



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering 16 mei 2013

Adequaat gebruik van de hormonale contraceptie



Réunion de consensus - 16 mai 2013

Usage adéquat de la contraception hormonale

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	7
Methodologie	11
Wetenschappelijk programma	31
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Méthodologie	21
Programme scientifique	31
Textes des experts	39

Voorwoord

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein. Deze consensusvergadering is de negenentwintigste in de reeks en handelt over het “Adequaat gebruik van de hormonale contraceptie”.

In 2011 zijn nieuwe gegevens bekendgemaakt die de in 2009 gepubliceerde gegevens bevestigden; ze hadden betrekking op Deense vrouwen van 15 tot 49 jaar oud en hun risico op veneuze tromboembolie (VTE) afhankelijk van het type van hormonale contraceptie. Dat risico was lager bij contraceptiva met een lagere dosis oestrogenen. Voor de progestativa, zelfs gecombineerd met een lagere dosis oestrogenen, werd vastgesteld dat het risico op VTE hoger was bij de progestativa van de derde generatie en met drospirenon en cyproteron. Eveneens in 2011 publiceerde de FDA de observationele studieresultaten bij 800.000 vrouwen van 10 tot 55 jaar, waaruit bleek dat het risico op VTE significant hoger was bij de pillen met drospirenon in vergelijking met die die levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat bevatten. Uit de Farmanetgegevens bleek toen dat artsen (veel) vaker contraceptiva met een progestativum van de derde generatie of met drospirenon (soms tezamen met chloormadinon de vierde generatie genoemd) voorschreven, met terugbetaling door het RIZIV, dan dat er contraceptiva met een progestativum van de tweede generatie werden voorgeschreven. Begin 2012 publiceerde Domus Medica de Richtlijn voor goede medische praktijkvoering “Hormonale anticonceptie”, waarin als eerste keuze een pil werd aanbevolen die een progestativum van de tweede generatie (levonorgestrel of norethisteron) bevatte. Al die tegenstrijdige vaststellingen zorgden voor een eerste goede reden voor deze keuze voor een consensusvergadering door het CEG...lang vóór de mediastorm over dit thema losbarstte.

Deze consensusvergadering zal betrekking hebben op de hormonale contraceptie en zal de contraceptieve werkzaamheid van de verschillende hormonale anticonceptiemiddelen aansnijden, in de studies en in de praktijk, alsook hun potentieel nut bij bepaalde gynaecologische klachten of aandoeningen (“positieve effecten”), de voornaamste praktische aspecten voor het goede gebruik ervan (inbegrepen de therapietrouw), hun tolerantie en veiligheid, hun gebruik in specifieke situaties (tabaksgebruik, migraine, cardiovasculaire ziekten,...) en de noodanticonceptie.

Wegens tijdsgebrek zal tijdens deze consensusvergadering ook niet het volledige thema van de contraceptie aan bod kunnen komen (bijvoorbeeld de niet-hormonale, intra-uteriene middelen, tubaire ligatuur).

Het onderzoek van de literatuur en de deskundigen die haar zullen becommentariëren, waarbij ze eveneens licht zullen werpen op de dagelijkse praktijk, betreffen de geneesmiddelen die momenteel in België beschikbaar zijn.

De Europese overheden inzake volksgezondheid herzien momenteel, naar aanleiding van de genomen maatregelen en de gestelde vragen in Frankrijk, alle beschikbare gegevens betreffende de voordelen en de risico's van de combinatie van cyproteron met ethinylestradiol en de zogenaamde contraceptiva van de derde en de vierde generatie. De aanbevelingen van het Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) worden de komende weken verwacht en zouden de beschikbaarheid van sommige geneesmiddelen kunnen wijzigen en/of ertoe kunnen aanzetten om de terugbetalingsvoorwaarden van sommige geneesmiddelen te herzien. Die informatie zal moeten worden verstrekt op hetzelfde moment als wanneer het verslag van de jury officieel aan de professionele zorgverleners wordt meegedeeld en toegankelijk is voor het publiek.

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van experts, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de Belgische klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in deze richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Pierre Chevalier

Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus est la 29ème de la série et concerne l' « Usage adéquat de la contraception hormonale ».

En 2011 sont parues de nouvelles données, confirmant celles publiées en 2009, concernant les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans et le risque thromboembolique veineux (TEV) selon le type de contraception hormonale. Ce risque était réduit avec les contraceptifs moins dosés en estrogènes. Pour les progestatifs, même combinés à une plus faible dose d'estrogènes, le risque de TEV était observé comme plus élevé avec les progestatifs de troisième génération et la drospirénone et la cyprotérone. La même année 2011, la FDA publiait les résultats d'observation sur 800.000 femmes âgées de 10 à 55 ans montrant un risque de TEV significativement plus élevé avec les pilules contenant de la drospirénone versus celles contenant du lévonorgestrel, de la noréthistérone ou du norgestimate. Les données Pharmanet montraient, à ce moment-là, une prescription avec remboursement par l'INAMI (beaucoup) plus fréquente de contraceptifs avec un progestatif de troisième génération ou de la drospirénone (parfois qualifiée comme la chlormadinone de quatrième génération) que de contraceptifs avec un progestatif de deuxième génération. Début 2012 paraissait la Recommandation de Bonne Pratique de Domus Medica « Hormonale anticonceptrice » recommandant une pilule contenant un progestatif de deuxième génération (lévonorgestrel ou noréthistérone) comme premier choix. C'est l'ensemble de ces constatations contradictoires qui fut la première motivation de ce choix d'un consensus par la CEM... longtemps avant le déchaînement des media sur ce sujet.

Cette conférence de consensus concernera la contraception hormonale et abordera l'efficacité contraceptive des différents moyens contraceptifs hormonaux, dans les études et dans la pratique, leur intérêt potentiel dans certaines plaintes ou affections gynécologiques (« effets positifs »), les aspects pratiques principaux pour leur bonne utilisation (y compris observance), leur tolérance et sécurité, leur utilisation dans des situations spécifiques (tabagisme, migraine, maladie cardiovasculaire,...) ainsi que la contraception d'urgence.

Cette réunion de consensus ne pourra également pas, faute de temps, couvrir l'ensemble du sujet de la contraception (par exemple les dispositifs intra-utérins non hormonaux, la ligature des trompes).

La recherche dans la littérature et les experts qui la commenteront en apportant aussi un éclairage sur la pratique quotidienne, concernent les médicaments actuellement disponibles en Belgique.

Les autorités de santé publique au niveau européen sont, suite aux mesures prises et aux interrogations soulevées en France, occupées à revoir toutes les données disponibles relatives aux avantages et aux risques de l'association de cyprotérone avec de l'éthinylestradiol et les contraceptifs dits de troisième et de quatrième génération. Les recommandations du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) sont attendues dans les semaines qui viennent et pourraient modifier la disponibilité de certains médicaments et/ou inciter à revoir les conditions de remboursement de certains d'entre eux. Cette information devra être fournie en même temps que le rapport du jury sera officiellement communiqué aux professionnels de santé et accessible au public.

Méthodologie de consensus

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens belges dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Pierre Chevalier

Président du Comité d'organisation de cette réunion de Consensus.

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Pierre Chevalier

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Marc Dhont, Mireille Smets

Leescomité: Corinne Bouüaert, Anne Verougstraete

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Hera Decat, Griet Goesaert

Leden CEG: Frie Niesten, Bob Vander Stichele, Gert Verpooten

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + leescomité (Corinne Bouüaert (ULg), Lieve Peremans (UA), Anne Verougstraete (ULB), Steven Weyers (UGent))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Emilie Dumontier (huisarts)
- Pascale Grandjean (specialist)
- Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
- Michèle Leunen (specialist)
- Dominique Roynet (huisarts)
- Rita Vanobberghen (huisarts)

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Valérie Fabri
- Chris Van haecht

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Magali Van Steenkiste
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Joëlle Defourny
- Isabelle De Wulf

Vertegenwoordigers van het publiek

- Caroline Grumiau
- Katrien Vermeire

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président: Pierre Chevalier

Secrétaire: Herman Beyers (INAMI)

Experts: Marc Dhont, Mireille Smets

Comité de lecture: Corinne Boüüaert, Anne Verougstraete

Représentants du groupe bibliographique: Hera Decat, Griet Goesaert

Membres CEM: Frie Niesten, Bob Vander Stichele, Gert Verpooten

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Corinne Boüüaert (ULg), Lieve Peremans (UA), Anne Verougstraete (ULB), Steven Weyers (UGent))

Jury

Représentants des médecins

- Emilie Dumontier (médecin généraliste)
- Pascale Grandjean (spécialiste)
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Michèle Leunen (spécialiste)
- Dominique Roynet (médecin généraliste)
- Rita Vanobberghen (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

- Valérie Fabri
- Chris Van haecht

Représentants des pharmaciens

- Magali Van Steenkiste
- Charlotte Verrue

Représentants des paramédicaux

- Joëlle Defourny
- Isabelle De Wulf

Représentants du public

- Caroline Grumiau
- Katrien Vermeire

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)"

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controversie betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

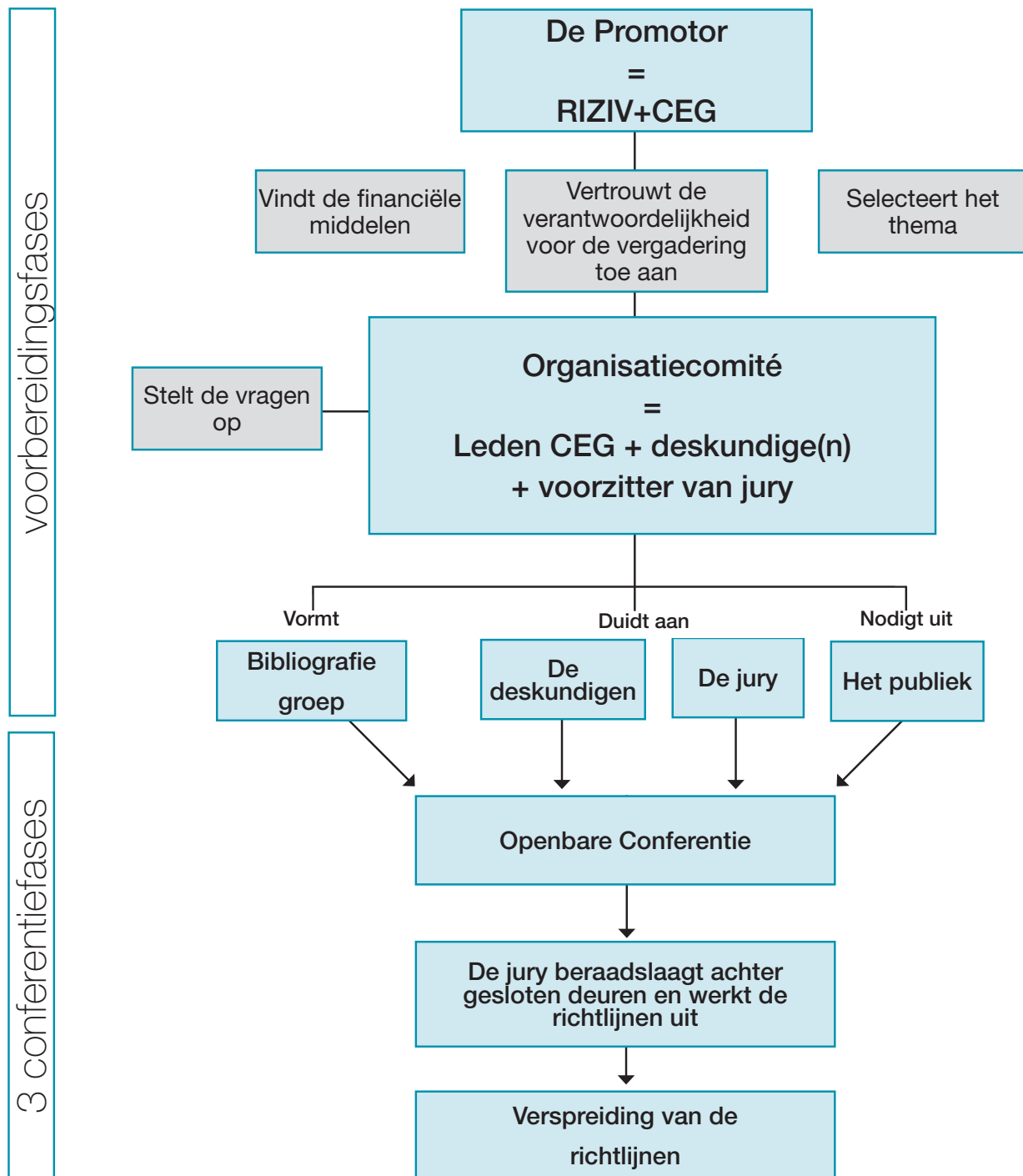
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controversie spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de Promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- o definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- o helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- o organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- o organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- o geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- o onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- o niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- o methodologen
- o vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- o vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- o 6 artsen
- o 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- o 2 apothekers
- o 2 verplegers
- o 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- o ervaring hebben met het werken in groep
- o geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- o niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- o geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- o geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd. De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de Voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury gegeven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

→ De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

→ De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, "relaisbestemmingen" (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

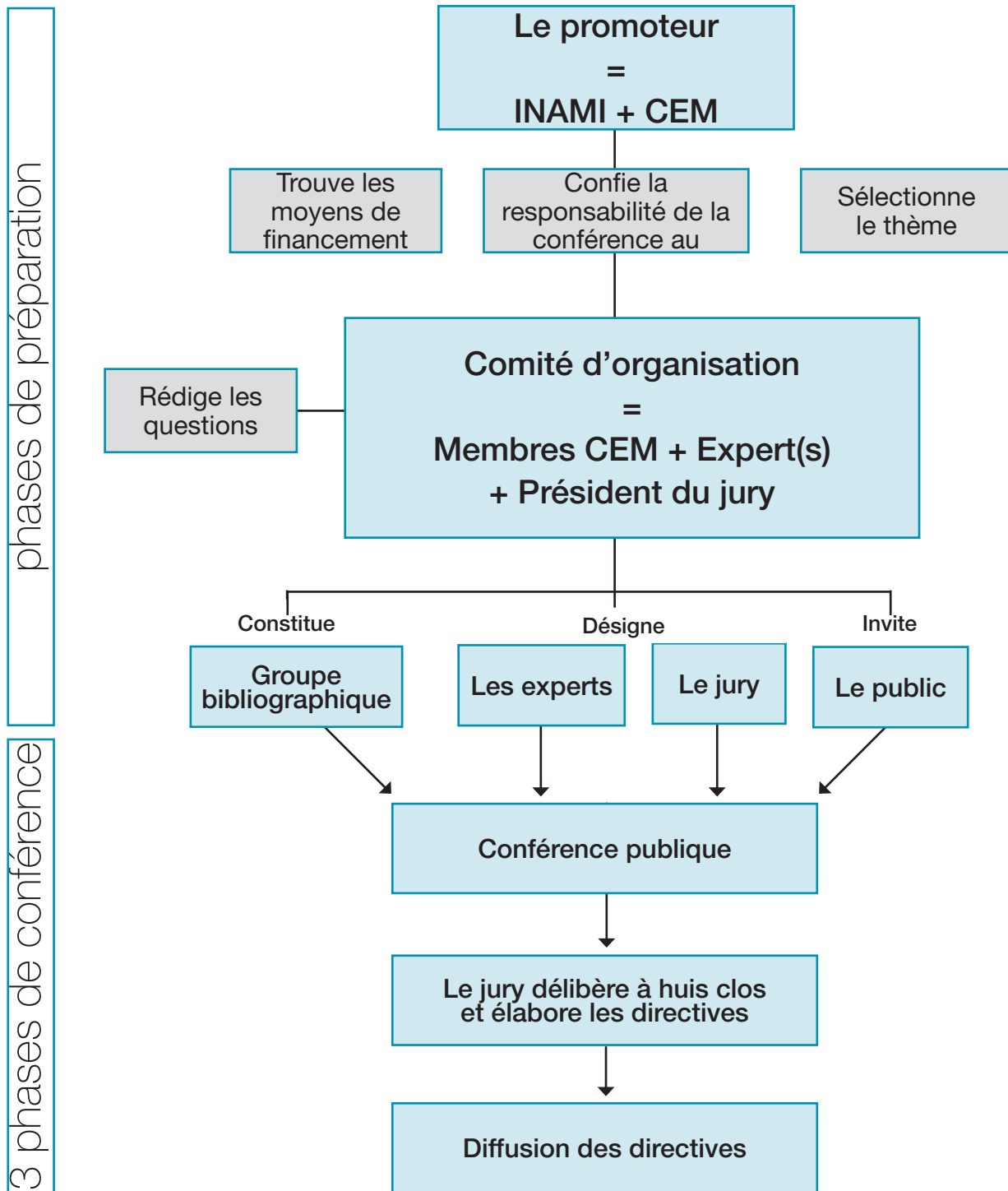
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du Promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Evaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le Président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le Président coordonne le jury.

PROFIL

Le Président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30	Onthaal
09u15	Inleiding Dr. Michel Vermeulen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
09u20	Toespraak Dr. Arié Kupperberg, vertegenwoordigt Mevrouw Laurette Onkelinx, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
09u25	Methodologie van de consensusvergaderingen Prof. Pierre Chevalier, UCL - Voorzitter van het Organisatiecomité
09u35	Methodologie van het bibliografisch onderzoek Dr. Griet Goesaert (vzw Farmaka asbl)
09u45	Cijfers over het gebruik van de hormonale contraceptie Prof. Marc Van de Casteele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Types van hormonale contraceptie en respectievelijke werkzaamheid

10u00	Samenvatting van het bibliografisch onderzoek Prof. Steven Weyers, UGent
10u10	Commentaar van de deskundige Dr. Veerle Verhaeghe, UGent
10u35	Discussie
10u50	Pauze

Praktische aspecten

- 11u10** **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Dr. Anne Verougstraete, ULB
-
- 11u25** **Commentaar van de deskundige**
Dr. Aude Béliard, ULg
-
- 11u50** **Discussie**

Hormonale contraceptie in functie van bepaalde klachten, gynaecologische afwijkingen en/of gewenste positieve effecten

- 12u05** **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Dr. Hera Decat (vzw Farmaka asbl)
-
- 12u15** **Commentaar van de deskundige**
Prof. Jan Gerris, UGent
-
- 12u40** **Discussie**
-
- 12u55** **Lunch**

Veiligheid van hormonale contraceptie (kankers)

- 13u45** **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Dr. Griet Goesaert (vzw Farmaka asbl)
-
- 13u55** **Commentaar van de deskundige**
Prof. Martine Berlière, UCL
-
- 14u15** **Discussie**

Veiligheid van hormonale contraceptie (niet-cancereuze aandoeningen)

14u30 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Dr. Griet Goesaert (vzw Farmaka asbl)

14u40 Commentaar van de deskundige
Prof. Johan Verhaeghe, KUL

15u00 Discussie

15u15 Pauze

Bijzondere toestanden

15u35 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Dr. Hera Decat (vzw Farmaka asbl)

15u45 Commentaar van de deskundige
Prof. Ulysse Gaspard, ULg

16u05 Discussie

Noodanticonceptie

16u20 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Prof. Corinne Boüüaert, ULg

16u30 Commentaar van de deskundige
Dr. Mireille Merckx, VVOG, UGent

16u50 Discussie

17u00 Einde

18u30 Vergadering van de jury

Programme scientifique

08h30	Accueil
09h15	Introduction Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h20	Allocution Dr Arié Kupperberg, représentant Mme Laurette Onkelinx, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé publique
09h25	Méthodologie des réunions de consensus Prof. Pierre Chevalier, UCL - Président du Comité d'organisation
09h35	Méthodologie de la recherche bibliographique Dr Griet Goesart (vzw Farmaka asbl)
09h45	Chiffres de délivrance des médicaments pour la contraception hormonale Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI
 Types de contraceptifs hormonaux et efficacité respective	
10h00	Résumé de la recherche bibliographique Prof. Steven Weyers, UGent
10h10	Commentaires de l'expert Dr Veerle Verhaeghe, UGent
10h35	Discussion
10h50	Pause

Aspects pratiques

11h10 **Résumé de la recherche bibliographique**
Dr Anne Verougstraete, ULB

11h25 **Commentaires de l'expert**
Dr Aude Béliard, ULg

11h50 **Discussion**

La contraception hormonale en fonction de différentes plaintes, affections gynécologiques et/ou effets positifs souhaités

12h05 **Résumé de la recherche bibliographique**
Dr Hera Decat (vzw Farmaka asbl)

12h15 **Commentaires de l'expert**
Prof. Jan Gerris, UGent

12h40 **Discussion**

12h55 **Lunch**

Sécurité de la contraception hormonale (cancers)

13h45 **Résumé de la recherche bibliographique**
Dr Griet Goesart (vzw Farmaka asbl)

13h55 **Commentaires de l'expert**
Prof. Martine Berlière, UCL

14h15 **Discussion**

Sécurité de la contraception hormonale (affections non cancéreuses)

14h30 **Résumé de la recherche bibliographique**
Dr Griet Goesaert (vzw Farmaka asbl)

14h40 **Commentaires de l'expert**
Prof. Johan Verhaeghe, KUL

15h00 **Discussion**

15h15 **Pause**

Circonstances particulières

15h35 **Résumé de la recherche bibliographique**
Dr Hera Decat (vzw Farmaka asbl)

15h45 **Commentaires de l'expert**
Prof. Ulysse Gaspard, ULg

16h05 **Discussion**

Contraception d'urgence

16h20 **Résumé de la recherche bibliographique**
Prof. Corinne Boüüaert, ULg

16h30 **Commentaires de l'expert**
Dr Mireille Merckx , VVOG, UGent

16h50 **Discussion**

17h00 **Fin**

18h30 **Réunion du jury**

Cijfers over het gebruik van de hormonale contraceptie



Chiffres de délivrance des médicaments
pour la contraception hormonale

Cijfers over het gebruik van hormonale contraceptie

Marc Van de Castele MD PhD

Directie Farmaceutisch Beleid RIZIV – INAMI

Inleiding

Hier schetsen we een beeld van de RIZIV-tussenkost in hormonale contraceptie in dit land. Het zal slechts een partieel beeld geven van de commerciële omzetten omdat er voor sommige preparaten nog een patiëntenbijdrage gevraagd wordt en ook omdat er voor sommige preparaten geen RIZIV-tussenkost bestaat.

Voor de reguliere terugbetaling doen we beroep op Farmanet, de databank van vergoede farmaceutische specialiteiten in de publieke apotheken van dit land. Waar er sprake is van vergoeding 'J' (Jongere), gaat het om een terugbetaling voor jongere vrouwen < 21 jaar buiten de reguliere terugbetaling. Dit kan zijn een supplementaire RIZIV-tussenkost bovenop een bestaande reguliere terugbetaling, ofwel een enige terugbetaling (J "solo") voor een preparaat dat niet voorkomt in de reguliere terugbetaling.

a) Volumes over de jaren 2007 – 2011

In onderstaande Tabel 1 staan de volumes van hormonale contraceptie waarvoor er een reguliere RIZIV-terugbetaling bestaat. Indien het niet om een peroraal preparaat gaat, wordt dit aangegeven. De gebruikte volume-eenheid is DDD = defined daily dose, de vaste dagdosis zoals de Wereldgezondheidsorganisatie die vastlegt. Alle data zijn afrondingen tot 0,1 miljoen DDD, wat kleine verschillen kan geven bij optelling.

Tabel 1 omvat bijgevolg ook de data over het volume van preparaten waarbij een 'J' supplementaire tussenkomst door het RIZIV bestaat. Een extra 'J' tussenkomst bestaat bovenop de reguliere RIZIV-tussenkomst bvb bij LIOSANNE, OVYSMEN, ...

Contraceptieve preparaten buiten de reguliere terugbetaling doch voorzien van 'J' (J "solo") zijn niet inbegrepen in Tabel 1 bvb YASMIN, HELEN, HARMONET, POSTINOR, EVRA-patch, IMPLANON

Preparaten die volledig buiten de ziekteverzekering vallen, zijn uiteraard niet weerhouden in Tabel 1 bvb DIANE-35, SAYANA spuitampullen...

Tabel 1 Volumes van vergoedbare hormonale contraceptie, inbegrepen deze met een supplementaire 'J' tussenkomst voor vrouwen < 21 jaar

Type hormonaal contraceptivum / miljoen DDD	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monofasisch 1 ^{ste} generatie	3,2	3,1	3,0	2,8	2,6
E+P monofasisch 2 ^{de} generatie	36,6	38,3	37,5	36,7	35,0
E+P monofasisch 3 ^{de} generatie	130,7	129,4	129,4	118,9	114,7
E+P andere monofasische ¹	pm	pm	pm	pm	pm
E+P sequentiële preparaten ²	16,3	16,0	14,4	10,7	10,7
E+AA	18,8	21,3	21,7	22,1	22,6
P minipil	1,9	1,7	1,4	1,3	1,1
IM prikpil ³	2,9	3,1	3,2	3,4	3,5
TOTAAL	210,2	216,9	210,7	198,1	190,1

Afkortingen: DDD defined daily dose; E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen; pm pro memorie want geen enkele valt binnen de reguliere terugbetaling.

¹ Occasioneel leest men de term 4^{de} generatie.

² 'Sequentiële preparaten' is een WHO-term (ATC-code G03AB). Het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie spreekt over bifasische, trifasische en andere sequentiële preparaten. Het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten spreekt soms over 'combifasische preparaten' op de patiëntenbijsluiters.

³ medroxyprogesteron monopreparaat

In de volgende Tabel 2 staan de aantallen patiëntes (N) die vergoedbare hormonale contraceptie namen in de voorbije jaren. Wat betreft de jongerenterugbetaling 'J', dezelfde opmerking als voor Tabel 1. Per molecule (ATC niveau 7) staan de meest gebruikte merknamen bij wijze van illustratie.

Bij Tabel 2 dient opgemerkt te worden dat elke lijn het aantal unieke patiënten weergeeft die minstens één verpakking in de publieke apotheek afgehaald hebben in de loop van het jaar 2011. Per lijn in Tabel 2 bestaat er dus geen overlap van patiënten. De aantallen in de verschillende groepen mogen evenwel niet verticaal opgeteld worden per kolom, want dit zal wel een overlap van patiëntes geven, want éénzelfde patiënte kan in de loop van 2011 bijvoorbeeld zowel MARVELON als TRIGYNON ingenomen hebben.

Tabel 2 Aantallen patiëntes met vergoedbare hormonale contraceptiva, inbegrepen dezen met een supplementaire 'J' tussenkomst voor vrouwen < 21 jaar

Type hormonaal contraceptivum / N patiëntes	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monofasisch 1^{ste} generatie:					
MICROGYNON 50	13.362	13.403	12.781	11.781	10.801
E+P monofasisch 2^{de} generatie:					
OVYSMEN	10.669	10.689	9.991	9.234	8.661
MICROGYNON 30, ELEONOR e.a.	81.573	86.938	86.530	85.684	83.495
CILEST	44.896	43.618	39.500	36.076	32.616
E+P monofasisch 3^{de} generatie⁴:					
MERCILON, MARVELON e.a.	277.587	286.493	283.839	283.303	289.879
MELIANE, FEMODENE, MINULET e.a.	236.839	231.937	214.748	168.148	98.258
E+P andere monofasische	pm				
E+P sequentiële preparaten:					
TRIGYNON, TRIODENE, TRI-MINULET e.a.	58.191	56.457	50.780	45.275	39.365
E+AA:					
CLAUDIA-35, DAPHNE e.a.	69.664	74.806	73.898	73.636	73.898
P minipil:					
MICROLUT	13.114	11.663	9.931	8.679	7.417
IM prikpil:					
DEPO-PROVERA 150	11.281	12.184	12.727	13.371	14.003

Afkortingen: E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen; e.a. en andere preparaten met dezelfde actieve bestanddelen; pm pro memorie want geen enkele valt binnen de reguliere terugbetaling

⁴ In deze groep verlieten meerdere preparaten de reguliere ziekteverzekering. Ook zijn sommige preparaten nooit regulier terugbetaald geraakt bvb omwille van veel plaquettes in 1 doos (1 jaar behandeling).

b) Orale contraceptiva volgens leeftijdsgroepen (2011)

Voor het jaar 2011 volgt hierbij in Tabel 3 een overzicht van de aantallen patiëntes (N) volgens leeftijdsgroepen bij wie de ziekteverzekering tussenkwam voor hormonale contraceptiva per os. Tabel 3 houdt rekening zowel met de reguliere terugbetaling, als met een 'J' supplement als met een J "solo" terugbetaling voor jongeren. Ter herinnering, cat. J gaat telkenmale tot en met de leeftijd van 20 jaar. De gekozen leeftijdsgroepen zijn 0-21 jaar, 22-34 jaar, 35-52 jaar en 53 jaar of ouder.

Tabel 3 Aantallen patiëntes met vergoedbare hormonale contraceptiva, inclusief een 'J' supplement en een 'J' vergoeding als enige RIZIV-tussenkomst. Jaar 2011.

Type hormonaal contraceptivum / N patiëntes	0-21	22-34	35-52	53+
E+P monofasisch 1^{ste} generatie:				
MICROGYNON 50	1.122	3.598	5.263	807
E+P monofasisch 2^{de} generatie:				
OVYSMEN	790	2.146	5.222	499
MICROGYNON 30, ELEONOR, STEDIRIL e.a.	24.968	31.670	31.934	2.917
CILEST	2.578	12.888	16.115	1.012
E+P monofasisch 3^{de} generatie:				
MERCILON, MARVELON e.a.	106.233	116.899	78.455	4.269
MELIANE, FEMODENE, MINULET e.a.	28.523	43.781	33.136	1.530
E+P andere monofasische:				
YASMINE, YASMIINELLE, YAZ e.a.	72.589	0	0	0
E+P sequentiële preparaten:				
TRIGYNON, TRINORDIOL e.a.	895	2.591	12.006	1.052
TRINOVUM	57	199	1.504	115
OVIDOL	2.258	0	0	0
QLAIRA	1.392	0	0	0
E+AA:				
CLAUDIA-35, DAPHNE e.a.	23.238	34.933	16.932	707
P minipil:				
MICROLUT	292	4.905	2.015	186
LUEVA, CELEA e.a.	3.512	0	0	0

Afkortingen: E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen; e.a. en andere preparaten met dezelfde actieve bestanddelen.

c) RIZIV-uitgaven over de jaren 2007 – 2011

Hieronder volgen in Tabel 4 de RIZIV-uitgaven voor de hormonale contraceptiva vanuit de reguliere terugbetaling (Farmanet) vermeerderd met de supplementen 'J' indien van toepassing.

Tabel 4

Type hormonaal contraceptivum / EURO	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monofasisch 1 ^{ste} generatie	91.408	63.478	55.476	113.388	126.819
E+P monofasisch 2 ^{de} generatie	1.606.571	1.349.716	1.171.662	1.522.309	1.520.638
E+P monofasisch 3 ^{de} generatie	6.480.709	6.567.036	6.452.702	6.611.678	5.611.933
E+P andere monofasische	pm	pm	pm	pm	pm
E+P sequentiële preparaten	721.905	709.808	610.796	514.919	430.601
E+AA	630.539	679.152	662.907	507.067	448.973
P minipil	46.653	41.959	33.216	39.593	38.279
IM prikpil	163.103	176.787	173.762	244.351	282.905
TOTAAL	9.740.895	9.587.936	9.160.521	9.553.305	8.460.149

Afkortingen: E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen; pm pro memorie want geen enkele valt binnen de reguliere terugbetaling.

Vervolgens voegen we aan de RIZIV-uitgaven van het jaar 2011 uit de vorige Tabel de RIZIV-uitgaven toe van de jongerenterugbetaling J "solo" d.w.z. met uitsluitend een RIZIV-tussenkost 'J'. De donkere delen in Tabel 5 geven aan dat er geen terugbetaling voorzien is.

Tabel 5 Totale RIZIV-uitgaven in 2011, zowel regulier als de twee mogelijkheden van 'J' jongerenterugbetaling

Type hormonaal contraceptivum / EURO	Uitsluitend 'J' tussenkost	Regulier + supplement 'J' ⁵
E+P monofasisch 1 ^{ste} generatie		126.819
E+P monofasisch 2 ^{de} generatie	194.238	1.520.638
E+P monofasisch 3 ^{de} generatie	476.755	5.611.933
E+P andere monofasische	3.239.086	
E+P sequentiële preparaten	100.052	430.601
E+AA		448.973
P minipil	70.681	38.279
morning after pill ⁶	11.748	
transdermale E+P patch ⁷	30.476	
SC prikpil ⁸		
SC implantaat ⁹	30.669	
IM prikpil ¹⁰		282.905
TOTAAL	4.153.705	8.460.149
	12.613.854	

⁵ Deze kolom in Tabel 5 staat ook in Tabel 4 onder het jaar 2011.

⁶ morning after pill: zowel preparaten op basis van levonorgestrel als ulipristal

⁷ EVRA

⁸ SAYANA

⁹ IMPLANON

¹⁰ DEPO-PROVERA

Afkortingen: E+P oestroprogestageen; E+AA oestrogeen geassocieerd met anti-androgeen; P progestageen.

Tenslotte vatten we de Tabellen van de leeftijdsgroepen en de RIZIV-kost samen in de laatste Tabel 6, en dit voor het jaar 2011. In de 1^{ste} kolom staan de uitgaven voor de patiëntes < 21 jaar (reguliere terugbetaling plus de twee situaties van jongerenterugbetaling 'J') plus de uitgaven voor de 21-jarigen. Deze uitgaven bedragen méér dan voor de leeftijdsgroep 22 jaar of ouder, in de 2^{de} kolom.

Tabel 6. Samenvatting jaar 2011

	< 21 jaar (regulier + alles van 'J') + 21 jaar (regulier)	≥ 22 jaar (regulier)
aantallen patiëntes (N)	N = 269.837	N = 482.660
RIZIV-kost (EURO)	7.490.349	5.123.505
TOTAAL (EURO)	12.613.854	

De verklaring voor de data in Tabel 6 volgt uit alle voorgaande Tabellen:

- voor de jongeren is er méér tussenkomst van het RIZIV per preparaat; sommige preparaten zijn zelfs gratis voor de jongere
- er bestaan méér vergoedbare preparaten voor de jongere.

Chiffres de délivrance des médicaments pour la contraception hormonale

Marc Van de Castele MD PhD

Direction Politique Pharmaceutique INAMI - RIZIV

Introduction

Dans cette exposée, une vue sur l'intervention de l'INAMI est fournie dans le domaine de la contraception hormonale dans ce pays. Cette vue ne sera que partielle si on tien compte du chiffre d'affaire commercial, car pour certaines préparations une quote-part de la patiente est à ajouter et pour d'autres préparations aucun remboursement n'existe.

La source des données du remboursement courant est la banque de données Pharmanet, regroupant les spécialités pharmaceutiques remboursées dans les officines publiques du pays. Le remboursement 'J' (Jeunes) concerne par contre un remboursement particulier pour les jeunes femmes âgées de moins 21 ans en dehors du système courant. Soit il s'agit d'un remboursement supplémentaire par-dessus le remboursement courant, soit il s'agit d'une unique intervention de l'INAMI (J « solo ») pour des conditionnements non repris dans le système courant.

a) Volumes des années 2007 – 2011

Les volumes des médicaments pour la contraception hormonale sont donnés dans le Tableau 1 ci-dessous. Un médicament qui ne se prend par la voie orale, est mentionné de telle sorte. L'unité de volume qui est utilisé, est le DDD = defined daily dose, la dose journalière telle que définie par l'Organisation Mondiale de la Santé. Les données sont arrondies jusqu'à 0,1 million de DDD, ce qui peut engendrer de petites différences en additionnant les données.

Par conséquent, le Tableau 1 contient également les données de volumes où un remboursement supplémentaire par 'J' est de vigueur. Cette intervention supplémentaire de l'INAMI par-dessus le remboursement courant existe par exemple pour LIOSANNE, OVYSMEN, ...

Les médicaments pour la contraception hormonale en dehors du système courant mais remboursés uniquement via le 'J' (J "solo") ne sont pas repris dans le Tableau 1, comme par exemple YASMIN, HELEN, HARMONET, POSTINOR, EVRA-patch, IMPLANON

Les contraceptifs qui tombent en dehors de toute intervention de l'assurance-maladie obligatoire ne sont évidemment pas repris dans le Tableau 1, tels que par exemple DIANE-35, SAYANA ampoules seringues...

Tableau 1 Volumes des médicaments pour la contraception hormonale, y compris ceux pour lesquels une intervention supplémentaire via le remboursement 'J' existe pour des femmes de moins de 21 ans

Type de contraception hormonale / million DDD	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monophasique 1 ^{ère} génération	3,2	3,1	3,0	2,8	2,6
E+P monophasique 2 ^{ème} génération	36,6	38,3	37,5	36,7	35,0
E+P monophasique 3 ^{ème} génération	130,7	129,4	129,4	118,9	114,7
E+P autres monophasiques ¹	pm	pm	pm	pm	pm
E+P spécialités séquentielles ²	16,3	16,0	14,4	10,7	10,7
E+AA	18,8	21,3	21,7	22,1	22,6
P minipilule	1,9	1,7	1,4	1,3	1,1
IM piqûre contraceptive ³	2,9	3,1	3,2	3,4	3,5
TOTAL	210,2	216,9	210,7	198,1	190,1

Abréviations: DDD defined daily dose; E+P estroprogestatifs; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs; pm pour mémoire car aucun produit ne bénéficie d'un remboursement régulier.

¹ Parfois le terme '4ème génération' est employé.

² 'spécialités séquentielles' est un terme de l'OMS (code ATC G03AB). Le Centre belge d'Information Pharmacothérapeutique emploie les termes 'biphasiques', 'triphases' et autres 'séquentielles'. L'Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé utilise parfois le terme 'spécialités combiphases' dans les notices destinées aux patientes.

³ préparation à base de médroxyprogestérone mono

Dans le Tableau 2, le nombre des patientes (N) est donné qui ont pris un médicament pour la contraception hormonale remboursable au cours des dernières années. Même remarque concernant le remboursement jeunes 'J' pour le Tableau 2 que pour le Tableau 1. A titre illustratif, les noms de marque les plus utilisés (niveau ATC 7) y sont mentionnés.

Il faut remarquer que chaque ligne du Tableau 2 contient le nombre de patientes uniques qui ont reçu au moins un conditionnement remboursable dans une officine publique en 2011. Chaque ligne ne contient donc pas de double comptage de patientes. Les nombres des différents groupes ne peuvent cependant pas être additionnés verticalement dans une colonne, car on risque de créer un overlap de patientes si par exemple la même patiente a pris en 2011 aussi bien MARVELON que TRIGYNON.

Tableau 2 Nombre de patientes ayant pris un contraceptif hormonal remboursé, y compris celles ayant bénéficié d'un remboursement supplémentaire 'J' âgées de moins de 21 ans

Type de contraceptif hormonal / N patientes	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monophasique 1^{ère} génération:					
MICROGYNON 50	13.362	13.403	12.781	11.781	10.801
E+P monophasique 2^{ème} génération:					
OVYSMEN	10.669	10.689	9.991	9.234	8.661
MICROGYNON 30, ELEONOR e.a.	81.573	86.938	86.530	85.684	83.495
CILEST	44.896	43.618	39.500	36.076	32.616
E+P monophasique 3^{ème} génération⁴:					
MERCILON, MARVELON e.a.	277.587	286.493	283.839	283.303	289.879
MELIANE, FEMODENE, MINULET e.a.	236.839	231.937	214.748	168.148	98.258
E+P autres monophasiques	pm				
E+P spécialités séquentielles:					
TRIGYNON, TRIODENE, TRI-MINULET e.a.	58.191	56.457	50.780	45.275	39.365
E+AA:					
CLAUDIA-35, DAPHNE e.a.	69.664	74.806	73.898	73.636	73.898
P minipilule:					
MICROLUT	13.114	11.663	9.931	8.679	7.417
IM piqûre contraceptive:					
DEPO-PROVERA 150	11.281	12.184	12.727	13.371	14.003

Abréviations: E+P estroprogestatifs ; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs; e.a. et autres préparations contenant les mêmes principes actifs; pm pour mémoire car aucun produit ne bénéficie d'un remboursement régulier

⁴ Plusieurs préparations ont été retirées du remboursement courant. D'autres préparations dans ce groupe n'ont jamais été remboursées d'une façon régulière p.ex. ayant beaucoup plaquettes dans un seul conditionnement (durée de traitement d'un 1 an pour 1 conditionnement).

b) Contraceptifs oraux selon les groupes d'âge (2011)

Pour l'année 2011, le Tableau 3 donne le nombre de patientes (N) qui ont reçu un médicament per os remboursable pour la contraception hormonale, selon des tranches d'âge. Le Tableau 3 inclut aussi bien le remboursement courant, l'intervention supplémentaire par 'J', que le remboursement unique par J (J "solo"). Pour rappel, le remboursement jeunes 'J' est valable jusqu'à l'âge de 20 ans, 20 ans compris. Les groupes d'âge choisis sont 0-21 ans, 22-34 ans, 35-52 ans et 53 ans ou plus.

Tableau 3 Nombres de patientes bénéficiant d'un remboursement courant et via les 2 situations du remboursement jeunes 'J' en ce qui concerne les contraceptifs oraux. Année 2011.

Type de contraceptif hormonal / N patientes	0-21	22-34	35-52	53+
E+P monophasique 1^{ère} génération:				
MICROGYNON 50	1.122	3.598	5.263	807
E+P monophasique 2^{ème} génération:				
OVYSMEN	790	2.146	5.222	499
MICROGYNON 30, ELEONOR, STEDIRIL e.a.	24.968	31.670	31.934	2.917
CLEST	2.578	12.888	16.115	1.012
E+P monophasique 3^{ème} génération:				
MERCILON, MARVELON e.a.	106.233	116.899	78.455	4.269
MELIANE, FEMODENE, MINULET e.a.	28.523	43.781	33.136	1.530
E+P autres monophasiques:				
YASMINE, YASMINELLE, YAZ e.a.	72.589	0	0	0
E+P spécialités séquentielles:				
TRIGYNON, TRINORDIOL e.a.	895	2.591	12.006	1.052
TRINOVUM	57	199	1.504	115
OVIDOL	2.258	0	0	0
QLAIRA	1.392	0	0	0
E+AA:				
CLAUDIA-35, DAPHNE e.a.	23.238	34.933	16.932	707
P minipilule:				
MICROLUT	292	4.905	2.015	186
LUEVA, CELEA e.a.	3.512	0	0	0

Abréviations: E+P estroprogestatifs; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs; e.a. et autres préparations contenant les mêmes principes actifs.

c) Dépenses INAMI dans les années 2007 – 2011

Dans le Tableau 4 ci-dessous, les dépenses de l'INAMI sont données pour le remboursement courant des contraceptifs hormonaux et les suppléments via le remboursement jeunes 'J', si d'application.

Tableau 4

Type de contraceptif hormonal / EURO	2007	2008	2009	2010	2011
E+P monophasique 1 ^{ère} génération	91.408	63.478	55.476	113.388	126.819
E+P monophasique 2 ^{ème} génération	1.606.571	1.349.716	1.171.662	1.522.309	1.520.638
E+P monophasique 3 ^{ème} génération	6.480.709	6.567.036	6.452.702	6.611.678	5.611.933
E+P autres monophasiques	pm	pm	pm	pm	pm
E+P spécialités séquentielles	721.905	709.808	610.796	514.919	430.601
E+AA	630.539	679.152	662.907	507.067	448.973
P minipilule	46.653	41.959	33.216	39.593	38.279
IM piqûre contraceptive	163.103	176.787	173.762	244.351	282.905
TOTAL	9.740.895	9.587.936	9.160.521	9.553.305	8.460.149

Abréviations: E+P estroprogestatifs; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs; pm pour mémoire car aucun produit ne bénéficie d'un remboursement régulier.

Ensuite, les dépenses pour le remboursement jeunes 'J' seul (J « solo ») de 2011 sont ajoutées aux dépenses de l'INAMI en 2011 du Tableau précédent. Les parties foncées du Tableau 5 indiquent l'absence de remboursement.

Tableau 5 L'ensemble des dépenses INAMI, système courant plus les 2 situations du remboursement jeunes 'J', pour l'année 2011

Type de contraceptif hormonal / EURO	Uniquement 'J'	Courant + supplément 'J' ⁵
E+P monophasique 1 ^{ère} génération		126.819
E+P monophasique 2 ^{ème} génération	194.238	1.520.638
E+P monophasique 3 ^{ème} génération	476.755	5.611.933
E+P autre monophasiques	3.239.086	
E+P spécialités séquentielles	100.052	430.601
E+AA		448.973
P minipilule	70.681	38.279
pilule du lendemain ⁶	11.748	
système transdermique E+P ⁷	30.476	
SC piqûre contraceptive ⁸		
SC implant ⁹	30.669	
IM piqûre contraceptive ¹⁰		282.905
TOTAL	4.153.705	8.460.149
	12.613.854	

Abréviations: E+P estroprogestatifs; E+AA association d'estrogènes et d'anti-androgènes; P progestatifs.

⁵ Cette colonne-ci est également reprise dans le Tableau 4 sous l'année 2011.

⁶ pilule du lendemain: aussi bien les conditionnements à base de lévonorgestrel qu'ulipristal

⁷ EVRA

⁸ SAYANA

⁹ IMPLANON

¹⁰ DEPO-PROVERA

Nous résumons les Tableaux précédents sur les groupes d'âge et du coût pharmaceutique INAMI dans le dernier Tableau 6, et ceci pour l'année 2011. La 1^{ère} colonne reprend les dépenses pour les patientes âgées de moins de 21 ans (système courant plus les deux situations du remboursement jeunes 'J'). Ces dépenses sont plus élevées que pour celles de la tranche d'âge de 22 ans ou plus, dans la 2^{ème} colonne.

Tableau 6. Résumé pour l'année 2011

	< 21 ans (courant + tout le 'J') + 21 ans (régulier)	≥ 22 ans (régulier)
nombre de patientes (N)	N = 269.837	N = 482.660
coût INAMI (EURO)	7.490.349	5.123.505
TOTAL (EURO)	12.613.854	

L'explication pour les données du Tableau 6 se trouve dans les Tableaux précédents :

- Pour les jeunes l'intervention de l'INAMI est plus importante si l'on considère par conditionnement ; certains conditionnements sont même gratuits pour les jeunes.
- Il y a plus de médicaments remboursables pour les jeunes.

Types van hormonale contraceptie en respectievelijke werkzaamheid



Types de contraceptifs hormonaux et efficacité respective

Commentaar van de deskundige/ Commentaires de l'expert:
Dr. Veerle Verhaeghe, UGent

Consensusvergadering 16/05/2013: Adequaat gebruik van de hormonale anticonceptie

Vraag 1/ Question 1:

Types van hormonale anticonceptie en
respectievelijke werkzaamheid –

Types de contraceptifs hormonaux et
efficacité respective

Dr. Veerle Verhaeghe

ASO gynaecologie-verloskunde

UZ Gent

Inleiding

Door de combinatie van soorten progestativa en oestrogeen, dosisverschillen, verschillende toedieningswijzen (oraal, pleister, ring, inspuiting, implantaat) enzovoort bestaat er een zeer uitgebreid gamma aan hormonale contraceptiva. Dit maakt het voor de gezondheidsverstreker én de patiënt niet altijd gemakkelijk om een 'beste' keuze te maken. Door de veelheid aan producten is het ook onmogelijk om alle producten met elkaar te vergelijken. Er is weliswaar veel vergelijkend onderzoek verricht maar veel van de trials zijn opgezet door de farmaceutische industrie en de meerderheid ervan voldoet niet aan de strenge eisen van Evidence Based Medicine.

De keuze van een hormonaal contraceptivum wordt bepaald door verschillende factoren waaronder in niet geringe mate het succes van de marketing, de klinische ervaring, neveneffecten met een of andere vorm van hormonale anticonceptie, tegenaanwijzingen voor hormonale anticonceptie en de voorkeur van de patiënte zelf. We bespreken eerst de contraceptieve doeltreffendheid en de nevenwerkingen van de gecombineerde orale contraceptiva. Nadien volgt een bespreking van de andere vormen van hormonale anticonceptie

1. Gecombineerde hormonale anticonceptie

1.1. Contraceptieve doeltreffendheid

Indien correct gebruikt hebben alle hormonale contraceptiva een uitstekende en vergelijkbare doeltreffendheid. De meeste studies omvatten echter onvoldoende patiënten om eventueel significante verschillen in de Pearl Index te kunnen vaststellen. In de praktijk echter vermindert de contraceptieve doeltreffendheid naarmate de vrouw zelf verantwoordelijk is voor het correct gebruik én de dosis oestrogeen en progestativum lager is, omwille van het effect van vergeten pillen. (1, 2, 5)

1.2. Nevenwerkingen

De nevenwerkingen kunnen het gevolg zijn van het effect van de oestrogene componente (bijvoorbeeld misselijkheid, borstspanning) of het progestativum (bijvoorbeeld acne, gewichtstoename, stemmingswisseling). Progestativa hebben een breed en variabel spectrum van effecten afhankelijk van hun respectievelijke direct of indirecte oestrogene, anti-oestrogene, androgene, anti-androgene of progestatieve werking. Progestativa van de derde generatie (gestodeen en desogestrel en ook drospirenone) versterken het effect van oestrogenen terwijl levonorgestrel (tweede generatieprogestativum) het omgekeerde effect heeft. In de praktijk baseert men zich dikwijls op de aard van de nevenwerkingen en op het vermoede verband met de hormonale samenstelling om naar een ander hormonaal contraceptivum over te schakelen.

a. Doorbraakbloedingen

Doorbraakbloedingen zijn het meest frequent de eerste maanden van pilgebruik. Ze zijn onschuldig maar kunnen verwarring veroorzaken bij de vrouw waardoor correct gebruik van de pil wordt veronachtzaamd. Indien doorbraakbloedingen persisteren zal men opteren voor een pil met een meer oestrogeen karakter. Alhoewel hiervoor weinig overtuigende data bestaan lijkt het niet onlogisch over te stappen naar een pil van de derde generatie of een trifasische pil. (1, 2, 4, 5)

b. Nausea

Deze nevenwerking berust op eenzelfde mechanisme als de nausea die optreedt tijdens de zwangerschap en wordt toegeschreven aan de invloed van oestrogenen. Een pil met een meer progestatief karakter is hier aangewezen. (4)

c. Opgeblazen gevoel

Dit is eveneens een oestrogeen effect. (1, 2)

d. Libidoverlies

Libido wordt multifactorieel bepaald en het effect van hormonen op de libido van de vrouw is beperkt. Er zijn evenveel vrouwen onder de pil die een verhoogde libido ondervinden als vrouwen bij wie de libido verlaagd is. Indien er toch een hormonaal effect in het spel is zal men de pil met een anti-androgeen effect vermijden. (1, 2)

e. Gewichtstoename

Voor de meeste vrouwen is toename van het gewicht een bron van frustratie en wordt, soms ten onrechte, toegeschreven aan het gebruik van de pil. Een recente Cochrane review besluit dat er onvoldoende evidentie is om het effect van de verschillende combinatiepillen op het gewicht te bepalen. Omdat het gemiddeld van de vrouw toeneemt met de leeftijd is er nood aan vergelijkende studies die eveneens een groep includeren die placebo krijgt of een niet-hormonale vorm van anticonceptie. (3)

f. Stemmingwisselingen

Indien er al enig verband bestaat met de pil wordt dit toegeschreven aan het effect van progestativa. (1, 2)

1.3. Bijzondere vormen van gecombineerde hormonale contraceptiva

a. Bifasische en trifasische hormonale contraceptiva

Het wordt soms voorgesteld dat fasische preparaten beter de cyclus mimeren, maar dat is een illusie. Alle gecombineerde hormonale contraceptiva onderdrukken de ovulatie en de normale cyclische ontwikkeling van het endometrium. De totale dosis progestativa per cyclus is lager dan die van de gecombineerde monofasische pil en daarom kunnen ze als meer oestrogeen worden beschouwd. (1, 2)

b. De combinatiepil met het natuurlijk oestrogeen.

De laatste jaren zijn er twee orale contraceptiva op de markt gebracht met het natuurlijk oestrogeen oestradiol in plaats van ethinyloestradiol. Het eerste is een sequentieel (quadrifasisch) preparaat met dienogest als progestativum en oestradiol valeraat in wisselende dosis (Qlaira®) en het tweede is een monofasische pil met nomegestrolacetaat als progestativum en gemiconiseerd oestradiol (Zoely®). De rationale hierachter is dat oestradiol minder affiniteit heeft voor de levercellen en dus minder effect zou hebben op stollingsfactoren en het lipidenprofiel. In enkele vergelijkende studies met de combinatie levonorgestrel en ethinyloestradiol is dit inderdaad ook gebleken (6). Het gaat hier echter om intermediaire eindpunten maar grootschalige epidemiologische onderzoeken ontbreken alsnog om uit te maken of dit ook klinisch relevant is. (1, 2)

c. Niet orale routes van toediening

Gecombineerde hormonale contraceptiva kunnen ook worden toegediend via pleisters of via een vaginale ring. Het theoretisch voordeel hiervan is dat er geen eerste-passage effect is ter hoogte van de lever maar dit heeft blijkbaar geen invloed op relevante biologische parameters.

De contraceptieve doeltreffendheid is vergelijkbaar met die van de orale hormonale contraceptiva. De keuze voor niet orale routes van toediening ligt hoofdzakelijk bij de voorkeur van de vrouw. Zo vinden veel patiënten een pleister esthetisch hinderlijk en de ervaring leert dat deze ook relatief gemakkelijk durft los te laten van de huid bij oa zweten. Wat betreft de Nuvaring heeft een klein

percentage van de vrouwen een bezwaar tegen de vaginale manipulatie die deze vorm van anticonceptie met zich meebrengt. (1, 2, 5)

d. Continu gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva

Dat de pil nog steeds een cyclus van 28 dagen mimeert berust op fysiologische nonsens maar is historisch te begrijpen omdat dit de acceptabiliteit bij het publiek ten goede kwam. Ook nu nog kunnen veel vrouwen er niet van worden overtuigd om de pil gedurende langere periodes non stop in te nemen (bicycling, tricycling of langer). Nochtans kan de continue inname van de pil een aantal voordelen bieden: de totale hoeveelheid bloedverlies is minder dan bij de cyclische bloeding en perimenstruele ongemakken worden uitgeschakeld. Ook de klinische doeltreffendheid is per definitie beter omdat de zeven pilvrije dagen een gevarezone zijn in geval van een vergeten pil. (4)

2. De puur progestatieve hormonale contraceptie

Progestativa hebben zoals de gecombineerde hormonale contraceptiva een drievoudige anticonceptieve werking: ze onderdrukken de ovulatie, maken het cervixslijm ontoegankelijk voor zaadcellen en maken het endometrium ongeschikt voor innesteling.

Ze kunnen worden gegeven in orale vorm (progestogen-only pill; POP), als inspuiting of als implantaat. Ze worden vooral gebruikt in geval van tegenaanwijzing voor het gebruik van oestrogenen. In de meeste gevallen leidt hun gebruik tot amenorroe maar doorbraakbloedingen kunnen optreden. De niet orale vormen van progestatieve anticonceptie zijn vooral geschikt voor vrouwen die om een of andere redenen niet goed kunnen omgaan met de dagelijkse inname van tabletten. (1, 2, 4, 5)

3. Het hormonaal IUD

De anticonceptieve werking van het hormonaal IUD berust voornamelijk op zijn effect op het endometrium dat ongeschikt is voor innesteling van het embryo. Omdat therapietrouw hier geen probleem is, is de klinische doeltreffendheid van zowel het koper IUD als het hormonaal IUD groter dan dat van orale hormonale anticonceptie.

Het hormonaal IUD heeft daarenboven het voordeel dat het tevens een ideale methode is om menstruele problemen zoals overvloedige menses en dysmenorroe adequaat te behandelen.

Het geniet de voorkeur bij vrouwen boven de 35 jaar omdat de kans op uteriene problemen toeneemt met de leeftijd. In tegenstelling tot het koper IUD is het niet geschikt voor noodanticonceptie. (1, 2, 4, 5)

Referenties

1. Peremans L, Van Leeuwen E, Delvaux N et al. Hormonale anticonceptie. 2012 Huisarts nu (domus medica);(mei-juni):1-36.
2. Brand A, Bruinsma A, van Groeningen K et al. MO2 NHG-Standaard Anticonceptie. 2011; 12:652-676.
3. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. Cochrane Database Syst Reviews 2011(9): CT003987.doi: 10.1002/14651858.CD003987.pub4.
4. Halpern V, Lopez LM, Grimes DA et al. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods of anticonception. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13;(4):CD004317. doi: 10.1002/14651858.CD004317.pub3.
5. WHO guideline. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2009; 1-130.
6. Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 beta-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. Thrombosis and Haemostasis 2011;105:560-567.

Aspects pratiques

Praktische aspecten



Réunion de consensus: usage adéquat de la contraception hormonale

« Aspects pratiques »

Dr Aude BELIARD, MD, PhD

Chef de service

Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye

Université de Liège

1. A quel moment précis du cycle peut-on commencer une contraception hormonale (suivant le médicament, CO ou DIU, quick start)? (1-2)

1.1. Contraception hormonale

- Idéalement, la contraception hormonale combinée est débutée le 1^{er} jour des règles afin d'assurer une couverture contraceptive immédiate.
- Si la contraception hormonale combinée (avec EE) est débutée dans les 5 premiers jours de son cycle, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive additionnelle, exception faite de la pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel. Dans ce cas, il faut utiliser des préservatifs pendant 9 jours ou éviter les rapports sexuels. Le risque d'ovulation dans les 5 premiers jours du cycle est faible. En revanche, la suppression de l'ovulation n'est pas garantie lorsque la contraception hormonale combinée contenant de l'EE est débutée au-delà du 5^{ème} jour du cycle (recommandations de l'OMS, FSRH, FFPRHC).
- Commentaire sur le paragraphe quick start (page 49 du rapport) : la survenue des règles avec la contraception d'urgence au lévonorgestrel est plus précoce qu'attendue. Elle n'est retardée qu'avec l'ulipristal (3)
- Passage d'une contraception à une autre

- Progestatif Injectable/Implant à contraception OP : débuter la contraception OP lors de la date prévue de la réinjection ou lors du retrait de l'implant. Pas de protection supplémentaire requise.
- Microprogestatif à contraception OP et inversement: pas d'interruption entre les deux méthodes. Pas de protection supplémentaire requise si desogestrel 0.075 mg. Si LNG 0.03 mg, éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant les 7 premiers de contraception OP (9 jours avec la pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel).
- DIU-Cu à contraception OP : retirer le DIU-Cu lors des règles et débuter immédiatement la contraception OP. Pas de protection supplémentaire requise. DIU retiré dans les 5 premiers jours du cycle et contraception OP débutée immédiatement. Pas de protection supplémentaire requise sauf avec La pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel (éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant 9 jours). A tout autre moment du cycle si contraception OP débutée 7 jours avant le retrait du DIU, pas de protection supplémentaire requise (sauf pour la pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel 9 jours) ou rapport protégé par préservatif pendant les 7 jours qui précèdent le retrait et éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant les premiers 7 jours de contraception OP (sauf pour la pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel 9 jours).
- DIU-LNG à contraception OP : si contraception OP débutée 7 jours avant le retrait du DIU, pas de protection supplémentaire requise (sauf pour la pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel 9 jours) ou rapport protégé par préservatif pendant les 7 jours qui précèdent le retrait et éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant les premiers 7 jours de contraception OP (sauf pour la pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel 9 jours).
- Contraception OP à contraception OP: garder la règle des 7 jours c'est-à-dire pas plus de 7 jours consécutifs sans progestatif si même dosage d'EE ; si passage à une pilule contenant moins d'EE, certains conseillent de supprimer la pause.
- Contraception OP à DIU-LNG: le DIU peut être placé à tout moment pour autant que la pilule ait été prise au moins 7 jours avant (sauf pour la pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel 9 jours). Le DIU peut être placé plus de 7 jours après l'arrêt de pilule s'il n'y a pas de risque de grossesse et il faut utiliser le préservatif pendant 7 jours après la pose du DIU.

1.2. Dispositif intra-utérin

- DIU-Cu peut être inséré à tout moment du cycle, en absence de grossesse, il est

efficace dès son insertion. Pas de protection supplémentaire requise. Si rapports non protégés, le DIU-Cu peut être inséré jusqu'à 5 jours après le rapport et jusqu'à 5 jours après la date présumée d'ovulation. S'il y a un délai avant la pose du Diu-Cu, conseiller une méthode contraceptive hormonale ou préservatif.

- Remplacement d'un DIU-Cu par un DIU-Cu : à tout moment du cycle, pas de protection supplémentaire requise si remplacement du DIU sans problème. Si échec de remplacement du DIU, conseiller l'usage du préservatif jusqu'à l'insertion du nouveau DIU-Cu.
- Remplacement d'un DIU-Cu par un DIU-LNG : à tout moment du cycle s'il est raisonnablement certain que la patiente n'a pas de risque de grossesse. En cas de doute, conseiller l'usage des préservatifs pendant les 7 jours qui précèdent le retrait et éviter tout rapport sexuel ou utiliser un préservatif pendant les premiers 7 jours qui suivent l'insertion du DIU-LNG.
- DIU-LNG est inséré de préférence dans les 7 premiers jours du cycle, pas de protection supplémentaire requise. Il peut être inséré à tout moment du cycle s'il est raisonnablement certain que la patiente n'a pas de risque de grossesse. Il faut utiliser un préservatif pendant les premiers 7 jours qui suivent l'insertion du DIU-LNG.
- Remplacement d'un DIU-LNG par un DIU-LNG ou un DIU-Cu : à tout moment du cycle, pas de protection supplémentaire requise si remplacement du DIU sans problème. Si échec de remplacement du DIU, conseiller l'usage du préservatif jusqu'à l'insertion du nouveau DIU-LNG/DIU-Cu et continuer les préservatifs pendant 7 jours sauf s'il est inséré dans les 7 premiers jours du cycle.

2. Quelles sont les recommandations en cas d'oubli de la CH ? (1)

Les recommandations présentées dans le rapport final concernent les contraceptions hormonales OP de minimum 20 microgr d'EE.

Gestion des oublis pour la contraception avec la pilule quadriphasique à l'œstrogène naturel :
Oubli < 12 heures : prendre le comprimé immédiatement, prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Pas de protection supplémentaire requise.

Oubli > 12 heures, l'attitude dépend du jour où le comprimé a été oublié :

Jour 1-17 : prendre le comprimé immédiatement, prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle (même s'il faut prendre 2 comprimés le même jour). Protection supplémentaire par préservatif requise pendant 9 jours.

Jour 18-24 : abandonner la plaquette en cours et débiter immédiatement une nouvelle plaquette. Prendre les comprimés à l'heure habituelle. Protection supplémentaire par préservatif requise pendant 9 jours.

Jour 25-25 : prendre le comprimé immédiatement, prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle (même s'il faut prendre 2 comprimés le même jour). Pas de protection supplémentaire requise.

Jour 27-28 : ne pas prendre le comprimé oublié et prendre le comprimé suivant à l'heure habituelle. Pas de protection supplémentaire requise.

En l'absence de règles, préconiser le test de grossesse.

3. Jusqu'à quel âge prescrire une CH?

Le rapport final reprend les recommandations anglo-saxonnes.

Les recommandations françaises sont plus nuancées quant à la poursuite éventuelle d'une contraception hormonale OP après 35-40 ans. Par prudence et afin d'éviter les surrisques cancéreux et cardiovasculaires, les autorités françaises recommandent la substitution entre 35 et 40 ans de la méthode OP pour une contraception par DIU ou progestative seule. Cela s'entend si l'on souhaite poursuivre avec une méthode continue et efficace et pour la contraception progestative, hors cas d'affection mammaire et/ou utérine ou de dysfonctionnement ovarien. En cas de poursuite de la méthode hormonale OP, la patiente doit bien être informée, non seulement des bénéfices mais également, compte tenu de son profil de risque, des surrisques, cancéreux et cardiovasculaires, auxquelles elle s'expose (4).

En pratique, l'attitude dépendra des facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, HTA, antécédent de cardiopathie ischémique). L'E₂ est un choix intéressant en tant que nouvelle option pour le composé œstrogénique des contraceptifs hormonaux OP. En termes d'évènements cliniques, nous ne disposons pas de données suffisantes et actuellement les précautions d'utilisation et les contre-indications restent les mêmes que pour les préparations contenant de l'EE.

4. **Quelles sont les interactions médicamenteuses ou autres, cliniquement pertinentes, avec les moyens contraceptifs hormonaux ?**

	OP oral/P/A	POP oral	Injectable	Implant	DIU-LNG	DIU-Cu
Antirétroviraux					Initiation - Continuation	Initiation – Continuation
NRTI	1	1	1	1	2/3 2	2/3 2
NNRTI	2	2	1	2	2/3 2	2/3 2
PI potentialisant RTV	3	3	1	2	2/3 2	2/3 2
Anti-épileptiques						
- Phénytoïne, Carbamazépine Barbituriques Primidone Topiramate Oxcarbazépine	3	3	2	3	1	1
- Lamotrigine	3	1	1	1	1	1
Antibiotiques						
- AB large spectre	1	1	1	1	1	1
- Antifongique	1	1	1	1	1	1
- Antiparasitaire	1	1	1	1	1	1
- Rifampicine ou rifabutine	3	3	1	2	1	1

(5, 6)

Catégorie 1 : pas de restriction quant à la méthode contraceptive proposée

Catégorie 2 : avantages supérieurs aux risques potentiels

Catégorie 3 : risques potentiels supérieurs aux avantages

Catégorie 4 : risques encourus inacceptables

Consensus canadien sur la contraception (7)

Tableau 2 Interactions médicamenteuses en ce qui concerne les contraceptifs oraux (CO)

Médicaments pouvant entraîner l'échec de la contraception	Médicaments pouvant accentuer l'action des CO	Médicaments dont la clairance peut être atténuée par les CO
Carbamazépine	Acétaminophène	Amitriptyline
Griséofulvine	Érythromycine	Caféine
Oxcarbazépine	Fluoxétine	Cyclosporine
Phénobarbitol	Fluconazole	Diazépam
Phénytoïne	Fluvoxamine	Imipramine
Primidone	Jus de pamplemousse	Phénytoïne
Rifampicine	Néfazodone	Sélegiline
Ritonavir	Vitamine C	Théophylline
Millepertuis		
Topiramate		

En pratique (8): toujours interroger les patientes sur les médicaments, remèdes, plantes qu'elles utilisent afin de déterminer les interactions éventuelles

- Il faut conseiller à toute patiente prenant des inducteurs enzymatiques d'utiliser une méthode contraceptive non affectée par les inducteurs enzymatiques (condom, progestatif IM, DIU si prise à long terme d'inducteurs enzymatiques). L'activité enzymatique hépatique redevient normale 28 jours après l'arrêt des inducteurs, il faut donc poursuivre la protection contraceptive supplémentaire pendant 28 jours. La patiente peut également augmenter la dose d'OP jusqu'à un minimum de 50 microgrammes et un maximum de 70 microgrammes d'EE et utiliser soit un régime non stop soit un régime de 21 jours avec 4 jours d'arrêt de pilules. L'utilisation de 2 anneaux/cycle ou de 2 patches/semaine n'est pas recommandée.
- L'acétate d'ulipristal ne peut être utilisé chez les patientes prenant des inducteurs enzymatiques ou qui en ont pris les 28 derniers jours.
- L'acétate d'ulipristal ne peut être utilisé chez les patientes prenant des médicaments affectant le pH gastrique (anti-acides, antagonistes H2, inhibiteurs de la pompe à proton).
- Les médicaments affectant l'absorption intestinale comme l'Orlistat peuvent, en entraînant une diarrhée, diminuer la résorption des contraceptifs hormonaux à prise orale et ainsi diminuer leur efficacité.
- L'OMS ainsi que les recommandations anglaises et américaines ne considèrent plus la nécessité de précautions contraceptives supplémentaires lors de l'utilisation combinée d'une contraception OP/P et d'antibiotiques vu que les antibiotiques ne sont pas des inducteurs enzymatiques (sauf rifampicine, rifanbutine).
- L'effet de la Lamotrigine peut être diminué par les OP, donc ceux-ci ne sont pas recommandés chez toute patiente sous Lamotrigine vu le risque de convulsions.
- La griséofulvine n'est plus considéré comme un inducteur enzymatique cliniquement relevant.
- L'effet du millepertuis (*Hypericum*, utilisé comme anti-dépresseur) est controversé : il existe à la fois des études montrant l'induction du cytochrome P450 par cette substance et des études démontrant l'absence d'effet (9,10).
- Il existe de rares études anciennes (randomisée, ouverte, cross over) suggérant que le pamplemousse pourrait inhiber la dégradation métabolique de EE et ainsi augmenter sa biodisponibilité (11).
- L'acétate d'ulipristal interagit avec le récepteur de la progestérone et peut dès lors interférer avec l'action des contraceptifs contenant un progestatif et diminuer leur efficacité. Il est donc recommandé chez les patientes sous contraception hormonale ayant pris de l'acétate d'ulipristal d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire (condom) jusqu'à la survenue des règles.

5. Est-il recommandé de systématiquement mesurer les chiffres de PA, les lipides sanguins (cholestérolémie) et la glycémie avant une prescription d'une contraception hormonale ?

5.1. Recommandations françaises (4)

5.1.1. Examen clinique

La détermination du poids, de la taille, le calcul de l'indice de masse corporelle, la mesure de la pression artérielle ainsi que l'examen gynécologique sont recommandés lors du 1^{er} entretien. L'examen gynécologique peut néanmoins être expliqué et programmé pour une consultation ultérieure, notamment lorsqu'il s'agit d'une adolescente.

5.1.2. Tests de laboratoire

Lorsqu'une méthode hormonale est envisagée, pour une femme sans antécédent personnel ou familial de maladie métabolique ou thromboembolique, qui ne fume pas et dont l'examen clinique est normal, le premier bilan biologique peut être réalisé dans les 3 à 6 mois après le début de la contraception (même OP). Sa non-réalisation ne doit pas retarder la prescription d'une contraception OP. Il comporte la détermination du cholestérol total, des triglycérides et de la glycémie à jeun. Le bilan sera renouvelé tous les 5 ans. Un bilan d'hémostase n'est pas nécessaire. En cas d'antécédent familial d'hyperlipidémie, il est impératif de demander le bilan biologique avant le début de toute contraception OP et entre 3 à 6 mois après.

5.2. Recommandations anglo-saxonnes et de l'OMS (2,12,13)

5.2.1. Examen clinique

Avant d'initier une contraception, la mesure de la PA est essentielle et obligatoire dans toute circonstance pour une utilisation sécuritaire et efficace des contraceptions hormonales OP. Concernant les POP, injectables, implants, si les risques de mortalité/morbidité liés à la grossesse sont élevés, on ne peut refuser de prescrire ces méthodes hormonales (POP, injectables, implants) simplement parce que la PA ne peut être mesurée.

5.2.2. Tests de laboratoire

Les tests de routine de laboratoire ne contribuent pas de façon substantielle à l'utilisation sécuritaire et efficace des contraceptions hormonales pour les femmes présumées en bonne santé. Les patientes avec un problème médical connu peuvent nécessiter des examens supplémentaires.

5.2.3. Fréquences des consultations

Une prescription d'une année peut être faite lors de l'initiation d'une contraception hormonale et lors des visites ultérieures en fonction des besoins de la patiente. La restriction concernant les prescriptions peut être responsable de l'arrêt de la contraception et des grossesses non désirées.

Un contact de suivi 3 mois après l'initiation d'une contraception OP, POP est bénéfique. Une visite est conseillée si un effet indésirable survient ou si la patiente veut changer de méthode contraceptive.

5.3. En pratique clinique

La prise de la PA est indispensable avant toute prescription d'une contraception hormonale. Concernant les examens biologiques, l'attitude du praticien dépend de l'école qu'il suit, anglo-saxonne ou française. Aucune étude n'a démontré que les dosages biologiques des lipides sanguins et de la glycémie chez une patiente sans facteur de risque, pour déterminer le choix d'une contraception, diminuait le risque d'incident thrombotique artériel. En revanche, insister sur les règles hygiéno-diététiques a démontré une réduction du risque cardiovasculaire chez la femme (classe I, niveau d'évidence B) (14).

NB : classe 1 = l'intervention est efficace et utile, niveau B : évidence limitée à partir d'études randomisées ou autres études non randomisées.

6. Quels sont les éléments qui favorisent ou qui diminuent l'observance thérapeutique des différents moyens contraceptifs hormonaux ? (4, 15, 16)

6.1. Elements favorisant l'observance

- Explications claires et pertinentes sur la contraception faciles à comprendre, attrayantes et adaptées aux besoins de la patiente, faciles à consulter : « counseling » (conseil et accompagnement de la femme) par le prestataire de soins et la démarche éducative (démarche de partenariat pédagogique visant à promouvoir la santé de la femme en la rendant autonome dans sa prise en charge).
- Stimuler la motivation envers la méthode contraceptive. La persévérance permet la continuité de la prise de la contraception.
- Facteurs environnementaux : accès immédiat aux soins de santé, moyens de contraception abordables.
- Consultations de suivi pour réévaluer la méthode contraceptive, vérifier qu'elle est adaptée et utilisée correctement.
- Satisfaction dans l'utilisation de la contraception orale
- Bienfaits non contraceptifs de la contraception hormonale
- Schéma continu

6.2. Elements diminuant l'observance

- Survenue d'effet indésirable
- Ambivalence concernant la contraception/désir de grossesse
- Comportement : Oublis dans la prise quotidienne

- **Références**

- (1) FSRH Quick starting contraception. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (2010). <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceQuickStartingContraception.pdf>
- (2) WHO Medical eligibility criteria for contraceptive use (fourth edition). World Health Organization (2010). http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf
- (3) Gemzell-Danielsson, K. and C. X. Meng. "Emergency contraception: potential role of ulipristal acetate." *Int J Womens Health* (2010) 2: 53-61
- (4) Afsaps, ANAES, INPES. Recommandations pour la pratique clinique : stratégie de choix des méthodes contraceptives chez la femme (2004). <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/04/dp041207.pdf>
- (5) UKMEC : Medical eligibility criteria for contraceptive use (2009). www.fsrh.org/pdfs/UKMEC2009.pdf
- (6) US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010 www.cdc.gov/mmwr
- (7) Black, A., Francoeur, D., Rowe, T. et al. Directives cliniques de la Société de gynécologie obstétrique canadienne. Consensus canadien sur la contraception : deuxième partie. *JOGC* (2004) ; 143 : 255-295. <http://www.sogc.org/guidelines/public/143f-CPG2-mars2004.pdf>
- (8) FSRH, Drug interactions with hormonal contraception (updated January 2012) <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf>
- (9) Henderson, L., Yue, Q.Y., Bergquist, C. et al. St John's wort (hypericum perforatum) : drug interactions and clinical outcome. *Br J Clin Pharmacol* (2002) 54 : 349-356.
- (10) Pfrunder, A., Schiesser, M., Gerber, S., et al. Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy : a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* (2003) 56 : 683-690
- (11) Weber, A., Jager, R., Borner, A. et al. Can grapefruit juice influence ethinylestradiol bioavailability ? *Contraception* (1996) 53 : 41-47
- (12) FFPRH. UK selected practice recommendations for contraceptive use (2002). <http://www.fsrh.org/pdfs/SelectedPracticeRecommendations2002.pdf>
- (13) FFPRH : Clinical guidance. first prescription of combined oral contraception (2006, updated 2007). <http://www.fsrh.org/pdfs/FirstPrescCombOralContJan06.pdf>
- (14) Mosca, L. ; Benjamin, E. ; Berra, K. ; et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women - 2011 Update : a guideline from the American Heart Association. *Circulation* (2011); 123: 1243-1262. <http://circ.ahajournals.org/content/123/11/1243.full.pdf>
- (15) Black, A., Francoeur, D., Rowe, T. et al. Directives cliniques de la Société de gynécologie obstétrique canadienne. Consensus canadien sur la contraception : première partie. <http://www.sogc.org/guidelines/public/143f-CPG1-Fevrier2004.pdf>
- (16) Ali, M., Cleland, J., Sha, I. Causes and consequences of contraceptive discontinuation : evidence from 60 demographic and health surveys. WHO (2012). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75429/1/9789241504058_eng.pdf

Hormonale contraceptie in functie van bepaalde klachten, gynaecologische afwijkingen en/of gewenste positieve effecten



La contraception hormonale en fonction de différentes plaintes, affections gynécologiques et/ou effets positifs souhaités

Commentaar van de deskundige/ Commentaires de l'expert:
Prof. Jan Gerris, UGent

Hormonale contraceptiva in functie van bepaalde afwijkingen en/of gewenste positieve effecten

Prof. J. Gerris, UZ Gent

Vraagstelling

Wat zijn de verwante indicaties (buiten contraceptie) van de verschillende hormonale contraceptiva en is er een onderling verschil (+ een voorkeurskeuze) voor

- de cycluscontrole
- dysmenorroe
- menorrhagie
- acne
- (functionele) ovariële cysten
- Premenstrueel syndroom
- Fibromyomatose
- Endometriose
- Mastodynie

De vraagstelling is eigenlijk dubbel en vraagt om een vergelijkende beoordeling van

- verschillende hormonale contraceptiva
- In verschillende klinische omstandigheden

Globaal commentaar op de aangeleverde literatuurstudie.

De aangeleverde analyse en literatuurstudie (p. 265-319), vanuit het gezichtspunt van “specifieke indicaties”, behandelt enkel orale gecombineerde hormonale contraceptiva (COCs). Ze behandelt niet de progesteron-only orale contraceptiva, de niet-orale gecombineerde contraceptiva (vaginale ring, transdermale pleister) noch de niet-orale progesteron-only contraceptiva (hormoonspiraaltje, depot-injecteerbare preparaten, subcutaan hormonaal staafje). Deze vormen van hormonale contraceptie worden wel behandeld in het document (p. 155-173 en p. 217 – 263), maar niet vanuit het gezichtspunt van de hier geformuleerde vraagstelling. Dit betekent zeer waarschijnlijk dat er geen literatuur is die andere vormen van hormonale contraceptie dan COCs met elkaar onderling vergelijkt *vanuit het perspectief van voordelen of voorkeuren in specifieke indicaties*. Dit zou nochtans mogelijk nuttig kunnen zijn aangezien er voor sommige vormen van non-COC hormonale

contraceptie mag van uit gegaan worden dat de totale toegediende dosis oestrogeen beduidend lager is dan bij een COC met contraceptief vergelijkbare effectiviteit.

Specifieke commentaren op de aangeleverde literatuurstudie.

Wat betreft de meeste specifieke klachten is de aangeleverde bibliografie wellicht volledig, behalve voor het onderwerp endometriose waar de twee studies van Harada (1, 2) ontbreken (COCs versus placebo in de behandeling van endometriose-geassocieerde dysmenorroe (2008) en COCs versus placebo bij primaire en secundaire dysmenorroe (2011)). Echter, het bestudeerde COC bevatte tweemaal norethisteron als progestatief, wat in België niet zoveel meer gebruikt wordt (Ovysmen en Tri-Novum). Hun besluit is kan wellicht niet geëxtrapoleerd worden naar COCs met andere progestatieven die wel courant gebruikt worden.

- **Cycluscontrole**

Er is niet duidelijk gedefinieerd wat wordt bedoeld met hormonale contraceptie (HC) en cycluscontrole. Het kan gaan om de plaats van HC in het herstel van de regelmaat van menstruele bloedingen óf de regelmaat van menstruele bloedingen bij vrouwen die HC gebruiken.

In het eerste geval komen alle COCs hiervoor in aanmerking.

In het tweede geval wordt dit onderwerp besproken in de eerste vraagstelling.

- **Dysmenorroe**

Alhoewel er geen placebo-gecontroleerde studies zijn over het effect van HC op dysmenorroe wordt algemeen aangenomen dat alle vormen van hormonale contraceptiva inclusief het hormonaal IUD de pijn bij de menstruatie verminderen. Dit kan worden afgeleid uit observationele studies, de klinische ervaring en dit strookt ook met de pathofysiologie van idiopathische (in principe primaire dysmenorroe).

Per definitie zijn hormonale contraceptiva die continu worden genomen het meest effectief.

- **Menorragie**

Alle hormonale contraceptiva verminderen de hoeveelheid menstrueel bloedverlies. Dit geldt a fortiori voor de hormonale contraceptiva die continu worden gebruikt, inclusief het hormonaal IUD.

- **Acne**

Acne is een androgeendependente aandoening. Er zijn verschillende redenen waarom COCs de ontwikkeling van acne kunnen remmen. Ze onderdrukken de ovariële productie

van androgenen en/of de expressie ervan ter hoogte van de talgklieren. Ze stimuleren de productie van het Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) waardoor de concentratie van vrij testosteron daalt. Daarenboven hebben sommige progestativa (cyproteronacetaat, drospirenone en chloormadinone) een anti-androgeen effect.

Alle COCs zijn effectief in de behandeling van acne. Theoretisch kan men aannemen dat contraceptiva die een progestativum bevatten met een anti-androgene werking op dat vlak iets beter scoren.

- Functionele ovariële cysten

Vrouwen die gecombineerde hormonale contraceptiva gebruiken hebben minder vaak functionele ovariële cysten. Anderzijds is er geen bewijs dat de spontane resolutie van functionele cysten kan bespoedigd worden door een hormonaal contraceptivum toe te dienen (3).

- Premenstrueel syndroom

COCs hebben een matige invloed op de ernst van het premenstrueel syndroom. Er is geen afdoende bewijs dat bepaalde COCs op dat vlak beter scoren. In weerbarstige gevallen is continue hormonale contraceptie een optie.

- Fibromyomatose

Myomen zijn goedaardige oestrogeendependente tumoren. De evolutie ervan wordt niet beïnvloed door hormonale contraceptiva. Er bestaat derhalve geen contra-indicatie voor hormonale contraceptie in deze gevallen.

- Endometriose

Endometriosis is een oestrogeendependente aandoening die in de regel ontstaat door retrograde menstruatie. Uit deze vaststelling kan men afleiden dat de iedere vorm van hormonale behandeling die de ovulatie onderdrukt en de menstruele bloedingen beperkt een gunstig effect heeft op de symptomen van endometriosis en ook de evolutie ervan kan tegenhouden. Het is logisch dat continue hormonale contraceptie hiervoor het meest is aangewezen.

- Mastodynie

Hier moet men onderscheid maken tussen cyclische mastalgie bij vrouwen die geen hormonale contraceptie gebruiken en mastalgie die optreedt tijdens het gebruik van hormonale contraceptie. In het eerste geval is het voorschrijven van cyclische hormonale contraceptie geen goede keuze omdat er alternatieve en betere behandelingen voorhanden zijn. Wanneer mastalgie optreedt tijdens het gebruik van cyclische hormonale

contraceptie kan men best overschakelen na een continue hormonale contraceptie met progestativa.

- Perimenopouse

Hormonale contraceptie is een uitstekend middel om de ongemakken van de perimenopouse (cyclusstoornissen, opvliegers...) te voorkomen. Alhoewel hiervoor geen harde bewijzen voorhanden zijn is het logisch een pil te verkiezen met het natuurlijke oestrogeen.

Conclusie

COCs worden in de eerste plaats gebruikt als contraceptivum. Daar komt een onbetwist beschermend effect bij tegen epitheliaal ovarium-CA en tegen endometrium-CA en mogelijk ook tegen colorectaal CA. Bij de vele vrouwen met primaire of secundaire dysmenorroe, pijn en dyspareunie bij endometriose, PMS, cyclusirregulariteit, hebben COCs ongeacht hun samenstelling, allemaal voordelen. Hoewel officieel off-label, verdient continu COC in de meeste gevallen de voorkeur boven cyclische toediening.

Referenties

1. Harada T, Monoeda M, Taketani Y et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008, 90: 1583-1588.
2. Harada, T, Momoeda, M, Terakawa, N et al. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2011, 95:1928-1931.
3. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006134.

Sécurité de la contraception hormonale (cancers)



Veiligheid van hormonale contraceptie (kankers)

Commentaires de l'expert/Commentaar van de deskundige:
Prof. Martine Berlière, UCL

Sécurité de la contraception hormonale : quel est le risque de cancer associé aux différents moyens de contraception hormonale ?

Professeur M. Berlière
Coordinatrice de la Clinique du Sein du Centre du Cancer
Chef de Clinique
Service de Gynécologie
Cliniques Universitaires St Luc
UCL
Professeur en gynécologie et oncologie
Faculté de médecine
UCL

Plan

1. Introduction
2. Evaluation du risque carcinologique en fonction du type de cancer
 - 2.1. Cancer du sein
 - 2.1.1. Contraception oestro-progestative et cancer du sein
 - 2.1.2. Cas particuliers d'antécédents familiaux et de mutation BRCA1 et BRCA2
 - 2.1.3. Contraception orale à base de progestatif seul
 - 2.1.4. Stérilet à la progestérone
 - 2.2. Cancer du col de l'utérus
 - 2.3. Cancer de l'endomètre
 - 2.4. Cancer ovarien
 - 2.5. Cancer colo-rectal
 - 2.6. Cancer hépato-cellulaire et vésicule biliaire
 - 2.7. Mélanomes cutanés
 - 2.8. Cancer de la thyroïde
3. Tableau récapitulatif
4. Conclusion
5. Références

1. **Introduction :**

L'impact de la contraception hormonale oestro-progestative et progestative seule sur la survenue de différents cancers gynécologiques (cancer du sein, cancer de l'utérus, cancer de l'endomètre et cancer du col) et d'autres cancers (cancer colo-rectal, mélanome, cancer hépato-biliaire) est une question qui est débattue de longue date. Pour tenter de répondre à cette question, différentes études (souvent des études observationnelles, études de cas témoins) ont été utilisées. Retenons dans le matériel et méthode une grande étude de cohorte britannique qui a été réalisée et présente l'avantage d'un suivi à long terme, avec plus de 45.000 patientes et plus de 1 millions de femmes/année. Cette étude représente la base principale de ce travail.

Les femmes ont été suivies entre 1968 et 1996. Elles ont été suivies de manière intensive par leur médecin généraliste. Ensuite, pour une partie d'entre elles, un suivi moins intensif mais prolongé a été réalisé par le National Health Service jusqu'en 2004. On subdivise cette grande étude en cohorte de médecins généralistes puisque c'est un suivi effectué par les médecins généralistes et par la cohorte complète qui a été suivie par ce National Health Service.

Les résultats ont été publiés en 2007 et des résultats de survie en 2010.

2. **Evaluation du risque carcinologique en fonction du type de cancer :**

2.1. Cancer du sein :

2.1.1. *Contraception oestro-progestative et cancer du sein :* une méta-analyse d'études observationnelles datant de 2006 (OMS) a trouvé un risque légèrement augmenté de cancer du sein parmi les utilisatrices actuelles de la pilule oestro-progestative. Ce risque accru persiste jusqu'à 10 ans après l'arrêt de l'utilisation de cette médication. Cette augmentation légère de risque augmente avec la durée de l'utilisation. Il n'y a pas de lien entre l'âge d'instauration et le risque de cancer du sein, même si ce risque est plus élevé chez les patientes qui ont débuté la prise d'une contraception hormonale avant l'âge de 20 ans. Une autre méta-analyse de 2006 (Kahlenborn) conclut également à un risque accru de cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans ayant pris la pilule lorsqu'on les compare à une population de femmes n'en ayant jamais pris. Selon cette étude, ce risque augmente si la pilule est prise avant la première grossesse menée à terme, surtout en cas de prise datant de plus de 4 ans avant cette première grossesse. Les données de cette méta-analyse ne s'attachent pas à différencier le rôle de la durée de l'utilisation et de la composition des différentes pilules. La grande étude de cohorte de Hannaford n'a révélé aucune différence significative entre les utilisatrices de pilule et les non-utilisatrices en termes de risque de cancer du sein (RR 0.98, CI 95% : 0.87 à 1.10). Selon Hannaford, il ne semblerait y avoir aucun signe d'une relation entre la durée de l'utilisation ou la durée depuis la dernière utilisation (Hannaford, 2007 et 2010). Une méta-analyse récente de 12 études (Nelson, 2012) a évalué le risque de cancer du sein chez des femmes de 40 à 49 ans. Cette étude démontre une absence de corrélation entre la prise antérieure de la pilule et le cancer du sein. Néanmoins, l'analyse d'un programme de dépistage du cancer du sein révèle une corrélation entre la prise de la pilule et le cancer du sein par rapport à la prise antérieure ou l'absence de prise de contraception oestroprogestative. Les données du GPC FSRH établissent un risque légèrement plus élevé de cancer du sein par suite de prise de la pilule mais ce risque disparaît 10 ans après l'arrêt de la pilule. Ces données n'ont pas inclus celles de l'étude de Hannaford.

2.1.2. *Cas particuliers d'antécédents familiaux et de mutation BRCA1 et BRCA2 :*

2.1.2.1. Antécédents familiaux : les femmes ayant une anamnèse familiale positive de cancer du sein n'ont pas de contre-indication à la prise de contraceptifs hormonaux oestro-progestatifs. Différentes études observationnelles ont montré qu'il n'y a pas de différence d'incidence du cancer du sein entre les femmes avec une anamnèse positive et celles qui n'ont pas d'anamnèse positive (UKMEC). Ceci est confirmé par une revue systématique récente basée sur 10 grandes études observationnelles et une grande méta-analyse (Gaffield, 2009).

2.1.2.2. Mutation BRCA1 et BRCA2 : plusieurs études observationnelles semblent indiquer un risque accru de cancer du sein lorsque les patientes mutées utilisent une contraception oestro-progestative. Néanmoins, ces études se contredisent parfois, ces deux études principales étant celles de Narod (2002) et celle de Haile

(2006). Selon Narod, le risque pour les BRCA1 = OR 1.2 ; CI 95% : 1.02 à 1.4 et pour les BRCA2 (mais Narod mentionne que la cohorte est très petite) = OR 0.94 ; CI 95% : 0.72 à 1.24. Lorsque la contraception est utilisée pendant plus de 5 ans : OR pour les BRCA1 à 1.33 ; CI 95% : 1.11 à 1.6. Il trouve pour une utilisation de plus de 5 ans un risque majoré essentiellement dans le groupe BRCA2 : OR 2.06 ; CI 95% : 1.08 à 3.94. Une méta-analyse récente d'études observationnelles n'a pas trouvé de risque accru de cancer du sein chez les patientes porteuses d'une mutation génétique, même en cas d'utilisation prolongée. Néanmoins, la majorité des grands groupes qui suivent des patientes porteuses de mutations recommandent la prudence. Il en est ainsi dans les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ou dans les recommandations françaises pour les FAR (femmes à haut risque) de l'Institut Curie : pas d'utilisation prolongée de contraception hormonale chez les patientes porteuses de mutation BRCA1 et BRCA2. Tant le NCCN que les groupes français de l'Institut Curie recommandent une non-utilisation des contraceptifs hormonaux, à l'exception du DIU à la progestérone après 40 ans. Il est excessivement difficile de disposer des études avec une puissance statistiquement suffisante.

2.1.3. Contraception à base de progestatif seul : une méta-analyse d'études observationnelles (WHO, 1996) montre une tendance comparable des mini-pilules et des pilules oestro-progestatives, à savoir un risque de cancer du sein légèrement majoré jusqu'à 10 ans après l'arrêt de l'utilisation. Ce risque ne s'associe pas à une majoration statistiquement significative mais on observe un manque de puissance statistique dans la majorité des études.

2.1.4. Stérilet à la progestérone : plusieurs études ont montré une absence d'augmentation de risque majoré de récurrence chez les femmes ayant eu un cancer du sein et une absence d'augmentation d'incidence en prévention primaire pour les femmes n'ayant pas eu de cancer du sein. Une étude belge publiée dans Fertility Sterility (Trinh, Van Dam) a montré, quant à elle, une légère augmentation du risque de récurrence. En règle générale, le stérilet à la progestérone ne provoque pas de majoration du risque de cancer du sein parmi les données de la littérature. Après cancer du sein, il doit être discuté en fonction du type histologique de cancer, de la durée de l'utilisation et d'éventuelles interactions non démontrées avec une hormonothérapie.

2.2. Cancer du col de l'utérus : dans l'étude de cohorte de Hannaford, l'incidence comme la mortalité du cancer du col de l'utérus est accrue chez les femmes utilisatrices d'une contraception oestro-progestative (RR 1.33 ; CI 95% : 0.92 à 1.91). Ces données concernent l'ensemble de la cohorte. Dans la cohorte première suivie par les généralistes = RR 1.49 ; CI 95% : 0.97 à 2.28. Une augmentation du risque a été constatée avec l'augmentation de la durée d'utilisation, augmentation accrue à partir de plus de 8 ans d'utilisation. On observe également une diminution du risque en fonction du nombre d'années d'arrêt depuis la dernière utilisation (Hannaford, 2007 et 2010). Ce même type de résultats est observé dans une méta-analyse d'études observationnelles (ICESCC, 2007). Cette méta-analyse note une augmentation du risque de cancer de l'utérus avec la durée de la prise de la contraception oestro-progestative et une diminution en fonction de la date d'arrêt. Une prise de contraception hormonale oestro-progestative pendant moins de 5 ans n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du col. Par contre, une prise de plus de 5 ans est associée à un risque relatif (RR 1.9 ; CI 95% : 1.69 à 2.13). Dix ans après arrêt de l'utilisation, il n'y a pas plus d'augmentation du risque.

2.3. Cancer de l'endomètre : le risque de cancer de l'utérus et la majorité des cancers de l'utérus sont des cancers de l'endomètre. Pour les carcino-sarcomes et les sarcomes, il y a trop peu de données dans la littérature. Le risque de cancer de l'endomètre diminue avec la prise d'une contraception oestro-progestative. Les données les plus récentes dans la littérature sont issues des publications de Hannaford (2007 et 2010). Dans la cohorte entière, comme dans la cohorte suivie par les médecins généralistes, on observe une diminution significative de l'incidence des cancers endométriaux suite à la prise de la contraception oestro-progestative. La mortalité par cancer de l'endomètre est également réduite de manière

statistiquement significative. Ces résultats correspondent aux résultats d'une revue systématique d'études de cas témoins et d'étude de cohorte (Mueck, 2010). Dans la littérature, on observe très peu de données pour les contraceptifs à base de progestatif exclusif et le peu de données semble démontrer une réduction d'incidence pour le stérilet à la progestérone.

- 2.4. Cancer ovarien : une méta-analyse de 45 études observationnelles montre un risque réduit de cancer de l'ovaire chez les patientes prenant une pilule oestro-progestative par rapport aux non-utilisatrices (RR 0.73 ; CI 95% : 0.7 à 0.76) (CGESOC, 2008). La diminution du risque de cancer ovarien s'accroît avec la durée de la prise de la contraception et se poursuit jusqu'à 15 ans après l'arrêt de la prise. Les publications de Hannaford (2007 et 2010) confirment la même tendance (RR 0.54 ; CI 95% : 0.4 à 0.7). Là encore, l'incidence continue à diminuer en fonction de la durée de la prise de la contraception. Les différences restent statistiquement significatives entre les utilisatrices et les non-utilisatrices jusqu'à 15 ans après l'arrêt de la contraception. Une étude prospective observationnelle récente (Tsilidis) confirme cet effet protecteur de la pilule. Cette réduction d'incidence de cancer de l'ovaire semble aussi présente chez les patientes porteuses de mutation BRCA1 et BRCA2.
- 2.5. Cancer colo-rectal : une méta-analyse des études observationnelles vient confirmer les données antérieures ayant démontré un effet protecteur de la prise de la pilule oestro-progestative contre le cancer colo-rectal (Bosetti, 2009). Les femmes ayant pris la pilule présentent un risque diminué de cancer colo-rectal par rapport aux femmes ne l'ayant jamais prise (RR 0.82 ; CI 95% : 0.74 à 0.92). La durée de la prise n'a pas semblé avoir une influence sur ce risque mais les femmes ayant arrêté la pilule plus récemment (moins de 10 ans) exhibent une réduction importante du risque de cancer colo-rectal selon Fernandez (RR 0.46 ; CI 95% : 0.30 à 0.71).
- 2.6. Cancer hépato-cellulaire et vésicule biliaire : la base des données est représentée par l'étude de cohorte britannique de Hannaford et n'a pu établir de corrélation significative entre la prise d'une contraception oestro-progestatif et le cancer du foie ou de la vésicule biliaire. Parmi les autres données de la littérature qui sont rares, une méta-analyse de 12 études cas témoins (Cibula, 2010) montre un risque poolé non accru. Par contre, après exclusion d'une étude européenne, une corrélation positive significative a été observée entre la prise d'une contraception et la survenue d'un cancer hépato-biliaire.
- 2.7. Mélanomes cutanés : le rôle des contraceptifs hormonaux dans l'étiologie et la majoration du risque de mélanome cutané a été très controversé au cours des 20 dernières années. Les premières études, qui sont des études cas contrôles, n'ont pas montré d'augmentation de risque ni d'association entre la prise de contraception et le mélanome. Par contre, l'étude de Koomen (2009), étude de cas contrôles, montre une association statistiquement significative entre la prise de la contraception orale et la survenue d'un mélanome. Le peu de puissance statistique de ces études ne permet pas, à l'heure actuelle, de tirer de conclusion.
- 2.8. Cancer de la thyroïde : la littérature est pauvre. Il existe une grande étude prospective de cohorte US NIH AARP diet and health study (Schonfeld) qui a étudié 312 cancers de la thyroïde chez 187.865 femmes. Cette étude montre que chez les utilisatrices d'une contraception orale pendant 10 ans ou plus, le risque de cancer de la thyroïde est diminué (RR 0.48 ; CI 95% : 0.28 à 0.84) (p=0.01).

3. Tableau récapitulatif

Type cancer	Type étude	Résultats
C sein	Hannaford, 2007 C study	Full cohort – RR : 0.98 (CI 95% : 0.87-1.10) GP cohort – RR : 1.02 (CI 95% : 0.88-1.2)
	Kahlenborn, 2006 Metaanalysis	RR : 1.19 (CI 95% : 1.09-1.29)
	Nelson , 2012 Metaanalysis	RR : 1.08 (CI 95% : 0,96-1.23)
C col uterus	Hannaford, 2007	Full cohort – RR : 1.33 (CI 95% : 0.92-1.94) Primary care cohort – RR : 1.49 (CI 95% : 0.97-2.28)
C endomètre	Hannaford, 2007	Full cohort – RR : 0.58 (CI 95% : 0.42-0.79) Primary care cohort – RR : 0.47 (CI 95% : 0.27-0.81)
C ovaire	Hannaford, 2007	Full cohort – RR : 0.54 (CI 95% : 0.40-0.71) Primary care cohort – RR : 0.51 (CI 95% : 0.33-0.78)
C colo-rectal	Hannaford, 2007	Full cohort – RR : 0.72 (CI 95% : 0.58-0.9) Primary care cohort – RR : 085 (CI 95% : 0.59-1.2)
	Bosetti, 2009 Metaanalysis	RR : 0.82 (CI 95% : 0.69-0.97)
Hépatocarcinome + voies biliaires	Cibula, 2010 Observational studies	RR : 1.57 (CI 95% : 0.96-2.54)
	Hannaford, 2007	Full cohort – RR : 0.55 (CI 95% : 0.26-1.17) GP cohort – RR : 1.11 (CI 95% : 0.37-3.3)
Mélanomes	Koomen, 2009 Cas contrôle	Augmentation risque relatif RR : 1.42 (CI 95% : 1.19-1.69)
C thyroïde	Schonfeld, 2011 (étude cohorte)	RR : 0.48 (CI 95% : 0.28-0.84) (p=0.01)

4. **Conclusion :**

En termes d'association contraception hormonale et risque de cancer, on peut dire que le bilan de la pilule oestro-progestative est plutôt positif. En effet, la prise de la pilule est associée à une diminution du risque de cancer de l'endomètre, du risque de cancer de l'ovaire et du risque de cancer colo-rectal. Le risque de cancer du col de l'utérus est majoré mais cette majoration est plus faible pour le cancer du sein. Des données de mortalité viennent confirmer les données susmentionnées dans l'étude de Hannaford où on note une réduction de mortalité par cancer (tous cancers confondus) dans le groupe des utilisatrices par rapport aux femmes n'ayant jamais pris la pilule (RR 0.85 ; CI 95% : 0.78 à 0.99). Ces données doivent bien sûr être nuancées en fonction de la puissance statistique des études, en fonction du type de contraception, de la composition des pilules, de données plus récentes qui font défaut notamment à l'égard du stérilet à la progestérone. La durée du suivi est souvent également un élément clé.

Des questions importantes sont à l'heure actuelle non résolues : observons une augmentation du risque de cancer du col chez les patientes vaccinées qui utilisent une contraception orale versus les non utilisatrices vaccinées ?

Overall Cancer: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2007					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
cohort	n = 45950 Full cohort: 1084066 person years GP cohort 555666 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 36y	- ever use hormonal contraception versus never use	Overall cancer incidence	Full cohort: RR: 0,86 95%CI: 0,77-0,96
			≥ 8 y hormonal contraception vs never use		GP cohort: RR 0,97 95%CI: 0,88-1,06 GP cohort RR 1,22 95%CI: 1,07-1,39
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

All cancer mortality: Use of hormonal contraception versus no use					
Hannaford 2010					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
cohort	n = 46112 Full cohort: 1 197 181 person years GP cohort 579 752 person years	- women (18-60 y, mean age at recruitment 29), - married or in a stable relationship - follow-up 39y	- ever use hormonal contraception versus never use	All cancer mortality	Full cohort: RR: 0,85 95%CI: 0,78-0,93
			≥ 8 y hormonal contraception vs never use		GP cohort: RR 0,88 95%CI: 0,75-1,04 GP cohort: RR 0.96 95%CI : 0.77 to 1.20
*adjusted for age, parity, smoking, and social class					

5. **Références :**

1. Hannaford PC, Iversen L, Mac Farlane TV et al. Mortality among contraception pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 6-51.
2. Hannaford PC, Iversen L, Mac Farlane TV et al. Mortality among contraception pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010; 340; c928.
3. Kahlenborn C, Modungo F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a metaanalysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81; 1290-1302.
4. Nelson HD, Zacker B, Cantor A et al. Risk factors for breast cancer for women ages 40 to 49 years: a systematic review and metaanalysis. *Ann Int Med* 2012; 156; 635-648.
5. Narod SA, Dubé MP, Klijn J et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94; 1773-1779.
6. Haile RW, Thomas DC, Mc Guire V. BRCA1 and BRCA2 mutations carriers, oral contraceptive use and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15; 1863-1870.
7. UKMEC. Faculty of sexual and reproductive healthcare (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). UK medical eligibility criteria for contraceptive use. November 2009. [Http://www.fsrh.org/pdfs/ukmec2009.pdf](http://www.fsrh.org/pdfs/ukmec2009.pdf).
8. Iodice S, Barile M, Rotmensz N et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a metaanalysis. *Eur J Cancer* 2010; 46; 2275-2284.
9. Trin XB, Tjalma WA, Van Dam PA et al. Use of the levonogestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008; 90(1); 17-22.
10. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (ICESCC). Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16573 women with cervical cancer and 35509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370; 1609-1621.
11. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17; R263-271.
12. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (CGESOC). Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008; 371; 303-314.
13. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BR J Cancer* 2011; 105; 1436-1442.
14. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptive use and colorectal cancer risk: a systematic review and metaanalysis.
15. Cibula D, Gompel A, Mueck AO et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16; 631-650.
16. Koomen ER, Jooss A, Nijsten et al. Estrogens, oral contraceptive and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma: a population based case-control study. *Annals of Oncology* 2009; 20; 358-364.
17. Schonfeld SO, Ron L, Gonzalez AB et al. Hormonal and reproductive factors and risks of postmenopausal thyroid cancer in the US NIH. AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol* 2011; 35(6); 85-90.

Veiligheid van hormonale contraceptie (niet-cancereuze aandoeningen)



Sécurité de la contraception hormonale (affections non cancéreuses)

Commentaar van de deskundige/ Commentaires de l'expert:
Prof. Johan Verhaeghe, KUL

Commentaar op:

Veiligheid van hormonale anticonceptie (niet-cancereuze aandoeningen)

Johan Verhaeghe, Dienst Verloskunde-Gynaecologie, UZ Leuven

Johan.verhaeghe@uz.kuleuven.be

Het bibliografisch onderzoek over deze topic geeft tegelijk veel en heel weinig informatie. De gegevens zijn vergelijkingen en berekeningen van relatieve risico's met betrouwbaarheidsintervallen tussen twee of meerdere groepen vrouwen, bekomen in epidemiologisch onderzoek. Het is dit type informatie – de klaarblijkelijk sacrosancte *odds ratio* - die inmiddels is doorgefilterd tot de publieke media.

Kritische bemerkingen omtrent de klinische en epidemiologische studies

De eerste conclusie van de bibliografie moet deze zijn: **de evidentie is van matige, lage of zeer lage kwaliteit**. Graad I-evidentie bekomen uit gerandomiseerde studies waarbij twee of meerdere voldoende grote ("*high-power analysis*") groepen van vrouwen worden vergeleken die een verschillend (of geen) anticonceptivum gebruikten voor een voldoende ruime periode, is schaars of onbestaand. Er bestaan alleen *industry-initiated* klinische studies van beperkte omvang en duur (meestal 6 cycli, alleen 12 cycli om de Pearl index te kunnen berekenen) met een aantal secundaire uitkomstmerkers (bv. acne; lipiden, OGTT, bloeddruk, etc.). De *European Medicines Agency* moet dringend stringente richtlijnen opstellen betreffende klinische studies met anticonceptiva (over meerdere jaren, data ivm trombose, etc.).

Deze lagekwaliteitevidentie heeft te maken met de **lage investeringen** vanuit zowel de industrie als academia in *women's health*. Sinds de furieuze zoektocht naar anticonceptiva van de jaren 1950, is er in essentie weinig gebeurd: we maken nog steeds gebruik van dezelfde componenten. Slechts enkele moleculen sindsdien zijn echt innovatief, zoals de

SERMs (raloxifen) en SPRMs (mifepriston, ulipristal). Het is dringend tijd dat een target gesteld wordt voor onderzoek in women's health.

Epidemiologische studies hebben inherente beperkingen. De *Women's Health Initiative* (WHI) studie, een grootschalig gerandomiseerd onderzoek in verband met hormoonsuppletie therapie (HST) na de menopauze, heeft aangetoond dat het voorafgaand epidemiologisch onderzoek **belangrijke confounding** behield ondanks "correctie" voor potentiële confounders (1). Vóór de WHI-studie bestudeerde men vrouwen die samen met hun voorschrijver de keus gemaakt hadden om HST te gebruiken en hiermee waren doorgedaan; dit waren in essentie gezondere vrouwen - het *healthy-user effect*. De anderen (risicopatiënten die HST werden ontzegd, vroegtijdige stop o.w.v. nevenwerkingen en complicaties) waren niet ingesloten in de HST-groep, en dat gaf een sterk vertekend beeld.

In het kader van epidemiologisch onderzoek in verband met anticonceptiva en trombose ziet men in sommige studies ook een **healthy user effect** bij levonorgestrelgebruiksters. Het zijn trouwe en gezonde gebruiksters: hun VTE-incidentie vertoont geen relatie met de tijd en is lager dan men zou verwachten (2). In de bibliografie wordt ook terecht gewag gemaakt van het *healthy survivor effect*, waardoor men kritisch moet staan tegenover mortaliteitscijfers bij pilgebruiksters. Zieke personen nemen (namen) en krijgen (kregen) geen pil; en rooksters krijgen vaak ook geen pil.

Een ander zij het minder belangrijk storend fenomeen is dat van de **preferential prescribing**. Omwille van een geclaimd voordeel kan een risicopopulatie geleid worden naar een welbepaalde pil. Bijvoorbeeld, van drospiridonbevattende pillen werd een voordeel geclaimd op gewichtstoename vergeleken met andere pillen. In de EURAS studie, wellicht één van de betere farmacovigilantiestudies, vond men een hoger percentage obese gebruiksters van drospiridonpillen (3).

De berekening van relatieve risico's moet vertaald worden in **klinische relevantie**. Terwijl niemand de klinische relevantie in vraag stelt van het effect van de pil op zich op veneuze trombose (relatief risico van ≥ 4) is de klinische relevantie van een relatief risico van < 2 (bv. verschillen tussen progestagenen, of effect van sommige pillen op arteriële trombose) minder duidelijk. De betrouwbaarheidsintervallen en de significantie zijn uiteraard sterk

afhankelijk van de grootte van de bestudeerde populatie, en een significant resultaat heeft op zich geen klinische waarde.

Tenslotte wil ik benadrukken dat er zoals in elk onderzoeksveld **conflicts of interest** kunnen zijn, in dit geval “*big pharma*” (en “*big money*”; in een aantal studies zoals EURAS zijn er vragen in verband met de link van de onderzoekers met de industrie) tegenover onderzoekers met een “*big ego*”. In de anticonceptiewereld lijkt het soms dat de rede ontsnapt is en dat de arts/onderzoeker moet kiezen voor één van de kampen; argumenten worden niet zelden *ad hominem* gevoerd. Bepaalde tijdschriften lijken ook een kant te hebben gekozen, wat betreurenswaardig is.

Kritische bemerkingen omtrent de biologische plausibiliteit

Biologisch is er een associatie tussen oestrogenen en trombose. Bij progestageen-alleen methoden (behalve mogelijk met DMPA) is er geen verhoogd tromboserisico. Nochtans besluit ook het bibliografisch onderzoek dat er binnen de <50 µg EE groep geen goede evidentie is voor een dosisafhankelijk effect op veneuze trombose. Dit epidemiologisch gegeven is biologisch onverwacht en kan te maken hebben met confounding (bv. recente gebruiksters krijgen vaker een pil met 20 µg EE, terwijl vooral na een periode van slechte cycluscontrole wordt overgeschakeld op een hogeredosispil met 35-50 µg EE). Een EE-dosisdependent risico werd wel geobserveerd voor myocardinfarct en misschien ook voor arteriële trombose (4).

Als er een verband bestaat tussen bepaalde progestagenen en trombose kan dit maar het gevolg zijn van 1) de omzetting van het betreffende progestageen in metabolieten met oestrogene bioactiviteit (de progestagenen staan bovenaan de steroïdencascade), en/of 2) de binding van het progestageen aan de oestrogeenreceptor (ER-α of ER-β). Hierover zijn er zeer weinig data. Paradoxaal genoeg is er één studie waarbij norethisteronacetaat (NETA) per mg ongeveer 6 µg EE genereert bij postmenopauzale vrouwen (5); men weet inderdaad dat NETA *hot flashes* onderdrukt bij deze vrouwen. Maar anderzijds verhoogt NETA het risico van veneuze trombose niet vergeleken met levonorgestrelpillen (zie bibliografie), mogelijk omdat het healthy user effect ook geldt voor NETA-pilgebruiksters.

Toch zijn sommige epidemiologische data biologisch plausibel. Er bestaat enige gerandomiseerde evidentie dat pillen met desogestrel een hogere hepatische oestrogeniciteit (bv. hogere SHBG-concentratie, lagere proteïne S) hebben dan levonorgestrelpillen (6).

De oestradiolpillen kwamen in het bibliografisch overzicht niet aan bod, omdat er nog geen data zijn in verband met klinische uitkomstparameters. Biologisch is hun hepatische oestrogeniciteit lager, en ze kunnen beschouwd worden als een tussencategorie tussen de EE-combinatiepillen en progestageen-alleen pillen. Jammer genoeg zullen de data in verband met trombose ook hier wellicht weer moeten komen van observationeel onderzoek eerder dan van goed opgezette klinische studies.

Tot besluit, de epidemiologische gegevens in verband met combinatiepillen en trombose zijn soms maar niet altijd biologisch plausibel. Terwijl we verder zoeken naar biologische mechanismen moeten de epidemiologische data met reserve beoordeeld worden.

Constructieve uitwegen

De huidige pilgebruiksters zijn een veel ruimere groep vrouwen dan vroeger. Ze verschillen sterk in leeftijd (van prille tieners tot vrouwen van >50 jaar) en BMI. Deze twee klinische parameters zijn onafhankelijke predictoren van trombose.

De data van Lidegaard et al. tonen dat de incidentie van veneuze trombose bij niet-gebruiksters van pillen stijgt van 7/100.000 “vrouwenjaren” bij tieners tot 58/100.000 bij vrouwen van 45-49 jaar, of een relatieve stijging van >8 wat groter is dan het effect van combinatiepillen (relatieve stijging van 1,6-5,7 naargelang de samenstelling) (7); en de incidentie van arteriële trombose stijgt met een factor 19 van 15-19 jaar tot 45-49 jaar (de auteurs geven hier geen aparte cijfers voor niet-gebruiksters) (4). D.w.z. dat relatieve risico's moeten omgezet worden in **absolute risico's per leeftijdscategorie**. Indien we een “0,1%” risico voor veneuze trombose (d.w.z., een incidentie van 100 per 100.000 vrouwenjaren) als een *red flag* beschouwen, dan vertaalt de incidentie van veneuze trombose bij combinatiepilgebruiksters zich in een klinisch relevant risico vanaf 35 jaar (121 per 10⁵ vrouwenjaren van 35-39 jaar, 152 van 40-44 jaar, en 208 van 45-49 jaar) (7). Een mogelijke

klinische conclusie is dus dat combinatiepillen met EE niet de eerste keus zijn voor vrouwen vanaf 35 jaar, en relatief gecontra-indiceerd zijn vanaf 45 jaar. Deze klinische aanbeveling is niet nieuw, maar misschien moet ze opnieuw benadrukt worden.

De **BMI** is een complexere aangelegenheid omdat de data controversieel zijn (8). In het Verenigd Koninkrijk is de richtlijn voor voorschrijvers “UK MEC 3” in verband met BMI ≥ 35 en combinatiepillen, wat betekent dat de nadelen in het algemeen groter zijn dan de voordelen en een combinatiepil alleen door een specialist kan voorgeschreven worden. Deze aanbeveling kwam er op basis van één Britse studie die een relatief risico van 2,2 vond vergeleken met een BMI van 25-29, maar de studie bevatte geen niet-gebruiksters. In ieder geval lijken de relatieve risico's niet van die aard dat ze tot klinische beperkingen moeten leiden op zich. Maar ze kunnen wel de aanbeveling hierboven gegeven voor de leeftijd scherper stellen, d.w.z. dat bij obesitas én leeftijd ≥ 35 jaar combinatiepillen met EE relatief gecontra-indiceerd zijn.

De belangrijkste klinische predictor van trombose onder anticonceptiva is een **genetische voorbeschiktheid** hiervoor (trombofilie). In één Nederlandse studie was het relatief risico van trombose bij vrouwen met trombofilie méér dan 10 keer verhoogd in het eerste jaar van pilgebruik (9). Alhoewel het op dit ogenblik lijkt dat screening naar trombofilie geen gunstige kosten-batenverhouding heeft in geval van een familiale voorgeschiedenis van trombose (10), moet verder onderzocht worden of bijkomende criteria (bv. eerstegraadsverwanten, >2 familieleden, trombose <25 jaar, arteriële trombose) zinvol zijn. In het algemeen moet de verdenking toch toenemen met een groter aantal familieleden die op jonge leeftijd een trombose kregen, opnieuw een klinische beoordeling.

Tot besluit, klinische aanbevelingen in verband met de pil moeten gebouwd zijn op absolute risico's van één of meerdere risicofactoren. Ze moeten **trajecten** voor ogen houden in de plaats van zich te focuseren op klinisch weinig relevante verschillen in risico. Bijvoorbeeld,

- Vóór het opstarten van de pil is een anamnese naar persoonlijke en familiale trombose-antecedenten nodig. Combinatiepillen mogen niet opgestart worden bij een persoonlijke voorgeschiedenis. Bij een duidelijke familiale voorgeschiedenis is extra klinische waakzaamheid nodig en moet de gebruikster uitleg krijgen over alarmsymptomen (pijn in kuit, pijn op borstkas, enz.).

- Tot er meer gegevens zijn in verband met oestradiolpillen, zijn pillen met 20-30 µg EE en levonorgestrel de eerste keus. Andere pillen of vormen (ring, klever) kunnen worden voorgeschreven op indicatie of bij slechte tolerantie.
- Combinatiepillen met EE zijn niet de eerste keus vanaf de leeftijd van 35 jaar en worden best vermeden vanaf 45 jaar.
- Combinatiepillen zijn gecontra-indiceerd bij vrouwen vanaf 35 jaar die ook ernstig obees zijn (BMI ≥35) en/of minstens 15 sigaretten per dag roken.
- Pillen met >30 µg worden als therapeutische pillen beschouwd die slechts voor een beperkte tijd kunnen worden voorgeschreven. Ze mogen niet gebruikt worden voor langdurige anticonceptie. Hiertoe behoren de cyproteronacetaatbevattende pillen.

In de meerderheid van de gevallen bevestigen deze trajecten de goede oude klinische wijsheid die vele artsen meegekregen hebben van hun mentoren. Waar de klinische zorg scheefgegroeid is, moet ze weer rechtgezet worden.

Hepatobiliaire aandoeningen

Het bibliografisch overzicht gaat over anatomische letsels (adenoma, carcinoma) en niet over functionele veranderingen.

Het is goed gekend dat oestrogenen en progestagenen een invloed hebben op de galzuursecretie en de galsamenstelling. Bij vrouwen die genetisch voorbeschikt zijn voor intrahepatische cholestase en galstenen (beide komen vaak samen voor) kan de zwangerschap en in mindere mate het gebruik van combinatiepillen met EE klinische symptomen uitlokken. Met de laaggedoseerde combinatiepillen is dit geen majeur probleem. Combinatiepillen worden best vermeden (MEC 3) bij acute symptomatische galsteenziekte (kolieken, cholecystitis) of bij gekende galstenen die medisch behandeld worden; en verder bij een voorgeschiedenis van intrahepatische cholestase gerelateerd aan pilgebruik. Cholecystectomy is geen contra-indicatie.

De metabolisatie van combinatiepillen is hepatisch. Bijgevolg is ernstige leverdisfunctie door bv. gedecompenseerde cirrose met portale hypertensie een formele contra-indicatie (MEC 4); maar de meeste patiënten zijn niet fertiel. Hepatitisdragerschap of chronische hepatitis

met milde leverdisfunctie zijn geen contraïndicaties voor combinatiepillen. Bij acute hepatitis mogen combinatiepillen gecontinueerd (MEC 2) maar niet opgestart (MEC 3/4) worden. Deze richtlijnen worden algemeen aanvaard.

Referenties

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
2. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
3. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirinone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance study on Oral Contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-54.
4. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 2257-66.
5. Kuhnz W, Heuner A, Hümpel M, Seifert W, Michaelis. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997; 56: 379-85.
6. Van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Sex hormone-binding globulin: a surrogate marker for the prothrombotic effects of combined oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 332-7.
7. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343: d6423.
8. Trussell J, Guthrie KA, Schwarz EB. Much ado about little: obesity, combined hormonal contraceptive use and venous thrombosis. *Contraception* 2008; 77: 143-6.
9. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49-52.
10. Grimes DA, Stuart GS, Levi EE. Screening women for oral contraception: can family history identify inherited thrombophilias? *Obstet Gynecol* 2012; 120: 889-95.

Circonstances particulières



Bijzondere toestanden

Commentaires de l'expert/Commentaar van de deskundige:
Prof. Ulysse Gaspard, ULg

CONTRACEPTION HORMONALE DANS DES SITUATIONS SPECIFIQUES

Professeur Docteur Ulysse GASPARD
Consultant Senior
Département de Gynécologie-Obstétrique
Policlinique Universitaire L. Brull (Liège)
ULg
Professeur Ordinaire Honoraire (Gynécologie)
Faculté de Médecine
Université de Liège

1- SITUATION PRE ET POSTOPERATOIRE CHIRURGICALE

Dans cette situation, le problème contraceptif majeur concerne l'accroissement du risque thromboembolique veineux (VTE) du fait de l'immobilisation et de sa durée, de la chirurgie (majeure ou mineure), des facteurs de risque associés (âge, poids, antécédents thrombophiliques...), risques qui vont se combiner avec le risque prothrombotique représenté par la CHC si celle-ci est utilisée.

1-1 Chirurgie planifiée chez une utilisatrice de CHC (1,2)

1-1-1 S'il s'agit d'une chirurgie majeure c'est à dire d'une durée de plus de 30 minutes suivie d'une immobilisation c'est-à-dire alitement, ou mobilité très réduite pendant 48h ou plus, dans un contexte interventionnel à haut risque de VTE incluant la chirurgie générale et orthopédique, traumatique, et neurochirurgicale (3) : dans ce cas, la continuation de la prise de CHC est inacceptable (catégorie 4) (1). De plus, s'il s'agit d'une intervention mineure (< 30 min) mais avec hypotension, ou longue immobilisation subséquente, ou chirurgie des membres inférieurs, la prise de CHC est inacceptable (catégorie 4) et la CHC doit être arrêtée pendant 4 semaines avant l'intervention dans l'ensemble des cas. La plupart du temps, y compris dans le postpartum ou à l'arrêt d'une CHC le retour à la normale des paramètres de coagulation nécessite environ 3 semaines; proposer un arrêt de 4 semaines contient donc une marge de sécurité (1). La reprise de CHC après chirurgie n'est pas recommandée jusqu'à la première menstruation survenant au moins 2 semaines après le retour à la mobilisation complète. En effet, il existe un risque bien connu l'accroissement des thromboembolies veineuses (VTE) postopératoires et de leur augmentation par l'effet prothrombotique des estrogènes; ainsi, Vessey et al (3) estiment le risque de VTE postopératoire à 0,96% sous CHC et 0,5% chez les non utilisatrices de CHC. De cette manière, l'arrêt des CHC selon les recommandations permet d'éviter 500 VTE et 6 à 10 morts p. 100.000 interventions majeures.

1-1-2 S'il s'agit d'une chirurgie majeure sans immobilisation subséquente prolongée (48h), la CHC est acceptable (catégorie 2) et peut être conservée sans restriction (catégorie 1) en vue d'intervention mineures, telles que la stérilisation tubaire perlaparoscopique, p.ex. ou encore l'extraction dentaire. Cependant, des interventions laparoscopiques complexes (cure d'endométriose, hystérectomie, cholécystectomies) devraient selon Guillebaud (4) être considérées, à juste titre, comme des interventions majeures et demander l'arrêt précoce et la reprise tardive des CHC. En ce qui concerne les interventions mineures en chirurgie des membres inférieurs (arthroscopie opératoire, ligature des veines variqueuses et même sclérothérapie) et pour autant qu'elles durent moins de 30 minutes, elles ne sont pas considérées comme nécessitant un arrêt de CHC par les UKMEC (catégorie 1) prenant en compte notamment que la chirurgie veineuse présente un risque faible de VTE. Guillebaud n'est pas de cet avis et recommande la même prudence que pour les interventions majeures.

1-1-3 Patientes immobilisées sans notion d'intervention chirurgicale : hospitalisation pour un traumatisme aigu, maladie aiguë, maladie débilitante, paralysie, chaise roulante, le risque de VTE dû à l'immobilisation est élevé. La contraception par CHC devrait être arrêtée au profit d'une autre forme de contraception (catégorie 3) telle que la POC ou le LNG-IUS parmi d'autres.

1-2 Chirurgie planifiée chez une patiente sous POC

De nombreuses études montrent l'absence de risque de VTE associé à la POC, sauf en ce qui concerne l'injection de médroxyprogestérone retard (DMPA) dont la revue de 2 études conclut à un risque relatif de 2,67 (IC 95% 1,29-5,53) par rapport aux non-utilisatrices (5), mais ces données sont affaiblies par leur nombre insuffisant, et donc non concluantes. La chirurgie majeure comme définie antérieurement ne demande pas l'arrêt de la POC (catégorie 2); il en est de même pour la chirurgie mineure et l'immobilisation non liée à une intervention chirurgicale (catégorie 1). On peut envisager, en cas de long temps d'arrêt de la CHC en préopératoire et postopératoire de passer directement à une POC afin d'assurer une continuité contraceptive (4).

1-3 Chirurgie planifiée chez une patiente sous LNG-IUS

L'attitude face au risque en cas d'intervention majeure, mineure ou d'immobilisation sans contexte chirurgical, est la même que vis à vis de l'utilisation des POC, c'est-à-dire que le LNG-IUS peut rester en place dans toutes les conditions.

1-4 Patiente admise d'urgence pour une intervention chirurgicale NON planifiée

Il s'agit de cas fréquents, souvent dans un contexte d'accident, notamment de la route, de traumatismes divers, d'autres urgences chirurgicales et notamment des fractures, justifiant souvent de longues immobilisations. S'il s'agit d'une patiente sous CHC, l'arrêt immédiat de

cette dernière (catégorie 3-4) (4), et éventuellement le passage à une POC doivent être envisagés, parfois d'ailleurs dans un contexte où le chirurgien demande une prophylaxie héparinique.

2. TABAGISME

2-1 Tabagisme et CHC

2-1-1 Tabagisme et CHC: considérations générales

Le tabagisme est impliqué, souvent proportionnellement à son ampleur et sa durée, aussi bien chez l'homme que chez la femme, dans un excès de morbidité et de mortalité de diverses natures. Deux grandes études épidémiologiques récemment revues par Hannaford et al (6) avec un follow-up de près de 40 ans, montrent que la CHC –il s'agissait essentiellement de pilules combinées à fort dosage- entraîne non pas un excès de mortalité mais au contraire une diminution de mortalité significative, toutes causes confondues, tandis que le tabagisme chez la femme sous CHC au delà de 15 cigarettes/jour entraîne un accroissement de mortalité (RR=2,25 IC 95% 1,99-2,53). Les femmes qui utilisent une contraception combinée et qui fument présentent un risque accru de maladies cardiovasculaires, et notamment d'infarctus du myocarde par comparaison avec les utilisatrices de CHC qui ne fument pas. L'OMS (WHO) estime qu'avant 35 ans la mortalité des utilisatrices de CHC qui fument est de 1 p100.000/an et qu'après 35 ans le risque est décuplé (7). Le risque accru d'infarctus du myocarde décroît dès l'arrêt du tabagisme et est largement dissipé après 2 à 3 ans. Bien que certaines études soient négatives, une grande étude de Nightingale et al montre que le tabagisme est aussi un facteur de risque de VTE, doublant ce risque chez les utilisatrices de CHC, avec un effet proportionnel à l'intensité du tabagisme (8).

2-1-2 Tabagisme et CHC : classification (1,2)

Chez les femmes âgées de moins de 35 ans, le risque vasculaire des utilisatrices de CHC n'augmente pas significativement du fait du tabagisme et dès lors l'association CHC et tabac est acceptable (catégorie 2). Cependant, au delà de 35 ans, l'addition d'une CHC à un tabagisme modéré (< 15 cigarettes/jour) entraîne un accroissement des infarctus du myocarde et situe le risque en catégorie 3, surpassant les avantages de cette contraception (UKMEC,2009) (2). Si le tabagisme est important (> 15 cigarettes/jour) l'utilisation de CHC devient inacceptable et il faut se tourner vers une autre forme de contraception (catégorie 4). La cessation du tabagisme doit être de plus d'un an pour redescendre en catégorie 2, le risque vasculaire du tabagisme se dissipant en 1 à 5 ans après l'arrêt du tabac.

2-2 Tabagisme et POC (1,2)

La POC ne semble pas accroître le risque cardiovasculaire, y compris chez la femme qui fume. Ceci apparaît rassurant aussi bien chez la femme avant qu'après 35 ans et quel que soit le niveau du tabagisme (catégorie 1).

2-3 Tabagisme et LNG-IUS (1,2)

Le tabagisme n'interfère pas avec la sécurité cardiovasculaire de la contraception par LNG-IUS (catégorie 1).

3. COAGULOPATHIES ET/OU ANTECEDENTS THROMBOEMBOLIQUES VEINEUX (VTE)

3-1 VTE ET CHC

3-1-1 VTE et CHC : considérations générales

On estime le risque de VTE chez la femme d'âge reproductif à 5 à 10 cas p 100.000 années-femmes (9). Le risque peut être acquis : âge plus élevé, obésité, immobilité, tabagisme, interventions chirurgicales, cancer (etc...), mais également congénital, du fait d'une mutation génétique (facteur V Leiden, prothrombine, antithrombine, Protéine C, Protéine S, voire MTHFR). Dans ce contexte de risque plus élevé de VTE, on parle de thrombophilie. La CHC, du fait de son contenu oestrogénique entraîne un accroissement du risque de VTE proportionnel à la dose d'EE (50>30-40>20mcg/j) du fait d'un effet procoagulant surtout hépatique et augmentant essentiellement la résistance à la protéine C activée. La présence dans la combinaison oestroprogestative d'un progestatif androgénique (1^{ère} et 2^{ème} générations) bride l'effet oestrogénique tandis que les progestatifs non- ou même anti-androgéniques (3^{ème} et 4^{ème} générations) n'ont pas cette capacité. Dès lors, les oestroprogestatifs contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel entraînent un accroissement du risque de VTE de 2 à 3 fois (20 cas p 100.000 AF environ) par rapport aux non-utilisatrices et ceux contenant les progestatifs de 3^{ème}- 4^{ème} génération entraînent un doublement du risque par rapport au levonorgestrel (environ 40 cas p 100.000 AF). Cet accroissement est surtout marqué pendant

les 6 à 12 premiers mois d'utilisation, et se manifeste aussi bien pour les CHC oraux que transdermiques ou vaginaux. Le risque plus élevé des patientes thrombophiles se voit accru par la prise d'un CHC (20,11). Il est important de remarquer que la grossesse entraîne une augmentation du risque de VTE de 6 à 10 fois et les 6 premières semaines du postpartum, une augmentation jusqu'à 22 fois (12) (de 60 à 300 cas environ p 100.000 AF). Ceci montre l'importance d'une contraception face aux grossesses non désirées, particulièrement chez la femme thrombophile. La recherche du risque thrombophile par l'analyse des facteurs génétiques est relativement chère et ne sera envisageable en routine avant d'administrer un CHC que lorsque la technique par Microarray à diagnostic multiple sera implémentée, et de prix accessible. Actuellement, les critères de recherche d'une thrombophilie congénitale sont les suivants :

(1) histoire personnelle de VTE (2) membre(s) de la famille de moins de 45 ans présentant une VTE (3) histoire familiale de VTE pendant la grossesse, sous pilule contraceptive contenant un estrogène, ou au cours d'un traitement hormonal de la ménopause contenant des estrogènes (4) membre(s) de la famille présentant une mutation connue d'un gène de thrombophilie (13). En conclusion, la contraception hormonale chez les femmes à risque de VTE ne devrait pas contenir d'estrogènes.

3-1-2 VTE et CHC : classification (1,2)

- Histoire personnelle de VTE (c'est-à-dire thrombose veineuse profonde et/ou embolie pulmonaire). - Risque inacceptable (catégorie 4).
- Histoire personnelle de VTE traitée par anticoagulants : catégorie 4.
- Histoire familiale de VTE (a) famille 1^{er} degré < 45a : catégorie 3 (b) famille 1^{er} degré > 45 a : catégorie 2. Il y a ici indication d'un screening des facteurs thrombogéniques.
- Immobilisation pour chirurgie majeure : catégorie 4, mais chirurgie majeure sans immobilisation : catégorie 2; chirurgie mineure sans immobilisation : catégorie 1 (CHC acceptable sans restriction). Immobilité sans relation avec chirurgie : p. ex. chaise roulante ou maladie asthénisante : catégorie 3 (CHC non recommandable).
- Mutation thrombogène diagnostiquée : catégorie 4 (CHC inacceptable)
- Veines variqueuses : CHC acceptée sans restriction (catégorie 1); thrombophlébites superficielles : CHC non contre-indiquée (catégorie 2).

3-2 VTE et POC (1,2)

Les grandes études épidémiologiques ne rapportent pas de risque accru avec les POP et Implanon, tandis que deux études cas-témoins portant sur peu de cas semblent dégager un risque accru sous DMPA (RR=2,67,SS) (5).

- Histoire personnelle de VTE, traitée ou non par anticoagulants : les POC ne sont pas contre-indiquées (catégorie 2).
- Histoire familiale de 1^{er} degré : les POC sont acceptables sans restriction (catégorie 1)
- Chirurgie avec immobilisation : POC non contre-indiquées (catégorie 2) chirurgie sans immobilisation : POP acceptées sans restriction (catégorie 1); immobilisation au long cours sans chirurgie : catégorie 1.
- Mutation thrombogènes connues ; POC non contre-indiquées : catégorie 2
- Veines variqueuses et thrombophlébites superficielles : POC acceptables sans restriction (catégorie 1).

3-3 VTE et LNG-IUS (1,2)

La même classification est adoptée par WHOMEC et UKMEC que pour les POC, du fait du contenu progestatif seul de ce système intra-utérin.

4. MALADIES CARDIOVASCULAIRES (HYPERTENSION, ISCHEMIE MYOCARDIQUE, ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL)

4-1 HYPERTENSION

4-1-1 Hypertension et CHC : considérations générales

L'hypertension -diagnostiquée après plusieurs mesures tensionnelles effectuées à des moments différents- est un facteur de risque primaire d'AVC et d'infarctus du myocarde (IM). Le recours à la CHC augmente modérément le risque de développer une hypertension d'un facteur environ 1,8 (1,5-2,3), proportionnellement à la durée de la prise et à la dose et la nature des oestroprogestatifs utilisés (14). Une revue systématique de la littérature par Curtis et al (15), qui a servi de base à l'établissement des critères d'éligibilité du WHO dans le domaine du risque hypertensif sous CHC, conclut que les femmes hypertensives utilisatrices de CHC ont un risque significativement plus élevé d'AVC ischémique et d'infarctus du myocarde que les

hypertensives non utilisatrices de CHC, tandis que le risque n'était pas plus élevé en ce qui concernait les hémorragies cérébrales. De plus, l'hypertension n'augmente pas le risque d'accidents thromboemboliques veineux.

4-1-1-1 Risques cardiovasculaires multiples et CHC

La conjonction de deux ou *a fortiori* de plusieurs facteurs de risque : âge plus élevé, tabagisme, diabète, hypertension et obésité entraînent un accroissement substantiel du risque cardiovasculaire et dès lors l'utilisation de CHC n'est pas recommandée ou inacceptable selon le niveau de risque (catégorie 3 et 4 pour WHO et UKMEC 2009) (1,2).

4-1-1-2 Différentes catégories hypertensives et CHC : classification (1,2)

Lorsque l'hypertension est cliniquement prouvée (mesures répétées) et adéquatement contrôlée, on peut estimer que le risque de complication vasculaire (IM, AVC) est moindre mais néanmoins le risque de CHC est considéré comme supérieur à l'avantage, et les CHC ne sont pas recommandés (catégorie 3).

La pression artérielle est élevée : (a) systolique entre 140 et 159mmHg, et diastolique entre 90 et 94mmHg. Les CHC ne sont pas recommandés (catégorie 3) et si (b) la systolique est \geq 160 et la diastolique \geq 95mmHg les CHC sont inacceptables (catégorie 4); d'autres contraceptions doivent être recherchées.

Présence de maladies vasculaires additionnelles à l'hypertension et CHC

Si des maladies vasculaires telles que coronaropathie angineuse, claudication intermittente, rétinopathie hypertensive ou accident ischémique transitoire sont également présentes, les CHC ne peuvent être utilisés (catégorie 4).

Femme normotendue ayant eu un épisode d'hypertension gravidique et CHC

Le risque d'IM et de VTE peut être très légèrement accru sans contre-indiquer la prise d'un CHC (catégorie 2).

4-1-2 Hypertension et POC (1,2)

Risques cardiovasculaires multiples (âge plus élevé, tabagisme, diabète et obésité) : s'additionnent à l'hypertension, ils ne contre-indiquent pas le recours à la POP et à l'Implanon (catégorie 2) mais ne sont pas recommandés (catégorie 3) en ce qui concerne l'injection de DMPA.

Différentes catégories hypertensives et POC

Lorsque l'hypertension est bien contrôlée, l'utilisation de POP et Implanon est recommandée (catégorie 1) et la DMPA n'est pas contre-indiquée (catégorie 2). Si la pression artérielle reste inférieure à 160/95mmHg toutes les POC sont acceptables sans restriction (catégorie 1); il en est de même pour les pressions plus élevées pour POP et Implanon, la DMPA passant en catégorie 2.

Si une maladie vasculaire s'ajoute à l'hypertension, POP et Implanon ne sont pas contre-indiqués (catégorie 2) mais l'administration de DMPA n'est pas recommandée (catégorie 3).

Chez la femme normotendue ayant eu un épisode d'hypertension gravidique les différents POC sont recommandés (catégorie 1).

4-1-3 Hypertension et LNG-IUS (1,2)

Quand l'hypertension artérielle s'accompagne d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (âge, obésité, tabagisme, diabète) ou d'autres maladies vasculaires (coronaropathie angineuse, claudication intermittente, rétinopathie hypertensive et accident ischémique transitoire), le recours au LNG-IUS n'est pas contre-indiqué (catégorie 2) tandis que lorsque l'hypertension se présente seule, qu'elle soit contrôlée ou non, sévère ou non, le LNG-IUS est recommandable (catégorie 1), y compris chez la femme ayant présenté un antécédent d'hypertension gravidique.

4-2 ISCHEMIE MYOCARDIQUE

4-2-1 Ischémie myocardique (IM) et CHC : considérations générales

Au travers d'une importante littérature, notamment de grandes études de cohortes, cas-témoins et méta-analyses, se dégage clairement la notion d'un accroissement du risque d'infarctus myocardique chez les utilisatrices de CHC par rapport aux non utilisatrices (OR 2,45 IC 95% 1,91-3,22), risque devenant non significatif chez les anciennes utilisatrices (16) avec une tendance à l'élévation du risque en fonction de l'augmentation de la dose d'EE (50>30-40>20µg/j) et avec un accroissement moindre du risque pour les CHC contenant un progestatif de 3^{ème} génération par rapport aux 1^{ère} et 2^{ème} générations. Une grande étude de cohorte récente (17) montre un accroissement du risque d'IM de 1,4 à 2,3 chez les utilisatrices selon le type de CHC, avec élévation du risque significativement en fonction de la dose d'EE, mais cette fois sans différence selon le type de progestatif.

4-2-1-1 Antécédents ou ischémie myocardique en cours et CHC

Le risque accru associé à la prise de tous les CHC rend cette contraception inacceptable, y compris sous sa forme d'anneau vaginal ou de patch (catégorie 4) (1,2).

4-2-1-2 IM et POC : considérations générales

Une méta-analyse de Chaktoura et al (18) reprenant plusieurs études observationnelles ne met en évidence aucun accroissement du risque d'IM sous traitement par POC, mais les données apparaissent cependant limitées. Néanmoins, dans l'étude de cohorte danoise (17) un accroissement du risque n'est pas non plus démontré, une fois encore sur des données limitées.

4-2-2 IM et POC (1,2)

Vu l'incertitude quant au risque d'IM sous POC, l'initiation d'un traitement par POP et Implanon est acceptable en catégorie 2 mais la continuation au long cours n'est pas recommandée (catégorie 3) par crainte d'une diminution des estrogènes endogènes, s'accompagnant d'un effet dyslipidémiant avec réduction du HDL-cholestérol. Cet effet étant plus marqué pour DMPA entraîne le classement de celle-ci en catégorie 3.

4-2-3 IM et LNG-IUS

Pour les mêmes raisons, le LNG-IUS est classé en catégorie 2 pour l'initiation et en catégorie 3 pour la continuation, bien que son impact métabolique soit relativement réduit. Cette classification semble trop sévère !

4-2-4 ADDENDUM : Vu leur relative fréquence, il est utile de prendre en considération les maladies valvulaires, les anomalies cardiaques congénitales et les greffes cardiaques dans le cadre de la contraception.

Les maladies valvulaires concernent la sténose et/ou l'insuffisance d'une ou plusieurs des 4 valves cardiaques : elles peuvent ne pas entraîner de complication et la CHC est acceptable en catégorie 2 tandis qu'en cas de complication (hypertension pulmonaire, fibrillation auriculaire, endocardite subaiguë antérieure) la CHC est inacceptable (catégorie 4). Par contre, la POC est recommandée sans restriction dans tous les cas, ainsi que le LNG-IUS (catégorie 1) sauf pour ce dernier en cas de complication valvulaire, où il reste acceptable. Les mêmes règles s'appliquent en cas d'anomalie cardiaque congénitale.

En cas de greffe cardiaque, sous thérapeutique immunosuppressive, les POC et la CHC de faible dosage sont acceptables (catégorie 2), s'il n'y a pas de facteur de complication. L'insertion d'un DIU pourrait poser un risque infectieux à prendre en compte (19).

4-3 ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX (AVC)

4-3-1 AVC et CHC : considérations générales

Bien que certaines études de cohorte n'aient pas montré d'accroissement du risque d'AVC sous CHC, la majorité des études montre cependant, y compris au niveau des méta-analyses, un accroissement du risque portant essentiellement sur les accidents thrombotiques non hémorragiques, chez les femmes en cours de traitement par CHC et non les anciennes utilisatrices. La méta-analyse de Chan (20) indique un OR de 1,92 (IC 95% 1,44-2,57) sans que l'on puisse observer une variation du risque selon la dose d'EE ou la nature du progestatif. Ces observations sont confirmées par la grande étude de cohorte danoise (17) qui montre un accroissement du risque thrombotique de 1,4 à 2,2 par rapport aux non utilisatrices, non seulement pour les formes combinées orales mais aussi vaginales et transdermiques.

4-3-1-1 Antécédents d'AVC incluant les accidents ischémiques transitoires (AIT) et prise de CHC : classification (1,2)

L'utilisation de CHC est inacceptable (catégorie 4).

4-3-1-2 AVC, AIT et POC : considérations générales

Aussi bien la méta-analyse de Chaktoura et al (21) que l'étude de cohorte danoise (17) ne montrent pas d'accroissement du risque d'AVC ou AIT sous POC (POP, Implanon ou DMPA) mais une certaine insuffisance des données est soulignée. De même, il n'y pas d'accroissement du risque sous LNG-IUS (17)

4-3-1-3 AVC, AIT et POC : classification du risque (1,2)

POP et Implanon sont considérés par UKMEC et WHOMEK comme acceptables à l'initiation (catégorie 2) et ne sont pas recommandés au long cours (catégorie 3), une relégation qui apparaît sévère, compte tenu des études épidémiologiques.

4-3-1-4 AVC, AIT et LNG-IUS

Les mêmes classifications en catégorie 2 à l'initiation et catégorie 3 à la continuation sont applicables avec le LNG-IUS, et apparaissent trop sévères également.

5. MIGRAINE

5-1 Migraine et CHC

5-1-1 Migraine et CHC : considérations générales

Les céphalées migraineuses entraînent (en l'absence de CHC) une augmentation du risque d'AVC ischémique de l'ordre d'environ 2 fois chez les femmes d'âge reproductif et ce risque est encore doublé s'il s'agit de migraine avec aura (visuelle, paresthésique, aphasique, auditive...) (22). L'administration d'un CHC aux femmes migraineuses augmente le risque d'AVC ischémique, avec un risque encore augmenté en cas de migraine avec aura, de l'ordre de 2 à 4 fois par rapport aux non utilisatrices de CHC. De plus, le risque d'AVC augmente encore s'il s'agit de femmes ayant plus de 35 ans, tabagiques ou hypertendues (effet synergique) (23).

5-1-2 Migraine et CHC : classification (1,2)

- Céphalées NON migraineuses (modérées ou sévères) : la prise initiale d'un CHC est admise sans restriction (catégorie 1) et sa continuation n'est pas contre-indiquée (catégorie 2).
- Migraines sans aura : (a) avant 35 ans, selon WHOMEK (4), la prise initiale est acceptable (catégorie 2) mais la continuation n'est pas recommandée (catégorie 3); (b) après 35 ans, la continuation devient inacceptable (catégorie 4).
- Migraines avec aura, quelque soit l'âge : CHC inacceptable (catégorie 4).
- Antécédents de migraine avec aura (il y a plus de 5 ans) : CHC non recommandé par UKMEC (catégorie 3) (2).

5-2 Migraine et POC (1,2)

Il n'y a pas d'étude de POC vs placebo chez les femmes migraineuses, mais la POC ne semble pas associée avec un risque accru d'AVC (1).

- Céphalées non migraineuses : la POC est acceptable sans restriction (catégorie 1)
- Migraines sans aura à tout âge : la POC est acceptable (catégorie 2)
- Migraines avec aura en cours, ou antécédents de migraine avec aura : POC acceptable en catégorie 2 par UKMEC et sa continuation est non recommandée par WHOMEK (catégorie 3).

5-3 Migraines et LNG-IUS (1,2)

- Céphalées non migraineuses : catégorie 1
- Migraines sans aura à tout âge : catégorie 2
- Migraines avec aura à tout âge ou antécédent : catégorie 2 pour UKMEC mais la continuation n'est pas recommandée pour WHOMEK (catégorie 3). Tout changement de l'aspect clinique des céphalées/ migraines doit être évalué.

6. DIABETE

6-1 Diabète et CHC

6-1-1 Diabète et CHC : considérations générales

Le diabète de type II augmente dans les populations juvéniles en parallèle avec l'augmentation de l'obésité, et la fréquence du diabète chez les femmes de 20 ans est de l'ordre de 6-8%. Sur le plan métabolique, les CHC ont peu d'impact sur la tolérance glucidique et la sensibilité insulinaire de la femme normale et perturbent peu ces paramètres chez la femme diabétique, n'augmentant pas ou peu le besoin insulinothérapeutique dans le diabète insulino-requérant. La protection contraceptive est d'autant plus nécessaire que la grossesse diabétique avec ses répercussions maternelles et fœtales doit être strictement planifiée et que l'équilibre métabolique périconceptionnel doit être optimal (24). En l'absence de problème vasculaire, la CHC est donc une contraception bien indiquée, mais par contre, s'il existe des troubles cardiovasculaires et des complications macro et microvasculaires diabétiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie e.a.) la CHC est contre-indiquée. Bien que le lévonorgestrel entraîne une insulino-résistance plus importante que les progestatifs de 3^{ème} et 4^{ème} générations, aucune différence dans la tolérance métabolique de ces divers CHC n'a été observée chez les diabétiques. De plus, le risque thrombotique artériel, important dans le diabète, est plus influencé par les taux estrogéniques que par les différents progestatifs (17).

6-1-2 Diabète et CHC : classification (1,2)

- Antécédent de diabète gestationnel : indication sans restriction des CHC (catégorie 1). L'utilisation de CHC n'augmente pas le risque de développer un diabète clinique et ne perturbe pas les paramètres lipidiques.
- Diabète sans complication vasculaire : (a) diabète de type 2 et (b) diabète de type 1 : pas de contre-indication à la prise de CHC (catégorie 2).
- Diabète avec complications vasculaires (néphropathie/rétinopathie/neuropathie) CHC non recommandés ou inacceptables (catégories 3/4) selon la sévérité des complications.

- Diabète avec autres lésions vasculaires ou diabète d'une durée de plus de 20 ans : catégories 3/4 selon sévérité des lésions.

6-2 Diabète et POC (1,2)

- Diabète gestationnel ; catégorie 1
- Diabète 1 et 2 sans complication vasculaire : catégorie 2
- Diabète 1 et 2 avec complications vasculaires ou diabète de plus de 20 ans : catégorie 2 pour POP et Implanon mais catégorie 3 (non recommandé) pour DMPA

6-3 Diabète et LNG-IUS (1,2)

Le LNG-IUS est recommandé sans restriction en cas d'antécédents de diabète gestationnel (catégorie 1) et non contre-indiqué (catégorie 2) aussi bien dans le diabète non compliqué qu'en cas de lésion vasculaire.

7. POSTPARTUM

7-1 Postpartum d'une femme qui n'allait pas

N.B. : Le postpartum correspond ici à la période qui suit l'accouchement, y compris d'un mort-né, après 24 semaines de gestation.

7-1-1 Utilisation des CHC: classification (1,2)

Dans le cas d'une mère qui n'allait pas, et qui ne présente pas de pathologie circulatoire, hépato-rénale, endocrinométabolique ou autre pouvant constituer une contre-indication à la contraception hormonale combinée, le recours à cette contraception peut se faire sans restriction dès le 21^{ème} jour du postpartum (catégorie 1).

7-1-2 Utilisation des POC : classification (1,2)

Le recours à une contraception par progestatif oral seul (POP), à la médroxyprogestérone dépôt (DMPA) ou à l'Implanon peut se faire sans restriction dès le moment où la femme est prête à reprendre son activité sexuelle que ce soit avant ou après 21 jours de postpartum (catégorie 1), sans restriction.

7-1-3 Utilisation du LNG-IUS : classification (1,2)

Le recours au LNG-IUS peut être effectué par l'insertion de l'IUS dès les premières minutes suivant la délivrance placentaire, voire même à l'occasion de la césarienne, le cas échéant. Cependant, il existe un risque plus important de perforation utérine ou d'expulsion lors d'une insertion précoce que plus tardivement, et cette insertion est interdite en cas d'infection puerpérale. Avec prudence l'UKMEC (2) ne conseille l'insertion qu'au delà de 4 semaines post-partales (catégorie 1) et considère l'insertion avant 4 semaines comme plus dangereuse (catégorie 3). L'insertion post-placentaire immédiate, particulièrement post-césarienne, semblerait entraîner moins d'expulsion que l'insertion d'intervalle (2).

7-2 Postpartum d'une patiente qui allaite

7-2-1 Considérations générales

Chez une femme allaitante, les CHC peuvent entraîner une diminution à la fois de la quantité et de la qualité du lait maternel au cours de la période postpartale. Un suivi à long terme des enfants dont la mère utilisait un CHC ou un POC pendant l'allaitement n'a montré aucun effet décelable concernant le développement, la santé ou le comportement psychologique du nouveau-né, mais l'évidence est limitée (25). Le recours aux POC pendant le postpartum des femmes allaitantes n'a pas d'impact sur le lait maternel ni la santé du nourrisson. On n'a pas observé d'effet particulier du LNG-IUS sur l'allaitement.

7-2-2 Utilisation des CHC : classification (1,2)

L'administration de CHC chez la femme lactante avant 6 semaines de postpartum constitue un risque inacceptable du fait de la réduction de la quantité et la qualité du lait (catégorie 4). Entre 6 semaines et 6 mois, chez la femme qui nourrit complètement au sein, ou presque, le risque des CHC dépasse l'avantage (catégorie 3), mais cette relation s'inverse si la femme nourrit partiellement (catégorie 2) et, au delà de 6 mois d'allaitement il n'y a plus de restriction à la prise de CHC (catégorie 1).

7-2-3 Utilisation des POC : classification (1,2)

Les méthodes ne faisant appel qu'à un progestatif seul, oral, injectable ou implantable peuvent être administrées dès le début du postpartum, qu'il y ait allaitement ou pas (25). Certains suggèrent, particulièrement en ce qui concerne l'injection d'acétate de médroxyprogestérone dépôt (DMPA), d'attendre le 21^{ème} jour du postpartum (catégorie 2) c'est-à-dire jusqu'à ce que la production de lait maternel soit bien établie.

7-2-4 Utilisation du LNG-IUS : classification (1,2)

Chez la femme postpartale lactante, l'insertion d'un LNG-IUS est soumis aux mêmes contraintes que chez la non-lactante : acceptable sans restriction au delà de 4 semaines (catégorie 1); catégorie 3 entre 48 heures et 4 semaines de postpartum (risque de perforation et d'expulsion) et catégorie 4 si infection puerpérale.

8. CONTRACEPTION DU POSTABORTUM

Celle-ci concerne l'avortement spontané ou induit (médicalement ou chirurgicalement) lors d'une grossesse de moins de 24 semaines. Un counseling à visée contraceptive doit être envisagé dès le moment de l'intervention. Les femmes peuvent recommencer à ovuler après seulement 16 jours à la suite de la procédure : il peut donc y avoir une "urgence contraceptive" (26).

8-1 Utilisation des CHC (1,2)

Une contraception par CHC peut être commencée immédiatement après l'interruption médicale ou chirurgicale ou après l'avortement spontané, et de préférence avant le 5^{ème} jour postabortum. Y compris après un avortement septique (catégorie 1) (27).

8-2 Utilisation des POC

Une contraception par POC orale ou parentérale répond exactement aux mêmes conditions (catégorie 1).

8-3 Utilisation d'un LNG-IUS

Un LNG-IUS peut être inséré immédiatement après une interruption médicale ou chirurgicale du 1^{er} trimestre (catégorie 1) ou du 2^{ème} trimestre (catégorie 2 : risque d'expulsion et de perforation légèrement accru). L'insertion d'un LNG-IUS est inacceptable immédiatement après un avortement septique (catégorie 4) (1,2).

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO Medical Eligibility Criteria for contraceptive use, 4th ed Geneva. WHO, 2009. Available at : http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf. Accessed 24 april 2013.
2. UK Medical Eligibility Criteria for contraceptive use ed 2009. Faculty of Sexual and Reproductive Health Care (Royal College of Obstetricians and gynaecologists).
3. Vessey M, Mant D, Smith A et al – Oral contraceptives and venous thromboembolism : findings unacceptable: large prospective study. *BMJ* 1986;292:526.
4. Guillebaud J – Contraception ; Your questions answered. Churchill Livingstone, London, 3^d edition, 2000; pp 231-233.
5. Mantha S, Karp R, Raghavan V et al – Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception : a meta-analysis. *BMJ* 2012;345: e 4944.
6. Hannaford P, Iversen L – Mortality among oral contraceptive users: an evolving story. *Eur J Contra Reprod Health Care* 2013;18:1-4.
7. Farley TMM, Meirik O, Lan Chang C et al – Combined oral contraceptives, smoking, and cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:775-785.
8. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL et al – The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contra Reprod Health Care* 2000;5:265-274.
9. Risque de Thromboembolie veineuse avec les contraceptifs estroprogestatifs contenant du désogestrel, de la drospirénone ou du gestodène : aucune raison de paniquer ? *Folia Pharmacotheapeutica* 2013;40 (février 2013) : 15-17.
10. Manzoli L, De Vito C, Marzaillo C et al – Oral contraceptives and venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:191-205.
11. Tchaikovski SN, Rosing J – Mechanism of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* 2010;126:5-11.
12. Sultan AA, West J, Tata LJ et al – Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy : a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366-373.
13. Grody WW, Griffin JH, Taylor AK et al – ACMG Factor V Leiden working group. American College of Medical Genetics Consensus statement on factor V Leiden mutation testing. *Genet. Med.* 2001;3:139-148.
14. Chasan Taber L, Willet WC, Manson JE et al – Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996;94:483-489.
15. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL et al – Combined oral contraceptive use among women with hypertension : a systematic review. *Contraception* 2006;73:179-188.

16. Khader YS, Rice J, Lefante J et al – Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003;68:11-17.
17. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A et al – Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257-2266.
18. Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A et al – Progestogen-only contraceptives and the risk of myocardial infarction : a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1169-1174.
19. Jones B, Nelson-Piercy C – Women with cardiac disease. *Gynecology Forum* 2012;17:4-9.
20. Chan WS, Ray J, Wai EK et al – Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. *Arch Intern Med* 2004;164:741-747.
21. Chaktoura Z, Canonico M, Gompel A et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke : a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1059-1062.
22. Mac Gregor EA – Migraine and use of combined oral contraceptives : a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:159-169.
23. Chang CL, Donaghy M, Poulter N et al – Migraine and stroke in young women : case-control study. *BMJ* 1999;318:13-18.
24. Skouby SO – Women with diabetes. *Gynecology Forum* 2012;17:17-20.
25. FFPRHC Guidance : Contraceptives choices for breast feeding women. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:181-189.
26. Consensus Canadien sur la Contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(4):389-436.
27. Gaffield ME, Kapp N, Ravi A – Use of combined oral contraceptives post-abortion. *Contraception* 2009;80:355-362.

Noodanticonceptie



Contraception d'urgence

Commentaar van de deskundige/ Commentaires de l'expert:
Dr. Mireille Merckx, VVOG, UGent

Noodanticonceptie

Dr. M. Merckx, UZ gent

Algemene bemerkingen

Het doel van noodanticonceptie is zwangerschap te voorkomen na onbeschermd seksueel contact. Dit kan worden nagestreefd hetzij door uitstel van ovulatie hetzij door het verhinderen van implantatie. Alhoewel bij een vrouw met een regelmatige cyclus de ovulatie gemiddeld optreedt rond de 14^e dag van de cyclus bestaat er een belangrijke variatie in het tijdstip van ovulatie die in het individuele geval moeilijk kan worden voorspeld. In feite is de kans op ovulatie voor vrouwen met een regelmatige cyclus meer dan 10% tussen dag 6 van de cyclus tot dag 22,. Als de cyclus onregelmatig is blijft de kans boven de 10% tot dag 28.

Als de ovulatie optreedt tijdens de eerste dagen na de geslachtsgemeenschap (onafhankelijk van wanneer in de cyclus) dan is het risico groot dat er een ongewenste zwangerschap ontstaat. Dit kan worden afgeleid uit de studie van Wilcox et al. (1) waarin de kans op zwangerschap werd bepaald afhankelijk van de tijd tussen geslachtsgemeenschap en ovulatie.

Vraagstelling

1. Wat zijn de doeltreffende en veilige noodanticonceptiva?

1. Het koperspiraal geplaatst binnen de vijf dagen na onbeschermd coïtus.
2. Levonorgestrel (Norlevo®, Postinor®) 1,5mg te nemen binnen de 72uur (zo snel mogelijk) en bijkomende anticonceptie gedurende zeven dagen.
3. Ulipristal acetaat 30mg (Ellaone®), te nemen binnen de 120 uur (5 dagen) na onbeschermd coïtus.

Ulipristal acetaat (UPA) is de laatste in de rij van hormonale noodcontraceptiva. Het werd in 2010 voor het eerst beschreven als een nieuwe methode van orale noodanticonceptie (2). UAP is een progesteron-receptor modulator die in de bestudeerde dosis de ovulatie kan uitstellen en is doeltreffend wanneer het wordt toegediend binnen de vijf dagen na onbeschermd coïtus. De werkzaamheid van beide producten (levonorgestrel en ulipristal) is onderzocht in vergelijkende studies. De interpretatie van de resultaten is niet eenvoudig omdat ze tot doel hadden de registratie van UAP als noodcontraceptivum te bekomen. Twee zogenaamde “non-inferiority” studies laten zien dat UAP niet slechter scoort dan levonorgestrel, wat heeft geleid tot de registratie ervan als noodcontraceptivum.

De klinische vraag is welk oraal noodcontraceptivum geeft een vrouw de beste kans om niet zwanger te worden na onbeschermd geslachtsgemeenschap? In de praktijk raadplegen 80% van de vrouwen binnen de 24 uur na de onbeschermd geslachtsgemeenschap. Omdat de twee studies op

vergelijkbare wijze waren opgezet konden de gegevens gepoold worden. Dit leverde groepen op die groot genoeg waren om de werkzaamheid bij inname binnen de 24h te bepalen. De doeltreffendheid van ulipristal was beduidend beter dan die van levonorgestrel, met een zwangerschapspercentage van 0.9% ten opzichte van 2.5% ten voordele van ulipristal ($p=0.035$). De resultaten van de gecombineerde 0-72 uur inname waren statistisch ook beter voor ulipristal (2, 3).

Hormonale noodcontraceptiva werken hoofdzakelijk door uitstel van ovulatie (4). Vrouwen die levonorgestrel namen op de dag van de ovulatie of de dag erna werden in gelijke mate ($p=1.00$) zwanger als was te verwachten zonder noodcontraceptiva (5). Deze resultaten tonen aan dat levonorgestrel geen effect heeft op de implantatie.

Beide noodcontraceptiva stellen de ovulatie uit, maar de ovulatie is een proces dat niet ten allen tijde gestopt kan worden. Hoe dichterbij de ovulatie des te moeilijker het is om de ovulatie uit te stellen. Op basis van een aantal studies die specifiek waren opgezet om het effect van levonorgestrel en UAP te bestuderen, weten we nu dat als de piek van het LH al is bereikt, geen van beide producten in staat is om de ovulatie af te remmen. UAP is echter effectiever dan levonorgestrel om de ovulatie, die een dag na inname zou plaatsvinden, uit te stellen. Uit hormonaal onderzoek is gebleken dat levonorgestrel niet meer effectief is zodra de LH spiegel stijgt terwijl UAP de ovulatie nog kon uitstellen in 62% van de gevallen (6).

Conclusie betreffende de efficiëntie van de noodanticonceptie

1. Koperspiraal

Een koperspiraal verhindert zwangerschap indien geplaatst binnen de vijf dagen na onbeschermd coïtus in minstens 95% der gevallen (7). Indien er een risico bestaat voor infectie tijdens de plaatsing (anamnestisch/klinisch vermoeden) zijn antibiotica aangewezen (éénmalig 1g azithromycine of 100mg doxycycline gedurende 7 dagen). Screening op infecties heeft geen meerwaarde. Alhoewel een koperspiraal een zeer efficiënt middel is zowel voor noodanticonceptie als voor anticonceptie op langere termijn, is het voor vrouwen die komen voor noodanticonceptie vaak niet het juiste moment om over anticonceptie voor langere termijn te praten. Zij vragen een oplossing voor een specifiek en hopelijk tijdelijk probleem en dus lukt het vaak niet om hen voor een methode te motiveren die zeer efficiënt is en bescherming biedt op lange termijn. Daarenboven kan men hormonale noodanticonceptie verkrijgen zonder voorschrift waardoor de kans om over contraceptie op lange termijn te spreken wordt gemist.

2. Ulipristal acetaat vs Levonorgestrel:

De beste resultaten zijn die wanneer de inname gebeurt binnen de 24u maar ook binnen dit tijdsinterval scoort UAP beter dan levonorgestrel (7).

2. Mogen de noodcontraceptiva herhaaldelijk worden gebruikt?

Er zijn geen data over het herhaald gebruik van noodcontraceptiva. Wel is duidelijk dat een ovulatie alleen kan worden uitgesteld als die nog niet heeft plaatsgevonden. Iedere keer dat

noodcontraceptiva worden gebruikt is er een kans dat de ovulatie reeds heeft plaatsgevonden. Als dat gebeurt dan werken zowel levonorgestrel als UAP niet. Vrouwen die na de ovulatie met levonorgestrel werden behandeld werden zwanger alsof geen behandeling gegeven was (5). Uit veiligheidsoogpunt lijkt er niet direct een probleem voor herhaalde innames (dagelijkse inname van UAP en levonorgestrel bevattende anticonceptiva), maar conventionele anticonceptie is effectiever en het verdient dan ook de voorkeur om vrouwen hierover in te lichten.

3. Welke elementen bevorderen of belemmeren de noodanticonceptie?

Vele redenen werden naar voorgeschoven om het lage gebruik van noodanticonceptie te verklaren: weinig geïnformeerde gezondheidssector, weinig toegankelijke remedies, culturele en religieuze redenen, angst voor nevenwerkingen..... De belangrijkste reden is echter dat vrouwen het risico op zwangerschap enorm onderschatten. Het idee dat de ovulatie rondom dag 14 zal plaatsvinden stemt niet overeen met de werkelijkheid omdat er een belangrijke variatie bestaat in het ogenblik van ovulatie. Het risico op zwangerschap is daarom al aanwezig bij onbeschermd geslachtsgemeenschap vanaf dag 6. Bij onregelmatige cycli is het risico nog groter. Als men de ovulatie die morgen of overmorgen zou gaan plaatsvinden wil uitstellen, dan moet de noodanticonceptie zo snel mogelijk na de onbeschermd geslachtsgemeenschap worden toegepast. Na onbeschermd contact is de timing cruciaal. Noodanticonceptie verstrekken op primair gezondheidszorg niveau, t.t.z. in de eerste lijn (bij de huisarts) en ook in (prive-)praktijken, apotheken, poliklinische afdelingen van ziekenhuizen, alsmede in primaire gezondheidscentra zoals familiale planning centra is wenselijk omdat bij die gelegenheid ook de nodige informatie kan worden verschaft en men de wenselijkheid van contraceptie op langere termijn kan bespreken. In deze optiek is het ook belangrijk dat zorgverstrekkers getraind worden. Een efficiënt distributiesysteem voor de regelmatige aanvoer van noodanticonceptie is eveneens nodig.

En wat met de adolescente populatie? In de registratiestudies voor levonorgestrel en ulipristal acetaat namen alleen volwassen vrouwen deel. Op basis van postmarketing surveillance voor levonorgestrel lijkt er zich geen probleem voor te doen. Adolescenten worden voornamelijk zwanger omdat zij zich onvoldoende bewust zijn van het risico op zwangerschap. Andere jongeren hopen door een zwangerschap de kaap van de volwassenheid te bereiken of een emotionele leemte op te vullen.

De voornaamste ongewenste effecten van hormonale noodanticonceptie zijn abdominale pijn en menstruatiestoornissen. Vaak voorkomend zijn hoofdpijn, duizeligheid, stemmingsstoornissen, misselijkheid, braken, myalgie, rugpijn, gevoelige borsten en moeheid.

Omwille van zijn affiniteit voor corticosteroïdreceptoren wordt ulipristal niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma die onvoldoende wordt gecontroleerd door een corticosteroïd.

De potentiële interacties van UAP en CYP3A4 inhibitoren van de maagzuursecretie waren oorspronkelijk relevant geacht maar op basis van “drug drug interaction” studies zijn deze bedenkingen ontkracht en de vermelding is verwijderd uit de bijsluiter per november 2012.

Ulipristal acetaat wordt in de moedermelk teruggevonden maar het effect ervan op het kind is niet gekend. Daarom wordt aangeraden de borstvoeding te stoppen gedurende twee dagen maar de melksecretie verder op gang houden (7).

Globaal commentaar op de aangeleverde literatuurstudie.

De literatuurgroep zocht naar relevante gegevens in Medline evenals op de webpagina van het internationaal consortium voor noodanticonceptie, dit aan de hand van gerandomiseerde gecontroleerde trials die de beschikbare noodanticonceptie vergelijken met een controlegroep.

Tegelijkertijd werden naast zwangerschap en SOA incidentie ook andere concomitante factoren bestudeerd waaronder de frequentie in het gebruik van noodanticonceptie, de frequentie van onbeschermd seksuele betrekkingen, het gebruik van condooms, het gebruik van meer effectieve anticonceptiemethoden, het uitstel en het correct gebruik van de ECP en de kennis over ECP.

De LNG studies (WHO) hadden plaats buiten West Europa en de USA (China, Hong Kong Special Administrative Region, en India) en omdat de prevalentie van contraceptiegebruik er laag is zijn de cijfers dan ook niet noodzakelijk representatief voor de situatie in West Europa. De meeste trials van UPA hadden daarentegen plaats in 'high resource settings' in het Westen.

Specifieke commentaren op de aangeleverde literatuurstudie.

De evaluatie van de noodanticonceptie betreft medicatie of een koperspiraaltje met als doel een zwangerschap kort na onbeschermd geslachtsgemeenschap te voorkomen.

Er zijn verschillende noodanticonceptiemiddelen in gebruik. Echter, hun bijwerkingen, gebruiksgemak, veiligheid en werkzaamheid variëren. Voor een adequaat advies is het absoluut noodzakelijk dat de zorgverlener zich bewust is van deze variaties. Het doel van de Cochrane review was te bepalen welke methode na onbeschermd gemeenschap de meest effectieve, veilige en gemakkelijke is (8).

UPA was effectiever binnen de 5 dagen na onbeschermd coïtus tegenover LNG in 72 uur (RR 0,59, 95% CI 0,35-0,99), maar niet wanneer beide werden vergeleken in de 3 dagen data. Het aantal patiënten in dag 4-5 is evenwel extreem laag en de betrouwbaarheidsintervallen zijn zeer breed. De gegevens ondersteunen hier geen vergelijkende verklaring. UPA vertraagde ook de terugkeer van de menstruatie.

Het gebruik van het Cu IUD voor noodsituaties is het meest effectief en verleent ook permanente anticonceptie. De doeltreffendheid stijgt naarmate het interval tussen onbeschermd coïtus en de plaatsing ervan korter is.

Gepoolde gegevens bevestigen dat de kans op zwangerschap groter is in de hoog-risico groep (vrouwen die tijdens dezelfde cyclus waarin noodanticonceptie werd toegepast meermaals geslachtsgemeenschap hadden) in vergelijking met de lage-risicogroep (zij met een eenmalig seksueel contact).

Vijf gevallen van buitenbaarmoederlijke zwangerschap werden gemeld, drie volgend op mifepriston gebruik en twee na de split-dosis LNG.

Een koperhoudend spiraaltje kan worden aangeboden als langdurige anticonceptie wordt gevraagd. Vrouwen moeten aangeraden worden om in een noodsituatie de anticonceptiemethode zo vroeg mogelijk na onbeschermd geslachtsgemeenschap te gebruiken en zich te onthouden van verdere geslachtsgemeenschap of om alternatieve methoden van anticonceptie te gebruiken

Verder kwalitatief onderzoek over de redenen waarom vrouwen geen noodanticonceptie gebruiken ondanks onbeschermd seks zou helpen bij gerichte informatiecampagnes.

Conclusie

Het grootste probleem met noodanticonceptie is het feit dat vrouwen hun risico op zwangerschap grotendeels onderschatten. Goede voorlichting is schaars en is zeker voor verbetering vatbaar. De kennis over de 3 besproken modaliteiten leidt tot optimaal beleid.

Meer en meer wordt het duidelijk dat noodcontraceptiva werken door het uitstellen van de ovulatie. De psychologische weerstand onder zekere groepen in de maatschappij komt voort uit de overtuiging dat deze middelen de implantatie verhinderen en zo tot abortus zou leiden, wat niet overeenstemt met onze kennis van zaken. Mijns inziens is het onze plicht om elke superieure preventiemethode die meer ongewenste zwangerschappen, en dus mogelijke abortussen kan voorkomen te ondersteunen. De vrije verkrijgbaarheid van noodcontraceptiva is goed maar belemmert anderzijds adequate counseling. Een effectiever noodanticonceptivum, ook al kost het iets duurder, is iets waar een vrouw fundamenteel recht op heeft wanneer zij niet ongewenst zwanger wenst te worden, en dit weegt ook niet op tegen de kosten van een heelkundige of medicamenteuze onderbreking van een zwangerschap.

Referenties

1. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of Sexual Intercourse in Relation to Ovulation — Effects on the Probability of Conception, Survival of the Pregnancy, and Sex of the Baby. *N Engl J Med* 1995; 333:1517-1521.
2. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *The Lancet* 2010; 375:555–562.
3. Glasier A. Emergency contraception: clinical outcomes. *Contraception* 2013; 87:309 – 313.
4. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception - mechanisms of action. *Contraception* 2013; 87: 300-308.
5. Noe G, Croxatto H, Salvatierra AM et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2011;84:486-492.
6. Brache V, Cochon L, Jesam C et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Human Reprod* 2010; 25: 2256-2263.
7. Lalitkumar PGL, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 27:91–10.
8. Cheng LN, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 8:CD001324 DOI: 10.1002/14651858.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV