

Sécurité et efficacité des méthodes de régulation de la fécondité : une décennie de recherche*

D. C. G. Skegg¹

Une initiative internationale a été lancée en 1985 pour combler un vide communément admis dans la surveillance des méthodes de régulation de la fécondité après leur mise sur le marché. A cet effet, un groupe spécial a été constitué par le Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine, qui est coparrainé par le Programme des Nations Unies pour le Développement, le Fonds des Nations Unies pour la Population, la Banque mondiale et l'OMS. Des priorités de recherche ont été fixées et des études épidémiologiques lancées, associant 47 pays, principalement des pays en développement. D'importants progrès ont été accomplis, ces travaux ayant notamment 1) aidé à définir les effets bénéfiques et les effets potentiellement indésirables des contraceptifs oraux, en particulier le risque de tumeurs ; 2) montré que l'acétate de médorxyprogestérone-retard injectable protège du cancer de l'endomètre sans augmenter le risque général de cancer du sein ; 3) précisé les groupes de femmes qui sont sujettes à des complications cardio-vasculaires rares liées à l'usage de contraceptifs oraux (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et thrombo-embolie veineuse) ; et, enfin, 4) établi l'efficacité et la sécurité à long terme des dispositifs intra-utérins (DIU). Ces recherches ont déjà eu un impact sensible sur la pratique de la planification familiale et sur les politiques suivies dans ce domaine. L'évaluation critique de cette initiative, dont le financement a été modeste, confirme l'utilité des recherches thématiques et illustre les liens qu'une action concertée peut tisser entre pays industrialisés et pays en développement.

Article publié en anglais dans *Bulletin of the World Health Organization*, 1999, **77**(9) : 713-721.

Introduction

En 1984, une conférence internationale sur la population, réunie à Mexico, a instamment prié les gouvernements et les institutions de financement d'affecter des ressources accrues aux recherches menées dans les domaines de la procréation et de la régulation de la fécondité. Il s'agissait notamment de redoubler d'efforts dans « la recherche épidémiologique sur les effets médicaux néfastes et bénéfiques, à court et à long terme, des agents de régulation de la fécondité » (1). Cette recommandation a suscité une réaction du Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine, lancé par l'OMS et maintenant coparrainé par le Programme des Nations Unies pour le Développement, le Fonds des Nations Unies pour la Population, la Banque mondiale et l'OMS. Le Programme spécial a constitué un nouveau groupe spécial sur la sécurité et l'efficacité des méthodes de régulation de la fécondité. Auparavant, les recherches sur ces questions avaient été menées par des groupes spéciaux s'intéressant à chacune des méthodes

particulières (2), mais il fut décidé d'accroître l'élément biostatistique et épidémiologique afin d'évaluer les problèmes de sécurité et d'efficacité qui se posent après que la mise sur le marché d'une méthode eut été approuvée (3).

Si l'on dénonce fréquemment des lacunes dans les études portant sur la population, tant sur le plan des connaissances que sur celui des méthodes de recherche, il est rare qu'on procède à une analyse critique de ce que les programmes ont réalisés – succès et échecs compris. Au cours des dix ans qui ont suivi le lancement de son programme de recherche, le nouveau groupe spécial (dont le nom a été modifié deux fois) a assuré la publication de plus de 200 articles scientifiques. Il ne s'agit pas ici de rendre compte de toutes ces recherches mais de décrire le processus qui a été suivi et les plus importants des résultats obtenus. On tentera également d'évaluer l'impact de la recherche sur la pratique de la planification familiale et sur les politiques suivies dans ce domaine. On prétend parfois que la recherche thématique est vouée à l'échec, et que les avancées importantes résultent presque toujours de recherches initiées par les chercheurs. Dans quelle mesure cette initiative a-t-elle atteint ses buts ?

* Un point de vue inspiré de cette analyse a paru dans *Lancet*, 1998, **351**: 1952-1954.

¹ Professeur de médecine préventive et sociale, Université d'Otago, P.O. Box 913, Dunedin (Nouvelle-Zélande). A plusieurs reprises, le Professeur Skegg a été conseiller temporaire ou consultant du Programme spécial PNUD/FNUAP/OMS/Banque mondiale de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine.

Réf.: 0021

Fixation des priorités

Un comité d'orientation du nouveau groupe spécial s'est réuni pour la première fois en février 1985. Il comprenait 13 scientifiques de pays développés et en développement, ainsi que des représentants d'autres

institutions qui soutiennent et poursuivent des recherches en reproduction humaine. Après avoir examiné les publications et les recherches en cours, le comité a dressé une liste de plus de 100 questions sur la sécurité ou l'efficacité des méthodes de régulation de la fécondité alors utilisées.

La priorité a été accordée aux recherches intéressant les pays en développement, dans la mesure où la plupart des travaux antérieurs avaient été effectués en Europe occidentale ou aux États-Unis. Parmi les autres critères de choix figuraient la faisabilité et le coût attendu des projets jugés opportuns, et l'éventualité d'une prise en charge de ces projets par d'autres institutions. Les membres du comité ont donné leur point de vue sur les sujets qui méritaient une attention immédiate. Après avoir encore débattu des différents projets possibles, le comité a défini neuf secteurs de recherche prioritaires, qui sont énumérés au Tableau 1.

Tableau 1. **Priorités de recherche définies en 1985**

1. Usage de contraceptifs pendant l'allaitement – effets sur la santé du nourrisson
2. Infections génitales hautes et contraception
3. Maladies cardio-vasculaires et contraception hormonale
4. Cancer et contraception hormonale
5. Interactions entre contraceptifs et état pathologique
6. Morbidité due à la stérilisation féminine
7. Morbidité due à l'avortement provoqué
8. Sécurité du Norplant
9. Sécurité et efficacité des DIU

Application de la stratégie de recherche

On a procédé diversement pour s'attaquer aux différentes priorités de recherche. Ainsi, pour répondre aux questions relatives aux contraceptifs hormonaux et au risque de cancer, particulièrement dans les pays en développement, le groupe spécial a assumé la responsabilité d'une étude cas-témoins multicentrique qui se poursuit encore actuellement : l'étude collective de l'OMS sur les tumeurs et les stéroïdes contraceptifs (4). Dans d'autres cas, des projets pilotes ont précédé le lancement de nouvelles études multicentriques, telle que l'étude collective de l'OMS sur les maladies cardio-vasculaires et la contraception hormonale stéroïdienne (5). La plupart de ces études ont mis à contribution des centres de recherche situés dans des pays développés et en développement, et beaucoup ont eu recours au réseau structuré de centres collaborateurs, qui constitue une particularité du Programme spécial. Dans d'autres cas encore, un financement a été assuré

à des groupes de recherche qui, sans avoir été auparavant associés au Programme spécial, n'en étaient pas moins en mesure de répondre à des questions pertinentes. On s'est également rendu compte que certains des problèmes importants, comme la survenance d'infections génitales hautes chez des utilisatrices de dispositifs intra-utérins (DIU), pouvaient être élucidés en exploitant le contenu des bases de données existantes, provenant d'essais cliniques (6).

Une collaboration s'est instaurée avec d'autres organismes engagés dans la recherche en reproduction humaine. C'est ainsi qu'une importante étude de surveillance après mise sur le marché du nouveau contraceptif implantable, le Norplant, a été élaborée et financée en collaboration avec Family Health International et le Conseil de la Population. L'étude collective de l'OMS sur les maladies cardio-vasculaires et la contraception hormonale stéroïdienne a été partiellement financée par les National Institutes of Health des États-Unis d'Amérique.

A intervalles réguliers, la stratégie de recherche a été réexaminée et modifiée – soit parce que les filières de recherche s'avéraient infructueuses, soit par suite de l'apparition de nouveaux problèmes. Ainsi, des études ont été lancées à la suite d'une réunion spéciale organisée en 1987 pour examiner les interactions possibles entre les méthodes contraceptives et l'infection à virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) (7). La crainte d'une association éventuelle entre la vasectomie et le cancer de la prostate, faisant suite à la publication de rapports en provenance des États-Unis (8), a amené le groupe spécial à soutenir de nouvelles études épidémiologiques qui se poursuivent encore actuellement.

Examen des résultats

Quelques-unes des principales réalisations à l'actif du groupe spécial vont être résumées ci-après, en commençant par les domaines de recherche prioritaires énoncés au Tableau 1.

- La croissance et le développement de nourrissons dont les mères utilisaient des contraceptifs exclusivement à base de progestatifs pendant l'allaitement ont été examinés dans le cadre d'une vaste étude de cohortes menée dans sept centres situés dans cinq pays. Des enfants allaités par des mères qui avaient opté pour des pilules, des injections ou des implants exclusivement à base de progestatifs ont été comparés à des nourrissons allaités par des mères qui préféraient des méthodes de contraception non hormonales. Les résultats portant sur 2466 couples mère-enfant, suivis jusqu'à ce que l'enfant atteigne l'âge d'un an, n'ont fait apparaître aucun effet indésirable des contraceptifs exclusivement à base de progestatifs sur la croissance ou le développement des nourrissons (9, 10).
- Afin de clarifier les relations entre les DIU et les infections génitales hautes, des données ont été

analysées provenant de 12 essais contrôlés randomisés et d'une étude pilote non randomisée – tous menés par l'OMS depuis 1975 (6). L'incidence globale des infections génitales hautes faisant suite à l'insertion de 22 908 DIU n'était que de 1,6 pour 1000 femmes-année. Le risque existait essentiellement pendant les 20 premiers jours après l'insertion, et il était ensuite faible et constant pendant une période de suivi allant jusqu'à huit ans.

- L'étude collective de l'OMS sur les maladies cardio-vasculaires et la contraception hormonale stéroïdienne a été conçue afin de déterminer si les contraceptifs oraux modernes (plus faiblement dosés en œstrogènes et en progestatifs que ceux initialement étudiés), lorsqu'ils sont utilisés selon les pratiques de prescription courantes, comportent un risque plus élevé d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de thromboembolie veineuse. Un autre but fondamental était de déterminer si des risques décelés en Europe étaient également présents dans des pays en développement. En interrogeant de très nombreuses femmes, on espérait également définir des risques dans des sous-groupes, qu'il s'agisse de précédentes utilisatrices de contraceptifs oraux ou de femmes présentant des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires, et voir si les risques variaient en fonction de la composition des contraceptifs oraux. L'étude cas-témoins en milieu hospitalier a été menée dans 21 centres d'Afrique, d'Amérique latine, d'Asie et d'Europe.

Les rapports parus sur l'infarctus du myocarde (11), l'accident ischémique cérébral (12), l'hémorragie cérébrale (13), et la thromboembolie veineuse (14) fournissent les données les plus étendues dont on dispose sur ces complications rares de la contraception orale. Les estimations globales des risques relatifs étaient sensiblement les mêmes pour les pays en développement et pour l'Europe. Les risques aggravés d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral s'observaient principalement chez des fumeuses plus âgées, ainsi que chez des femmes qui avaient des antécédents d'hypertension ou dont la tension artérielle n'avait pas été contrôlée avant l'emploi des contraceptifs oraux (11-13). En ce qui concerne la thromboembolie veineuse, on a observé plus récemment que le risque était plus élevé chez les femmes qui employaient des contraceptifs oraux contenant des progestatifs de la troisième génération (desogestrel ou gestodène) plutôt que du levonorgestrel (15).

- L'étude collective de l'OMS sur les tumeurs et les stéroïdes contraceptifs était une étude cas-témoins menée en milieu hospitalier dans huit pays en développement et trois pays développés, en vue de déterminer si les différents contraceptifs stéroïdes influent sur le risque de cancer du sein, de l'utérus (corps et col), des ovaires et de la sphère hépato-biliaire (4). L'étude se fondait sur des entretiens avec près de 10 000 femmes cancé-

reuses et près de 20 000 témoins. Une bonne cinquantaine de rapports publiés à partir de cette étude ont fourni des informations sur la sécurité des contraceptifs oraux et injectables, de même que sur d'autres facteurs qui influent sur le risque de cancer, tels que la parité, l'allaitement et le comportement sexuel. Quelques-unes des principales constatations sont mentionnées ci-après.

On s'est aperçu que les associations de contraceptifs oraux protégeaient contre les cancers des ovaires (16) et de l'endomètre (17). Le risque relatif de cancer du sein chez les femmes qui avaient déjà utilisé des contraceptifs oraux était proche de 1,0, mais il semblait qu'il y ait une certaine augmentation du risque parmi les utilisatrices actuelles ou récentes (18). Les risques d'épithélioma épidermoïde (19) ainsi que d'adénocarcinome (20) du col utérin augmentaient avec la durée de la contraception orale : on en a conclu qu'il y a peut-être un lien de causalité entre les contraceptifs oraux et le risque de cancer du col utérin. En revanche, rien n'a montré que les contraceptifs oraux accroissent le risque de cancer du foie (21) ou de la vésicule biliaire (22). Hormis le cancer du foie, les résultats obtenus ont incité à penser que les contraceptifs oraux influent de la même façon sur le risque de tumeurs dans les pays en développement et dans les pays développés (4). Cette étude a également apporté les informations les plus étendues dont on dispose sur le rapport entre le contraceptif injectable qu'est l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) et le risque de cancer chez la femme (23). On s'est aperçu que l'AMPR exerçait un effet protecteur contre le cancer de l'endomètre (24) qui semblait être au moins aussi grand que celui des associations de contraceptifs oraux. Rien n'a montré que l'AMPR modifiait les risques de cancer invasif de col (25) ou de cancer des ovaires (26) ou encore du foie (27). S'il y avait certains signes d'un risque accru de cancer du sein chez des utilisatrices récentes (ou actuelles) d'AMPR, le risque global de cette pathologie n'était pas sensiblement plus élevé (28, 29).

- Le groupe spécial a repéré un certain nombre de maladies qui sévissent dans les pays en développement et sur lesquelles l'utilisation de contraceptifs serait susceptible d'influer. La priorité a été accordée à l'anémie, une affection qui est très courante dans les pays en développement. On croit que la contraception diminue le risque d'anémie ferriprive dans la mesure où elle réduit le nombre des grossesses tout en allongeant l'intervalle de temps entre celles-ci, mais il se peut aussi que les différentes méthodes de régulation de la fécondité modifient le bilan en fer en raison de leurs effets sur la perte de sang menstruel. Cette question a été examinée dans une étude portant sur 2507 femmes de sept pays, chez qui les taux d'hémoglobine et de ferritine ont été mesurés dans des groupes de femmes recourant à plusieurs types de contraceptifs différents ou entamant

une contraception (30). Les résultats ont incité à penser que les contraceptifs hormonaux avaient des effets plus bénéfiques sur les taux d'hémoglobine que les DIU. Le groupe spécial a également appuyé des recherches sur la contraception orale chez des femmes souffrant de schistosomiase (31), et d'autres travaux sont en cours sur l'hépatite B, le lupus érythémateux aigu disséminé et l'intolérance au glucose (32).

- La stérilisation féminine est une méthode courante de régulation de la fécondité, mais son efficacité et les risques qu'elle présente dépendent de l'environnement médico-sanitaire dans lequel elle est pratiquée. Le groupe spécial a collaboré, avec la Fédération mondiale pour la contraception chirurgicale volontaire, à l'évaluation d'un système de surveillance permettant de repérer les causes évitables de morbidité et de mortalité dues à la stérilisation chirurgicale dans des environnements différents. Une méthode de stérilisation non chirurgicale, consistant à instiller par le col, jusque dans les trompes de Fallope, une pâte contenant de la phénylatabrine, a été évaluée dans le cadre d'une étude de contrôle ultérieure effectuée en Chine : on a jugé que la méthode entraînait un taux d'échecs appréciable (33).
- Pour déterminer les conséquences des avortements pratiqués dans de mauvaises conditions, un protocole et un questionnaire ont été élaborés en vue d'études descriptives faites en milieu hospitalier et portant sur la morbidité et la mortalité liées à l'avortement provoqué (ainsi que sur les coûts correspondants pour le système de santé). La méthode générale avait été préalablement mise au point par le Programme spécial (34). Les études ont été effectuées dans 10 pays (47 hôpitaux) d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie, et les résultats communiqués dans les différents pays (35).
- La surveillance après mise sur le marché d'un nouveau contraceptif implantable, le Norplant, a été conçue de manière à déceler tout effet secondaire majeur à court ou moyen terme qui aurait pu passer inaperçu lors des essais cliniques. Dans 32 centres de planification familiale, situés dans huit pays en développement, quelque 8000 porteuses de Norplant et 8000 témoins (des femmes ayant opté pour le DIU ou la stérilisation) ont été suivis pendant cinq ans, indépendamment des changements de méthode de contraception. Le but consistant à accumuler 25 000 femmes-année d'observation d'utilisatrices courantes du Norplant a été atteint, avec un taux de suivi global d'environ 96 % (32). L'étude a confirmé la grande efficacité du Norplant tout en fournissant de nombreuses preuves de sa sécurité (36).
- Plusieurs nouveaux DIU ont été évalués à l'occasion d'essais contrôlés randomisés. L'observation sur une longue période d'utilisatrices de deux DIU à base de cuivre – le TCu380A et le TCu220C – s'est révélée particulièrement importante (37). Au bout de 12 ans, les taux cumulatifs

de grossesses (intra- ou extra-utérines) pour ces stérilets n'étaient que de respectivement 2,2 et 7,6 pour 100 femmes. Le total des retraits pour raisons médicales (essentiellement pour des douleurs et/ou des saignements) était d'environ 6 % pendant la première année et descendait ensuite à environ 4 % par an pour chacun des stérilets jusqu'à 12 ans. On en a conclu que les deux stérilets sont sûrs et efficaces pendant au moins 12 ans d'utilisation, le faible taux de grossesses observé avec le TCu380A étant comparable à celui qui a été signalé aux Etats-Unis pour les femmes qui s'étaient fait stériliser (38).

Hormis les secteurs prioritaires initiaux, les recherches achevées comprennent une étude par couplage de données ne faisant apparaître aucun risque accru de cancer des testicules après la vasectomie (39), une étude fournissant les premiers signes d'une protection par l'AMPR contre l'apparition de fibromes utérins (40), et un essai contrôlé des effets hormonaux des contraceptifs oraux sur le bien-être et la sexualité (41).

Incidence sur la pratique de la planification familiale et sur les politiques suivies dans ce domaine

On peut juger d'un programme de recherche sur la régulation de la fécondité non seulement par ses contributions à la connaissance scientifique, mais également – et plus important encore – par la mesure dans laquelle il a influé sur la politique et amélioré les choix qui s'offrent aux femmes et aux hommes. Comme la recherche entreprise par le groupe spécial visait à répondre à des questions non résolues, il est raisonnable de se demander quelle en a été l'incidence pratique.

Dans certains cas, la recherche a eu comme principal résultat de confirmer la sécurité de méthodes existantes. Ainsi, la très vaste étude de contrôle ultérieure portant sur des enfants nourris au sein a montré qu'il n'y avait pas de raison évidente d'empêcher les femmes allaitantes d'utiliser des contraceptifs exclusivement à base de progestatifs (9, 10). Dans les années 80, on s'inquiétait beaucoup de l'influence possible des contraceptifs oraux sur le risque de tumeur maligne, et notamment de cancer du sein. L'acquis scientifique fourni par l'étude collective de l'OMS sur les tumeurs et les stéroïdes contraceptifs, provenant en particulier des pays en développement, a permis à un groupe scientifique de l'OMS de recommander de ne rien changer aux politiques de planification familiale (42). La surveillance après mise sur le marché du Norplant a rassuré quant à la sécurité de cette nouvelle méthode de contraception (36).

Les études descriptives de la morbidité et de la mortalité dues aux avortements pratiqués dans de mauvaises conditions ont été présentées au cours

d'ateliers organisés à l'échelle nationale auxquels participaient des responsables gouvernementaux. Les informations présentées à cette occasion peuvent contribuer à favoriser l'élaboration de règles juridiques et de politiques sociales qui pourraient réduire la charge représentée par les avortements pratiqués dans de mauvaises conditions. Jusqu'à présent, l'effet le plus tangible de la recherche a été de concentrer l'attention sur la nécessité d'améliorer les soins après avortement (conseils de planification familiale compris) dans plusieurs pays.

Les recherches sur l'AMPR et le cancer ont déjà conduit à d'importantes mesures de réglementation. Bien que ce contraceptif injectable ait été introduit dans de nombreux pays depuis les années 60, son adoption n'en a pas moins été différée ailleurs parce qu'il n'était pas homologué dans le pays où il est fabriqué, les Etats-Unis. Et cela, essentiellement parce que des expériences faites sur des chiennes beagles avaient fait craindre que l'AMPR puisse accroître le risque de cancer du sein (23). En 1992, le Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee de la Food and Drug Administration (FDA) a examiné les résultats rassurants de l'étude OMS (28), ainsi que ceux d'une autre étude menée en Nouvelle-Zélande et partiellement financée par le groupe spécial (43). Par la suite, la FDA a approuvé l'utilisation aux Etats-Unis de l'AMPR à des fins contraceptives.

Les recherches sur les DIU ont eu également un profond retentissement sur la pratique de la planification familiale et sur les politiques suivies dans ce domaine. Dans les années 80, la crainte d'une association entre les DIU et les infections génitales hautes a entraîné une forte baisse de l'utilisation des DIU dans certains pays. Aux Etats-Unis, où deux fabricants ont cessé de commercialiser les DIU (44), le recours à cette méthode est tombé de 2,2 millions d'utilisatrices en 1982 à 0,7 million en 1988 (45). Une analyse des nombreuses données provenant des essais cliniques de l'OMS a montré que, moyennant une sélection adéquate des utilisatrices de DIU, l'incidence des infections génitales hautes était très faible (6). De plus, comme le faible risque était essentiellement confiné aux vingt premiers jours après l'insertion, il est apparu clairement qu'il convenait d'abandonner la pratique courante consistant à remplacer les DIU à intervalles réguliers.

La surveillance continue des femmes participant aux essais contrôlés randomisés de l'OMS portant sur le DIU à base de cuivre a consacré l'efficacité et la sécurité de ces dispositifs sur de longues périodes. Leur durée d'utilisation approuvée par les organismes de réglementation, qui n'était auparavant que de deux ans, a été progressivement allongée. En 1994, la FDA a approuvé une allégation d'efficacité et de sécurité de 10 ans pour le TCu380A.

La certitude acquise que les DIU à base de cuivre, plus récents, étaient plus efficaces que les stérilets plus anciens a entraîné une évolution importante en Chine, le plus grand marché du monde pour les DIU. La Commission d'Etat pour la

planification familiale a décidé de ne plus acheter de DIU en acier, malgré leurs coûts de production bien moindres, et de conseiller aux centres de production de cesser d'en fabriquer à partir de janvier 1993 (46). Cette décision faisait suite à une analyse coût-efficacité tenant compte des coûts directs pour les individus (ou les familles) et pour la société des naissances non désirées consécutives à des échecs de contraception avec les DIU en acier inoxydable utilisés en Chine. On a estimé que, si tous les DIU posés à partir de 1993 étaient des nouveaux modèles à base de cuivre et non plus des anneaux d'acier inoxydable, l'effet net au cours des dix années suivantes serait d'éviter 41 millions de grossesses – entraînant 26 millions d'avortements provoqués, un million de fausses couches ou de mortinaissances, et 14 millions de naissances vivantes (46).

Les résultats de l'étude collective de l'OMS sur les maladies cardio-vasculaires et la contraception hormonale stéroïdienne ont également eu d'importantes conséquences pratiques. Le nouveau constat selon lequel les contraceptifs oraux contenant des progestatifs de la troisième génération (desogestrel ou gestodene) comportent un plus grand risque de thrombo-embolie veineuse (15) a suscité toute une controverse. Néanmoins, l'observation a été confirmée à l'occasion de plusieurs autres études, ce qui a conduit les autorités réglementaires de certains pays à lancer une mise en garde (47, 48).

Les constatations relatives à l'infarctus du myocarde (11) et à l'accident vasculaire cérébral (12, 13) risquent d'être plus importantes encore du point de vue de la santé publique. En effet, elles montrent que les précautions précédemment prises concernant les associations de contraceptifs oraux, particulièrement par les femmes plus âgées qui fument, sont également valables pour les femmes utilisant des préparations plus faiblement dosées – notamment dans les pays en développement. L'un des traits les plus surprenants des résultats, concernant tant l'infarctus du myocarde que l'accident ischémique cérébral, a été l'élévation du risque chez les femmes dont la tension artérielle n'avait pas été contrôlée avant d'entreprendre le cycle de contraception orale. Cette constatation obligera à une réévaluation des lignes directrices actuellement applicables à la fourniture de contraceptifs dans certains pays.

Importance relative des conclusions des recherches

Une enquête informelle a été menée afin de mesurer l'importance de ces recherches. La démarche s'est inspirée de celle utilisée par Venning pour dresser une liste des principales réactions indésirables aux médicaments (49). Une lettre a été envoyée en juin 1997 à des représentants de 10 organisations clés s'occupant de planification familiale (OMS non comprise), de même qu'à 10 autres experts internationaux de pays développés et en développement. Sans mentionner les motifs spécifiques de l'enquête,

le texte de la lettre expliquait cependant qu'elle avait pour but de recenser les progrès les plus importants faits au cours des dix dernières années en matière d'enrichissement des connaissances découlant des études épidémiologiques relatives aux risques, aux avantages et à l'efficacité des méthodes de régulation de la fécondité (contraception, stérilisation féminine ou masculine, et avortement). Il était demandé aux 20 experts d'énumérer ce qu'ils considéraient être les cinq plus grands progrès réalisés depuis 1985, pour ce qui est de la pratique de la planification familiale et des politiques suivies dans ce domaine.

Tous les experts ont répondu et le Tableau 2 indique les progrès cités par au moins quatre répondants. Sept des 10 sujets désignés comme les plus importants sont des progrès dans lesquels le groupe spécial sur la Sécurité et l'Efficacité des Méthodes de Régulation de la Fécondité a joué un rôle déterminant.

S'agissant de l'enrichissement des connaissances sur les relations entre contraceptifs oraux et risques de cancer ou de maladies cardio-vasculaires, certains répondants ont cité l'importance des connaissances nouvelles en provenance des pays en développement. Cet apport provient presque entièrement des études collectives menées par l'OMS. Dans le cas des affections cardio-vasculaires, l'étude de l'OMS a également fourni les données les plus étendues dont on dispose jusqu'à présent à l'échelle mondiale. La clarification de l'association limitée entre les contraceptifs oraux et le cancer du sein a été tributaire de nombreuses recherches (y compris l'étude OMS), et plusieurs répondants ont mentionné la réanalyse collective de ces données (50). Les connaissances nouvelles sur l'AMPR et le cancer du sein, que plusieurs répondants ont rapprochées de la décision de la FDA, proviennent entièrement de l'étude OMS et d'un autre travail de recherche partiellement financé par le groupe spécial.

Par ailleurs, on a déjà souligné le rôle du groupe spécial dans la clarification des associations entre DIU et infections génitales hautes, dans la détermination de l'efficacité et de la sécurité à long terme des DIU à base de cuivre, et dans l'identification du risque plus élevé de thrombo-embolie veineuse avec les contraceptifs de la troisième génération.

En outre, on notera qu'une autre composante du Programme spécial, le groupe spécial sur les méthodes postovulatoires de régulation de la fécondité, a puissamment contribué à l'enrichissement des connaissances relatives aux schémas applicables à la contraception d'urgence et à l'avortement par le mifépristone (51).

Discussion

On a dit de la liberté de ne pas trop procréer qu'elle était la cinquième liberté, après la liberté d'expression et de conscience, et l'affranchissement du besoin et de la peur (52). Pour pouvoir exercer cette liberté, il faut que les femmes et leurs partenaires aient accès à des services de planification familiale qui soient efficaces et sûrs. Les risques que l'on pourrait accepter de prendre quand il s'agit de soigner une maladie grave ne sont pas acceptables pour une régulation de la fécondité chez des couples jeunes et bien portants. L'efficacité et les effets secondaires à court terme, de type courant, sont initialement étudiés lors des essais cliniques des nouveaux médicaments et dispositifs médicaux. En revanche, l'obtention d'informations fiables relatives à l'efficacité pratique ainsi qu'aux risques rares ou tardifs oblige à mener des études épidémiologiques. Malgré des travaux importants sur les contraceptifs oraux, particulièrement au Royaume-Uni, les recherches ont été trop peu nombreuses avant le milieu des années 80. Ainsi, appelée à se prononcer sur la sécurité de l'AMPR, une commission d'enquête instituée aux Etats-Unis a stigmatisé le manque de recherches suffisantes dans ce domaine (53).

Le programme de recherches analysé ici a tenté de combler cette lacune. En l'espace de dix ans, l'initiative a produit une masse d'informations scientifiques qui ont déjà sensiblement influé sur la pratique de la planification familiale ainsi que sur les politiques suivies dans ce domaine. Parmi les contributions particulièrement importantes, figurent les travaux sur les contraceptifs hormonaux et le cancer, sur les contraceptifs oraux et les maladies cardio-vasculaires, et sur l'efficacité et la sécurité à long terme des DIU.

Le succès de cette entreprise est un exemple des possibilités offertes par des recherches collectives qui transcendent la « ligne de partage mondiale » entre pays développés et pays en développement (54). Les recherches dont il est question ici ont associé des scientifiques originaires de 47 pays alors que les travaux antérieurs sur la sécurité et l'efficacité des méthodes de régulation de la fécondité s'étaient déroulés le plus souvent dans un seul pays, le plus

Tableau 2. Progrès importants des connaissances relatives à la sécurité et à l'efficacité des méthodes de régulation de la fécondité énumérés par un groupe d'experts

Sujet	Nombre de répondants
Contraceptifs oraux et cancer (avantages et risques)	11
Contraceptifs oraux et maladies cardio-vasculaires	11
Contraceptifs oraux et cancer du sein (association limitée)	8
AMPR et cancer du sein (association limitée)	8
Efficacité des préservatifs contre la transmission du VIH	7
Efficacité de la stérilisation féminine (éventualité de l'échec)	6
Sécurité et efficacité du mifépristone	6
DIU et infections génitales hautes (clarification)	4
Adéquation des DIU à base de cuivre pour une utilisation de longue durée	4
Contraceptifs oraux de la troisième génération et thrombo-embolie veineuse	4

souvent aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. C'est ainsi que sur 19 études cas-témoins et études de cohortes sur les contraceptifs oraux et l'infarctus du myocarde citées récemment (11), 17 ont été menées dans ces deux pays ; les deux autres l'ayant été en Italie et en Yougoslavie (1983-1986). Dans une analyse des travaux sur la vasectomie et le risque de cancer de la prostate (8), les neuf études sur la question provenaient d'un seul pays, les Etats-Unis.

Si les études internationales posent des problèmes d'organisation, elles n'en présentent pas moins plusieurs avantages. Premièrement, elles permettent de recruter des effectifs assez nombreux pour obtenir des informations fiables sur des effets inhabituels. Deuxièmement, la participation de pays en développement signifie que les résultats auront davantage de chances d'être valables pour les populations vivant hors d'Europe ou des Etats-Unis. Troisièmement, l'inclusion de sujets appartenant à des milieux différents risque d'être indispensable s'il s'agit pour les études de déceler des effets importants. Un exemple de cet avantage est une excellente étude cas-témoins sur l'accident vasculaire cérébral chez les femmes américaines (55), dont on pouvait conclure que les contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène n'accroissent pas le risque d'accident vasculaire cérébral. Or une explication plus vraisemblable du résultat rassurant de cette étude tient au fait que les contraceptifs avaient été presque exclusivement utilisés par des femmes jeunes qui n'étaient ni hypertendues, ni diabétiques. Dans l'étude collective OMS, le risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral chez les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène apparaissait davantage dans les pays en développement qu'en Europe, ce qui trahissait probablement l'utilisation de contraceptifs oraux par des femmes présentant d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (12, 13).

L'OMS est peut-être la seule à pouvoir offrir un tel partenariat mondial dans la recherche. Mais ce programme témoigne aussi de l'intérêt de la recherche thématique. Les priorités fixées en 1985 se sont révélées être des thèmes de recherche susceptibles de fournir des informations d'une grande importance pratique. Le succès ultérieur de l'initiative a vraisemblablement tenu à d'autres facteurs. D'abord, il y avait une volonté institutionnelle à longue échéance. Alors que beaucoup d'organes de financement s'attendent que des projets s'achèvent en l'espace de 3 à 5 ans, la recherche épidémiologique nécessite un délai plus long. Ainsi, l'étude collective de l'OMS sur les maladies cardio-vasculaires et la contraception hormonale stéroïdienne a été planifiée en 1985 ; les centres collaborateurs possibles ont été visités, et un protocole ainsi qu'un questionnaire ont été élaborés en vue d'une étude pilote (d'une durée de 9 à 18 mois) au début de 1987 (5) ; la phase principale de collecte des données a commencé en 1989 ; et les principaux rapports sont sortis entre 1995 et 1997 (11-15).

Un autre facteur de succès a été l'étroite supervision des études par un comité d'orientation

composé de scientifiques indépendants et par un secrétariat possédant des compétences dans les différentes disciplines scientifiques correspondantes. Si quelques études ont bénéficié d'un financement tout en étant essentiellement menées de l'extérieur, la plupart des travaux ont été coordonnés par le secrétariat de Genève. Pour les grandes études collectives sur le cancer et les maladies cardio-vasculaires, des centres coordonnateurs annexes ont été installés respectivement à Seattle (Etats-Unis d'Amérique) et Londres (Angleterre). Le fait que de nombreuses études aient fait intervenir le même réseau de centres collaborateurs doit aussi avoir contribué à améliorer la qualité des recherches.

Dans de nombreux pays en développement, la participation de centres collaborateurs a contribué au renforcement du potentiel de recherche. Des stages de formation ont été offerts à certains personnels ; c'est ainsi que 10 stagiaires provenant de six pays ont travaillé au centre coordonnateur de Seattle. Hormis les projets de recherche, le Programme spécial a également apporté d'autres contributions. Il a fourni des avis techniques aux pays et aux organisations et il a aussi organisé des réunions de consensus consacrées à des thèmes importants : normes de sécurité applicables aux stéroïdes contraceptifs (56), infection à VIH et contraception (7), contraceptifs oraux et tumeurs (42), AMPR et cancer (23), vasectomie et cancers de la prostate et des testicules (57), nouvelles techniques de stérilisation féminine (58), etc. Des cours d'épidémiologie de la santé génésique ont été organisés dans des pays en développement. Entre 1985 et 1994, le budget de l'ensemble des activités du groupe spécial (financement de recherches et frais généraux compris) n'a été que d'environ US \$1,5 million par an.

Tout n'a pas été couronné de succès. Pour diverses raisons, les recherches sur le VIH/SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) n'ont pas donné les résultats attendus. Parmi les importantes questions sur lesquelles on s'interrogeait figuraient notamment l'influence possible des contraceptifs hormonaux ou des DIU sur la sensibilité à l'infection par le VIH, sur l'inféctiosité des femmes infectées par le VIH, et sur l'apparition et l'évolution de la maladie liée au VIH (7). Afin d'étudier l'interaction éventuelle entre les contraceptifs et la transmission du VIH, des études pilotes ont été lancées au Kenya, en Thaïlande et en Zambie. Les projets grandeur réelle ont été retardés – en partie à cause de problèmes logistiques, mais essentiellement pour éviter de doubler l'action d'autres institutions. Ainsi, une occasion a été manquée parce que l'accumulation d'indices selon lesquels les préservatifs peuvent éviter la transmission du VIH (et qu'il est bon de conseiller leur emploi) s'opposait à la réalisation d'une étude. L'éthique oblige maintenant à conseiller aux personnes exposées au risque d'infection par le VIH d'utiliser des préservatifs en toutes circonstances. De tels conseils devraient contribuer à réduire considérablement le risque de transmission du VIH, et la faible

occurrence des séroconversions aura alors pour conséquence que l'étude n'apprendra rien.

Le groupe spécial étudie maintenant les effets des contraceptifs hormonaux sur l'excrétion du VIH dans les sécrétions cervicales et vaginales ainsi que sur l'histoire naturelle de l'infection à VIH (32). Parmi les autres recherches en cours figurent une étude cas-témoins sur la vasectomie et le cancer de la prostate, une étude majeure sur les rapports entre la densité osseuse et la contraception hormonale, et une évaluation des schémas applicables aux préservatifs. Le Programme spécial a également étendu ses activités au-delà des méthodes de régulation de la fécondité, à des questions telles que les soins prénatals (32).

A l'avenir, les recherches sur la sécurité et l'efficacité des méthodes de régulation de la fécondité devraient être axées non seulement sur la découverte

de nouvelles informations, mais aussi sur les moyens d'appliquer les connaissances existantes à l'amélioration des services offerts aux femmes et à leurs partenaires. L'expérience de la dernière décennie incite à penser qu'il y a beaucoup à attendre des recherches collectives associant pays développés et pays en développement. ■

Remerciements

La présente étude a été rédigée pendant un congé sabbatique de l'Université d'Otago, avec le soutien du Programme spécial PNUD/FNUAP/OMS/Banque mondiale de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine. Je tiens à remercier de leurs conseils le D^r Olav Meirik, le D^r Timothy Farley et le D^r Diana Petitti. Mes remerciements s'adressent également aux experts qui ont répondu à mon enquête.

Bibliographie

1. *Rapport de la Conférence internationale sur la population, Mexico, 6-14 août 1984*. New York, ONU, 1984 (Publication des Nations Unies E/CONF.76/19, Numéro de vente : F.84.XIII.8).
2. **Diczfalusy E.** WHO Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction. The first fifteen years : a review. *Contraception*, 1986, **34** : 1-119.
3. **Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine.** Sécurité et efficacité des méthodes de régulation de la fécondité : un nouveau groupe de recherche. In : *Treizième rapport annuel*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1984 : 95-96 (document non publié HRP/ARF/1984).
4. **Thomas DB.** The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives : the influence of combined oral contraceptives on risk of neoplasms in developing and developed countries. *Contraception*, 1991, **43** : 695-710.
5. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** A multinational case-control study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives : description and validation of methods. *Journal of clinical epidemiology*, 1995, **48** : 1513-1547.
6. **Farley TMM et al.** Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease : an international perspective. *Lancet*, 1992, **339** : 785-788.
7. **Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).** Méthodes de contraception et virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1987, **62**(33) : 244.
8. **Farley TMM et al.** The safety of vasectomy : recent concerns [Sécurité de la vasectomie : nouvelles inquiétudes]. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1993, **71**(3/4) : 413-419 (résumé en français).
9. **World Health Organization Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health.** Progestogen-only contraceptives during lactation : I. Infant growth. *Contraception*, 1994, **50** : 35-53.
10. **World Health Organization Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health.** Progestogen-only contraceptives during lactation : II. Infant development. *Contraception*, 1994, **50** : 55-68.
11. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives : results of an international multicentre case-control study. *Lancet*, 1997, **349** : 1202-1209.
12. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Ischaemic stroke and combined oral contraceptives : results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*, 1996, **348** : 498-505.
13. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives : results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet*, 1996, **348** : 505-510.
14. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives : results of international multicentre case-control study. *Lancet*, 1995, **346** : 1575-1582.
15. **WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception.** Effect of different progestogens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet*, 1995, **346** : 1582-1588.
16. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *International journal of epidemiology*, 1989, **18** : 538-545.
17. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *International journal of epidemiology*, 1988, **17** : 263-269.
18. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Breast cancer and combined oral contraceptives : results from a multinational study. *British journal of cancer*, 1990, **61** : 110-119.
19. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives : results from a multinational study. *International journal of cancer*, 1993, **55** : 228-236.
20. **Thomas DB, Ray RM, and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. *American journal of epidemiology*, 1996, **144** : 281-289.
21. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Combined oral contraceptives and liver cancer. *International journal of cancer*, 1989, **43** : 254-259.
22. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Combined oral contraceptives and gallbladder cancer. *International journal of epidemiology*, 1989, **18** : 309-314.
23. **Acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) et cancer :** Memorandum d'une réunion de l'OMS. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1993, **72**(1) : 29-36.

24. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. *International journal of cancer*, 1991, **49** : 186-190.
25. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Contraception*, 1992, **45** : 299-312.
26. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. *International journal of cancer*, 1991, **49** : 191-195.
27. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of liver cancer. *International journal of cancer*, 1991, **49** : 182-185.
28. **WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.** Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate : a multinational study. *Lancet*, 1991, **338** : 833-838.
29. **Skegg DCG et al.** Depot-medroxyprogesterone acetate and breast cancer. A pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand studies. *Journal of the American Medical Association*, 1995, **273** : 799-804.
30. **Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health.** Effects of contraceptives on hemoglobin and ferritin. *Contraception*, 1998, **58** : 261-273.
31. **Sy FS et al.** Effect of oral contraceptives on liver function tests of women with schistosomiasis in the Philippines. *Contraception*, 1986, **34** : 283-294.
32. **Meirik O, Rowe PJ, Villar J.** Surveillance and evaluation. In : Van Look PFA. *HRP annual technical report 1996*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 : 125-160.
33. **Kang XP et al.** Effectiveness of phenol-atrabrine paste (PAP) instillation for female sterilization. *International journal of gynecology and obstetrics*, 1990, **33** : 49-57.
34. **Figa-Talamanca I et al.** Illegal abortion : an attempt to assess its cost to the health services and its incidence in the community. *International journal of health services*, 1986, **16** : 375-389.
35. **Begum SF et al.** *Hospital-based descriptive study of illegally induced abortion-related mortality and morbidity, and its cost on health services*. Dhaka, Bangladesh Association for Prevention of Septic Abortion (BAPSA), 1991.
36. **Fraser IS et al.** Norplant consensus statement and background review. *Contraception*, 1998, **57** : 1-9.
37. **UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction.** Long-term reversible contraception : twelve years of experience with the TCu380A and TCu220C. *Contraception*, 1997, **56** : 341-352.
38. **Peterson HB et al.** The risk of pregnancy after tubal sterilization : findings from the US Collaborative Review of Sterilization. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1996, **174**(4) : 1161-1170.
39. **Moller H, Knudsen LB, Lynge E.** Risk of testicular cancer after vasectomy : cohort study of over 73,000 men. *British medical journal*, 1994, **309** : 295-299.
40. **Lumbiganon P et al.** Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas : a multicentre case-control study. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 1996, **103** : 909-914.
41. **Graham CA et al.** The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women : a double-blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception*, 1995, **52** : 363-369.
42. *Contraception orale et tumeurs. Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992, (OMS, Série de Rapports techniques, N° 817).
43. **Paul C, Skegg DCG, Spears GFS.** Depot medroxyprogesterone (Depo-Provera) and risk of breast cancer. *British medical journal*, 1989, **299** : 759-762.
44. **Forrest JD.** The end of IUD marketing in the United States : what does it mean for American women? *Family planning perspectives*, 1986, **18** : 52-57.
45. **Mosher WD, Pratt WF.** Use of contraception and family planning services in the United States, 1988. *American journal of public health*, 1990, **80** : 1132-1133.
46. **Ping LY et al.** The demographic impact of conversion from steel to copper IUDs in China. *International family planning perspectives*, 1994, **20** : 124-130.
47. **Skegg DCG.** Oral contraceptives and venous thromboembolic disease. *WHO drug information*, 1997, **11** : 53-56.
48. **Walker AM.** Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*, 1998, **57** : 169-181.
49. **Venning GR.** Identification of adverse reactions to new drugs. I : What have been the important adverse reactions since thalidomide? *British medical journal*, 1983, **286** : 199-202.
50. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.** Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 1996, **347** : 1713-1727.
51. **Van Look PFA, von Hertzen H.** Clinical uses of antiprogesterins. *Human reproduction update*, 1995, **1**(1) : 19-34.
52. **Baird D.** A fifth freedom? *British medical journal*, 1965, **2** : 1141-1148.
53. **Weisz J, Ross GT, Stolley PD.** *Report of the Public Board of Inquiry on Depo-Provera*. Rockville, Food and Drug Administration, 1984.
54. **Mari JJ, Lozano JM, Duley L.** Erasing the global divide in health research. *British medical journal*, 1997, **314** : 390.
55. **Petitti DB et al.** Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *New England journal of medicine*, 1996, **335** : 8-15.
56. **Michal F, ed.** *Safety requirements for contraceptive steroids*. Cambridge, Cambridge University Press, 1989.
57. **Skegg DCG.** Vasectomy and risk of cancers of prostate and testis. *European journal of cancer*, 1993, **29A** : 935-936.
58. **Wilson EW.** WHO consultation on the development of new technologies for female sterilization. *International journal of gynecology and obstetrics*, 1995, **51** (Suppl No. 1) : S1-S77.