

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Septième partie
Orthogénie



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

Rapport bénéfice/risque des contraceptifs estroprogestatifs

C. JAMIN
(Paris)

Résumé

Le bénéfice principal des contraceptifs estroprogestatifs (CEP) est d'être contraceptif. Cet objectif est quasiment totalement atteint avec les CEP à notre disposition, sans différence notable entre eux (efficacité intrinsèque). En réalité dans la vraie vie, l'efficacité des CEP ne dépend que très peu de leur efficacité intrinsèque mais de l'adhésion au traitement. L'adhésion se définit comme la capacité à suivre la prescription qualitativement (observance : prise régulière du traitement) mais surtout de poursuivre la prise dans le temps, sans arrêts intempestifs (persistance). Or cette persistance laisse à désirer et est très variable suivant les femmes (pays, âge, niveau social et éducatif...) mais est aussi fortement influencée par la tolérance des produits, les bénéfices non contraceptifs (BNC), l'image de tels ou tels produits et de nombreux facteurs individuels plus ou moins mesurables. Le bénéfice des CEP est aussi apporté par les risques évités lors des grossesses non désirées poursuivies ou non, conduisant à des interruptions volontaires de grossesse (IVG). Les risques induits par ces échecs contraceptifs sont supérieurs à ceux provoqués par la prise des CEP.

169 boulevard Haussmann - 75008 Paris

Correspondance : jamin.ch@gmail.com

Les risques des CEP sont connus de très longue date et ont fortement décru avec le temps du fait de l'amélioration de la qualité de prescription et aussi de la diminution des doses d'estrogène. Ceci n'a pas empêché la survenue récente en France d'une crise de confiance vis-à-vis des CEP générée par la mise en cause de certains CEP dans la survenue d'un sur-risque vasculaire de thromboembolies veineuses (TEV). Cette mise en cause délétère repose sur des études dont la fiabilité ne fait pas l'unanimité. Si sur-risque il y a, il est très faible et ne remet en cause le rapport bénéfice/risque d'aucun de ces produits.

Si l'on veut minimiser le risque des CEP, il faut respecter scrupuleusement les contre-indications et tenir compte des facteurs de risque avec l'ensemble des produits et non pas seulement avec ceux qui ont été récemment stigmatisés. Si ces précautions sont respectées, le risque des CEP est surtout lié à l'adhésion à la méthode, principalement la persistance, donc en l'occurrence à la tolérance et cette adhésion est renforcée par l'apport des BNC.

Ainsi la contraception apportant le rapport bénéfice/risque le plus élevé est la contraception préférée de la femme, celle qui donnera le moins d'arrêts intempestifs.

Mots clés : contraception estroprogestative, efficacité, tolérance, persistance, thromboembolie veineuse, progestatifs, doses

Déclaration publique d'intérêt

L'auteur, au cours des cinq dernières années, a été consultant et/ou membre d'un groupe de recherche pour les laboratoires Bayer, MSD, Téva.

Le risque thromboembolique veineux (TEV) induit par les contraceptifs estroprogestatifs (CEP) fait l'objet d'une controverse en France depuis l'automne 2012 au grand étonnement des spécialistes du domaine, français comme étrangers, aucune donnée nouvelle ne justifiant le retour de cette polémique qui a débuté en 1995 en Grande-Bretagne. Ceci est principalement dû à une méconnaissance des principes de l'évaluation médicale.

Toute évaluation passe en effet avant tout par l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Le but de la contraception est d'assurer un contrôle des naissances efficace.

La mise à disposition de contraceptifs oraux combinés, dont l'efficacité théorique mesurée par l'indice de Pearl est remarquable, a constitué une avancée incontestable. Cette efficacité est équivalente quel que soit le CEP, mais dans « la vraie vie », elle dépend presque exclusivement de l'adhésion (observance mais surtout persistance) de la femme à sa méthode contraceptive. La persistance est liée à la tolérance et à la satisfaction de la femme vis-à-vis, outre de l'effet contraceptif, de bénéfices non contraceptifs (BNC) On parle alors d'efficacité typique.

I. HISTORIQUE DE LA CONTROVERSE

Dès les années 1960, il est apparu que l'utilisation des CEP augmentait le risque de thromboembolie veineuse (TEV), d'infarctus du myocarde (IdM) et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) [1, 2].

L'augmentation du risque de TEV a été rapidement associée à la dose du composant estrogénique des CEP, l'éthinyl estradiol (EE) qui a été graduellement diminuée, passant de 100 µg à 50 µg, puis à 30, 20 et 15 µg, remplacé plus récemment par de l'estradiol.

Parallèlement, afin de diminuer les effets secondaires androgéniques des CEP, des progestatifs, dérivés nortestostérone plus spécifiques, ont été développés : d'abord le lévonorgestrel (LNG), puis le norgestimate (NGM), et enfin le désogestrel (DSG), le gestodène (GSD) et le dienogeste (DNG), progestatifs dits de 3^e génération) donnant, associés à EE, les CEP dits de troisième génération (CEP 3G).

Par ailleurs d'autres progestatifs dérivés de la progestérone, eux aussi dénués d'effet androgénique, ont été associés à l'EE : acétate de cyproterone (CPA), acétate de chlormadinone (CMA), drospirénone (DSP), et

acétate de nomégestrol (NoMAc) ; les produits les associant à EE prenant le nom de CEP de quatrième génération (CEP 4G).

Au milieu des années 1990, trois études observationnelles [3-5] ont rapporté un sur-risque de TEV inattendu (RR compris entre 1,5 et 2) avec les CEP contenant un progestatif de 3^e génération (CEP 3G) comparés aux progestatifs de 2^e génération (CEP 2G) à base, pour la plupart, de LNG. Depuis de nombreuses études ont été publiées, la majorité d'entre elles retrouvant le sur-risque lié aux CEP 3-4G. Ces résultats, ainsi que ceux d'études épidémiologiques ultérieures, ont fait l'objet d'une très large controverse en raison des limitations méthodologiques connues de ce type d'étude : elles imposent d'interpréter les résultats avec prudence, en particulier lorsque le risque relatif est faible, ici inférieur à 2.

La publication de deux nouvelles études [6, 7, puis 8] confirmant le sur-risque lié aux CEP 3-4G a depuis relancé ce débat. Plus récemment, une publication rapportant les résultats d'une étude commanditée par la *Food and Drug Administration* (FDA) ne prenant en compte que les nouvelles patientes ne trouve pas de différence de risque entre les CEP de 2G *versus* le patch et l'anneau contraceptifs (3G), alors que ce risque est confirmé avec le CEP de 4G à la DRSP (drospirénone) [9].

Une réévaluation du service médical rendu par les CEP 3-4G associés à l'EE à la dose de 15, 20 ou 30 µg a été initiée en France, sur la base des résultats des études les plus récentes, en juin 2012.

Cette fois encore, comme en 1995, une polémique est née à la suite de la mise en route de cette réévaluation.

Trois études prospectives de surveillance post mise sur le marché, n'incluant que des nouvelles utilisatrices et tenant compte des facteurs confondants, ne trouvent pas de sur-risque avec DRSP EE30 (étude EURAS [10], l'anneau vaginal étude TASK [11], DRSP/EE 20 (étude INAS-OC [12]).

Une importante méta-analyse faite par le Collège des gynécologues-obstétriciens d'outre-Atlantique [13] conclut à l'absence de différence de risque suivant le type de progestatif et les doses d'EE.

Une autre méta-analyse [14] ne confirme de sur-risque que pour les CEP de 3-4G *versus* 2G, que pour 30 mg et plus d'EE ; elle ne confirme pas de sur-risque avec les 3-4G dosés à 20 mg d'EE.

L'EMA, organisme de pharmacovigilance européen, puis l'agence du médicament européen, en octobre 2013 et janvier 2014 [15] ont rendu un avis dans lequel ils recommandent de ne plus classer les produits en CEP 2, 3, 4 G mais suivant les études publiées. Ils affirment que le rapport bénéfice/risque de l'ensemble des contraceptifs actuel est positif. Ils stipulent que le risque de TEV est estimé plus élevé, *versus* le LNG et NGM, avec les CEP contenant de l'acétate de cyprotérone, le DSG, le GSD, alors que le risque est inconnu avec CMA, le DNG et le NoMAc.

« Last but not least », une analyse Cochrane [16] reprend la méta-analyse de Stegeman [14] en affirmant que les sur-risques des CEP contenant DRSP, GSD et DSG n'apparaissent pas pour les CEP dosés à 20 mg d'EE.

II. BÉNÉFICES DES CEP

II.1. Bénéfices contraceptifs

Si l'efficacité théorique des différents CEP est comparable, l'expérience clinique montre qu'il n'en est pas de même en pratique.

II.1.a. Efficacité théorique

L'efficacité des méthodes contraceptives est classiquement estimée dans les études cliniques par le calcul de l'indice de Pearl (IP), le nombre de grossesses non désirées pour 100 années-femmes.

Afin de pouvoir comparer les IP des différentes méthodes contraceptives, certains auteurs distinguent *l'IP expérimental ou théorique*, qui ne tient compte que des grossesses observées lors des essais cliniques, ou lorsque l'utilisation de la méthode a été parfaite (*IP corrigé*), de *l'IP typique*, qui comptabilise toutes les grossesses survenues même en cas d'erreurs de prise dans la « vraie vie ». Ce dernier reflète plus fidèlement l'efficacité des CEP.

La méthode des tables de survie, qui ne fait pas l'hypothèse d'un risque d'échec constant au cours du temps (on sait que l'IP diminue au fur et à mesure de la durée de prise), semble plus adaptée et elle est de plus en plus utilisée pour évaluer l'efficacité des méthodes contraceptives.

Quoi qu'il en soit, tous les CEP, quel que soit le progestatif, ont des efficacités expérimentales et corrigées comparables, inférieures à 1 % [17-19].

II.1.b. Efficacité typique

Les données de la littérature montrent que l'IP typique varie très largement selon les pays, les populations concernées. Il est toujours très supérieur à l'IP théorique. Les seuls critères propres aux produits influents sur l'IP typique sont les fenêtres thérapeutiques raccourcies et une longue demi-vie des progestatifs [20].

Si la couverture contraceptive médicale des femmes françaises est l'une des plus élevées au monde, environ une grossesse sur trois reste non prévue, aboutissant dans 60 % des cas à une IVG. Parmi les femmes ayant eu une IVG en 2007, 25 % étaient censées être sous CEP, méthode pourtant à efficacité théorique élevée, et 50 % avaient changé de méthode contraceptive dans les 6 mois précédant l'IVG [21, 22].

L'adhésion au traitement combine une bonne observance quotidienne à la poursuite du traitement dans le temps (persistance). Elle dépend largement de la tolérance individuelle clinique [23] : mauvais contrôle du cycle souvent ou présence d'effets secondaires mineurs mais gênants. Elle dépend aussi de facteurs de choix personnels à chaque femme, plus ou moins objectifs, plus ou moins faciles à démontrer. Tension mammaire, céphalées, migraines, nausées, nervosité, vomissements, vertiges, prise de poids, acné, fatigue, diminution de la libido et saignements inter-menstruels, entre autres, ont été attribués à la prise des CEP. Ils sont statistiquement difficiles à attribuer à l'un ou l'autre des composants des CEP. En revanche, ils sont souvent présents, et chez une femme donnée, ils sont variables d'un produit à l'autre. De plus, les études cliniques dans ces domaines sont pauvres et ne permettent pas d'affirmer que les produits sont différents au regard des effets secondaires. Seuls les saignements anormaux varient de manière prouvée suivant les produits [21]. Le nombre de saignements augmente avec la baisse de la dose d'EE. La tolérance d'un CEP donné varie en fonction de chaque femme. Pour un même contraceptif quelle que soit la dose d'EE ou sa composante progestative, telle femme se plaindra d'une prise de poids, telle autre de nausées, telle autre d'acné, etc.

Il est en revanche établi que la survenue d'effets secondaires gênants, en particulier des saignements intercurrents, peut par l'insatisfaction qu'elle génère favoriser des erreurs de prise ou l'abandon de la

méthode en cours, soit pour une autre pilule, soit pour une méthode moins efficace, voire l'abandon de toute méthode [18]. La transition entre deux méthodes de contrôle des naissances expose la femme à un risque de grossesse non désirée [22] et à une augmentation du risque de TEV lors de la reprise du CEP (cf. infra).

De plus, chaque femme a ses propres préférences concernant le rythme de prise et le mode d'administration (voie orale, transcutanée ou vaginale) : le respect de ces choix est essentiel pour la persistance de la prise et donc de l'efficacité de la contraception ; « la meilleure contraception est celle que la femme a choisie ».

Une récente revue Cochrane [24] a comparé l'efficacité, le contrôle du cycle, les effets secondaires et les taux de continuation des CEP contenant différents progestatifs. Bien que la qualité globale des études ait été considérée comme faible, les auteurs rapportent néanmoins un moindre risque d'arrêt de traitement avec les CEP 3G, en raison d'un meilleur contrôle du cycle (RR : 0,71 ; IC : 0,55-0,91).

En 2004, Winckle [25] a comparé deux CEP dosés à 20 µg d'EE contenant 150 µg de DSG ou de LNG dans une étude ouverte et randomisée. Il a montré qu'il existe un risque plus élevé d'arrêt de traitement du fait de la survenue d'effets secondaires dans le groupe LNG (RR : 0,40 (0,19-0,82)).

La revue Cochrane de Gallo [26] sur les effets des contraceptifs oraux sur le poids n'est pas parvenue à mettre en évidence une relation causale certaine entre prise de poids dans la grande majorité des études disponibles. Quoiqu'il en soit, si un effet existe, il est minime mais de nombreuses femmes pensent que telle ou telle contraception orale combinée peut être responsable d'une prise de poids, ce qui peut être à l'origine du choix d'un produit spécifique (comme le CEP 4G contenant de la DRSP du fait de son effet diurétique faible) soit, pire, d'un refus de la méthode et/ou de son abandon rapide.

En conclusion, afin de prévenir les grossesses non désirées, il est donc important que chaque femme ait accès à la méthode qu'elle préfère et qu'elle est le plus susceptible de continuer à utiliser, à condition bien sûr que cette méthode ne soit pas indiscutablement plus délétère pour sa santé.

Disposer pour les femmes d'un choix large de méthodes contraceptives efficaces [22] permet d'éviter qu'elles ne se tournent vers des méthodes moins efficaces, voire qu'elles n'optent pour une absence de contraception efficace.

II.2. Bénéfices non contraceptifs

II.2.a. Hyperandrogénisme

Les effets des CEP sur l'acné ont été examinés dans deux revues Cochrane [27, 28] mais les auteurs déplorent le peu d'études de qualité disponibles permettant de savoir si certains types de CEP sont plus efficaces que d'autres dans le traitement de cette pathologie courante. Une étude comparant les contraceptifs dosés à 20 µg d'EE montre un effet supérieur sous DSG que sous LNG. Il n'existe aucune étude comparant les CEP 2G et CEP 3G dosés à 30 µg d'EE, dosage utilisé lorsqu'un effet cutané est recherché par les prescripteurs. Un effet bénéfique des CEP contenant un progestatif non androgénique sur l'acné aurait pourtant une plausibilité biologique puisque l'augmentation observée de la SHBG [29] est associée à une diminution des taux sériques de testostérone libre. Cet effet présumé supérieur des CEP 3-4G par la majorité des médecins et des femmes est un facteur majeur de persistance de la méthode. Cette persistance est souhaitable pour l'efficacité contraceptive et la non-réaugmentation du risque de TEV lors de la reprise d'un autre CEP. Depuis l'arrêt massif des CEP 3-4G en France depuis 2013, nombre de femmes passées sous 2G ont vu réapparaître une acné mieux maîtrisée antérieurement sous CEP 3-4G (estimé à 40 %) (*sous presse*).

II.2.b. Santé globale

L'enquête de Hannaford [30], l'une des plus grandes études sur les effets des contraceptifs à long terme, a porté sur 45 000 femmes suivies 39 ans. Elle montre que les utilisatrices de contraceptifs oraux ont un risque de mortalité inférieur de 12 % à celui des non utilisatrices. Outre le fait qu'un contrôle des naissances efficace diminue les risques de mortalité inhérents à la grossesse, cette baisse globale de mortalité est liée à certains bénéfices non contraceptifs de la contraception hormonale : effet protecteur vis-à-vis du cancer de l'ovaire, de l'endomètre et, dans une moindre mesure, vis-à-vis du cancer colorectal.

Il faut noter qu'aucune étude n'a montré de différence de mortalité suivant le progestatif utilisé dans les CEP, ceci ne corrobore pas les différences de risque de TEV, dont la mortalité est de 1 % suivant le progestatif.

II.2.c. Qualités de vie

Par ailleurs, d'autres effets bénéfiques non contraceptifs peuvent favoriser le maintien sous traitement [31], qu'il s'agisse d'effets immédiats (diminution des dysménorrhées, des ménorragies) ou

d'effets à moyen terme (amélioration des syndromes prémenstruels, des pathologies ovariennes et mammaires bénignes ou des saignements liés aux fibromes). Il n'existe pas d'étude permettant d'affirmer la supériorité de tel ou tel CEP dans ce domaine bien que chaque femme ait une préférence pour un ou plusieurs d'entre eux.

III. RISQUES DES CEP

Les risques des CEP sont vasculaires. Le premier d'entre eux est veineux : thromboembolie veineuse (TEV), le second est cardiaque (IdM), et le dernier vasculaire cérébral (AVC).

III.1. Le risque thromboembolique veineux (TEV)

Pour permettre une interprétation pertinente des données récentes, il est important de :

- traduire les risques relatifs rapportés en risques absolus car les accidents TEV sont des événements rares, en particulier dans le groupe d'âge concerné par la contraception orale ;
- faire une revue des publications ayant commenté les résultats des deux nouvelles études Lidegaard [6] et van Hylckama Vlieg [7], attirant l'attention sur les biais inhérents à leur méthodologie ;
- faire le point sur la plausibilité biologique d'un sur-risque associé à certains CEP.

III.1.a. Risque relatif versus risque absolu

La plupart des études rapportent leurs résultats en risques relatifs (RR ou OR) (cf. tableau), comparant soit des populations de femmes sous CEP à des femmes non utilisatrices de CEP, soit des populations de femmes sous divers CEP à des femmes sous CEP 2G.

Du fait de la rareté des accidents thromboemboliques dans les populations utilisant la contraception orale et de la variabilité des estimations du risque de TEV chez les jeunes femmes en dehors de toute prise de CEP [32], il est sans doute plus explicite, pour la pratique clinique, de transformer ces chiffres en risques absolus.

Tableau - Principales études sur contraceptifs oraux et risque de thromboembolie veineuse. Les estimations des risques sont établies chez des utilisatrices de CEP comparées à des femmes non utilisatrices ou n'ayant jamais utilisé de CEP, sauf indication contraire (d'après Lidegaard [68])

Études	Période de recueil des données	Nombre de TEV	CEP lévonorgestrel [RR (95 % CI)]	CEP désogestrel et gestodène [RR (95 % CI)]	CEP drospirénone [RR (95 % CI)]
Blomenkamp	1988-1992	126	3,8 (1,7-8,4)	8,7 (3,9-19,3)	NA ***
OMS	1989-1993	433	3,6 (2,5-5,1)	7,4 (4,2-12,9)	NA
Jick	1991-1994	80	1 (référence)	1,8 (1,0-3,2)	NA
Spitzer	1991-1995	471	3,7 (2,2-6,2)	6,7 (3,4-13,0)	NA
Lewis	1993-1995	502	2,9 (1,9-4,2)	2,3 (1,5-3,5)	NA
Farmer	1991-1995	85	3,1 * (2,1-4,5)	5,0 ** (3,7-6,5)	NA
Todd	1992-1997	99	1 (référence)	1,4 (0,7-2,8)	NA
Bloemenkamp	1994-1998	185	3,7 (1,9-7,2)	5,6 (NA)	NA
Parkin	1990-1998	26	5,1 (1,2-21,4)	14,9 (3,5-64,3)	NA
Lidegaard	1994-1998	987	2,9 (2,2-3,8)	4,0 (3,2-4,9)	NA
Dinger	2000-2004	118	1 (référence)	1,3 (NA)	1,0 (0,6-1,8)
Vanylckama Vlieg	1999-2004	1 524	3,6 (2,9-4,6)	7,3 (5,3-10,0 / 5,6 (3,7-8,4))	6,3 (2,9-13,7)
Lidegaard	1995-2005	4 213	2,0 (1,8-2,3)	3,6 (3,3-3,8)	4,0 (3,3-4,9)
Dinger	2002-2008	680	1 (référence)	NA	(0,6-1,8)
Parkin	2002-2009	61	1 (référence)	NA	2,7 (1,5-4,7)
Jick	2002-2008	186	1 (référence)	NA	2,8 (2,1-3,8)
Lidegaard	2001-2009	4 246	2,2 (1,7-2,8)	4,2 (3,6-4,9)	4,5 (3,9-5,1)
TEV confirmées	2001-2009	2 707	2,9 (2,2-3,8)	6,8 (5,7-8,1)	6,3 (5,4-7,5)
FDA	2001-2007	625	1 (référence)	NA	1,5 (1,2-1,9)
Gronich	2002-2008	518	1 (référence)	1,4 (0,9-2,1)	1,7 (1,0-2,7)

* : incidence pour 10 000 années-femmes ** : notre calcul basé sur les données de la publication
 *** : NA : non applicable

Une méta-analyse récente estime sur la base d'un OR de 3,41 que le risque absolu global annuel de TEV augmente de 4,7 à 14,5 cas pour 10 000 femmes en cas de prise de CEP. La prise d'un contraceptif pendant un an par 1 019 femmes supplémentaires ajouterait un seul cas chaque année. La mortalité due aux TEV ne dépassant pas 1 % chez les femmes âgées de 20 à 44 ans, l'utilisation d'un CEP pourrait provoquer un décès supplémentaire pour 100 000 femmes traitées par CEP pendant un an [33]. Cependant dans les 63 cohortes de suivi des

femmes ayant utilisé une COC, on observe plutôt une baisse de la mortalité globale de 12 % quelles que soient les tranches d'âge [30].

Et il a été également estimé que les grossesses non désirées, résultat d'une mauvaise observance ou de l'utilisation de méthodes moins efficaces, pourraient résulter en 12 décès pour 100 000 naissances.

Selon une autre méta-analyse, le risque spontané annuel de TEV est de 2,3 (3-13,3) pour 10 000 années-femmes, les CEP au LNG seraient responsables de 8 cas de TEV pour 10 000 années-femmes, alors que les CO3-4G ajouteraient 2 à 7 cas supplémentaires pour 10 000 années-femmes [34]. La grossesse élève le risque absolu de TEV jusqu'à 29 cas pour 10 000 années-femmes [35].

En conséquence, lorsqu'il est exprimé en risque absolu, le risque de TEV reste faible quelle que soit la génération du contraceptif et ne dépasse pas, loin s'en faut, les bénéfices généraux pour la santé des femmes, du moins chez celles qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque de TEV ou artériel. Cette augmentation du risque de TEV lié aux CEP quelle que soit la génération du progestatif est faible au regard de celui, beaucoup plus important, induit par la grossesse [35].

La faiblesse de ces chiffres rend l'interprétation des résultats très hasardeux du fait en particulier de la non-randomisation des groupes de femmes prenant tel ou tel CEP.

De plus, en termes de mortalité et de morbidité grave, ce ne sont pas les TEV qui représentent l'essentiel du risque lié à la CEP mais plutôt les IdM et les AVC [36]. Selon cet auteur, le risque relatif d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux sous CEP est multiplié par 1,3 à 2,3 pour des CEP contenant 30 à 40 µg d'éthinyl-estradiol et par 0,9 à 1,7 si l'éthinyl-estradiol est dosé à 20 µg, sans grande différence en fonction des progestatifs. Il estime que pour 10 000 femmes utilisant par exemple un COC dosé à 20 µg d'EE + DSG pendant un an, 2 auront une thrombose artérielle et 6,8 auront une thrombose veineuse. Bien que moins fréquents, les accidents artériels ont une mortalité et une morbidité très supérieures (50 % *versus* 1 %). Mais ici, contrairement aux TEV, le risque artériel est lié à des facteurs de risques identifiables et pourrait être considérablement diminué [37].

III.1.b. Biais et facteurs de confusion

La mise en évidence d'un risque faible ne peut être réalisée que par des études observationnelles de cohorte ou des études cas-contrôles car des essais randomisés exigeraient des effectifs bien trop importants.

Pourtant, ils seraient les seuls à pouvoir assurer, par leur méthodologie, la comparabilité des groupes après randomisation.

Toutes les études épidémiologiques ont des limites méthodologiques inévitables liées aux biais et aux facteurs de confusion. En conséquence, lorsque les risques relatifs sont faibles, de l'ordre de 2 à 3, il convient d'interpréter les résultats avec la plus grande prudence [38-41].

Il existe trois sources principales de biais.

III.1.b.i. La prise en compte inadéquate du risque

Le risque de TEV n'augmente pas avec la durée de prise du CEP. Au contraire, il est élevé pendant les premiers mois de prise puis il diminue, en restant néanmoins supérieur au risque basal [35, 42-44]. L'arrêt du traitement induit un retour du risque au niveau basal en quelques mois [34].

L'ancienneté d'un type de CEP sur le marché, en augmentant le pourcentage de femmes non débutantes, influence à la baisse l'estimation du risque de TEV [41]. Dans l'étude de Lidegaard (première analyse publiée en 2009 [6]), la sous-estimation du sur-risque de TEV associé à la prise des CEP les plus anciens sur le marché (CEP 2G) par rapport aux non utilisatrices est corroborée par l'absence de variation du risque de TEV avec les CEP 2G en fonction de la durée d'utilisation : 1,91 (1,31-2,79) si moins d'un an, 2,23 (1,78-2,78) entre 1 et 4 ans et 1,91 (1,55-2,36) si plus de 4 ans. Alors que pour des CEP plus récemment mis sur le marché, l'effet de la durée d'utilisation apparaît au contraire clairement [45].

Dans une étude prospective, les différences des risques relatifs de TEV en fonction de la génération du progestatif, visibles en début d'étude en 2002, disparaissent avec le temps en 2006. Ceci s'explique par le fait que, peu à peu, l'ensemble des femmes dépassent un an de traitement, gommant le déséquilibre initial sur cet item [46].

Dans l'étude de la FDA [9] où seules les nouvelles utilisatrices sont prises en compte, il n'existe pas de différence de risque entre les CEP 2G et l'anneau et le patch. Le sur-risque persiste avec la DSP mais le poids n'est pas pris en compte (cf. infra).

Dans l'étude TASK [11] il apparaît clairement que le sur-risque global lié à l'utilisation de l'anneau vaginal (RR = 1,8) *versus* CEP 2G identique à celui trouvé par Lidegaard [47] disparaît (RR = 0,8) si l'on ne compare que des nouvelles utilisatrices.

Il est donc capital pour la validité des résultats de contrôler très précisément les durées d'utilisation et la proportion de nouvelles utilisatrices ou de reprise après plus de 5 semaines d'arrêt. En l'absence d'un tel contrôle, les groupes comparés pourraient ne pas être comparables. Or, même si toutes les études publiées récemment ont essayé de contrôler au mieux les sources de biais [48], les données provenant de registres de prescriptions ne sont pas assez précises pour déterminer la durée exacte de la prise du COC. Elles ne permettent pas non plus de distinguer les débutantes et celles qui reprennent une contraception orale après une interruption de traitement. Il a été établi qu'un arrêt de plus de 5 semaines expose, à la reprise, à la même augmentation du risque que lors de la première prescription [35, 41, 49]. Ainsi, si la durée moyenne d'utilisation était bien prise en compte dans les cohortes, il est impossible de connaître précisément le pourcentage de nouvelles utilisatrices ou de reprises de traitement. Comme le risque de TEV est plus élevé pendant les 4 premiers mois d'utilisation des COC [35], multiplié par 10 pour van Hylckama Vlieg [7], un pourcentage de nouvelles utilisatrices ou de reprises de traitement faiblement supérieur dans l'un des groupes comparés pourrait donc influencer fortement sur le risque moyen [41].

Par exemple, le RR de TEV dans l'étude de Lidegaard [7] entre CEP 2G et CEP 4G passe de 1,64 (1,27-2,10) à 1 quand seules les femmes strictement débutantes sont prises en compte (audition de l'EMEA cité par Shapiro [39]).

III.1.b.ii. La prise en compte inadéquate des facteurs de risque

Les facteurs de risque connus de TEV doivent être contrôlés dans les groupes comparés : âge, poids, indice de masse corporelle (IMC), antécédents personnels ou familiaux de TEV, facteurs environnementaux [35, 41, 44, 50].

L'augmentation du risque de TEV en cas de coexistence de plusieurs facteurs de risque résulte en un risque très nettement supérieur à l'addition des risques respectifs x 100 pour trois facteurs de risque [10].

Par exemple pour des IMC < 25 kg/m², de 25-29 kg/m² et > 30 kg/m², le RR sans CEP passe de 1 à 2,52 puis 3,04 et de 4,15 à 11,63 puis à 23,78 avec CEP [50]. Or, le poids n'est que très imparfaitement pris en compte dans les études de Lidegaard. Absent dans la première publication 2009 [6], il apparaît sous forme d'échantillon en 2011 [8]. Un déséquilibre dans la répartition des poids peut à lui seul augmenter fortement le risque moyen.

L'absence de contrôle d'un grand nombre de facteurs de risque distincts dans les groupes comparés (âge, IMC, antécédents, etc.) laisse à penser que les résultats ont pu être influencés par des biais [43].

Par ailleurs, les habitudes de prescription peuvent également introduire des biais supplémentaires. À ce titre, il est intéressant de noter que le marché des contraceptifs oraux au Danemark diffère des autres pays européens [51]. La part de marché des CEP 3G est très élevée par rapport à celle des CEP 2G, ce qui est attribué soit à l'absence des CEP 2G dosés à 20 µg d'EE, soit à une meilleure tolérance quotidienne des CEP 3G [52].

L'image de certains produits dans l'esprit des médecins les amène à prescrire des contraceptifs différents en fonction de l'utilisatrice (poids, acné, mastodynies, etc.), ce qui conduit à des divergences de profils de risque en fonction des CEP, avant même toute prise de contraception [33, 46, 53]. À elles seules, ces différences de profil peuvent constituer des biais non négligeables.

III.1.b.iii. Le biais de diagnostic des TEV

Les TEV sont difficiles à diagnostiquer et leur prévalence dans une population en bonne santé est discutée, pouvant aller dans la littérature de 2 à 13 pour 10 000 années-femmes [44].

Par ailleurs, le risque de faux positifs est élevé, imposant de considérer les données issues des registres de diagnostic avec prudence [53], de même il rend hasardeuses toutes comparaisons provenant d'études différentes n'ayant pas de méthode diagnostique équivalente.

Dans la publication de van Hylckama Vlieg [7], le risque de biais de diagnostic est évoqué par les auteurs. Compte tenu de la publicité importante faite aux risques de TEV sous CEP 3-4G dans la presse néerlandaise, il est difficile d'exclure le fait que les patientes sous CEP 3-4G aient été davantage adressées à l'hôpital pour suspicion de TEV que les femmes sous CEP 2G. Il y a là un biais de diagnostic pouvant atteindre un facteur 3. Il est également possible que, compte tenu du contexte entourant les CEP 3-4G, les femmes ayant présenté un TEV se souvenaient davantage d'avoir pris l'un de ces produits (biais dit de mémorisation).

De la même manière, dans la publication de la réanalyse des données de Lidegaard [8], on note des différences importantes des rapports « diagnostics confirmés/diagnostics non confirmés » en fonction des cohortes : 1,2 pour les non utilisatrices, 2,8 pour les utilisatrices de CEP contenant du LNG et 5,1 pour celles dont le CEP

contient du DSG. La connaissance du contraceptif pris par la femme a donc pu influencer le diagnostic de TEV et son traitement par anticoagulants [40].

Au total, les résultats des études épidémiologiques, en particulier ceux des cohortes rétrospectives, quelle que soit leur taille (les mêmes imprécisions induisant les mêmes résultats), doivent être confrontés aux questions suivantes [44] :

- Connait-on les caractéristiques des utilisatrices ?
- Dispose-t-on d'une description précise des périodes de traitement (initiation, durée d'utilisation, arrêt de prise, reprise après interruption) ?
- Comment a-t-on vérifié la réalité des cas ?
- Cette vérification est-elle identique selon les groupes ?
- Dispose-t-on de données précises sur les facteurs de risque ?
- Le protocole de l'étude est-il rigoureux ?

Si la réponse à ces questions n'est pas possible, l'interprétation d'un sur-risque, surtout lorsqu'il est de l'ordre de 2, doit être extrêmement prudente [41, 45]. Il en va de même avec les recommandations cliniques qui en découleraient.

III.1.c. Plausibilité biologique

La survenue d'une thrombose veineuse est fortement liée au terrain (ovaire polykystique), à des facteurs anatomiques tels que le diamètre de la veine iliaque gauche [54] et à des altérations vasculaires et hémodynamiques, survenant chez des patients présentant une hypercoagulabilité plasmatique. Il n'existe pas aujourd'hui de marqueur fiable du risque de survenue d'une TEV.

Pendant plus de 30 ans, l'influence des CEP sur les différents paramètres de l'hémostase a été très étudiée afin d'expliquer l'augmentation du risque de thrombose. Ces recherches n'ont pas permis de mettre en évidence des différences entre CEP 3G et CEP 2G.

Néanmoins, en 1999, une petite étude randomisée en *cross over* portant sur la résistance à la protéine C activée, utilisant le test de génération de la thrombine, a montré que les CEP 2G produisaient moins de résistance que les CEP 3-4G [55].

Cependant, d'autres auteurs ont objecté qu'aucune donnée ne permettait d'assurer que ce test non spécifique était capable d'identifier avant l'accident un risque augmenté de thromboembolie veineuse chez une femme asymptomatique [56].

Il a été également suggéré que le taux de SHBG sous CEP pouvait être interprété comme une mesure de l'équilibre estro-androgénique hépatique global de la préparation et qu'il pouvait être utilisé pour estimer le risque de TEV [30, 57]. Mais à variations équivalentes de la SHBG correspondent des variations différentes des marqueurs de la coagulation dont la résistance acquise à la protéine C activée, les PDF et les D-dimères [58].

Jusqu'à présent, les études visant à mettre en évidence une plausibilité biologique au sur-risque observé avec les CEP 3-4G par rapport aux CEP 2G ne sont basées que sur l'observation de modifications plasmatiques de certains paramètres (SHBG, résistance à la protéine C activée) chez des femmes traitées par différentes préparations sans aucune association clinique avec un événement thrombotique. Ce sont les limitations inhérentes des études sur des marqueurs secondaires [35]. Il reste à confirmer ces hypothèses par des études prospectives montrant un lien de cause à effet entre ces marqueurs secondaires et les TEV.

III.2. L'infarctus du myocarde

Le risque d'infarctus du myocarde est très diversement apprécié sous CEP. Il est rare, environ 20 fois moins important que celui de TEV, mais beaucoup plus grave. Ce risque dépend de la dose d'EE [36] mais surtout de la prise en compte des facteurs de risque [37]. Avec le temps ce risque a fortement diminué du fait de la diminution des doses d'EE et de la prise en compte des facteurs de risque. Dans la méta-analyse de Peragallo Urrutia, il n'y pas d'augmentation du risque d'IdM sous CEP [13].

Savoir si le type de progestatif joue un rôle dans le risque est discuté. Lidegaard [36] ne trouve pas de différence de risque suivant le progestatif avec des nombres très faibles de cas par produits alors que Spitzer [59] trouve un risque moindre avec les CEP 3G.

Il faut ici insister sur le fait que, comme pour le risque de TEV, il est difficile d'inclure dans l'évaluation la dose d'EE.

III.3. Les accidents vasculaires cérébraux

Les AVC sont rares aussi, 10 fois moins fréquents que les TEV [36], mais là encore infiniment plus graves et laissant souvent de graves séquelles.

On distingue trois types d'AVC. Les accidents thrombotiques les plus fréquents, les accidents hémorragiques et les thromboses veineuses du sinus caverneux les plus rares.

Seuls les AVC thrombotiques sont augmentés x 2 sous CEP [13].

Pour les deux premiers les facteurs de risque sont identiques à ceux de l'IdM avec un poids supérieur de l'hypertension artérielle et deux autres acteurs : les troubles du rythme cardiaque et les migraines principalement avec aura.

Aucune étude ne trouve de différence de risque suivant le progestatif [13, 36].

IV. LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Quoi qu'il en soit, même si le risque de thrombose veineuse lié aux CEP 3-4G est peut-être légèrement plus élevé, ce qui n'est pas à ce jour prouvé, il reste faible du fait de l'incidence minimale des TEV dans ce groupe d'âge [16].

Il est raisonnable, pour que le doute bénéficie aux femmes, de conseiller l'utilisation des CEP contenant du LNG et du NGM en 1^{re} intention [15], mais si un autre type de contraceptif est préféré pour d'autres raisons, les femmes doivent savoir que la sécurité d'emploi de tous les CEP est bien établie [39]. Tous les CEP modernes ont un rapport bénéfice/risque positif [15]. Il n'y a pas lieu de changer de CEP une femme adaptée à celui en cours [15].

Il est en tout cas crucial de ne pas exagérer outre mesure l'importance de ces données car les contraceptifs oraux sont remarquablement sûrs et ils apportent des bénéfices importants à long terme [31, 60].

La dose d'EE doit être la plus faible possible si ce n'est pour le risque de TEV [14, 16], au moins pour celui d'IdM et d'AVC [36]. Les CEP ne contenant plus d'EE mais de l'estradiol donnent un meilleur profil biologique mais il faut attendre les résultats des études à venir avant de les préconiser systématiquement en première intention [61].

« La *pill scare* » d'octobre 1995 a montré que toute présentation alarmiste des données sur la sécurité d'emploi des CEP (risques relatifs au lieu de risques absolus) a pour conséquence des comportements irrationnels qui ont fait courir, au Royaume-Uni du moins, des risques bien supérieurs à ceux qui étaient annoncés [62]. En effet, de nombreuses femmes n'ont plus eu confiance dans leur méthode de contraception, quelle qu'elle soit, et ont préféré l'arrêter (elles ignorent en effet le plus souvent à quelle génération appartient leur contraception).

Cela a sans aucun doute contribué à l'augmentation du nombre des IVG (+ 9 % en général, + 15 % chez les jeunes de moins de 20 ans) et à celle des conceptions dans l'année qui a suivi. Au total, le marché général de la contraception orale a chuté de 10 % ([63, 64]. En revanche, l'incidence des TEV est restée inchangée malgré la diminution nette des prescriptions de CO3G [65].

En France il est trop tôt pour tirer les leçons de la crise récente. On assiste cependant à une chute drastique des ventes de CEP contenant les progestatifs incriminés, une baisse globale des ventes de CEP et une augmentation des IVG de 5 % à ce jour.

La meilleure contraception est bien celle que la femme poursuivra et les débats actuels ne remettent pas en cause ce dogme qui doit être prééminent. Le rapport bénéfice/risque de tous les produits récents étant positif, c'est bien l'efficacité contraceptive, donc la persistance, qui guidera le choix du prescripteur.

CONCLUSION

Cette polémique de plusieurs années sur le risque de TEV et la contraception orale combinée a eu le mérite d'attirer l'attention sur l'un des effets secondaires, rare mais sérieux, de la contraception orale. Elle a, de plus, montré l'effet multiplicateur de la coexistence de plusieurs facteurs de risque, tels que l'âge, l'excès de poids, la présence d'antécédents familiaux de TEV... À ce jour, les preuves irréfutables d'une responsabilité supérieure de telle ou telle génération de CEP manquent toujours. Les études récentes bien que portant sur des cohortes très importantes souffrent des mêmes faiblesses que les précédentes et ne permettent pas d'emporter la conviction.

L'expérience clinique montre l'importance de disposer d'un large choix de contraceptifs de façon à pouvoir proposer à chaque femme la présentation qu'elle tolère le mieux au jour le jour et qu'elle sera moins tentée d'abandonner pour une méthode moins efficace, voire pour une absence de méthode de contrôle des naissances. Elle serait alors exposée aux risques plus élevés d'une grossesse non désirée.

Ce choix doit se faire dans le respect d'une bonne pratique de la prescription des CEP, quel que soit le produit, par les médecins, en effet les données cliniques et anamnestiques permettent de limiter drastiquement les risques des CEP.

Si en termes de fréquence les TEV sont en première ligne des effets secondaires graves des CEP, il faut insister sur le fait qu'en termes de mortalité et de morbidité grave, ce sont les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux qui sont largement en tête, infarctus du myocarde et AVC qui sont plus souvent évitables. Ce serait par une meilleure prise en compte des facteurs de risque artériels (tabac, HTA, lipides...) que les progrès les plus importants seraient à attendre pour la santé publique [66].

Il serait souhaitable qu'une classification cohérente de contraceptions hormonales soit établie [67] et que la « notion d'intention de traitement » soit précisée :

- première intention : première proposition devant venir à l'esprit du médecin lors de la prescription ;
- seconde intention : après intolérance de la première intention ou mieux après analyse pertinente d'une situation clinique.

Comme le préconise d'ailleurs Lidegaard dans sa réponse à Garfield [46].

Il faut assurer par un suivi individualisé une bonne adhérence au traitement et éventuellement faire évoluer sa prescription afin que l'efficacité réelle de la méthode choisie soit optimale pour une femme donnée à un instant donné.

Bibliographie

- [1] Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961;278(7212):1146-7.
- [2] Lorentz IT. Parietal lesions and "Enavid". *BMJ* 1962 Nov 03;2(5313):b1191-1191.
- [3] World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Contraception. Effect of different progestagens in low estrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995;346:1582-8.
- [4] Jick H, Jick SS, Guerewich V, Wald Meyer M, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995;346:1589-93.
- [5] Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LAJ, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *BMJ* 1996;312:83-8.
- [6] Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
- [7] Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- [8] Lidegaard O, Nielsen LH, Wessel Skovlund C, Skjeldestad FE, Lokkegaard 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.
- [9] Sidney Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception* 2013;87:93-100.
- [10] Dinger JC, Heinmann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007 May;75(5):344-54.
- [11] Dinger J, Möhner S, Heimann K. Cardiovascular risk associated with the use of an etonogestrel containing vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2013;122:800-8.
- [12] Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24 day regimen of drospirenone containing combined oral contraceptives. Final results from the international active study of women taking oral contraceptives. *Contraception* 2014, doi:10.1016/j.contraception.2014.01.023.
- [13] Peragallo Urrutia R, Coeytaux RR, McBroomAJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Dinan M, Hasslblad V, Sanders GD, Myers ER. Risk of thromboembolic events with oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 2013;122:380-9.
- [14] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *Brit Med J* 2013;347:15298 doi:10.1136/bmj.152298.
- [15] European Medicines Agency. Update on combined contraceptives. 11 janvier 2013 EMA/19198/2013.
- [16] De Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 3;3:CD010813.
- [17] Bitzer J, Simon A. Current issues and available options in combined hormonal contraception. *Contraception* 2011;84:342-56.
- [18] Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010;15:4-16.
- [19] ANAES. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations pour la pratique clinique, 2004.
- [20] Dinger J, Minh TD, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117:33-40.
- [21] Bajos N, Moreau C, Leridon H, Ferrand M.

Pourquoi le nombre d'avortements n'a-t-il pas baissé en France depuis 30 ans ? Population et Sociétés 2004;407:1-4.

[22] Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodriguez G, Trussell J. Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort. *Hum Reprod* 2009; 24:1387-92.

[23] Dinger J, Do Minh T, Buttman N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large U.S. cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011;117:33-40.

[24] Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, *et al.* Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;5:CD004861.

[25] Winkler UH, Ferguson H, Mulders JAPA. Cycle control, quality of life and acne with two low-dose oral contraceptives containing 20µg ethinylestradiol. *Contraception* 2004; 69:469-76.

[26] Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9: CD003987.

[27] Arowojolu AO, Gallo MF, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD004425.

[28] Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD004425. doi: 10.1002/14651858.CD004425.pub4. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD004425.

[29] Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with oral combined contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:482-90.

[30] Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pills users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2010;340:c927.

[31] Maguire K, Westhoff C. The state of hormonal contraception today: established and emerging non contraceptive health benefits. *Am*

J Obstet Gynecol 2011;Suppl:S4-8.

[32] Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007;75:328-36.

[33] Manzoli L, De Vito C, Marzuillo C, Bocia A, Villari P. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2012;35:192-205.

[34] Martínez F, Ramirez I, Perez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:7-29.

[35] Virkus RA, Lokkegaard ECL, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Rpss J *et al.* Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. *Thromb Hemost* 2011;106:304-9.

[36] Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Wessel Skovlund C, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Eng J Med* 2012;366: 2257-66.

[37] Margolis KL, Adami HO, Luo J, Ye W, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007;88:310-6.

[38] Hannaford PC. Epidemiology of the contraceptive pill and venous thromboembolism. *Thrombosis Res* 2011;127:S30-4.

[39] Shapiro S, Dinger J. Risk of venous thromboembolism among users of oral contraceptives: a review of two recently published studies. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36:33-8.

[40] Dinger J, Shapiro S. Combined oral contraceptives, venous thromboembolism, and the problem of interpreting large but incomplete datasets. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012;38:2-6.

[41] Hannaford PC. The progestogen content of combined oral contraceptives and venous thromboembolic risk. *BMJ* 2011;343:d6592.

[42] Chandler JM. Reply to Lidegaard O, Nielsen LH, Wessel Skvlund C, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception : follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.

[43] Gaffield ME. Reply to Lidegaard O,

- Nielsen LH, Wessel Skvlund C, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [44] Shapiro S. Reply to Lidegaard O, Nielsen LH, Wessel Skvlund C, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [45] Heinemann LAJ, Dinger JC, Assmann A, Minh TD. Use of oral contraceptives containing gestodene and risk of venous thromboembolism: outlook 10 years after the third-generation "pill scare". *Contraception* 2010;81:401-7.
- [46] Connolly AL. Reply to Lidegaard O, Nielsen LH, Wessel Skvlund C, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [47] Lidegaard O, Reply to Gaffield ME *et al.* E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [48] Lidegaard O, Nielsen LH, Wessel Skvlund C, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [49] Skov J. Reply to Lidegaard O, Nielsen LH, Wessel Skvlund C, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [50] Pomp ER, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJM. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol* 2007;139:289-96.
- [51] Szarewski A. Reply to Lidegaard O, Nielsen LH, Wessel Skvlund C, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception : follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012;344:e2990.
- [52] Wilson NM, Laursen M, Lidegaard O. Oral contraception in Denmark 1998-2010. *Acta Obst Gyn Scand.* 2012;91:810-5.
- [53] Jamin C, Benifla JL, Madelenat P. The role of selective prescribing in the increased risk of VTE associated with third-generation oral contraceptives. *Hum Reprod Update* 1999;5:664-71.
- [54] Severinsen MT, Kristensen SR, Overvad K, Dethlefsen C, Tjonneland A *et al.* Venous thromboembolism discharge diagnoses in the Danish National Patient Registry should be used with caution. *J Clin Epidemiol* 2010;63:223-8.
- [55] Chan KT, Tye GA, Popat RA, Kuo WT, Unver K *et al.* Common iliac vein stenosis: a risk factor for oral contraceptive-induced deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:537-9.
- [56] Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Thomassen MC, Nicolaes GAF *et al.* Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomized cross-over study. *Lancet* 1999;354:2036-40.
- [57] Gris JC, Jamin C, Benifla JL, Quere I, Madeleant P, Mares P. APC resistance and third-generation oral contraceptives: acquired resistance to activated protein C, oral contraceptives and the risk of thromboembolic disease. *Hum Reprod* 2001;16:3-8.
- [58] Van Vliet HA. Sex hormone-binding globulin: an adequate surrogate marker for venous thromboembolism in women using new hormonal contraceptives. *Contraception* 2009;79:328-30.
- [59] Gaussem P, Alhenc-Gelas M, Thomas JL, Bachelot-Loza C, Remones V *et al.* Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17 β -estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double blind, randomised study. *Thromb Haemost* 2011;105:560-67.
- [60] Spitzer WO, Faith JM, MacRae KD. Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002;17:2307-14.
- [61] Shulman LP. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives: combined estrogen and progestin contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 2011;Suppl:S9-13.
- [62] Chabbert-Buffet N, Gerris J, Jamin C, Lello S, Lete I, Lobo P, Nappi RE, Pintiaux A. Toward a new concept of "natural balance" in oral estroprogestin contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013 Oct;29:891-6.
- [63] Szarewski A, Mansour D. The 'pill scare': the responses of authorities, doctors and patients using oral contraception. *Hum Reprod Update* 1999;5:627-32.
- [64] Furedi A. The public health implications of the 1995 'pill scare'. *Hum Reprod Update*

1999;5:621-6.

[65] Mills A. Lessons from oral contraceptives scares. *Int J Gynecol Obstet* 2009;107S2:S54 (Abstract n° 1217).

[66] Farmer RDT, Williams TJ, Simpson EL, Nightingale AL. Effect of 1995 pill scare on rates of venous thromboembolism among women taking combined oral contraceptives: analysis of General Practice Research Database. *BMJ* 2000;321:477-8.

[67] Petitti DB. Hormonal contraceptives and arterial thrombosis - not risk-free but safe enough. *N Engl J Med* 2012;366:2316-7.

[68] Jamin C. Comment classer les estroprogestatifs. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012;41:103-4.

[69] Lidegaard O, Milsom I, Geirsson RT, Skjeldestad FE. Hormonal contraception and venous thrombosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:769-78.