres) ainsi que les membres du Comité d'orientation du Groupe spécial OMS sur les préparations-retard utilisables pour la régulation de la fécondité.

1. INTRODUCTION

Correctement pratiquée, l'utilisation de contraceptifs hormonaux injectables compte parmi les méthodes les plus efficaces de contraception dont on dispose aujourd'hui. On estime à plus de 10 millions le nombre de femmes qui, à un moment ou à un autre, ont eu recours à cette méthode et à environ 1,5 million le nombre des utilisatrices actuelles.

Cet emploi généralisé des contraceptifs injectables s'explique par diverses caractéristiques : 1) ils possèdent une action contraceptive très efficace, pendant au moins deux mois après une seule injection; 2) leur utilisation garantit des contacts périodiques avec le personnel médical et paramédical; 3) leur administration est simple et indépendante du moment précis des rapports sexuels; 4) à la différence de la plupart des préparations contraceptives orales, ils ne renferment pas d'estrogènes et, de ce fait, ils n'ont pas les effets nocifs que présentent ces derniers; 5) l'une au moins des deux hormones injectables disponibles ne coupe pas la lactation, aspect important quand la contraception doit être instaurée après un accouchement et que la santé du nouveau-né est subordonnée à un apport suffisant de lait maternel.

Toutefois, cette méthode de contraception n'est pas entièrement exempte d'inconvénients et ne doit être utilisée que par des femmes qui ont été informées des risques de la méthode et de ses contre-indications.

2. HISTORIQUE DE LA CONTRACEPTION PAR HORMONES INJECTABLES ET DESCRIPTION DES PREPARATIONS EXISTANTES

A ce jour, seuls deux contraceptifs hormonaux injectables, l'acétate de médroxyprogestérone-retard (DMPA) et l'énanthate de noréthistérone (NET-EN), ont été

largement utilisés. Il s'agit dans les deux cas de progestatifs, mais qui appartiennent à des groupes différents de stéroïdes. L'acétate de médroxyprogestérone est un stéroïde en C_{21} tandis que l'énanthate de noréthistérone est un stéroïde en C_{18}.

L'utilisation de l'acétate de médroxyprogestérone remonte au moins à 1960, pour le traitement de diverses affections - endométriose, menace d'avortement, puberté précoce, acromégalie, cancer de l'endomètre et accouchement prématuré; on a employé des doses allant jusqu'à plusieurs grammes apparemment sans effets indésirables. Vers le milieu de la décennie 60, on a remarqué que, chez les femmes à qui l'on avait administré du DMPA à l'occasion d'un accouchement prématuré, le rétablissement de la fécondité était nettement retardé : des essais cliniques ont donc été entrepris en 1966 sur l'utilisation du DMPA comme contraceptif. Administré en suspension microcristalline par injections intramusculaires, le DMPA exerce son action contraceptive essentiellement en supprimant l'ovulation. Cependant, il exerce aussi un effet indirect au niveau de l'endomètre et une action directe sur les trompes de Fallope ainsi que sur la production de glaire cervicale, tous éléments qui contribuent peut-être à réduire la fécondité. Comme contraceptif, le DMPA s'administre généralement à la dose de 150 mg tous les 90 jours (3 mois).

Quant à l'énanthate de noréthistérone (NET-EN), il est utilisé comme contraceptif depuis 1966, mais à moins grande échelle que le DMPA. Administré par injection intramusculaire sous forme de préparation huileuse (de 200 mg de l'ester à longue chaîne de noréthistérone), le NET-EN exerce son action contraceptive apparemment par inhibition de l'ovulation, lutéolyse prématurée en cas d'ovulation et effets progestatifs au niveau de la glaire cervicale. Il se peut également que les effets sur le fonctionnement des trompes et les effets au niveau de l'endomètre contribuent à réduire la fécondité. Les essais cliniques ont montré que ce composé a son maximum

d'efficacité dans la prévention des grossesses quand il est administré à intervalle de 60 jours pour les 4 premières injections (qui s'étalent donc sur 6 mois), après quoi il peut être administré au choix tous les 60 jours ou tous les 84 jours (la fréquence des grossesses est sensiblement la même avec ces deux schémas médicamenteux, mais les effets secondaires observés sont légèrement différents).

L'emploi du DMPA comme contraceptif est autorisé dans 80 pays tandis que le NET-EN a été homologué dans 25 pays et qu'il est actuellement introduit dans plusieurs programmes nationaux de planification familiale. Les réserves exprimées au sujet de l'innocuité et de l'intérêt d'un contraceptif hormonal injectable d'usage généralisé s'expliquent par la crainte d'une action cancérogène éventuelle, d'une altération ultérieure de la fonction de reproduction, d'effets métaboliques indésirables, d'un éventuel pouvoir tératogène, sans compter d'autres effets nocifs éventuels sur la descendance (à la suite de l'exposition à l'hormone stéroïdienne, soit in utero, soit par l'intermédiaire du lait maternel).

Lors d'une réunion spéciale organisée en 1978, le Groupe d'examen toxicologique du Programme spécial de l'OMS a passé en revue, avec le concours d'autres experts scientifiques et de représentants de six organismes nationaux de réglementation des médicaments, toutes les données réunies chez l'homme et chez les animaux au sujet du DMPA et du NET-EN. Dans le cas du DMPA, la conclusion a été la suivante :

> "Les données dont on dispose ne font apparaître aucun risque d'effets indésirables associés au Depo-Provera (DMPA) qui puissent faire renoncer à ce médicament comme contraceptif. Cependant, comme il ressort de l'expérience acquise dans le cas des associations contraceptives orales, il peut se faire que des complications relativement rares passent

inaperçues tant que le médicament n'a pas été utilisé à grande échelle de façon prolongée. Il est donc nécessaire de contrôler la sécurité d'emploi du Depo-Provera de façon permanente, et le Programme spécial continuera d'accorder une priorité élevée aux recherches sur ce point." (Rapport non publié)

Pour le NET-EN, les conclusions indiquées plus loin dans le même rapport sont les suivantes :

"Compte tenu des observations faites chez la guenon, la chienne beagle et la ratte, le Groupe a recommandé la poursuite des essais cliniques en cours et en projet sur l'énanthate de noréthistérone." (Rapport non publié)

En octobre 1980, le Groupe consultatif médical international de la Fédération internationale pour le Planning familial (IPPF) a procédé à l'examen des données cliniques réunies au sujet du Depo-Provera (DMPA) et a souscrit "aux recommandations de l'OMS, du Groupe consultatif ad hoc sur le DMPA de l'USAID et des comités consultatifs scientifiques de la FDA des Etats-Unis, selon lesquelles ce n'est pas faire preuve d'irresponsabilité que de donner du DMPA comme contraceptif".[2]

Cependant, au cours des trois années écoulées depuis 1978, des pressions considérables ont été exercées un peu partout dans le monde sur les fonctionnaires des services de santé en vue de faire interdire l'utilisation de contraceptifs injectables, en particulier de DMPA. Cela tient en partie au fait que l'utilisation comme contraceptif de DMPA, pas plus que celle de NET-EN, n'a été approuvée aux Etats-Unis d'Amérique. Dans ce dernier pays, la Food and Drug Administration (FDA) a étudié le DMPA en 1978 et en a refusé l'homologation comme contraceptif, en dépit de la recommandation contraire formulée par le Comité consultatif en obstétrique et gynécologie de la FDA (Groupe de spécialistes qui fournissent des avis à la FDA sur des questions techniques).[3] En

revanche, la FDA a annoncé la convocation d'une Commission publique d'enquête (Public Board of Enquiry), dont les membres ont récemment été nommés, avec mandat de se prononcer sur les questions suivantes :

- Par comparaison avec les autres médicaments homologués comme contraceptifs, le DMPA présente-t-il aux Etats-Unis d'Amérique des avantages qui l'emportent sur les risques associés à sa commercialisation à l'intention du grand public ?
- Les résultats des études effectuées par la Société Upjohn sur la guenon et la chienne beagle font-ils apparaître un risque de cancer du sein ou de cancer de l'endomètre chez les utilisatrices de Depo-Provera ?
- Les observations effectuées chez la femme par la Société Upjohn permettent-elles comme celle-ci le prétend d'exclure le risque de cancer qui semble ressortir de l'expérimentation animale ?
- En cas d'homologation du DMPA comme contraceptif utilisable par le grand public, existe-t-il un risque d'emploi accru de ce médicament comme contraceptif dans des conditions non stipulées sur les emballages ou pour des indications d'un autre ordre, dans lesquelles l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies (par exemple pour des raisons d'hygiène chez des arriérés mentaux) ?
- En cas d'échec contraceptif, l'emploi du DMPA est-il susceptible d'augmenter le risque d'effets tératogènes, par comparaison à d'autres contraceptifs généraux ?
- Etant donné les effets secondaires indésirables du DMPA ou son action pharmacologique, risque-t-on de voir doubler la prescription du DMPA par celle d'estrogènes chez un nombre important de patientes ?
- Peut-on organiser l'étiquetage et réglementer la distribution du DMPA de façon à permettre sa

commercialisation sur une base limitée, en en garantissant l'innocuité et l'efficacité ? (Il se peut qu'aux Etats-Unis d'Amérique, les avantages du Depo-Provera en tant que contraceptif l'emportent sur les risques potentiels. Mais s'il existe des femmes chez qui tel est le cas, leur effectif peut être très faible, de sorte que la commercialisation du Depo-Provera en tant que contraceptif "grand public" ne serait pas justifiée.)

Dans le monde occidental, d'autres pressions sont venues d'associations de consommateurs et de groupements de femmes et il en est résulté une grande confusion au sujet de la sécurité du DMPA, l'OMS étant invitée à de nombreuses reprises à faire une déclaration sur l'état actuel des connaissances en matière de contraception par des produits hormonaux injectables. Aussi une nouvelle réunion d'experts a-t-elle été organisée en octobre 1981 en vue de procéder à une nouvelle évaluation des données scientifiques concernant l'utilisation du DMPA et du NET-EN. Les participants ont passé en revue les données disponibles les plus récentes et ont rédigé un rapport qui a reçu une large diffusion dans le cadre du Programme spécial. La conclusion de ce rapport est la suivante :

"Les contraceptifs injectables - qu'il s'agisse du DMPA ou du NET-EN - présentent plusieurs avantages comme méthode de contraception, et divers essais cliniques ont fait la preuve qu'ils étaient efficaces pour éviter les grossesses non désirées et qu'ils étaient acceptables aux yeux de nombreuses femmes. Si les résultats de l'expérimentation animale ont pu soulever certains doutes concernant l'innocuité de ces deux produits et leurs effets secondaires à long terme, il semble que certains modèles animaux et les doses utilisées aient été inappropriés pour l'étude des effets de ces stéroïdes chez la femme. Jusqu'ici, les études épidémiologiques et cliniques poussées réalisées chez des utilisatrices de ces médicaments n'ont fait

apparaître aucun effet secondaire engageant le pronostic vital, et notamment aucune augmentation du risque de néoplasme.

L'effet secondaire le plus fréquent consiste dans la perturbation du cycle menstruel normal, phénomène qui survient chez la majorité des femmes qui utilisent des contraceptifs injectables et qui constitue la raison essentielle de l'abandon de cette méthode. Les intéressées font fréquemment état d'hémorragies irrégulières, de spotting et d'aménorrhée, mais il est rare que la spoliation sanguine soit massive ou prolongée. A ce jour, les études effectuées n'ont révélé aucun effet grave, à court ou à long terme consécutif à l'utilisation du DMPA ou du NET-EN. Mais ces deux produits n'ont été utilisés que pendant des durées relativement courtes de sorte qu'on ignore s'ils peuvent entraîner des effets à long terme (au bout d'au moins 15 ans).

Pour ce qui est des effets métaboliques, les travaux devraient se poursuivre dans les domaines suivants : conséquences psysiologiques de l'emploi prolongé du DMPA et du NET-EN sur le métabolisme des glucides et des lipides et sur les mécanismes de la coagulation sanguine. En outre, il convient de poursuivre les recherches sur le risque de néoplasme chez les femmes utilisant du DMPA ou du NET-EN. Enfin, on ignore si une action est possible sur le développement ultérieur des nouveau-nés qui ont été exposés au DMPA ou au NET-EN soit in utero, soit par l'intermédiaire du lait maternel; les recherches doivent se poursuivre dans ces domaines.

En résumé, l'emploi du DMPA et du NET-EN semble constituer une méthode acceptable de régulation de la fécondité. Une observation clinique prolongée plus de 15 ans sur l'utilisation de ces agents contraceptifs n'a révélé aucun effet supplémentaire par rapport à ceux qui accompagnent les autres méthodes hormonales de contraception - et il se peut

même que les effets indésirables soient moins nombreux. Les avantages propres au DMPA et au NET-EN qui constituent des contraceptifs très efficaces, d'action prolongée et pouvant être abandonnés à tout moment, en font une possibilité très intéressante à laquelle devraient pouvoir recourir les femmes désireuses de maîtriser leur fécondité."[1]

3. PHARMACOLOGIE

Si les deux préparations stéroïdiennes ont un mode d'action similaire puisqu'elles inhibent toutes deux la production hypophysaire de gonadotrophine, provoquant ainsi l'inhibition de l'ovulation,[4] elles n'en présentent pas moins certaines différences pharmacologiques. Le NET-EN est présenté sous forme d'une solution huileuse et, après injection, un certain nombre de facteurs en conditionnent la résorption et la biodisponibilité[5] : il faut notamment que le produit soit hydrolysé en noréthistérone (NET) qui constitue le stéroïde biologiquement actif. De son côté, la préparation galénique de DMPA est une suspension microcristalline de granulométrie déterminée et l'acétate de médroxyprogestérone libéré dans la circulation est lui-même doté d'activité biologique.

Les différences de présentation se traduisent par une teneur sanguine différente. Après injection de NET-EN, la concentration sanguine de la noréthistérone augmente rapidement pour atteindre un maximum dans les 5 jours. Dans le cas du DMPA, ce maximum est en général atteint plus lentement, parfois au bout de 10 jours seulement, et il est plus faible qu'avec l'énanthate de noréthistérone. Une fois atteint le maximum, la concentration sanguine de la noréthistérone diminue rapidement jusqu'à tomber au-dessous du seuil de détection environ 70 jours après l'injection; pourtant, chez certaines femmes, le délai peut être raccourci à 50 jours ou s'élever à 120 jours.[6] La teneur en acétate de médroxyprogestérone diminue plus lentement et reste mesurable

tout au long de la période de trois mois séparant deux injections successives et il arrive que le produit reste décelable pendant 200 jours au moins après une seule injection.[7-9] La métabolisation des deux stéroïdes varie beaucoup selon les utilisatrices.

La différence sensible qu'on observe dans les courbes de concentration sanguine de la noréthistérone et de l'acétate de médroxyprogestérone a une conséquence importante en ce qui concerne l'inhibition de l'ovulation. La persistance de l'acétate de médroxyprogestérone dans le sang pendant une durée supérieure à l'intervalle de 90 jours séparant deux injections garantit l'inhibition de l'ovulation et explique l'efficacité élevée de ce composé. Cependant, il semble qu'on puisse assurer l'inhibition de l'ovulation avec des doses de DMPA inférieures à 150 mg,[9 a] et l'OMS entreprend actuellement une étude sur l'efficacité pratique d'une dose de 100 mg. Etant donné la disparition plus rapide de la noréthistérone du courant sanguin, l'inhibition de l'ovulation est plus courte. Environ 25 % des femmes qui reçoivent une injection d'énanthate de noréthistérone ont une ovulation au cours des 60 premiers jours suivant l'injection, la proportion étant de 60 % au bout de 90 jours.[10,11]

Les deux stéroïdes ont un effet progestatif sur la glaire cervicale, mais il est pratiquement certain que la forte efficacité du DMPA donné à raison de 150 mg tous les trois mois est exclusivement due à la suppression de l'ovulation pendant la durée du traitement.

4. EFFICACITE PRATIQUE

Le DMPA comme le NET-EN constituent des contraceptifs très efficaces. La fréquence des grossesses (échec de la méthode) est régulièrement faible chez les utilisatrices de DMPA (puisqu'on a observé moins de

---

[a] G. Perez-Palacios - communication personnelle, 1981.

1 grossesse pour 100 années-femme d'utilisation. Chez les utilisatrices de NET-EN, la fréquence des grossesses est variable selon l'intervalle qui sépare les injections. Avec une dose de 200 mg toutes les 12 semaines, on a observé un taux jugé trop élevé pour être acceptable (3,6 pour 100 années-femme), dans un essai clinique entrepris par l'OMS, qui a donc été interrompu.[12] Dans un essai clinique multicentrique plus récent, également effectué par l'OMS, la posologie comportait l'emploi de 200 mg toutes les 8 semaines pour les trois premières injections et toutes les 12 semaines pour les injections suivantes. Le taux cumulatif de grossesses observé a été inférieur à 1 pour 100 années-femme à 12 mois et à 1,6 pour 100 années-femme à 18 mois. L'administration plus fréquente de NET-EN dans le même essai, à intervalles de 8 semaines dès le début , s'est traduite par un taux de grossesse plus faible - inférieur à 1 pour 100 années-femme à 18 mois.[13] A l'heure actuelle, l'OMS accorde son soutien à des essais sur le terrain qui se déroulent dans les réseaux nationaux de planification familiale de six pays (Bangladesh, Inde, Mexique, Pakistan, Philippines, Tunisie) en vue d'une nouvelle évaluation dans les conditions habituelles des dispensaires de planification familiale.

Des essais comparatifs multicentriques ont montré que le taux de poursuite de la méthode est très différent selon les populations allant de 15 à près de 90 % au bout d'un an,[12] mais qu'il est voisin, dans une population donnée, pour le DMPA et le NET-EN. La raison la plus fréquente des abandons, qui constitue également l'effet secondaire le plus habituel, pour l'une ou l'autre préparation, réside dans la perturbation du cycle menstruel normal qui se produit chez la majorité des utilisatrices. Les essais comparatifs multicentriques consacrés à ces deux stéroïdes montrent que 10-15 % des femmes cessent de les utiliser au cours de la première année par suite d'irrégularités de la menstruation, une aménorrhée constituant une raison supplémentaire d'abandon chez 11-12 % d'utilisatrices du DMPA. Dans le cas du NET-EN, cette deuxième raison intervient moins fréquemment (2-8 %).

5. EFFETS SECONDAIRES ET SEQUELLES POSSIBLES A LONG TERME

5.1 Problèmes hémorragiques

Chez la plupart des utilisatrices de DMPA ou de NET-EN, le cycle menstruel normal est perturbé. Il reste normal au cours de la première année d'utilisation chez moins d'un tiers des utilisatrices de DMPA - le cycle étant considéré normal quand il dure de 25 à 35 jours et comporte des hémorragies/spotting pendant 2 à 8 jours. Des règles normales sont légèrement plus fréquentes chez les utilisatrices de NET-EN puisque environ la moitié de ces dernières font état d'au moins un cycle normal au cours de la première année.[13,14] En plus d'épisodes irréguliers d'hémorragie et/ou de spotting, les femmes utilisant le DMPA ou le NET-EN souffrent fréquemment d'aménorrhée. Le risque d'aménorrhée augmente avec la durée d'utilisation, pour le DMPA comme pour le NET-EN, mais il reste plus faible dans le second cas. Des hémorragies irrégulières (sauf si elles sont massives ou prolongées) ou une aménorrhée n'ont pas d'effets indésirables connus sur la santé, mais des épisodes d'hémorragie/spotting de nature imprévisible constituent une gêne et une aménorrhée prolongée peut faire redouter une grossesse non souhaitée.

Des hémorragies massives sont rares chez les utilisatrices de DMPA ou de NET-EN; moins de 1 utilisatrice sur 1000 a besoin d'être traitée par dilatation et curetage.[5,16] Aucune méthode satisfaisante n'a encore été mise au point pour le traitement des hémorragies prolongées et/ou massives secondaires à l'utilisation de contraceptifs injectables. L'emploi thérapeutique d'estrogènes a été tenté pour arrêter la spoliation sanguine et pour régulariser le cycle menstruel. Mais la posologie est inconnue et aucune étude convenable n'a été consacrée à l'utilité des estrogènes dans le traitement des problèmes hémorragiques associés à la contraception progestative pure.

5.2 Effets métaboliques

L'utilisation de contraceptifs hormonaux oraux a été associée à divers effets sur les fonctions métaboliques : modifications des facteurs de coagulation et de fibrinolyse, de la fonction plaquettaire, du métabolisme des glucides et des lipides ainsi que de la fonction hépatique, rénale et thyroïdienne. Dans la plupart des cas, on a estimé que ces effets étaient imputables à la fraction estrogénique de la préparation. Cette conclusion trouve une confirmation dans le fait que l'utilisation de DMPA n'entraîne pratiquement aucune modification des divers paramètres cités ci-dessus, sauf en ce qui concerne le métabolisme des glucides et des lipides. Quant aux effets métaboliques de l'énanthate de noréthistérone, ils n'ont donné lieu qu'à un petit nombre de publications, mais il semble que ce produit soit sans influence sur la plupart des fonctions métaboliques.

Des craintes ont récemment été exprimées au sujet d'un éventuel effet des progestatifs sur le métabolisme et le transport des lipides. Tous les progestatifs de synthèse d'utilisation courante abaissent la concentration dans la circulation du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (HDL), diminution qui constitue l'un des rares phénomènes métaboliques qu'on puisse associer à l'accroissement de l'incidence et à l'aggravation des cardiopathies vasculaires, en particulier des cardiopathies ischémiques. Il ressort de diverses données, publiées ou non,[17,a] que le DMPA comme le NET-EN entraînent un abaissement de l'HDL-cholestérol. Mais le DMPA (aux doses plus élevées utilisées dans le traitement de substitution postménopausique) agit considérablement moins sur le HDL-cholestérol que les deux autres progestatifs de synthèse, le lévonorgestrel et l'acétate de noréthistérone.[18,19]

---

[a] Briggs, M. H. & Fotherby, K. - communications personnelles, 1981.

Le métabolisme des glucides est lui aussi modifié par les progestatifs de synthèse. Certains chercheurs ont établi que le DMPA élève la glycémie à jeun ainsi que l'insuline et provoque, par rapport aux concentrations observées avant le traitement, une réponse accrue en glucose et en insuline à une charge en glucose.[20,21] En revanche, ces modifications n'ont pas pu être mises en évidence dans plusieurs autres études.[22,23] Il n'existe non plus guère de preuves convaincantes d'une modification notable du métabolisme des glucides sous l'effet du NET-EN.[24,25]

Si une suppression de la fonction surrénalienne a été observée en cas d'administration de DMPA à fortes doses pour le traitement d'un cancer[26] ou d'une puberté précoce,[27] aucun cas d'insuffisance surrénalienne ou de modifications notables de la fonction surrénalienne n'a été rapportée à la suite de l'usage de ce produit comme contraceptif.[28-30]

Les effets exercés par le DMPA ou le NET-EN sur la fonction hépatique sont variables, mais la plupart des chercheurs ont constaté qu'ils étaient pratiquement nuls.[22,31-33] Pour illustrer les observations contradictoires faites lors des différentes études, il suffira d'indiquer que, dans l'une d'elles, le DMPA n'a exercé aucune action sensible sur l'aspartate-aminotransférase (2.6.1.1), la phosphatase alcaline (3.1.3.1), la lactico-déshydrogénase (1.1.1.27) et la bilirubine, ni sur la rétention de bromosulfonephtaléine (BSP),[33] alors que, dans une autre étude, on a observé une certaine élévation des aminotransférases[34] et que, dans une troisième, ces dernières sont restées inchangées, tandis qu'il y avait élévation de la rétention de BSP.[a] Il semble que la fonction hépatique ne soit pas altérée par les deux contraceptifs injectables. En fait, on a montré que la cirrhose biliaire primitive et l'hépatite évolutive chronique répondent à un traitement par le DMPA.[35] De

---

[a] Gray, R. - communication personnelle, 1981.

plus, chez les sujets atteints de distomatose hépatique évolutive à Opistorchis viverrini, le DMPA n'a aucun effet nocif sur la fonction hépatique.[36]

5.3 Risques de cancérogénicité

Les résultats de l'expérimentation animale ont fait craindre que le DMPA soit cancérogène car on a observé des tumeurs mammaires chez la chienne beagle tandis que deux guenons (recevant 50 fois les doses utilisées chez la femme) ont contracté une tumeur au niveau de l'endomètre. La conclusion du Groupe d'examen toxicologique du Programme spécial a été que cette espèce canine ne constitue pas un modèle approprié pour l'étude d'une éventuelle toxicité chez la femme des progestatifs-retard. Il est démontré que chez la chienne beagle bien portante il existe dans la mamelle un réservoir de néoplasmes microscopiques qui peuvent se développer et, occasionnellement, devenir malignes, sous l'effet d'une hyperstimulation par des progestatifs, spécialement par des composés particulièrement actifs chez cette espèce. L'administration de progestérone seule stimule le développement de la glande mammaire chez la chienne, mais reste sans effet chez la ratte ou la femme.

On ignore quelle est la fréquence du cancer de l'endomètre chez la guenon mais il a été rapporté au Groupe d'examen toxicologique que la survenue spontanée de lésions similaires a été observée chez des animaux dans d'autres études effectuées dans un contexte différent. Selon certaines données, il semble que les tumeurs se développent à partir d'un type de cellule constituant des plaques au sein de l'endomètre. On sait que ces plaques sont dépendantes des hormones progestatives chez le singe rhésus et qu'elles ne se forment pas dans l'espèce humaine. Le même point de vue est partagé par le Committee on Safety of Drugs du Royaume-Uni. Lors des observations faites, l'endomètre voisin était atrophique et ne manifestait aucun signe d'altération prénéoplasique. En outre, il faut noter que les progestatifs, et spécialement le DMPA, sont abondamment utilisés dans le traitement du cancer de l'endomètre chez la femme.

Les études épidémiologiques effectuées chez des utilisatrices de DMPA n'ont jusqu'ici révélé aucune augmentation de l'incidence des cancers, de quelque type que ce soit. Au moins cinq études cliniques ont été consacrées à l'étude des rapports entre le DMPA et le cancer du sein.[6] Dans deux seulement d'entre elles, il existait un groupe témoin, constitué de femmes ne prenant pas de DMPA; quoi qu'il en soit, les cinq études n'ont pas fait apparaître de fréquence accrue du cancer du sein chez les utilisatrices de DMPA. Les études consacrées à l'examen du risque de néoplasme cervical chez les femmes recevant du DMPA prêtent le flanc à la critique, pour toute une série de raisons méthodologiques. Cependant, aucune de ces études n'a fait apparaître d'augmentation du risque de cancer invasif du col utérin.[37] Dans de nombreux pays, dont les Etats-Unis d'Amérique, le cancer de l'endomètre constitue l'une des rares indications du DMPA qui ait reçu l'agrément des autorités. Cependant, certaines observations sur la guenon ont conduit à effectuer à Chiang Mai (Thaïlande) une étude dans laquelle on a interrogé les femmes hospitalisées à la suite d'un cancer de l'endomètre pour savoir si elles avaient précédemment eu recours au DMPA. La réponse a systématiquement été négative, bien que 16 des 27 intéressées aient été originaires de régions où le DMPA est largement utilisé.[38]

En plus des études déjà menées à leur terme, l'OMS dirige actuellement une étude cas-témoins multinationale visant à examiner les rapports entre l'emploi de contraceptifs stéroïdens (dont le DMPA et le NET-EN) et le risque de certains néoplasmes comprenant des cancers du sein, du col, de l'endomètre, de l'ovaire et de l'appareil hépato-biliaire. Etant donné que le cancer peut présenter une longue période de latence et que les contraceptifs injectables ne sont en usage que depuis 15 ans, il importe de continer à surveiller l'apparition éventuelle de néoplasmes chez les utilisatrices de DMPA ou de NET-EN, spécialement quand l'usage de ces préparations remonte à de nombreuses années.

5.4 Rétablissement de la fécondité

La présence de MPA dans le courant sanguin (après l'arrêt de la prise de DMPA) semble continuer à inhiber l'ovulation pendant une durée variable. Une étude de grande ampleur effectuée en Thaïlande a montré que les femmes qui cessent d'utiliser le DMPA se trouvent enceintes environ 5,5 mois (en moyenne) plus tard. La conception a été en moyenne retardée un peu moins longtemps chez les utilisatrices de stérilets ou de contraceptifs oraux mais, un an après l'arrêt de la contraception, la proportion des femmes non encore enceintes était similaire chez les utilisatrices de DMPA et chez les utilisatrices d'un stérilet. Au bout de deux ans, plus de 90 % des anciennes utilisatrices de DMPA étaient enceintes.[39, 40] Une étude est actuellement lancée en Inde par l'OMS en vue d'examiner le rétablissement de la fécondité chez les femmes qui cessent de recevoir du NET-EN.

5.5 Effets sur la descendance

5.5.1 Exposition *in utero* aux hormones injectables

Aucune étude n'a été consacrée à un examen systématique et prolongé de l'état de santé et du développement de nourrissons qui avaient été exposés au DMPA *in utero*. Quand il est administré après le début de la gestation, le DMPA ne semble pas augmenter le risque d'avortement spontané ou de mortinaissance. Trois cas d'hypertrophie clitoridienne ont été rapportés chez des nouveau-nées exposées au DMPA *in utero*, et il semble, d'après diverses études, que l'absorption de progestérone *in utero* exerce un effet tératogène. Mais ces observations n'ont pas été confirmées dans d'autres études.[41] Aucune augmentation importante de la fréquence des malformations congénitales n'a été constatée chez les enfants de femmes recevant du DMPA pendant leur grossesse, contrairement au cas de la thalidomide dont on connaît les effets spectaculaires et tragiques. Au cas où le DMPA entraînerait un risque accru d'anomalies

congénitales - ce que rien ne démontre encore de façon péremptoire - l'élévation du risque est certainement très minime. En outre, sous réserve que des précautions soient prises dans l'administration du médicament - qui doit être limitée aux cinq premiers jours du cycle menstruel - le problème d'une éventuelle exposition in utero au DMPA devrait être minime.

Aucune étude n'a été consacrée à l'issue de la grossesse après exposition du foetus au NET-EN.

5.5.2 Exposition des nouveau-nés par l'intermédiaire du lait maternel

A la différence des contraceptifs oraux (qui renferment à la fois un estrogène et de la progestérone), le DMPA ne semble pas restreindre l'abondance de la lactation ni la valeur nutritive du lait de femme. En réalité, certaines études ont donné à penser que le lait maternel pouvait être plus abondant en cas d'utilisation de DMPA.[42] Le DMPA est présent dans le lait maternel sensiblement à la même concentration que dans le sérum.[43] On peut estimer qu'un enfant nourri au sein reçoit moins de 0,5 % de la dose reçue par la mère, et il est probable que seule une fraction du stéroïde est absorbée par le nouveau-né au niveau de l'intestin. Les effets du DMPA chez les enfants nourris au sein n'ont été étudiés - et encore sur un effectif très limité - que jusqu'à l'âge de 13 ans, mais il semble que pendant cette période la croissance et le développement se déroulent normalement.[44,45,a] Les observations faites chez les animaux ont fait craindre certains effets sur le développement de l'appareil reproducteur,[46] mais on ne dispose pas encore de données valables concernant des enfants exposés au DMPA par l'intermédiaire du lait maternel et suivis jusqu'à l'âge de la puberté. Quant aux effets de l'utilisation de NET-EN pendant l'allaitement, ils n'ont pas été correctement étudiés jusqu'ici.

---

[a] Société Upjohn - communication personnelle, 1981.

5.6 Autres effets secondaires

Plusieurs autres effets secondaires ont été associés de temps à autre à l'utilisation de DMPA ou de NET-EN. Ils comprennent des céphalées, une prise de poids, une gêne abdominale et de l'anxiété ou de la nervosité.

Les effets cardio-vasculaires associés à l'utilisation de préparations contraceptives orales renfermant des estrogènes ne se produisent pas en cas d'utilisation de contraceptifs injectables qui contiennent uniquement un progestatif. Il n'y a apparemment aucune modification sensible de l'hémostase ni de l'incidence de la maladie thrombo-embolique. Les effets sur la tension artérielle sont peu prononcés, les chiffres tensionnels diminuant légèrement d'après plusieurs études.

6. PRISE EN CHARGE CLINIQUE

Quand une femme demande à recevoir du DMPA ou du NET-EN, il faut l'interroger pour savoir si elle présente des contre-indications ou des problèmes particuliers, rendant indispensable le concours d'un personnel médical qualifié qui contrôle le traitement si l'on décide d'utiliser l'un de ces deux contraceptifs.

6.1 Contre-indications à l'utilisation de DMPA

Elles comportent le cancer du sein, tous les cancers des voies génitales (à l'exception d'une utilisation thérapeutique contre le cancer de l'endomètre), les hémorragies utérines anormales et inexpliquées et la présomption de grossesse.

6.2 Contre-indications à l'utilisation de NET-EN

Le NET-EN comporte les mêmes contre-indications que le DMPA (indiquées au paragraphe précédent). En

outre, comme on est insuffisamment renseigné sur l'utilisation du NET-EN pendant l'allaitement, il faut envisager à cette période le recours à d'autres méthodes de contraception.

6.3 Problèmes particuliers nécessitant une assistance médicale

Ils sont multiples : grosseur au sein inexpliquée; anomalies de la fonction hépatique ou maladie du foie récente; antécédents ou signes de cardiopathies vasculaires; hyperlipidémie congénitale; antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée ou d'apparitions tardives des règles chez les nullipares; diabète sucré ou antécédents de diabète gravidique; âge supérieur à 40 ans.

Devant une grosseur au sein, il faut évoquer une tumeur maligne et préciser le diagnostic avant d'instaurer une contraception hormonale.

On ignore si l'accroissement du risque de tumeur hépatique bénigne qu'on observe avec l'utilisation d'associations contraceptives orales est imputable à l'estrogène ou au progestatif qui entrent dans la préparation ou à ces deux constituants simultanément. Dans ces conditions, une exploration de la fonction hépatique est préférable chez les femmes atteintes d'une maladie du foie et qui décident d'employer des contraceptifs injectables à base de progestérone. Dans le même ordre d'idées, on pense que l'augmentation du risque de cardiopathies vasculaires observée en cas d'utilisation de la pilule "associée" est principalement due à la fraction estrogénique. Cependant, tant qu'il n'aura pas été démontré que les progestatifs n'ont aucun rôle dans l'apparition des cardiopathies vasculaires, il est préférable que les femmes qui présentent des signes ou des antécédents d'une maladie de ce type soient mises sous surveillance en vue de déceler une altération éventuelle de leur état cardiovasculaire quand elles reçoivent du DMPA ou du NET-EN.

Etant donné que le rétablissement de la fécondité après l'emploi de l'un ou l'autre de ces deux produits n'a pas été étudié à fond chez les nullipares, il serait théoriquement nécessaire d'étudier tout signe témoignant d'un risque de fécondité anormalement faible ou d'anovulation - par exemple l'irrégularité du cycle menstruel ou l'apparition tardive des premières règles - avant d'utiliser ces contraceptifs. Les deux préparations inhibent l'ovulation et perturbent fréquemment la menstruation.

Si l'on ne connaît aucun cas de diabète sucré clinique patent secondaire à l'utilisation du DMPA ou du NET-EN, on a observé des perturbations du métabolisme glucidique, notamment une augmentation des besoins en insuline et une légère dégradation de la tolérance au glucose. Dans ces conditions, il est possible que des femmes diabétiques ou ayant des antécédents de diabète gravidique puissent manifester une modification sensible de la tolérance au glucose ou de leur besoin en insuline. Il convient donc de contrôler régulièrement la tolérance au glucose et/ou la glycémie chez celles qui reçoivent du DMPA ou du NET-EN.

L'utilisation de ces deux produits chez des femmes de plus de 40 ans est examinée à la section 8.5.

6.4 Prise d'anamnèse et examen physique

Une anamnèse et un examen physique sont nécessaires quand une femme décide de se mettre au DMPA ou au NET-EN ou de continuer à en utiliser; il faut au moins pouvoir reconnaître les femmes qui présentent des contre-indications ou des problèmes spéciaux exigeant une intervention ou une supervision médicale.

Il faut connaître l'âge de l'intéressée, le déroulement de son cycle dans les derniers temps et savoir si elle a été atteinte autrefois de jaunisse, d'autres maladies hépatiques, d'une maladie cardio-vasculaire ou de diabète.

En ce qui concerne la menstruation, on précisera de préférence, les points suivants : âge lors des premières règles, régularité et durée du cycle, durée et abondance des règles, présence d'hémorragies anormales et date de la dernière phase menstruelle hémorragique.

Sur le plan obstétrical, il faut être renseigné sur la parité, les avortements, la date du dernier accouchement, l'état actuel en matière de lactation et la présence éventuelle de diabète gravidique.

L'examen physique doit comporter la recherche d'un ictère. Quand les conditions locales le permettent, on procédera aussi à la recherche de sucre dans les urines, à l'auscultation du coeur, à une prise de tension artérielle et à un examen des seins et du bassin. Le frottis de Papanicolaou constitue un examen facultatif à effectuer quand il est indiqué et si les ressources sont suffisantes.

6.5 Choix du type de progestatif injectable

Le DMPA et le NET-EN constituent l'un et l'autre des contraceptifs très efficaces, comportant sensiblement les mêmes effets secondaires et les mêmes contre-indications. Cependant, étant donné qu'on a observé quelques différences entre ces deux stéroïdes, il existe des cas où l'un d'eux peut être préférable à l'autre comme contraceptif.

Comme on l'a déjà indiqué, l'absence de données sur l'utilisation du NET-EN au cours de l'allaitement semble devoir faire accorder la préférence au DMPA, comme stéroïde injectable, chez les femmes qui nourrissent leur enfant.

La fréquence des grossesses (taux d'échecs de la contraception) s'est montrée légèrement plus faible avec le DMPA qu'avec le NET-EN, si bien que lorsqu'il est spécialement important d'éviter le risque de grossesse, on accordera la préférence au DMPA. En revanche,

l'aménorrhée est plus fréquente avec ce dernier si bien qu'on préférera le NET-EN quand l'intéressée souhaite éviter cet effet secondaire relativement courant.

L'administration du NET-EN se fait à intervalles plus rapprochés que celle du DMPA. Le choix du contraceptif peut donc également dépendre de la préférence de l'intéressée pour une périodicité de 8 semaines ou de 12 semaines des injections.

6.6 Durée d'utilisation

Quand les examens cliniques périodiques ne font apparaître aucun effet indésirable, la médication peut être poursuivie plusieurs années. Chez une femme jeune et en bonne santé, les risques sont minimes. Le DMPA ou le NET-EN devraient être utilisés principalement en vue d'espacer les grossesses chez les femmes jeunes, la stérilisation ou d'autres méthodes de contraception constituant la solution à envisager chez les femmes qui ne veulent plus avoir d'enfant. Au-delà de 40 ans, il convient de prévoir d'autres formes de contraception (voir section 8.5).

6.7 Circonstances nécessitant l'abandon de la méthode

En cas d'apparition d'une des contre-indications à l'emploi de ces médicaments, il faut cesser les injections. De même, quand il apparaît l'un des problèmes particuliers qui nécessitent un contrôle médical, il faut consulter un personnel médical qualifié avant de poursuivre les injections.

Dans les pays où il existe un programme de dépistage cytologique du cancer du col, les utilisatrices de DMPA ou de NET-EN doivent être encouragées à en profiter pour se faire examiner tous les deux ans. La conduite à tenir après la découverte d'une dysplasie cervicale doit être conforme à la pratique gynécologique normale.

Il est recommandé de procéder une fois par an à l'examen du bassin et des seins.

6.8 Administration de DMPA et de NET-EN et contrôle ultérieur

La première injection de DMPA comme de NET-EN doit avoir lieu au cours des 5 premiers jours du cycle menstruel. Le respect de cette règle est très important pour éviter le risque d'administration d'une hormone contraceptive pendant les premiers temps d'une grossesse encore passée inaperçue. Dans le cas contraire, on risque d'exposer un foetus au progestatif.

Par la suite, l'intéressée doit être examinée, à la recherche de problèmes éventuels, avant chaque nouvelle injection, tous les trois mois s'il s'agit de DMPA et toutes les 8-12 semaines s'il s'agit de NET-EN (selon la posologie adoptée).

La technique d'injection a de l'importance. Pour la formulation microcristalline (DMPA), il est essentiel (afin d'administrer la bonne dose) que le flacon soit bien agité avant remplissage de la seringue par aspiration. Dans le cas du NET-EN, la préparation galénique consiste en une solution huileuse visqueuse de sorte qu'il faut prendre des précautions particulières au moment du remplissage de la seringue, ainsi qu'au cours de l'injection si l'on veut être certain que tout le produit soit bien injecté et qu'aucune fuite n'ait lieu autour de l'aiguille. Lorsque le flacon est conservé à basse température, il est conseillé de le réchauffer avant l'injection. La préparation doit être administrée par injection intramusculaire profonde, de préférence dans les muscles fessiers, encore que, dans de nombreux cas, il soit plus commode de faire l'injection au niveau du bras. Aucun massage ne doit être pratiqué au point d'injection.

6.9 Traitement des problèmes hémorragiques

La majorité des femmes qui reçoivent du DMPA ou du NET-EN constatent une modification du déroulement habituel de leur cycle menstruel. Au début de l'utilisation de ce type de contraceptif, il convient d'informer l'intéressée des effets secondaires à prévoir (notamment sur le plan hémorragique) de façon qu'elle ne s'inquiète pas inutilement. Quand une femme a été informée des effets secondaires possibles et de leur influence probable sur la santé, elle s'alarme moins facilement et elle est mieux à même de se rendre compte quand il convient de consulter son médecin ou son agent de santé. Cependant, on se gardera de minimiser l'importance des effets secondaires et, notamment, on donnera pour instructions à l'intéressée de venir à la consultation en cas d'hémorragie massive ou prolongée.

Dans cette éventualité, on procédera à la recherche d'une anémie. Si l'on découvre l'existence d'une anémie ferriprive, on instaurera un traitement de substitution approprié, par exemple l'administration de sulfate ferreux.

Les cliniciens sont nombreux à administrer des préparations d'estrogène pour le traitement des troubles hémorragiques associés aux contraceptifs injectables à base de progestatifs. Pourtant, aucune étude comparative n'a démontré l'efficacité de cette approche thérapeutique, et l'efficacité d'aucune autre méthode n'a d'ailleurs été démontrée. Dans le cadre des essais cliniques du DMPA et du NET-EN actuellement organisés par l'Organisation mondiale de la Santé, la conduite tenue en cas de problèmes hémorragiques est la suivante - encore que son efficacité n'ait pas été réellement démontrée.

Si l'hémorragie est massive ou prolongée, on procède comme suit :

a) On commence par la recherche des causes d'hémorragies possibles (autres que l'administration du stéroïde) et l'on recherche la présence d'une anémie. Le cas échéant, on administre du sulfate ferreux.

b) Quand il est démontré que le stéroïde est responsable d'une hémorragie modérée et prolongée (ou massive), on administre 25 µg d'oestradiol, à raison d'un comprimé trois fois par jour pendant trois jours.

c) Si ce traitement est inefficace ou si l'hémorragie est au départ massive, la patiente reçoit 5 mg d'oestradiol cypionate en suspension huileuse, par voie intramusculaire; une nouvelle dose équivalente est administrée si l'hémorragie ne cesse pas dans les 24 heures. Il convient alors de consulter de nouveau un médecin.

d) Si l'administration intramusculaire de 10 mg d'oestradiol cypionate n'arrête pas l'hémorragie, l'intéressée doit être envoyée en consultation en vue, éventuellement, d'une dilatation et d'un curetage.

7. ACTIVITES DE CONSEIL

Quand une femme décide de recourir à la contraception, elle doit, de préférence en présence de son partenaire, être informée des diverses méthodes actuellement à sa disposition. Les risques et les avantages de chacune d'elles lui seront clairement exposés, le choix final lui étant laissé, sauf contre-indication formelle. Si l'intéressée opte pour une hormone injectable - qu'il s'agisse de DMPA ou de NET-EN -, il faut alors lui expliquer la nature et le type des effets secondaires qui sont courants en pareil cas, en insistant sur leur caractère transitoire. On l'assurera d'un accueil favorable à tout moment si elle souhaite revenir au dispensaire pour y discuter de ses problèmes, notamment pour

élucider les points qui seraient douteux dans son esprit. Une pratique à recommander consiste à informer la future utilisatrice des effets secondaires possibles du DMPA ou du NET-EN, plutôt qu'à lui laisser croire à l'absence de tout problème. Chez une femme dûment informée, les effets secondaires entraînent moins souvent l'abandon de cette méthode de contraception.

En pratique normale, la femme doit recevoir sa première injection au cours des cinq premiers jours du cycle menstruel, comme on l'a indiqué ci-dessus. Le respect de cette règle fournit la certitude qu'elle n'est pas enceinte au moment de l'injection et renforce l'efficacité du contraceptif au cours du premier mois. Par la suite, les injections doivent être pratiquées toutes les 12 semaines (+ 5 jours) dans le cas du DMPA. Avec le NET-EN, les trois premières injections seront pratiquées à intervalles de huit semaines (+ 5 jours) et les injections suivantes toutes les 8-12 semaines.

L'irrégularité du cycle (y compris des hémorragies prolongées, du spotting ou une aménorrhée) constitue la cause habituelle d'abandon des injections. Quand l'intéressée est mise en garde et rassurée à l'avance, comme il convient, elle risque moins d'interrompre la méthode par suite des effets secondaires. Toutefois, il faut l'inviter à revenir au dispensaire en cas d'hémorragie massive ou prolongée.

L'un des problèmes associés à l'utilisation du DMPA ou du NET-EN, spécialement dans les pays où il n'est pas facile de recevoir des soins de santé, consiste à obtenir de la femme qu'elle revienne pour les injections suivantes, selon le calendrier fixé. Il convient donc que les agents sanitaires insistent tout particulièrement sur ce point.

Les activités de conseil doivent être confiées à du personnel disposant de la formation voulue, notamment à des auxiliaires qualifiés, à des travailleurs sociaux, à des infirmières, des sages-femmes ou des médecins. Ces

activités peuvent se dérouler à titre privé ou dans des réunions de groupe, dans des dispensaires de consultation externe, des salles réservées aux futures parturientes, des salles de consultation ou de conférence ou encore au domicile de l'intéressée.

7.1 Exemple de notice intérieure destinée aux utilisatrices de contraceptifs injectables

La notice placée à l'intérieur de l'emballage du contraceptif doit être aussi simple et facile à comprendre que possible. L'information essentielle doit être présentée de façon objective et ne pas éveiller chez l'utilisatrice d'appréhension ni d'anxiété.

L'emploi et la conception de la notice doivent être en accord avec les grandes orientations des programmes locaux et conformes à la législation du pays.

En aucun cas, il ne faut considérer la notice comme remplaçant les activités d'éducation et de conseil qui doivent être mises en oeuvre par les agents de la planification familiale.

On trouvera ci-après un exemple de "mode d'emploi" à faire figurer dans la notice. Il est clair que le texte doit être modifié et adapté compte tenu du contexte socio-culturel :

> "Le produit X est une préparation contraceptive injectable qui renferme une hormone semblable à l'une des hormones naturelles que l'on trouve chez la femme. Sa grande efficacité a été démontrée quand la prescription est respectée.
>
> Des effets secondaires susceptibles d'être graves sont possibles, mais chez un très petit nombre de femmes. Votre médecin ou l'agent sanitaire qui s'occupe de vous sont le mieux à même de décider si vous êtes ou non atteinte d'une affection constituant un risque.

Si vous avez choisi d'utiliser le "produit X", un contrôle médical périodique est recommandé.

La première injection doit être administrée au cours des cinq premiers jours du cycle menstruel et les injections suivantes conformément aux indications reçues de l'agent sanitaire. Il importe que les injections soient pratiquées rigoureusement selon le calendrier indiqué, sinon vous risquez de vous trouver enceinte. Quand les injections sont pratiquées régulièrement, les cas de grossesse sont extrêmement rares.

"La plupart des femmes qui reçoivent un contraceptif injectable n'ont pas un cycle menstruel régulier, spécialement au cours des premiers mois d'utilisation. Selon les cas, on observe des pertes irrégulières, du spotting ou une aménorrhée. Aucune de ces circonstances ne constitue un danger pour votre santé, sauf une hémorragie massive ou prolongée. En cas d'absence des règles pendant plus de deux mois, vous devez consulter votre agent sanitaire pour vous assurer que vous n'êtes pas enceinte.

Comme autres effets secondaires moins courants, il faut citer des maux de tête, des étourdissements et une prise de poids.

Vous devrez prendre contact avec votre médecin ou l'agent sanitaire qui s'occupe de vous dans les cas suivants : hémorragie massive ou prolongée ou symptômes de grossesse (autres que l'absence des règles).

Ne prenez jamais un contraceptif injectable en cas de grossesse présumée. En pareil cas, ce médicament ne provoque pas d'avortement mais il risque de perturber le développement normal de l'enfant.

Si vous souhaitez être enceinte, il vous suffit de cesser de recevoir des injections d'hormone contraceptive. Chez certaines femmes, une grossesse n'est possible que plusieurs mois après l'interruption de la contraception par les hormones injectables."

8. PROBLEMES PARTICULIERS

8.1 Conception chez une femme sous DMPA ou NET-EN

Malgré la grande efficacité contraceptive du DMPA comme du NET-EN, certaines femmes, en tout petit nombre, se trouvent enceintes pendant qu'elles utilisent l'un de ces deux stéroïdes. Comme cette grossesse n'était pas prévue, il arrive que l'intéressée souhaite une IVG si cette possibilité lui est ouverte dans son pays et selon l'idée personnelle qu'elle se fait de la grossesse et de l'avortement.

Si elle décide de mener sa grossesse à terme (quand la conception a eu lieu pendant l'utilisation de DMPA), il ne semble pas que le risque d'avortement spontané soit augmenté. Malgré les quelques cas d'anomalie congénitale signalés chez des femmes ayant reçu des progestatifs pendant qu'elles étaient enceintes, l'accroissement du risque d'anomalies chez le foetus exposé au DMPA semble minime.[41] Même avec des doses plusieurs fois supérieures, les anomalies congénitales graves sont en général très rares et leur risque encore faible. Aucune étude n'a été consacrée à l'issue d'une grossesse survenue pendant l'utilisation de NET-EN.

8.2 Utilisation après un avortement ou un accouchement

Le DMPA et le NET-EN peuvent tous deux être donnés immédiatement après un avortement. Quand la femme ne nourrit pas son enfant, les deux contraceptifs peuvent aussi être employés immédiatement après l'accouchement. En revanche, il n'est pas conseillé d'utiliser le NET-EN chez une femme qui allaite car on est mal renseigné sur les effets de ce produit pendant la lactation.

Le DMPA n'a apparemment aucun effet nocif sur la quantité ou la composition du lait de femme et certaines études ont même fait apparaître une augmentation de la

production lactée et de la durée de la période d'allaitement. L'enfant nourri au sein reçoit moins de 0,5 % de la dose maternelle de DMPA et n'en absorbe probablement qu'une fraction. Les enfants dont la mère a reçu du DMPA pendant l'allaitement semblent se développer normalement, tant sur le plan physique que sur le plan mental, du moins jusqu'à l'âge de 13 ans.

8.3 Conception après arrêt des injections

Après arrêt de l'administration de DMPA, l'ovulation ne se rétablit chez la plupart des femmes qu'avec un certain retard, extrêmement variable selon les cas. Par conséquent, une femme qui souhaite avoir un enfant après avoir cessé de recevoir du DMPA doit généralement attendre plusieurs mois : la durée moyenne entre la dernière injection et la conception est de l'ordre de 9 mois, y compris les 3 mois de contraception volontaire; chez plus de 90 % des femmes, la grossesse survient dans un délai de deux ans au maximum après l'arrêt du DMPA.

On ne dispose d'aucune information concernant la conception après l'abandon du NET-EN.

8.4 Utilisation chez la jeune adolescente

Les répercussions sur le développement sexuel d'une interruption de l'activité hypophysaire au cours des premières années de l'adolescence sont imparfaitement élucidées : certains ont donc exprimé des réserves au sujet de l'administration de contraceptifs hormonaux à de jeunes adolescentes. Cependant, quand une adolescente qui a commencé sa vie sexuelle n'a pas la possibilité de recourir à d'autres méthodes, l'utilisation d'hormones injectables peut être prescrite car les conséquences sociales, médicales et psychologiques d'une grossesse non désirée et d'un avortement l'emportent sur les réserves qu'on peut actuellement faire du point de vue physiologique. Tant qu'on ne disposera pas de connaissances plus approfondies, il est conseillé d'éviter (quand c'est

possible) l'utilisation de contraceptifs hormonaux au cours des deux années suivant l'apparition des premières règles. Dans ce cas, on donnera des conseils sur les autres méthodes.

8.5 Utilisation au-delà de 40 ans

Les effets cardio-vasculaires indésirables qu'on observe en cas d'utilisation de la pilule "associée" n'ont pas été mis en évidence avec les progestatifs injectables mais, en revanche, l'utilisation de DMPA ou de NET-EN peut poser d'autres problèmes chez les femmes de plus de 40 ans. En particulier, l'irrégularité des règles (y compris les cas d'aménorrhée) qui atteint la plupart des utilisatrices de ces deux préparations risque de faire croire à tort à des signes avertisseurs de la ménopause et de faire interrompre les injections sans justification. En pareil cas, il est difficile de repérer le début de la ménopause, qui rend inutile le recours à la contraception, à cause de l'irrégularité du cycle menstruel provoquée par le médicament.

Quand une femme a eu le nombre d'enfants qu'elle souhaitait, il faut lui conseiller d'envisager une stérilisation. Quand on ne sait pas avec certitude si une femme a ou non atteint l'âge de la ménopause, on peut remplacer l'utilisation d'hormones par d'autres méthodes contraceptives qui ne perturbent pas l'ovulation.

9. IMPLICATIONS POUR LES PROGRAMMES

Les contraceptifs hormonaux injectables doivent faire partie des méthodes de planification familiale mises à la disposition des femmes qui fréquentent un dispensaire ou toute autre installation sanitaire offrant des services intégrés en matière de planification familiale. La simplicité de cette méthode la rend applicable par des auxiliaires sanitaires qualifiés qui (moyennant une formation convenable) peuvent se charger des activités de conseil, de sélection et de suivi. A

cette fin, il est avantageux d'établir des listes de contrôle systématique qui garantissent l'efficacité et la sécurité de la mise en oeuvre des méthodes (sans risque d'oubli d'un point important) et facilitent la décision quant à la nécessité de consulter un médecin (voir section 9.2 ci-après).

Lors de la décision d'avoir recours, pour la distribution des contraceptifs injectables, à un système extraclinique faisant appel à du personnel non médical, il convient de tenir compte des éléments suivants :

1) La décision doit être prise par les responsables du programme et acceptée à chaque niveau opérationnel. Cela nécessite parfois une réforme de la réglementation des professions de santé ou la modification de certains textes législatifs.

2) Le système de distribution doit être une émanation du programme national de planification familiale.

3) Une formation préalable doit être garantie à tout le personnel concerné, sous le contrôle des responsables du programme national de planification familiale.

4) Des stocks et des circuits convenables de distribution sont indispensables et doivent être opérationnels.

5) Il faut disposer des médicaments et des installations nécessaires pour la prise en charge des problèmes hémorragiques (voir section 6.9).

6) Un tel système doit pouvoir s'appuyer sur l'infrastructure médicale en vue de la solution des problèmes cliniques spéciaux.

9.1 Formation du personnel

Dans n'importe quel système de planification familiale, la formation du personnel chargé d'administrer

les contraceptifs injectables doit permettre aux participants :

- de comprendre les principes et le fondement de la planification familiale;
- de décrire les différentes méthodes contraceptives existantes et d'indiquer leurs risques et avantages respectifs;
- d'identifier les cas qui comportent une contre-indication à l'emploi de contraceptifs injectables ou qui présentent des problèmes particuliers, nécessitant une intervention ou une surveillance médicales;
- de donner des renseignements valables à l'intéressée sur les effets secondaires à prévoir et sur la nécessité de revenir passer des visites de contrôle;
- de déceler les complications et de diriger la patiente sur le service spécialisé compétent;
- de tenir des dossiers de base en vue de la prise en charge des patientes et de l'évaluation du programme.

La durée de ce type de formation sera fixée compte tenu du niveau d'éducation de base et de l'expérience des stagiaires et de la capacité des installations cliniques où va se dérouler la formation.

9.2 Listes de contrôle systématique

Des listes de contrôle systématique ont été mises au point à l'intention des auxiliaires, principalement pour leur permettre de déterminer quelles femmes peuvent recevoir des contraceptifs injectables sans être vues par un médecin; ces listes sont également utilisables lors des visites de contrôle. Une fois établie, la même liste doit être utilisée par toutes les catégories de personnel, qui devront apprendre à s'en servir.

Une liste de contrôle correcte doit permettre de dépister toutes les femmes qui présentent une contre-indication à l'emploi de contraceptifs injectables ou des problèmes exigeant une intervention ou une surveillance médicales. On trouvera à l'annexe 1 un exemple de liste destinée à des non-médecins.

10. CONCLUSIONS

Les contraceptifs injectables fournissent une méthode de régulation de la fécondité qui est très efficace et bien acceptée et présente certains avantages pour la femme, aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement. Pour ce qui est de l'utilisation pendant une courte durée de progestatifs-retard, le principal inconvénient, chez la plupart des femmes, consiste dans la perturbation du cycle menstruel; mais, en cas d'usage prolongé, le principal point d'interrogation porte sur l'innocuité de ces produits. Si l'expérience du NET-EN est encore courte, l'utilisation du DMPA n'a guère suscité de réserves jusqu'ici, à l'exception d'un éventuel risque cancérogène, encore non élucidé, qui se pose d'ailleurs au sujet de tous les contraceptifs stéroïdiens. L'incidence de nombreuses maladies varie de façon sensible dans le monde et il est probable que les risques associés aux contraceptifs stéroïdiens sont différents selon la population en cause. Les risques associés à l'utilisation de préparations injectables dans un pays donné doivent donc être soigneusement pesés et mis en balance avec les avantages correspondants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé (1982), 60 (sous presse)

2. Fédération internationale pour le Planning familial (1980), Réunion du Groupe consultatif médical international de l'IPPF, octobre 1980. IPPF Med. Bull., 14, N° 6

3. Federal Register (1978) 43: 28 555-28 556

4. Perez-Palacios, G. et al. (1981) On the mechanism of action of progestins. Acta endocrinol., 97: 320-328

5. Fotherby, K. (1981) Factors affecting the duration of action of the injectable contraceptive norethisterone enantate. Contracept. Deliv. Syst., 2: 249-257

6. Sang, G. W. et al. (1981) Pharmacokinetics of norethisterone enantate in humans. Contraception, 24: 15-27

7. Kirton, K. T. & Cornette, J. C. (1974) Return of ovulatory cyclicity following an intramuscular injection of medroxyprogesterone acetate. Contraception, 10: 39-45

8. Ortiz, A. et al. (1977) Serum MPA concentrations and ovarian function following intramuscular injection of Depo-Provera. J. clin. Endocrinol. Metab., 44: 32-38

9. Fotherby, K., Koetsawang, S. & Mathrubutham, M. (1980) A pharmacokinetic study of different doses of Depo-Provera. Contraception, 22: 527-536

10. Fotherby, K., et al. (1980) A preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of depot-medroxyprogesterone acetate and norethisterone enantate. Fertil. Steril., 34: 131-139

11. Benagiano, G. et al. (1980) Return of ovarian function and endometrial morphology in women treated with norethisterone enantate : A pilot study. Fertil. Steril., 34: 456-460

12. Programme élargi OMS de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine (1977) Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids : Norethisterone enantate and medroxyprogesterone acetate. 1. Use-effectiveness. Contraception, 15: 513-533

13. Programme spécial OMS de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine (1981) Multinational comparative clinical trial of long-acting injectable contraceptives : norethisterone enantate and depot-medroxyprogesterone acetate. A preliminary report. Contraception, 24 (sous presse)

14. Programme élargi OMS de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine (1978) Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroïds : Norethisterone enantate and medroxyprogesterone acetate. 2. Bleeding patterns and side effects. Contraception, 17: 395-407

15. Parveen, L., Chowdhury, A. Q. & Chowdhury, Z. (1977) Injectable contraception (medroxyprogesterone acetate) in rural Bangladesh. Lancet, 2: 946-948

16. Koetsawang, S. (1980) Present management of abnormal bleeding associated with steroid contraceptives. In: Diczfalusy, E. et al., réd., Endometrial bleeding and steroidal contraception, Pitman, Bath, pp. 50-58

17. Kremer, J., de Bruijn, H. W. A. & Hindriks, F. R. (1980) Serum high density lipoprotein cholesterol levels in women using a contraceptive injection of depot-medroxyprogesterone acetate. Contraception, 22: 359-367

18. Silfverstolpe, G. et al. (1979) Lipid metabolic studies in oophorectomized women. Effects of three different progestogens. Acta. obstet. gynec. scand., Suppl. N° 88, pp. 89-95

19. Hirvoran, E., Mälkönen, M. & Manninen, V. (1981) Effects of different progestogens on lipoproteins during post-menopausal replacement therapy. New Eng. J. Med., 304: 560-563

20. Spellacy, W. N. et al. (1972) The effects of medroxyprogesterone acetate on carbohydrate metabolism: Measurement of glucose, insulin and growth hormone after twelve month's use. Fertil. Steril., 25: 239-243

21. Vermuelen, A. & Thiery, M. (1976) Hormonal contraceptives and carbohydrate tolerance. II. Influence of medroxyprogesterone acetate and chronic oral contraceptives. Diabetalogia, 10: 253-259

22. Amatayakul, K. (1979) Oral contraceptives and nutrition. The effects of Depo-Provera on carbohydrate lipids and vitamin metabolism. J. Steroid Biochem., 11: 475-481

23. Beck, P., Zimmerman, D. E. & Eaton, R. P. (1977) Effect of contraceptive steroids on arginine-stimulated glucagon and insulin secretion in women, III. Medroxyprogesterone acetate. Metabolism, 26: 1193-1198

24. Howard, G., Myatt, L. & Elder, M. G. (1977) The effects of intramuscular norethisterone enantate used as a contraceptive on IV glucose tolerance and blood coagulation factors. Brit. J. Obstet. Gynaec., 84: 618-621

25. Dhall, K. et al. (1977) Short-term effects of norethisterone enantate and medroxyprogesterone acetate on glucose, insulin, growth hormone and lipids. Fertil. Steril., 28: 156-158

26. Hellman, L. et al. (1976) The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis. J. clin. Endocrinol. Metab., 42: 912-917

27. Sadeghi-Nejad, A., Kaplan, S. L. & Grumbach, M. M. (1971) The effect of medroxyprogesterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty. J. Pediat., 78: 616-624

28. Horowski, R. et al. (1978) Influence of depot-progestogens on anterior pituitary and adrenocortical hormones. Acta endocrinol., 87, Suppl. 215, p. 98

29. Aedo, A. R., Landgren, B. M. & Diczfalusy, E. (1981) Studies on ovarian and adrenal steroids at different phases of the menstrual cycle. III. Steroid and lutropin levels before and after the administration of a single contraceptive dose of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA). Contraception, 24: 117-135

30. Aedo, A. R., Landgren, B. N. & Diczfalusy, E. (1981) Studies on ovarian and adrenal steroids at different phases of the menstrual cycle. IV. The effect of dexamethasone suppression and subsequent ACTH stimulation at different phases of the menstrual cycle and following the administration of 150 mg of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA). Contraception (sous presse)

31. Garcia, C. R. & Wallach, E. E. (1968) Liver function studies and progestogen contraception. Fertil. Steril., 19: 172-185

32. Bergstein, N. A. M. & Muste-Zevenaar, H. (1970) Liver functien derzock bij vrouwen met medroxyprogesteron acetaat 150 mg (Depot-Provera). Geneeskund Gids (New Series), 8: 289-291

33. Amatayakul, K., Sivassomboon, B. & Singkamani, R. (1980) Effects of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, protein, glucose tolerance and liver function in Thai women. Contraception, 21: 283-297

34. Adlercreutz, H. & Tenhunen, R. (1970) Some aspects of the interaction between natural and synthetic female sex hormones and the liver. Amer. J. Med., 49: 630-648

35. Sotaniemi, E. A. et al. (1978) Effects of medroxy-progesterone on the liver function and drug metabolism of patients with primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. J. Med., 9: 117-128

36. Grossman, R. A. et al. (1979) Effects of the injectable contraceptive depot-medroxy-progesterone acetate in Thai women with liver fluke infestation: final results. Bull. Org. mond. Santé, 57: 829-837

37. Groupe scientifique OMS sur la contraception par les stéroïdes et le risque de néoplasmes (1978) Rapport. Organisation mondiale de la Santé, Genève, Série de Rapports techniques, N° 619

38. McDaniel, E. B. (1979) Endometrial carcinoma survey in Thailand. IPPF Med. Bull., 13: 3

39. Pardthaisong, T., Gray, R. H. & McDaniel, E. B. (1980) Return of fertility after discontinuation of depot-medroxyprogesterone acetate and intra-uterine devices in Northern Thailand. Lancet, 1: 509-511

40. Pardthaisong, T. & Gray, R. H. (1981) The return of fertility following discontinuation of oral contraceptives in Thailand. Fertil. Steril., 35: 532-534

41. Schardein, L. (1980) Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. Teratology, 22: 251-270

42. Groupe scientifique OMS pour l'étude de l'effet des hormones sexuelles femelles sur le développement du foetus et la santé de l'enfant (1980). Rapport. Organisation mondiale de la Santé, Genève, Série de Rapports techniques, N° 657

43. Saxena, B. N., Shrimanker, K. & Grudzinskas, J. G. (1977) Levels of contraceptive steroids in breast milk and plasma of lactating women. Contraception, 16: 605-613

44. Karim, M. et al. (1971) Injected progestogen and lactation. Brit. Med. J., 1: 200-203

45. Huber, D. A. et al. (1980) Oral and injectable contraceptives: Effects on breast milk and child growth in Bangladesh. In: Zatuchni, G. et al., réd., Research frontiers in fertility regulation, Hagerstown, Harper & Rowe, pp. 127-135

46. Satayashit, N., Tankeyoon, M. & Chaudhury, R. R. (1976) The effect of medroxyprogesterone acetate, administered to the lactating rat, on the subsequent growth, maturation and reproductive function of the litter. J. Reprod. Fertil., 46: 411-412

Annexe

LISTE DES POINTS A CONTROLER PAR LES AGENTS AUXILIAIRES AVANT DE PRESCRIRE UN CONTRACEPTIF INJECTABLE A UNE FEMME SUSCEPTIBLE DE RECOURIR A CETTE METHODE DE CONTRACEPTION

Vérifier les points suivants par interrogatoire et examen :

	Oui	Non
Age supérieur à 40 ans	...	...
Age supérieur à 35 ans chez une fumeuse excessive	...	...
Crises d'épilepsie	...	...
Douleurs intenses au niveau de la cuisse ou du mollet	...	...
Varices symptomatiques aux jambes	...	...
Douleurs thoraciques intenses	...	...
Dyspnée d'effort anormale	...	...
Céphalées intenses et/ou troubles visuels	...	...
Allaitement (oui = depuis moins de 6 mois)	...	...
Hémorragie au cours du cycle menstruel et/ou après un rapport sexuel	...	...
Aménorrhée	...	...
Coloration jaune anormale de la peau et des yeux	...	...
Hypertension (oui = systolique supérieure à 140 mm Hg (18,7 kPa) et/ou diastolique supérieure à 90 mm Hg (12 kPa))	...	...
Grosseur au sein	...	...
Jambes enflées (oedème)	...	...

Instructions

Quand la réponse est négative à tous les points qui précèdent, on peut administrer un contraceptif injectable. Si certaines réponses sont positives, l'intéressée doit d'abord être vue par un médecin.