

# Consensus canadien sur la contraception—Mise à jour sur l'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR)

*La présente mise à jour a été rédigée par le comité spécial sur l'AMPR de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.*

## AUTEUR PRINCIPAL

Amanda Black, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

## COMITÉ SPÉCIAL RESPONSABLE DE LA MISE À JOUR SUR L'AMPR

Sheila Dunn, MD, CCFP (EM), Toronto (Ont.)

Édith Guilbert, MD, MSc, Québec (Québec)

Francine Léger, MD, Montréal (Québec)

Melissa Mirosh, MD, Kingston (Ont.)

Robert Reid, MD, FRCSC, Kingston (Ont.)

## COLLABORATEURS SPÉCIAUX

Robert Josse, MD, FRCPC, Toronto (Ont.)

André Lalonde, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

Vyta Senikas, MD, FRCSC, Ottawa (Ont.)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 28, n° 4, 2006, p. 309–313

L'acétate de médroxyprogestérone-retard (AMPR) est un mode de contraception grandement efficace. Ce produit est utilisé comme agent contraceptif par des millions de femmes dans plus de 90 pays depuis 1967; au Canada, son utilisation a été approuvée en 1997. Environ 2 % des Canadiennes qui font appel à la contraception utilisent l'AMPR à titre de moyen anticonceptionnel<sup>1</sup>. Au Canada, au cours d'une période d'un an (soit d'octobre 2003 à octobre 2004), plus de 629 000 ordonnances d'AMPR ont été rédigées. De récentes préoccupations au sujet de ses

effets sur la densité minérale osseuse (DMO) ont été à l'origine de la diffusion d'avis par la société qui fabrique l'AMPR (Depo-Provera, Pfizer), la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et Santé Canada.

L'AMPR compte un certain nombre d'avantages à titre d'agent contraceptif. Puisque l'AMPR constitue une option contraceptive ne contenant pas d'œstrogènes, il peut convenir aux femmes qui présentent des contre-indications absolues ou relatives aux œstrogènes comme, par exemple, les femmes thrombophiles, les fumeuses de plus de 35 ans, les femmes hypertendues et les femmes qui souffrent de migraines accompagnées de symptômes neurologiques connexes. L'AMPR a également été utilisé pour la prise en charge de certaines pathologies, dont la ménorragie, la dysménorrhée, l'endométriose et la douleur pelvienne chronique. L'aménorrhée associée à l'AMPR constitue un avantage pour les femmes qui préfèrent ne pas avoir de règles, et ce, en raison des symptômes qui sont associées à celles-ci, du risque d'anémie ou de préoccupations hygiéniques. L'AMPR offre également l'avantage de nécessiter une observance moindre. Puisqu'il est administré par injection intramusculaire une fois toutes les 12 à 13 semaines, il n'exige pas une attention quotidienne, ce qui le rend plus adapté aux femmes qui ont de la difficulté à respecter les schémas posologiques propres à d'autres modes de contraception.

Parmi les effets indésirables fréquemment signalés dans le cas de l'AMPR, on trouve les perturbations du cycle menstruel, les céphalées<sup>2,3</sup>, les modifications pondérales<sup>4</sup> et les effets sur l'humeur<sup>2</sup>. L'aménorrhée survient chez de 55 % à 60 % des utilisatrices d'AMPR à 12 mois<sup>2,4-7</sup>. Bien qu'il s'agisse d'un mode de contraception réversible, le

**Mots clés :** Bone mineral density, contraceptive agents, depot medroxyprogesterone acetate, osteoporosis, fractures, risk and benefits

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

### Critères d'évaluation des résultats et classification des recommandations

Niveaux des résultats*	Catégories de recommandations†
I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.
II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.
III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.

\*La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique<sup>31</sup>.

†Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique<sup>31</sup>.

retour de la fertilité peut se faire attendre, en moyenne, jusqu'à neuf mois à la suite de l'abandon de l'AMPR<sup>8-10</sup>.

La question de savoir si, en réduisant la DMO, l'AMPR aggrave le risque futur de fracture constitue l'une des préoccupations potentielles à long terme des femmes qui choisissent d'avoir recours à l'AMPR. De plus en plus de données indiquent que l'utilisation d'AMPR entraîne, du moins de façon transitoire, une baisse de la DMO, probablement en raison de la carence en œstrogènes qui l'accompagne. Bien que certaines études transversales ne soient pas parvenues à exposer quelque effet indésirable que ce soit de l'AMPR sur la DMO<sup>11</sup>, la plupart des études signalent une baisse de la DMO chez les utilisatrices d'AMPR<sup>12-21</sup>. Certaines études prospectives ont constaté des pertes moyennes de DMO au niveau de la colonne lombaire se situant entre 0,87 % et 3,52 %. La baisse de la DMO semble être proportionnelle à la durée du recours à l'AMPR; les pertes les plus importantes sont constatées chez les nouvelles utilisatrices<sup>18</sup> et le taux de déperdition le plus rapide est constaté au cours des deux premières années d'utilisation<sup>17,19,21</sup>. Bien qu'une baisse variable de la DMO ait été constatée, celle-ci n'est habituellement pas suffisamment importante pour entraîner une chute de la DMO jusque dans la zone ostéoporotique. Qui plus est, deux études transversales menées auprès d'anciennes utilisatrices d'AMPR<sup>22,23</sup> ne sont pas parvenues à démontrer l'existence d'une différence mesurable en ce qui concerne la

DMO, par comparaison avec des sujets témoins, ce qui laisse entendre qu'une amélioration de la DMO survient à la suite de l'abandon de l'AMPR. Des études prospectives ont signalé une restauration substantielle de la DMO à la suite de l'abandon de l'AMPR, et ce, peu importe l'âge<sup>16,18</sup>. Un effet semblable sur la DMO est constaté dans le cas de la lactation. La DMO des femmes qui allaitent pendant six mois ou plus peut connaître une baisse allant de 4 % à 5 %; toutefois, la DMO retourne aux valeurs de départ à la suite de l'abandon de l'allaitement<sup>24</sup>.

Bien que des études publiées semblent indiquer que la perte de DMO est réversible, les résultats intérimaires issus d'études cliniques en attente de publication ont incité, en novembre 2004<sup>25</sup>, la FDA à ajouter un « encadré noir » sur l'étiquette des produits contenant de l'AMPR; en juin 2005, Santé Canada a également émis un avis à ce sujet<sup>26</sup>. L'analyse intérimaire a permis de constater que, chez les femmes adultes prenant de l'AMPR depuis cinq ans, la baisse de la DMO au niveau de la hanche et de la colonne se situait entre 5 % et 6 %. La perte la plus prononcée a été constatée au cours des deux premières années d'utilisation. À la suite de l'abandon de l'AMPR, la DMO a bel et bien connu une hausse, mais n'a pas toujours été en mesure d'atteindre les valeurs de départ au cours des deux premières années suivant l'abandon. Les données préliminaires propres à un petit groupe d'adolescentes ont indiqué une baisse de la DMO allant de 2,44 % à 6,53 %.

Tout comme dans le cas du groupe « adulte », seule une restauration partielle de la DMO par rapport aux valeurs de départ a été constatée au cours des deux années de suivi faisant suite à l'abandon de l'AMPR.

Les modifications de la DMO associées à l'AMPR pourraient s'avérer particulièrement importantes dans le cas des adolescentes, lesquelles se trouvent dans une période au cours de laquelle elles cheminent vers l'atteinte du pic de la masse osseuse. Nous ne savons toujours pas si la perte de DMO chez les adolescentes contrecarre l'atteinte du pic maximal potentiel de la masse osseuse ou encore si elle entraîne une hausse du risque futur d'ostéoporose et de fracture. Nous entretenons également des préoccupations à l'égard des utilisatrices d'AMPR en pérимénopause; en effet, il est possible que celles-ci ne puissent pas disposer de l'occasion de connaître une restauration de la DMO avant la ménopause, laquelle s'accompagne déjà d'une phase accélérée de perte osseuse. Bien que la hausse du risque de fracture associée à la perte de DMO ait fait l'objet d'études chez les femmes postménopausées, nous ne disposons que de peu de renseignements sur l'effet des modifications de la DMO sur le risque de fracture chez les jeunes femmes, que ce soit dans leur jeune âge ou plus tard.

Dans le cadre de sa déclaration « La contraception hormonale et l'état osseux » de 2005, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) souligne que le critère clinique principal concernant l'état de l'os est la survenue de fractures<sup>27</sup>. Bien que les mesures de la DMO puissent être utilisées pour évaluer le risque de fracture, la précision de ces mesures peut être affectée par des modifications de la composition corporelle; de plus, outre la DMO, le risque de fracture est associé à de nombreux autres facteurs. Nous ne savons toujours pas si la perte de DMO associée à l'AMPR expose les femmes à des risques accrus d'ostéoporose et de fracture à la suite de la ménopause. Tout effet potentiel dépend d'un certain nombre de facteurs, y compris l'importance et la pérennité de la perte, la détérioration microarchitecturale du squelette associée à la perte osseuse, le degré de DMO au début du traitement à l'AMPR, ainsi que la probabilité que d'autres facteurs (tels que l'activité physique, le gain pondéral et l'apparition de comorbidités) affectent cette perte<sup>19</sup>.

Les données disponibles ne soutiennent pas le recours systématique à la mesure de la DMO chez les utilisatrices d'AMPR. Chez les utilisatrices d'AMPR qui présentent des facteurs de risque importants en ce qui concerne l'ostéoporose, la mesure de la DMO peut s'avérer appropriée; toutefois, le moment choisi pour la mesure initiale et les mesures de suivi fait l'objet de controverses, compte tenu de la précision de la mesure. La plus faible modification qui doit être présente avant que l'on puisse en

venir à la conclusion, selon un indice de confiance à 95 %, que ladite modification n'est pas associée à une erreur de mesure équivalent à 2,77 x coefficient de variation (CV) en %. Cette notion est souvent évoquée sous le nom de « plus petit changement significatif » ou PPCS. Habituellement, en milieu clinique, la plage de CV en % est de 1,8 % à 2,3 % pour la colonne lombaire; de 2,3 % à 3,6 % pour le col du fémur; et de 1,7% à 2,5 % pour la hanche entière (laquelle est maintenant privilégiée pour les mesures de suivi de la DMO). Ainsi, l'exécution d'une nouvelle mesure de la DMO avant deux ans n'est que rarement indiquée<sup>28</sup>.

Les utilisatrices d'AMPR devraient bénéficier de conseils sur certains aspects de la « santé des os », dont la supplémentation en calcium et en vitamine D, les exercices de port de poids, la diminution de l'apport en caféine et en alcool, et l'abandon du tabagisme. Deux études ont constaté que le recours à des œstrogènes d'appoint pouvait atténuer les effets négatifs de l'AMPR sur la DMO<sup>29,30</sup>; cependant, nous ne disposons pas de données suffisantes pour recommander l'adoption systématique d'une telle pratique ou même une posologie appropriée en ce qui concerne ces œstrogènes.

Au moment de discuter des modes de contraception, les professionnels de la santé doivent, conjointement avec leurs patientes, mettre en balance les risques et les avantages propres aux divers modes qui s'appliquent à la patiente en question, et discuter des nombreuses options disponibles. L'AMPR est un mode de contraception grandement efficace et peut s'avérer être la meilleure option anticonceptionnelle pour certaines femmes, particulièrement pour celles qui ne peuvent prendre des œstrogènes. L'AMPR peut toujours être considéré comme une option anticonceptionnelle de première intention, sans aucune restriction quant à son utilisation ou à sa durée d'utilisation, pour les femmes de 18 à 45 ans qui ne présentent aucune contre-indication. Il semble que, pour de nombreuses adolescentes et femmes pérимénopausées, les avantages associés à l'utilisation d'AMPR l'emportent sur les préoccupations théoriques en ce qui concerne le risque de fracture.

Il est important que les professionnels de la santé et leurs organisations continuent à se tenir au fait de la recherche dans ce domaine et modifient leurs recommandations et leurs pratiques en conséquence.

## **DÉCLARATIONS SOMMAIRES**

1. L'utilisation d'AMPR est associée à une baisse de la DMO. Cette baisse semble atteindre sa vitesse maximale au cours des deux premières années d'utilisation. La perte de DMO semble être en grande

- partie réversible, une fois le traitement à l'AMPR abandonné. (Niveau I)
- L'AMPR est associé à une baisse de la DMO chez les adolescentes, soit au cours d'une période cruciale d'accrétion osseuse. La baisse de la DMO au cours de l'adolescence peut, en bout de ligne, mener à l'amointrissement du pic de la masse osseuse. (Niveau I)
  - Les données disponibles ne soutiennent pas le recours systématique à la mesure de la DMO chez les utilisatrices d'AMPR. Chez les utilisatrices d'AMPR qui présentent des facteurs de risque importants, la mesure de la DMO peut s'avérer appropriée. La mesure de la DMO des utilisatrices d'AMPR est particulièrement indiquée dans le cadre d'une étude clinique.
  - Compte tenu des données actuelles, les avantages du recours à l'AMPR l'emportent sur les préoccupations au sujet de son utilisation par des adolescentes ou des femmes périménopausées qui présentent des contre-indications en ce qui concerne d'autres modes de contraception, ou qui ont de la difficulté à les utiliser. Des efforts de recherche s'avèrent requis afin de déterminer les effets à long terme de l'utilisation d'AMPR sur la DMO et le risque futur de fracture chez les adolescentes et les jeunes adultes.

### Recommandations

- Les fournisseurs de soins de santé devraient aviser leurs patientes des effets potentiels de l'AMPR sur la DMO et leur offrir des conseils quant à la « santé des os », dont la supplémentation en calcium et en vitamine D, les exercices de port de poids, la diminution de l'apport en caféine et en alcool, et l'abandon du tabagisme. (Catégorie A)
- La SOGC soutient la recommandation de l'OMS suivante : « Il ne devrait pas y avoir de restriction à l'utilisation de [l'AMPR], y compris de la durée d'utilisation, chez les femmes de 18 à 45 ans chez lesquelles la méthode est par ailleurs indiquée ». (Catégorie A)
- Les risques et les avantages globaux de la poursuite du recours à l'AMPR devraient faire l'objet de discussions avec les utilisatrices d'AMPR à intervalles réguliers, tout au long du traitement. (Catégorie A)
- La SOGC ne recommande pas le recours systématique à la mesure de la DMO chez les utilisatrices d'AMPR. (Catégorie C)

### RÉFÉRENCES

- Fisher W, Boroditsky R, Morris B. « The 2002 Canadian contraception study: part 1 », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 26, 2004, p. 580–90.
- Schwallie PC, Assenzo JR. « Contraceptive use—efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days », *Fertil Steril*, vol. 24, 1973, p. 331–9.
- Nelson A. « Counseling issues and management of side effects for women using depot medroxyprogesterone acetate contraception », *J Reprod Med*, vol. 41, 1996, p. 391–400.
- Polanczky M, Guarnaccia M. « Early experience with the contraceptive use of depot medroxyprogesterone acetate in an inner-city clinic population », *Fam Plann Perspect*, vol. 28, 1996, p. 174–8.
- Betsey EM and Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. « Menstrual bleeding patterns in untreated women and with long-acting methods of contraception », *Adv Contracept*, vol. 7, 1991, p. 257–70.
- Said S, Omar K, Koetsawang S, Kiriwat O, Srisatayapan Y et coll. « A multicentred phase III comparative clinical trial of depot-medroxyprogesterone acetate given three-monthly at doses of 100 mg or 150 mg: 1. Contraceptive efficacy and side effects. World Health Organization Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction », *Contraception*, vol. 34, 1986, p. 223–36.
- Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN, Bateman L et coll. « Experiences of injectable contraceptive users in an urban setting », *Obstet Gynecol*, vol. 88, 1996, p. 227–33.
- Schwallie PC, Assenzo JR. « The effect of depo-medroxyprogesterone acetate on pituitary and ovarian function, and the return of fertility following its discontinuation: a review », *Contraception*, vol. 10, 1974, p. 181–202.
- Pardthaisong T. « Return of fertility after use of the injectable contraceptive Depo-Provera: up-dated data analysis », *J Biosoc Sci*, vol. 16, 1984, p. 23–34.
- Fotherby K, Howard G. « Return of fertility in women discontinuing injectable contraceptives », *J Obstet Gynaecol*, vol. 6, 1986, p. S110–5.
- Gbolade B, Ellis S, Murby B, Randall S, Kirkman R. « Bone density in long term users of depot medroxyprogesterone acetate », *Br J Obstet Gynaecol*, vol. 105, 1998, p. 790–4.
- Cromer BA. « Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception », *Curr Opin Obstet Gynecol*, vol. 15, 2003, p. 353–7.
- Cundy T, Cornish J, Roberts H, Elder H, Reid IR. « Spinal bone density in women using depot medroxyprogesterone contraception », *Obstet Gynecol*, vol. 92, 1998, p. 569–73.
- Scholes D, Lacroix AZ, Ott SM, Ichikawa LE, Barlow WE. « Bone mineral density in women using depot medroxyprogesterone acetate for contraception », *Obstet Gynecol*, vol. 93, 1999, p. 233–8.
- Berenson AB, Radecki C, Grady JJ, Rickert VI, Thomas A. « A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density », *Obstet Gynecol*, vol. 98, 2001, p. 576–82.
- Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. « Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study », *Epidemiology*, vol. 13, 2002, p. 581–7.
- Busen NH, Britt RB, Rianon N. « Bone mineral density in a cohort of adolescent women using depot medroxyprogesterone acetate for one to two years », *J Adolesc Health*, vol. 32, 2003, p. 257–9.
- Scholes D, Lacroix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. « Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception », *Arch Pediatr Adolesc Med*, vol. 159, 2005, p. 139–44.
- Clark MK, Sowers MR, Nichols S, Levy B. « Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate », *Fertil Steril*, vol. 82, 2004, p. 1580–6.
- Cromer BA, Stager M, Bonny A, Lazebnik R, Rome E, Ziegler J et coll. « Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls », *J Adolesc Health*, vol. 35, 2004, p. 434–41.

21. Lara-Torre E, Edwards CP, Perlman S, Hertweck SP. « Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate », *J Pediatr Adolesc Gynecol*, vol. 17, 2004, p. 17–21.
22. Orr-Walker BL, Evans MC, Ames RW, Clearwater JM, Cundy T, Reid IR. « The effect of past use of the injectable contraceptive depot meroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women », *Clin Endocrinol(Oxf)*, vol. 49, 1998, p. 615–8.
23. Pettiti DB, Piaggio G, Mehta S, Cravioto MC, Meirik O. « Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population. The WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health », *Obstet Gynecol*, vol. 95, 2000, p. 736–44.
24. Sowers M, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML et coll. « Changes in bone density with lactation », *JAMA*, vol. 269, 1993, p. 3130–5.
25. *US Food and Drug Administration. 2004.* Disponible à : <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html>. Consulté le 6 septembre 2005.
26. Santé Canada. Médicaments et produits de santé; avis, mises en garde et retraits pour les professionnels de la santé. Disponible à : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/depo-provera\\_2\\_hpc-cps\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2005/depo-provera_2_hpc-cps_f.html). Consulté le 22 mars 2006.
27. Organisation mondiale de la santé. Déclaration de l'OMS - La contraception hormonale et l'état osseux. 2005. Disponible à : [http://www.who.int/reproductive-health/family\\_planning/fr/bone\\_health.html](http://www.who.int/reproductive-health/family_planning/fr/bone_health.html). Consulté le 22 mars 2006.
28. Khan AA, Brown J, Faulkner K, Kendler D, Lentle B, Leslie W et coll. « Standards and guidelines for performing central dual X-ray densitometry from the Canadian Panel of International Society for Clinical Densitometry », *J Clin Densitom*, vol. 5, 2002, p. 435–45.
29. Cundy T, Ames R, Horne A, Clearwater J, Roberts H, Gamble G et coll. « A randomized controlled trial of estrogen replacement therapy in long-term users of depot medroxyprogesterone acetate », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 88, 2003, p. 78–81.
30. Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J et coll. « Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 192, 2005, p. 42–7.
31. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique*, Ottawa (Ont.), Groupe Communication Canada Inc., 1994.