

Faut-il vraiment avoir peur de la pilule contraceptive ?

Dr Geoffroy ROBIN¹, Dr Brigitte LETOMBE¹, Dr Christine ROUSSET-JABLONSKI¹, Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, Pr Israël NISAND².

1. *Membres de la commission Gynécologie Médicale du CNGOF*
2. *Président du CNGOF*

I) Qu'est-ce que la pilule contraceptive ?

L'objectif de la pilule contraceptive est de permettre aux femmes de réguler leur fertilité et de limiter ainsi le risque de grossesse non prévue avec tout ce que cela peut induire... Les pilules contraceptives utilisent de faibles doses d'hormones de synthèse afin d'empêcher l'ovulation, de limiter les chances d'implantation d'un embryon dans l'utérus et de limiter le pouvoir fécondant des spermatozoïdes. Il existe ainsi en France en 2017 deux types de pilules contraceptives dont les mécanismes d'action et la tolérance sont relativement différents :

- Les pilules oestroprogestatives minidosées qui associent un œstrogène et un progestatif (dérivé de la progestérone) et qui sont administrées pendant au minimum 21 jours/28.
- Les pilules microprogestatives à prendre en continu (tous les jours sans interruption entre les plaquettes) qui ne contiennent qu'une faible dose de progestatif.

Comme nous allons le démontrer, la pilule contraceptive, qui a été indéniablement un des facteurs majeurs de l'émancipation des Femmes au XX^{ème} siècle, est aussi une thérapeutique et donc un médicament d'utilisation très courante en Gynécologie.

II) Pilule contraceptive et cancers : faut-il vraiment s'inquiéter ?

Les risques de cancers liés à la prise d'une contraception ont été évalués dans le cadre d'études observationnelles (cas - témoin ou de cohorte).

a) Cancer du sein :

Concernant la pilule oestroprogestative, la grande majorité des études ne retrouve pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein comme cela a été démontré par un groupe d'expert [1]. Une minorité d'études mettent en évidence un discret sur-risque de cancer du sein en cours de prise de contraception estroprogestative (surtout en cas de prise prolongée), avec un risque relatif situé entre 1,2 et 1,6 selon les études [2-4]. Dans ces mêmes études, ce léger sur-risque diminue après l'arrêt pour rejoindre finalement celui des non utilisatrices de pilule [2, 3].

Les données sont moins nombreuses pour la pilule microprogestative, mais les résultats des études disponibles donnent des conclusions superposables et donc tout aussi rassurantes que celles concernant la pilule oestroprogestative [2, 5].

b) Cancer de l'endomètre (cancer de l'utérus) :

Les résultats de toutes les études sont unanimes sur ce sujet : la prise d'une contraception hormonale entraîne une réduction significative du risque de cancer de l'endomètre de l'ordre de 30 à 50%, avec un effet positif lié à la durée d'utilisation [1, 6].

c) Cancer de l'ovaire :

Là encore toutes les études sont concordantes et retrouvent une réduction significative du risque de cancer de l'ovaire de l'ordre de 30 à 50%, selon la durée de prise, avec un effet durée [1, 7]. Cette réduction de risque persisterait jusqu'à 30 ans après l'arrêt.

d) Autres types de cancers :

- Une réduction du risque de cancer du côlon et du rectum de 20% a été retrouvée chez les femmes ayant utilisé une contraception orale. Cet effet protecteur de la pilule contraceptive semble s'estomper dans les 10 ans après l'arrêt [1, 8].
- Une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus a été décrite chez les utilisatrices de contraception orale, notamment pour les durées de prise prolongées (supérieure à 10 ans) [9]. Un effet des estrogènes sur le potentiel pouvoir cancérogène du virus HPV a été évoqué. Cependant, de nombreux biais rendent difficile l'analyse de l'effet de la contraception orale sur le risque de cancer du col, l'exposition à l'HPV et l'utilisation de contraception orale n'étant pas des facteurs indépendants (les femmes ayant une contraception orale pourraient être plus exposées à ce virus HPV sexuellement transmissible car elles utilisent moins fréquemment le préservatif). Ainsi, il semble biologiquement plausible qu'en l'absence d'HPV, l'effet des hormones contraceptives sur le risque de cancer du col soit négligeable [1].
- Dans l'ensemble, il n'est pas retrouvé de modification significative des risques de mélanome, d'hépatocarcinome, de cancer du poumon [1].

Si l'on s'intéresse à l'effet global de la contraception orale, les grandes études de cohortes prospectives n'ont pas retrouvé d'augmentation de l'incidence des cancers (tous confondus) ou de la mortalité par cancer chez les utilisatrices, confirmant ainsi un rapport bénéfices-risques très favorable concernant le risque carcinologique [9, 10]. Les utilisatrices présenteraient même une réduction significative d'environ 10 % du risque global de cancer [9].

En pratique, en population générale, les données sur les risques carcinologiques font partie de l'information donnée à la patiente, mais ne vont pas modifier la prescription d'une

contraception, les bénéfices en termes contraceptifs restant largement supérieurs aux risques hypothétiques encourus. Le suivi des patientes sous contraception orale reste identique avec recommandation d'un examen clinique mammaire et gynécologique annuel en respectant les âges et fréquences habituels des dépistages.

III) Le risque vasculaire des pilules contraceptives : de quoi parle-t-on ?

Les pilules oestroprogestatives peuvent en effet augmenter modérément le risque d'accident cardio-vasculaire. Cette notion n'est pas nouvelle puisqu'en 1964 ont été rapportés les premiers cas d'accidents thromboemboliques chez 6 femmes ayant pris une des premières pilules composée de mestranol et de noréthynodrel [11]. Ce sont les œstrogènes contenus dans ces pilules qui peuvent favoriser ce type de complication, même si ce risque - nous le verrons - reste très faible en valeur absolue. Afin de minimiser ce risque thromboembolique, la dose d'œstrogènes a été progressivement diminuée au cours des cinquante dernières années.

On distingue deux types d'accident cardio-vasculaire dont les mécanismes sont différents :

- 1) Pour les accidents vasculaires artériels, (infarctus du myocarde et infarctus cérébral également appelé accident vasculaire cérébral ischémique) ils sont essentiellement dûs aux facteurs de risque de la patiente, à savoir : le tabagisme, l'hypertension artérielle, certains types de migraines (migraines avec aura), les hypercholestérolémies, le diabète,, l'obésité, l'âge (augmentation du risque surtout après 40 ans) et certains facteurs héréditaires (histoire familiale avec antécédents d'accidents vasculaires < 50ans), Si les oestroprogestatifs peuvent doubler le risque d'accident vasculaire artériel leur fréquence est extrêmement faible dans la population de femmes jeunes en âge de procréer (exemple pour le risque d'infarctus cérébral chez les femmes de moins de 30 ans: 6 cas/1 000 000 femmes/an chez les non utilisatrices de pilules versus 15 cas / 1 000 000 utilisatrices de

pilule oestroprogestative/an) [12]. A noter que les pilules actuellement commercialisées en France sont toutes minidosées et que l'augmentation du risque d'accident artériel est identique quel que soit la génération de la pilule [13, 14].

- 2) Les accidents thromboemboliques veineux (thromboses veineuses profondes ou phlébites, embolie pulmonaire...) : Les pilules oestroprogestatives augmentent modérément le risque d'accident thromboembolique veineux, dans une fréquence qui reste encore extrêmement faible chez les patientes jeunes en âge de procréer. Dans une population de femmes de moins de 40 ans qui n'utilise pas de contraception, la fréquence des accidents thromboemboliques veineux varie de 5 à 10 accidents/100 000 femmes par an. Chez les utilisatrices de pilules oestroprogestatives, ce chiffre augmente de 20 à 40 accidents/100 000 utilisatrices par an (soit une fréquence de 0,02% à 0,04% des utilisatrices) selon le type de pilule utilisé [15, 16]. Ce risque thromboembolique veineux est propre à chaque association oestroprogestative et dépendrait à la fois de la dose d'œstrogène et de la génération du progestatif associé. Ainsi, certaines associations OP de 3^{ème} génération minidosées présenteraient le même risque d'accident thromboembolique veineux que les OP de 2^{ème} génération minidosées [17, 18]. Le risque de survenue d'un accident thromboembolique veineux chez des utilisatrices de contraceptifs OP est maximal la 1^{ère} année de prise et diminuerait ensuite progressivement pour se stabiliser ensuite à partir de la 3^{ème} – 4^{ème} année d'utilisation [19]. Ces accidents thromboemboliques veineux sont très rarement graves. Ainsi, le risque de décès suite à une thrombose veineuse sous pilule oestroprogestative chez les femmes de moins de 45 ans a été estimé à 7,5 décès pour 1 million d'utilisatrice par an (soit 0,0000075% des utilisatrices par an) [20]. Le risque thromboembolique veineux est là encore essentiellement conditionné par les facteurs de risque préexistants (obésité, facteurs héréditaires, tabagisme, âge supérieur à 40 ans ...) qui sont là encore pris en compte par les prescripteurs de contraceptifs. Rappelons enfin

que la grossesse et le post-partum ont un impact très nettement supérieur sur le risque thromboembolique veineux (5 fois plus que les oestroprogestatifs) et qu'elles restent les périodes les plus à risque de thrombose chez les femmes de moins de 40 ans : près de la moitié de ces accidents dans cette tranche d'âge surviennent au cours de la grossesse et du post-partum [21].

Toutes ces données légitiment indéniablement la nécessité d'une consultation médicale avant toute prescription d'oestroprogestatifs à la recherche de tous les facteurs de risque personnels et familiaux de pathologie thrombotique artérielle ou veineuse [15].

Un mot enfin pour parler des pilules microprogestatives sans œstrogènes (contenant du désogestrel ou du lévonorgestrel) : ces contraceptions n'augmentent ni le risque d'accident thromboembolique veineux [19, 22, 23] ni le risque d'accident thrombotique artériel [14, 24, 25].

IV) Les bénéfices additionnels de la pilule contraceptive

a) Effets sur l'hyper androgénie (acné, pilosité androgénique)

Une contraception oestroprogestative, par son action sur l'hypophyse (blocage des sécrétions ovariennes) diminue non seulement la synthèse d'androgènes ovariens mais les estrogènes par voie orale augmentent aussi la synthèse d'une protéine porteuse piégeant les androgènes et inhibant donc davantage leur action virilisante. Certaines pilules oestroprogestatives ont par ailleurs des effets différents selon les progestatifs qu'elles contiennent certains étant plus antiandrogéniques que d'autres [26]. Cet effet est bien sûr seulement suspensif et ne dure que durant la prise, certaines femmes pouvant voir bien sûr réapparaître leur acné à l'arrêt. Dans le

syndrome des ovaires polykystiques (cause la plus fréquente de troubles de l'ovulation et d'hyperandrogénie), la pilule oestroprogestative a donc toute sa place, d'autant qu'elle permet de régulariser les cycles menstruels chez ces femmes [27].

b) Effets sur les ménorragies (règles abondantes)

Environ 30% des femmes souffrent de ménorragies qui s'aggravent souvent avec l'âge et qui - en plus d'un risque d'anémie - altèrent la qualité de vie (en limitant nombre d'activités scolaires, professionnelles, sportives, sociales, sexuelles...) . Une réduction de près de 50% du flux menstruel a été constatée sous COP sans compter la possibilité de gestion du calendrier des « règles » sous contraceptif hormonal voir l'obtention d'une aménorrhée thérapeutique (prise en continu) [28].

c) Effets sur les dysménorrhées (douleurs pendant les règles) et l'endométriose

Les dysménorrhées sont liées à la production excessive de prostaglandines qui augmentent la contractilité myométriale. Les pilules oestroprogestatives réduisent la production de prostaglandines et on observe une diminution significative de la prévalence des dysménorrhées sous pilule [29].

En cas d'endométriose les pilules oestroprogestatives représentent un traitement de première intention dans les douleurs, éventuellement en association avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens [30]. En cas de persistance de dysménorrhées, on peut proposer un schéma d'administration en continu pour induire une aménorrhée thérapeutique, comme cela est d'ailleurs fortement recommandé dans la conférence de consensus internationale de Montpellier sur la prise en charge de l'endométriose et dans les *guidelines* de l'ESHRE [30-32]. De nombreuses études ont par ailleurs montré que le risque de développer une endométriose était réduit chez les femmes en cours d'utilisation d'une pilule oestroprogestative [33, 34]. Après avoir été opéré d'une endométriose, il a été démontré la

prescription d'une pilule oestroprogestative en continu dans le but d'obtenir une aménorrhée thérapeutique est efficace pour réduire les récurrences d'endométriomes et de dysménorrhée [35].

d) Effets sur le syndrome prémenstruel

Le syndrome prémenstruel est un dérèglement hormonal survenant comme son nom l'indique dans la semaine qui précède la survenue des règles. Il s'agit d'un trouble relativement fréquent chez les non utilisatrices de contraception hormonale au cours duquel les oestrogènes naturels vont être « hyperactifs » : ce syndrome occasionne des tensions douloureuses au niveau des seins (mastodynie), un gonflement du bas ventre (congestion pelvienne), et des troubles de l'humeur pouvant parfois être très invalidants. Ce syndrome est également pourvoyeur de dysfonctions sexuelles féminines et notamment de troubles de la libido [36]. Certaines pilules oestroprogestatives, en « lissant » les fluctuations hormonales au cours du cycle spontané vont diminuer l'intensité et la fréquence de ces troubles chez un grand nombre d'utilisatrices [28].

e) Autres effets bénéfiques des pilules contraceptives :

L'utilisation de la pilule oestroprogestative pendant au moins 7 années est associée à une diminution significative d'environ 20% du risque de développer une maladie auto-immune grave et potentiellement très invalidante appelée polyarthrite rhumatoïde. Cette diminution est d'autant plus importante que l'utilisation de la pilule est prolongée [37].

La majorité des études montrent une diminution de risque de développer des pathologies bénignes (c'est-à-dire non cancéreuses) du sein comme notamment les fibroadénomes et les mastopathies fibrokystiques lors de la prise d'une pilule contraceptive et cela serait d'autant plus vrai que la prise est longue [38].

Chez les patientes présentant des migraines cataméniales, c'est-à-dire uniquement pendant la période des règles, l'utilisation de la contraception oestroprogestative induit une diminution très importante de la fréquence de ces crises, surtout d'ailleurs lorsque la pilule est administrée en continu dans le but d'obtenir une aménorrhée thérapeutique [39].

Enfin, l'utilisation de la contraception oestroprogestative pourrait avoir un effet préventif sur le risque de développer des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus pouvant être responsables de douleurs pelviennes, de ménorragies, d'infertilité...) [40].

V) Autres fausses inquiétudes et idées reçues sur la pilule contraceptive :

a. Risque d'infertilité ?

Depuis toujours, cette question fait l'objet d'angoisses et de fantasmes totalement irrationnels... Les pilules contraceptives étant très faiblement dosées en hormones, leur effet contraceptif est rapidement réversible à l'arrêt et le retour à la fertilité est donc très rapide [41]. A ce jour, les données de la science sont toutes unanimes sur ce sujet et il n'existe aucune étude méthodologiquement valable qui soit venue contredire cet état de fait.

Au-delà de l'éviction des grossesses non désirées avec réduction de la mortalité maternelle et de l'effet bénéfique sur l'intervalle entre deux grossesses permettant ainsi une baisse de la morbidité et de la mortalité maternelle et fœtale [42], un certain nombre d'arguments suggèrent un effet même bénéfique des oestroprogestatifs sur la préservation de la fertilité individuelle (limite le risque de grossesses extra utérines et des kystes ovariens fonctionnels et donc les risques de salpingectomie et de torsion de l'ovaire respectivement).

b. Risque de troubles de la libido ?

Depuis ces dernières années, il est beaucoup mis en avant que sous pilule oestroprogestative, il pourrait y avoir une baisse de libido qui serait la conséquence d'une baisse de la synthèse de testostérone par les ovaires. Or, une revue de la littérature sur 30 ans ne retrouve pas de profil précis permettant d'affirmer qu'un facteur hormonal ou biologique est déterminant dans ces troubles de la libido décrit chez certaines utilisatrices de pilule contraceptive [43]. En pratique, seul un très faible pourcentage de femmes vont présenter une modification de la libido sous pilule (qui peut diminuer ou voire même augmenter chez certaines patientes) [44, 45]. Pour la majorité des utilisatrices de la pilule contraceptive, l'effet sur la libido est donc neutre.

Sans contester - bien au contraire - la part hormonale et biologique de la libido, il est indéniable que le désir sexuel ne peut pas être réduit à ces seuls facteurs et qu'il est fortement influencé par de très nombreux facteurs psychologiques, sociaux, environnementaux, médicaux...

c. Risque de dépression ?

La dépression est une maladie infiniment complexe et dont l'origine est encore mal comprise. Elle fait appel à de très nombreux facteurs qui interagissent entre eux: génétiques, environnementaux, psychologiques, sociaux... etc. La revue de littérature la plus récente s'intéressant au lien entre dépression et utilisation de la pilule contraceptive est très rassurante [46]. Elle conclut que :

- d'une part les résultats sont contradictoires mais que la majorité des études va dans le sens d'un effet plutôt neutre de la pilule sur le risque de dépression ;
- et que d'autre part la plupart des études qui retrouvent une augmentation de risque de syndrome dépressif chez les utilisatrices de pilules ne prennent pas en compte les facteurs

confondants, ce qui signifie en d'autres termes qu'elles ne sont donc pas méthodologiquement fiables

d. Risque de prise de poids sous pilule : une fatalité ?

Là encore, à lire ou écouter les médias, la prise des pilules contraceptives minidosées et microdosées semble associée à une prise inéluctable de poids... Si l'on analyse les études scientifiques qui s'intéressent à cette problématique, les choses sont loin d'être aussi simples... La plus récente méta-analyse sur ce sujet se veut rassurante et conclut à l'absence de preuve fiable pour valider le fait que la prise d'une pilule contraceptive puisse provoquer une augmentation de poids [47]. Plus récemment, une équipe de chercheurs américains a suivi un groupe de plus de 4000 femmes utilisant diverses méthodes de contraception et a analysé l'évolution du poids en fonction de la méthode de contraception utilisée après une année d'utilisation. Après une année d'utilisation, 26% des utilisatrices de pilule contraceptive avaient pris du poids, 24% d'entre elles en avait perdu et 49% d'entre elles étaient stables. Ce profil d'évolution pondérale était strictement comparable avec celui du groupe des femmes bénéficiant d'une contraception non hormonale par dispositif intra-utérin au cuivre. Ainsi, les variations pondérales observées lors de l'utilisation des pilules contraceptives ne semblent pas du tout liées à la prise d'hormones [48].

Il est néanmoins vrai que la pilule peut induire une petite augmentation transitoire de l'appétit chez un faible pourcentage de femmes lors des 1^{ers} mois d'utilisation. Cette dernière ne pouvant pas expliquer à elle seule une prise de poids importante, il est donc nécessaire de faire un bilan médical complet pour rechercher une autre cause.

VI) Peut-on considérer que la pilule contraceptive pourrait même contribuer à sauver des vies ?

Il existe deux études importantes pour les gynécologues mais aussi pour les femmes, publiées en 2012 dans la prestigieuse revue The Lancet [49, 50]. La première étude, réalisée dans 172 pays du monde a inclus des pays développés et des pays en voie de développement [49]. Elle montre que l'utilisation de la contraception est susceptible de diminuer la mortalité maternelle. Les données ont été obtenues à partir de la Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group (MMEIG) de l'OMS et des données des Nations Unies. Parmi ces 172 pays, l'utilisation de la contraception varie de 3,3% au Tchad à 85,7% en Chine. L'étude du Lancet a rapporté que le nombre total de décès maternels était de 342 203 femmes, en 2008. Selon un modèle mathématique, **l'utilisation de la contraception, tous types de contraception confondus, a permis d'éviter 272 040 décès maternels, dans ces pays.** Cette diminution est essentiellement due à la diminution de grossesses non désirées et de leurs conséquences. De plus, si toutes les femmes de ces différents pays avaient eu accès à la contraception, il aurait été possible d'éviter 104 000 décès par an, soit une réduction supplémentaire de 29%. Cette étude a de plus montré une corrélation positive entre la prévalence de l'utilisation de la contraception et la réduction de la mortalité maternelle. La deuxième étude a montré que l'utilisation de la contraception a de plus un impact important sur la santé périnatale et la survie des enfants [50]. Les deux études montrent que les avantages de la contraception sont nettement supérieurs à ses risques [49, 50]. En incluant toutes les différentes associations de contraception hormonales et tous les différents modèles de dispositifs intra-utérins, les françaises ont à l'heure actuelle la chance d'avoir accès à une cinquantaine de contraceptions différentes [42]. Ne diminuons pas la prescription et/ou l'utilisation de la contraception, sous peine d'augmenter le nombre de grossesses non désirées et la mortalité maternelle en France ! Combien de femmes ont la notion qu'une grossesse présente finalement un risque plus

important pour leur santé que la prise d'une pilule oestroprogestative ? Interrogez vos proches...

VII) Oui ! la pilule est un « perturbateur endocrinien » ! Et alors ?

Un perturbateur endocrinien est défini comme une substance étrangère à l'organisme qui produit des effets adverses (c'est-à-dire non physiologiques) sur l'organisme ou sur sa descendance [51]. Ainsi, les hormones de synthèse utilisées dans la pilule peuvent être considérées en tant que telles comme des perturbateurs endocriniens puisqu'elles bloquent la fonction ovarienne des femmes, ce qui est bien l'effet recherché lorsque l'on prend une pilule contraceptive... Mais en réalité, tous les traitements hormonaux répondent à cette définition, y compris par exemple les hormones thyroïdiennes... [52] Pour connaître la toxicité environnementale de tout perturbateur endocrinien il est important de définir la « dose toxique » de la molécule et de prendre en compte pour chaque organisme la sensibilité à répondre aux effets délétères potentiels de ce perturbateur endocrinien. Cette sensibilité propre à chaque individu/organisme est probablement génétiquement déterminée, comme l'ont déjà démontré certains modèles en pathologie humaine (exemple de la dysgénésie testiculaire responsable d'anomalies de migration des testicules, d'infertilité et d'augmentation du risque de cancer du testicule [53]).

Concernant les possibles effets environnementaux des hormones contraceptives contenues dans les urines des utilisatrices, il n'y a à ce jour aucune donnée précise. Même si des progestatifs ont été identifiés dans les circuits d'eau courante, ils y sont présents à des taux extrêmement faibles (de l'ordre du ng/litre soit environ 0,000000001g/litre). Enfin, il n'existe à ce jour aucun modèle en pathologie animale ou humaine incriminant les dérivés hormonaux excrétés dans les urines des utilisatrices de pilules contraceptives [52].

VIII) Conclusion : la pilule contraceptive est donc aussi une thérapeutique et un médicament !

Alors oui ! et ce n'est pas un scoop quoique l'on dise ! La pilule contraceptive est un médicament et comme TOUT médicament elle présente des avantages (très nombreux) et des risques (très rares) mais la balance bénéfices-risques reste très favorable chez l'immense majorité des patientes. Les risques sont très faibles chez les patientes n'ayant aucun facteur de risque de complication et c'est aux prescripteurs de la pilule contraceptive que revient le rôle de minimiser ces risques. Or ces bénéfices sont importants à connaître par les femmes mais aussi par les professionnels de santé, car ce sont souvent ces ajouts qui influenceront la persistance du suivi au-delà de l'effet contraceptif : il faut donc non seulement les maîtriser mais aussi les adapter, les expliciter et en faire prendre conscience pour qu'ils stimulent l'appropriation de ce mode de contraception.

Comme TOUT médicament, il existe une variation de tolérance interindividuelle, c'est-à-dire qu'avec une pilule contraceptive donnée, certaines femmes ne vont présenter aucun effet secondaire, alors que d'autres vont très mal tolérer cette même pilule... Cet état de fait est une réalité qui concerne TOUS les médicaments sans exception ! et la pilule contraceptive n'échappe pas à la règle... Ainsi, la pilule contraceptive sera pour certaines femmes une contraception idéale, alors que d'autres femmes ne la toléreront pas et souhaiteront bénéficier d'une autre méthode... Nous avons la chance en France de disposer d'un éventail de méthodes contraceptives très variées dont la majorité est prise en charge par l'Assurance Maladie permettant ainsi de trouver pour chaque femme la méthode de contraception qui lui convient. Profitons-en ! Et pour répondre à la question du titre : NON ! il ne faut pas avoir peur de la pilule contraceptive !

Références bibliographiques :

1. Cibula, D., et al., *Hormonal contraception and risk of cancer*. Hum Reprod Update, 2010. **16**(6): p. 631-50.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C., *Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies*. Lancet, 1996. **347**(9017): p. 1713-27.
3. Hunter, D.J., et al., *Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(10): p. 2496-502.
4. Kumle, M., et al., *Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(11): p. 1375-81.
5. Dumeaux, V., E. Alsaker, and E. Lund, *Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study*. Int J Cancer, 2003. **105**(6): p. 844-50.
6. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial, C., *Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies*. Lancet Oncol, 2015. **16**(9): p. 1061-1070.
7. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian, C., et al., *Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls*. Lancet, 2008. **371**(9609): p. 303-14.
8. Bosetti, C., et al., *Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2009. **15**(5): p. 489-98.
9. Hannaford, P.C., et al., *Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study*. BMJ, 2007. **335**(7621): p. 651.
10. Iversen, L., et al., *Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **216**(6): p. 580 e1-580 e9.
11. Schatz, I.J., et al., *Thromboembolic Disease Associated with Norethynodrel. Report of Six Cases*. JAMA, 1964. **188**: p. 493-5.
12. Ruan, X. and A.O. Mueck, *Oral contraception for women of middle age*. Maturitas, 2015. **82**(3): p. 266-70.
13. Lidegaard, O., et al., *Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception*. N Engl J Med, 2012. **366**(24): p. 2257-66.
14. Plu-Bureau, G., et al., *Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013. **27**(1): p. 35-45.
15. Gronier, H. and G. Robin, *[Cardiovascular risks of combined oral contraceptives - beyond the French controversy]*. Gynecol Obstet Fertil, 2014. **42**(3): p. 174-81.
16. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). *Lettre d'information de 2011 et 2012 – Contraceptifs oraux estroprogestatifs et risque de thrombose veineuse*.
17. de Bastos, M., et al., *Combined oral contraceptives: venous thrombosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(3): p. CD010813.
18. Stegeman, B.H., et al., *Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis*. BMJ, 2013. **347**: p. f5298.
19. Lidegaard, O., et al., *Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9*. BMJ, 2011. **343**: p. d6423.

20. Delluc, A., E. Le Moigne, and D. Mottier, *Risque de maladie veineuse thromboembolique chez la femme en âge de procréer*. *mt (médecine - thérapeutique)* 2011. **17**(3): p. 213-33.
21. Jackson, E., *Controversies in postpartum contraception: when is it safe to start oral contraceptives after childbirth?* *Thromb Res*, 2011. **127 Suppl 3**: p. S35-9.
22. Lidegaard, O., et al., *Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study*. *BMJ*, 2009. **339**: p. b2890.
23. Plu-Bureau, G., et al., *Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013. **27**(1): p. 25-34.
24. Chakhtoura, Z., et al., *Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(4): p. 1169-74.
25. Chakhtoura, Z., et al., *Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis*. *Stroke*, 2009. **40**(4): p. 1059-62.
26. Arowojolu, A.O., et al., *Combined oral contraceptive pills for treatment of acne*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(7): p. CD004425.
27. Amsterdam, E.A.-S.r.P.C.W.G., *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)*. *Hum Reprod*, 2012. **27**(1): p. 14-24.
28. Bahamondes, L., M. Valeria Bahamondes, and L.P. Shulman, *Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods*. *Hum Reprod Update*, 2015. **21**(5): p. 640-51.
29. Proctor, M.L., H. Roberts, and C.M. Farquhar, *Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001(4): p. CD002120.
30. Streuli, I., et al., *An update on the pharmacological management of endometriosis*. *Expert Opin Pharmacother*, 2013. **14**(3): p. 291-305.
31. Dunselman, G.A., et al., *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. *Hum Reprod*, 2014. **29**(3): p. 400-12.
32. Johnson, N.P., L. Hummelshoj, and C. World Endometriosis Society Montpellier, *Consensus on current management of endometriosis*. *Hum Reprod*, 2013. **28**(6): p. 1552-68.
33. Vercellini, P., et al., *Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis*. *Hum Reprod Update*, 2011. **17**(2): p. 159-70.
34. Somigliana, E., et al., *Endometriosis and estroprogestins: the chicken or the egg causality dilemma*. *Fertil Steril*, 2011. **95**(1): p. 431-3.
35. Zorbas, K.A., K.P. Economopoulos, and N.F. Vlahos, *Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review*. *Arch Gynecol Obstet*, 2015. **292**(1): p. 37-43.
36. Ilhan, G., et al., *Premenstrual Syndrome Is Associated With a Higher Frequency of Female Sexual Difficulty and Sexual Distress*. *J Sex Marital Ther*, 2017: p. 1-11.
37. Orellana, C., et al., *Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study*. *Ann Rheum Dis*, 2017.
38. Rohan, T.E. and A.B. Miller, *A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease*. *Int J Cancer*, 1999. **82**(2): p. 191-6.
39. Cappy, H., et al., *[Migraine and contraception]*. *Gynecol Obstet Fertil*, 2015. **43**(3): p. 234-41.
40. Qin, J., et al., *Oral contraceptive use and uterine leiomyoma risk: a meta-analysis based on cohort and case-control studies*. *Arch Gynecol Obstet*, 2013. **288**(1): p. 139-48.
41. Mansour, D., et al., *Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature*. *Contraception*, 2011. **84**(5): p. 465-77.
42. Christin-Maitre, S., *[Did you know that contraception might avoid some maternal deaths?]*. *Gynecol Obstet Fertil*, 2013. **41**(4): p. 213-4.
43. Davis, A.R. and P.M. Castano, *Oral contraceptives and libido in women*. *Annu Rev Sex Res*, 2004. **15**: p. 297-320.
44. Burrows, L.J., M. Basha, and A.T. Goldstein, *The effects of hormonal contraceptives on female sexuality: a review*. *J Sex Med*, 2012. **9**(9): p. 2213-23.

45. Pastor, Z., K. Holla, and R. Chmel, *The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2013. **18**(1): p. 27-43.
46. Schaffir, J., B.L. Worly, and T.L. Gur, *Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review*. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2016. **21**(5): p. 347-55.
47. Gallo, M.F., et al., *Combination contraceptives: effects on weight*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(1): p. CD003987.
48. Nault, A.M., et al., *Validity of perceived weight gain in women using long-acting reversible contraception and depot medroxyprogesterone acetate*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **208**(1): p. 48 e1-8.
49. Ahmed, S., et al., *Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries*. Lancet, 2012. **380**(9837): p. 111-25.
50. Cleland, J., et al., *Contraception and health*. Lancet, 2012. **380**(9837): p. 149-56.
51. Cravedi, J.P., et al., *[The concept of endocrine disruption and human health]*. Med Sci (Paris), 2007. **23**(2): p. 198-204.
52. Kabir, E.R., M.S. Rahman, and I. Rahman, *A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health*. Environ Toxicol Pharmacol, 2015. **40**(1): p. 241-58.
53. Sharpe, R.M. and N.E. Skakkebaek, *Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects*. Fertil Steril, 2008. **89**(2 Suppl): p. e33-8.