

L'ANNÉE EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

Contraception : quoi de neuf ?



→ C. ROCHE¹, C. QUEREUX²

1. Service d'Endocrinologie et
Médecine de la Reproduction,
Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS.
2. Faculté de Médecine, REIMS.

Les actualités 2011 concernent principalement la contraception hormonale sous deux aspects : celui du risque cardiovasculaire, en particulier thromboembolique, et celui de l'observance, simplifiant la conduite à tenir en cas d'oubli. Concernant le DIU, l'originalité est la diminution du risque de pathologie du col chez leurs utilisatrices.

Le risque cardiovasculaire de la pilule sur le devant de la scène

1. Nouvelles contraceptions estroprogestatives combinées et risque cardiovasculaire : la mise en garde de la FDA

La contraception doit être efficace, facile d'utilisation, avec un risque minimum

pour la santé. Ainsi le risque vasculaire des contraceptifs hormonaux est une des préoccupations majeures, qu'il s'agisse du risque thromboembolique ou du risque plus rare d'événements artériels.

Au vu des résultats de certaines études épidémiologiques récentes sur des contraceptifs contenant de la drospirénone, la FDA a initié la réalisation d'une grosse étude de cohorte rétrospective par croisement de registres aux Etats-Unis [1].

L'objectif était d'étudier les différents risques cardiovasculaires chez des utilisatrices de trois nouvelles préparations : les pilules qui contiennent la drospirénone, le patch transdermique à la norelgestromine et l'anneau vaginal à l'étonorgestrel, en comparaison à quatre pilules estroprogestatives de deuxième génération avec un taux d'estrogènes comparable. Il n'a pas été réalisé de comparaison avec les non-utilisatrices. L'étude a porté sur le risque artériel, le risque veineux, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale.

Le rapport est disponible en ligne sur le site de la FDA depuis le 28/10/2011.

Les 835 826 femmes âgées de 10 à 55 ans qui ont été incluses avaient eu au moins une prescription d'un des contraceptifs hormonal combiné (CHC) étudiés, entre janvier 2001 et décembre 2007. Au total, 898 000 personnes-années d'utilisation de CHC ont été étudiées : 189 210 utilisatrices-années de pilules à la drospirénone, 67 865 utilisatrices-années du patch, 23 910 utilisatrices-années de l'anneau et 617 265 utilisatrices-années

des contraceptifs oraux combinés de comparaison.

2. Résultats

● Risque artériel

Le risque artériel a été ajusté sur l'âge et les facteurs de risque cardiovasculaires principaux mais pas sur les antécédents familiaux artériels.

Si on restreint l'étude aux nouvelles utilisatrices (femmes qui n'ont jamais pris de contraception antérieure), on retrouve une augmentation du risque artériel (IDM et AVC) avec les pilules contenant de la drospirénone en comparaison aux utilisatrices de pilules au lévonorgestrel (2,01 [1,06-3,81]). Il existe également une augmentation du risque dans le sous-groupe des femmes de plus de 35 ans utilisatrices de CHC à la drospirénone (2,60 [1,25-5,41]), et cela quelle que soit la dose d'EE. On peut néanmoins s'interroger sur le rôle d'un biais de sélection chez ces femmes de plus de 35 ans qui ont déjà un risque vasculaire un peu augmenté.

En ce qui concerne les autres préparations, il n'a pas été retrouvé de modification du risque artériel chez les utilisatrices si on compare aux autres contraceptifs combinés estroprogestatifs pas voie orale contenant du lévonorgestrel.

● Risque veineux

D'après l'étude de la FDA, les pilules de troisième génération à la drospirénone multiplieraient le risque de survenue d'événements thromboemboliques vei-

CONTRACEPTION

neux par 1,74 (IC 95 % 1,42-2,14) comparées aux quatre pilules plus anciennes.

Il est également retrouvé une augmentation du risque thromboembolique avec le patch transdermique à la norelgestromine (1,55 [IC 95 % 1,17-2,07]) et avec l'anneau vaginal à l'étonorgestrel (1,56 [IC 95 % 1,02-2,37]) comparés aux pilules classiques (**tableau I**).

Pour l'analyse restreinte aux nouvelles utilisatrices, seule la drospirénone a été associée à un risque significativement plus élevé de MTEV (1,77 [1,33-2,35]), avec un risque maximum dans les trois premiers mois d'utilisation (1,93 [1,26-2,95]).

Dans les analyses stratifiées par groupe d'âge (10-34 et 35-50 ans), le risque de MTEV chez les trois CHC étudiés était plus élevé chez les plus de 35 ans par rapport aux plus jeunes.

3. Nouvelle analyse de la cohorte danoise

Ces nouvelles données de la FDA font écho aux résultats d'une récente étude danoise publiée dans le *British Medical Journal* qui montrent que les pilules de

3^e et 4^e générations doublent le risque de thrombose veineuse comparées aux pilules de 2^e génération au lévonorgestrel [2]. En effet, d'après les résultats de cette grande cohorte étudiant 8 010 290 années-femmes d'utilisation de COC, le risque de survenue d'un premier événement thromboembolique est multiplié par 3 avec une pilule contenant du lévonorgestrel en comparaison aux non-utilisatrices, et ce risque est multiplié par 6 ou 7 avec une pilule au désogestrel, au gestodène et à la drospirénone (**tableau II**). Il est intéressant de souligner que dans cette large cohorte, les utilisatrices de COC contenant de la drospirénone ont le même risque de MTEV que celles qui utilisent des COC contenant du désogestrel, du gestodène ou de l'acétate de cyprotérone. De plus, le risque de MVTE ne semble pas réduit par l'utilisation de faible dose d'EE (20 µg au lieu de 30 µg) pour les pilules à base de drospirénone. On retrouve également un risque maximum la première année d'utilisation ([RR 7,25 (4,19-12,56)] avec DRSP/EE 20 µg entre 3 et 12 mois d'utilisation).

Au total, pour prévenir la survenue d'un accident thromboembolique sur une année, il faudrait modifier la COC d'environ 2 000 femmes et passer d'une COC

contenant un progestatif de troisième ou quatrième génération à un COC contenant du lévonorgestrel.

L'étude par la même équipe de l'effet du patch contraceptif et de l'anneau vaginal sur le risque de MTEV doit être bientôt publiée: les résultats provisoires montrent que le risque relatif avec l'anneau vaginal n'est pas différent de celui d'une COC équivalente (6,5 [4,5-8,9]). En revanche, le patch semble augmenter de manière plus importante ce risque avec un risque relatif à 8 (7,9 [3,5-17,7]) [3].

4. En France, mises à jour de l'HAS

>>> La commission de la transparence de l'HAS a réalisé en 2007 une réévaluation des contraceptifs oraux de 3^e génération [4] et conclu en l'existence d'un surcroît de risque thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux de 3^e génération en comparaison aux contraceptifs oraux de 2^e génération. Ce surcroît avait déjà été souligné par la Commission en 2002. Le risque de survenue d'accidents thromboemboliques veineux semble être augmenté quel que soit le progestatif de 3^e génération. L'agence préconise donc de prescrire les contraceptifs oraux de 3^e génération en deuxième intention.

>>> En novembre 2011, l'Afssaps a consacré un point d'information au risque de thrombose veineuse. Elle a utilisé pour ce faire une classification des estroprogestatifs qui ne fait pas l'unanimité car elle incorpore dans les pilules de 4^e génération, outre la drospirénone, l'acétate de chlormadinone et l'acétate de cyprotérone, les toute dernières pilules à l'estrogène naturel dont les propriétés sur les facteurs de l'hémostase laissent penser que le risque thromboembolique sera moindre que celui des autres pilules estroprogestatives.

5. Un rapport bénéfice/risque toujours positif

Quelle que soit leur composition, le rapport efficacité/effets indésirables des

Type de CO	Cas/ Année-femme	Utilisatrices
EE + drospirénone	144/189 210	1,74 (1,42-2,14)
Patch	67/67 865	1,55 (1,17-2,07)
Anneau	25/23 910	1,56 (1,02-2,37)

TABEAU I : Contraception estroprogestative et risque veineux: résultats de la FDA 2011 [1].

Progestatifs	30-40 µg E	20 µg E
Lévonorgestrel	2,92 (2,23-3,81)	
Norgestimate	3,52 (2,90-4,27)	
Désogestrel	6,61 (5,60-7,80)	4,81 (4,15-5,56)
Gestodène	6,24 (5,61-6,95)	5,07 (4,37-5,88)
Drospirénone	6,37 (5,43-7,47)	6,95 (4,21-11,5)
Acétate de Cyprotérone	6,35 (5,09-7,93)	

TABEAU II : Risque relatif d'accident thromboembolique en cas d'utilisation d'un contraceptif combiné oral comparé aux non-utilisatrices: impact du type de progestatif, de la dose d'éthinyl-estradiol (Lidegaard, BMJ 2011[2]).

contraceptifs oraux reste positif. La pilule EP reste très sûre et présente à long terme des bénéfices potentiels sur la survenue du cancer de l'endomètre, du cancer de l'ovaire et du cancer colorectal (niveau de preuve 2) [5]. De plus, d'après l'étude de la FDA, elle n'augmente pas la mortalité cardiovasculaire ni la mortalité globale.

Les contraceptifs oraux de 3^e génération sont des traitements efficaces au même titre que les autres méthodes contraceptives. Cependant, compte tenu de leur profil de tolérance, leur prescription ne doit se faire qu'après prise en compte des contre-indications et des facteurs de risque associés. Leur prescription doit donc être précédée d'un interrogatoire rigoureux afin de déterminer avec précision l'existence de facteurs de risque thromboemboliques artériels ou veineux, et de prendre en compte d'éventuelles contre-indications.

Le risque artériel augmente avec l'âge : à partir de 35 ans, le rapport bénéfice/risque de cette contraception devra être réévalué régulièrement. Après 45 ans, les estroprogestatifs ne sont pas conseillés en raison de l'accroissement des risques vasculaires et métaboliques.

D'ici à quelques mois, quelques années, nos attitudes évolueront probablement vers la prescription de première intention de pilules contenant de l'estradiol qui doivent être aujourd'hui considérées à même niveau de risque que les pilules au lévonorgestrel, bien que dotées de propriétés prometteuses sur les paramètres métaboliques et de l'hémostase.

La nouvelle ère des contraceptions aux estrogènes naturels

1. La commercialisation d'une nouvelle pilule à base de 17 β -estradiol : Zoely

Depuis septembre 2009, une première pilule associant valérate d'estradiol et diénogest selon un schéma quadripha-

sique était disponible (Qlaira). Il aura fallu attendre deux ans avant la sortie sur le marché d'une nouvelle pilule à base d'estrogène naturel. Il s'agit d'une association monophasique de 1,5 mg/j de 17 β -estradiol et de 2,5 mg/j d'acétate de nomégestrol (NOMAC) pendant 24 jours suivis de 4 jours de placebo. Cette nouvelle préparation est commercialisée depuis le 1^{er} décembre 2011 sous le nom de Zoely. De la même manière que la préparation à base de valérate d'estradiol/diénogest, la prise en continu permet de réduire le risque d'oubli après la période critique sans prise de comprimés.

2. Les études récentes

>>> Mansour : efficacité et tolérance clinique en comparaison avec une pilule estroprogestative contenant de la drospirénone (DRSP 3 mg/EE 30 μ g) en schéma 21/7 [6].

L'efficacité contraceptive, évaluée par l'indice de Pearl, semble comparable entre les deux préparations, respectivement 0,38 pour NOMAC/E2 versus 0,81 pour DRSP/EE chez les femmes de moins de 35 ans. De plus, cette nouvelle COC rassemble les trois critères intermédiaires d'efficacité : pilule monophasique, régime 24/4, progestatif à demi-vie longue (le NOMAC à une demi-vie de 46 heures).

En ce qui concerne le contrôle du cycle, les hémorragies de privation sont de 3 à 4 jours avec NOMAC/E2 contre 5 jours avec DRSP/EE. Après une période d'adaptation de trois cycles, l'absence d'hémorragie de privation survient dans 22 à 31 % des cycles de NOMAC/E2 contre 3 à 6 % pour DRSP/EE ($p < 0,05$). Enfin, l'incidence des saignements intercurrents semble plus importante avec la nouvelle préparation pendant la période d'adaptation des trois premiers mois puis devient quasi équivalente (20 à 14 % des cycles pour Zoely contre 17 à 11 % pour DRSP/EE).

Sur les autres éléments de la tolérance (poids, acné, mastodynies...), il ne

semble pas exister de différence significative entre les deux préparations. A noter cependant qu'en cas de présence d'acné à l'inclusion, une amélioration a été observée chez 15,9 % pour NOMAC/E2 et 20,1 % des femmes pour DRSP/EE, alors qu'une aggravation a été observée chez respectivement 9,9 % et 4 %. Parmi les femmes ne présentant pas d'acné à l'inclusion, 11,1 % (NOMAC/E2) et 5,1 % (DRSP/EE) ont développé une acné.

>>> Agren : métabolisme glucido-lipidique et hémostase en comparaison avec une pilule contenant du lévonorgestrel (LNG 150 μ g/EE 30 μ g) [7].

L'objectif de l'utilisation de ces nouvelles pilules à l'estradiol est de diminuer les conséquences métaboliques et on espère dans l'avenir confirmer cet effet avec une diminution des accidents cliniques. Les données actuellement disponibles montrent un effet encourageant sur les marqueurs intermédiaires.

Au niveau du risque thromboembolique, après six cycles, la préparation NOMAC/E2 a moins d'effet sur les paramètres de l'hémostase que LNG/EE (fragments 1+2 de la prothrombine, résistance à la protéine C activée), en faveur d'une non-activation de la coagulation. Une autre étude avait précédemment mis en évidence un effet neutre de Zoely sur les marqueurs de la fibrinolyse, les D-dimères et le plasminogène, par rapport à une pilule de référence (LNG 150 μ g/EE 20 μ g) [8].

On peut donc espérer que l'utilisation de l'estradiol, qui a un très faible impact hépatique, induise de faibles modifications de la coagulation et donc permette de diminuer le risque thrombo-embolique.

Au niveau du risque vasculaire artériel, les paramètres lipidiques sont inchangés avec NOMAC/E2, alors qu'avec LNG/EE le HDL cholestérol diminue et le LDLc et les triglycérides augmentent légère-

CONTRACEPTION

ment. Il n'est pas non plus retrouvé de changement au niveau du métabolisme glucidique avec la nouvelle préparation puisqu'après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale on ne retrouve pas d'insulino-résistance ou d'augmentation de l'insuline. Enfin, un autre marqueur du risque artériel, marqueur de l'inflammation, la CRP, est peu augmenté avec NOMAC/E2 comparativement avec LNG/EE ($p < 0,001$).

L'impact en termes d'événements cliniques (accidents thrombotiques artériels et veineux) reste à évaluer pour ces deux associations. Une étude de cohorte prospective est en cours en Europe et aux États-Unis. A l'heure actuelle, compte tenu des données biologiques disponibles, leurs contre-indications restent les mêmes que pour les estroprogestatifs à base d'éthinyl-estradiol.

3. Quoi de neuf pour la "grande sœur" Qlaira ?

Qlaira a maintenant une double AMM : contraception et traitement des règles abondantes chez les femmes ne présentant pas de pathologie organique. Il s'agit du seul COC ayant obtenu l'AMM pour le traitement de l'hyperménorrhée.

Fraser *et al.* ont étudié l'effet clinique de Qlaira sur les ménorragies dans une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée durant 7 cycles de 28 jours [9]. Étaient incluses les femmes avec des saignements utérins anormaux sans pathologie organique qui avaient présenté au cours de la phase préliminaire de 90 jours des pertes de sang menstruelles de longue durée (≥ 2 épisodes de menstruations ≥ 8 jours), fréquentes (> 5 épisodes de saignement avec au total ≥ 20 jours de saignement) ou abondantes (≥ 2 épisodes de saignement avec des pertes de sang ≥ 80 mL). Au total, 231 femmes ont été incluses dans l'étude. Le critère primaire d'évaluation était la proportion de femmes ayant présenté une réponse totale au

traitement pendant la phase d'efficacité de 90 jours (soit les 90 derniers jours du traitement), cette réponse étant définie comme la disparition complète de 8 symptômes établis préalablement. Chez ces femmes présentant des pertes de sang menstruelles abondantes, Qlaira a permis de réduire d'environ 80 % les pertes de sang menstruelles médianes en l'espace de 7 cycles. L'effet est survenu rapidement, avec une réduction des pertes de sang menstruelles dès le deuxième cycle. L'amélioration rapide et durable du profil des saignements s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (7 cycles). Il a également été obtenu une amélioration significative des taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de ferritine.

4. Les voies de recherche sur la contraception à base d'estrogène naturel

>>> Dans l'avenir c'est l'estétrol, un autre estrogène naturel, que l'on pourrait retrouver dans une pilule combinée estroprogestative. Synthétisée par le foie fœtal, son intérêt résiderait dans son potentiel effet anti-estrogénique au niveau des cellules épithéliales mammaires.

>>> Un autre espoir : le développement de voies d'administration non orales pour ces nouveaux contraceptifs à base d'estrogène naturel afin de s'affranchir en partie de l'effet hépatique et espérer diminuer ainsi au maximum l'effet métabolique.

Vers une amélioration de l'observance en contraception

1. Choisir sa contraception

L'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) et le ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé ont lancé en octobre 2011 une nouvelle campagne pour promouvoir la contraception. Elle est destinée aux femmes de 20 à 35 ans utilisant un contraceptif oral, et son objectif est de s'interroger



FIG. 1 : Affiche "A chacun sa contraception" diffusée par l'INPES en octobre 2011.

sur l'adéquation de leur contraception avec leur situation personnelle et de les sensibiliser aux stratégies de rattrapage disponibles en cas d'oubli de pilule. On sait que l'observance est étroitement liée au niveau d'adhésion des femmes à leur méthode contraceptive et à l'adaptation de celle-ci à leurs besoins et à leur mode de vie.

Cette campagne de communication s'appuie sur différents supports : un spot télévisé diffusé en fin d'année 2011 qui rappelle qu'en cas d'oublis fréquents, d'autres modes de contraception peuvent être envisagés, la diffusion d'une carte "Que faire en cas d'oubli de pilule ?", une nouvelle brochure "Choisir sa contraception", une affiche "A chacun sa contraception" et la promotion du site d'information www.choisirsacontraception.fr qui a été actualisé et enrichi (fig. 1).

2. Le développement de la voie vaginale

Le développement de la voie vaginale fait partie des stratégies pour améliorer

l'observance. De nouveaux anneaux sont actuellement en cours d'étude :

>>> Un anneau vaginal efficace pendant un an délivrant 150 µg de Nestorone (dérivé de 19-nor-progestérone) et 15 µg d'EE par jour [10] est mis au point par le Population Council, aux fins d'utilisation spécifique dans les pays en développement. Cet anneau sera efficace pendant plus de 12 mois, ce qui le rendra plus économique que le NuvaRing.

>>> Un anneau contenant un modulateur sélectif de la progestérone est à l'étude. Il délivre en continu 600 à 800 mcg d'acétate d'ulipristal. Les résultats sur l'inhibition de l'ovulation avec cette dose n'ont pas été satisfaisants et de nouvelles études avec des doses de SPRM plus importantes doivent être réalisées [11]. Il aura potentiellement un bénéfice secondaire en cas de fibromes.

>>> Un anneau vaginal libérant 10 mg/j de progestérone pendant 3 mois dont l'utilisation est possible pendant l'allaitement.

>>> Un anneau vaginal ou un gel associant chez femmes VIH un antirétroviral et un progestatif.

3. Un schéma de conduite à tenir simplifié en cas d'oubli de pilule

Différentes recommandations officielles sur la gestion des oublis de pilule ont été proposées par les agences de santé et/ou les sociétés savantes de différents pays. Souvent complexes et parfois discordantes, elle rendent l'adhésion des patientes relative et donc pas toujours efficace en vie réelle.

L'objectif du groupe de réflexion "oublis de pilule" qui s'est réuni en 2011 a été de proposer un schéma simplifié qui prend en compte la probabilité d'ovulation selon la période du cycle et le type de contraceptif hormonal utilisé [12].

Le groupe de travail considère que le risque maximal survient en cas d'oubli/retard d'un comprimé à la reprise dans la première semaine (ou de plusieurs jours dans les semaines suivantes) pour

une contraception estroprogestative ou à tout moment d'un microprogestatif non anti-ovulatoire. Dans ces situations particulièrement à risque, en l'absence de rapport sexuel dans les cinq jours ayant précédé la constatation de cet oubli, il recommande de reprendre la contraception régulière et d'utiliser des préservatifs pendant 72 heures. En cas de rapport sexuel dans les cinq jours ayant précédé cet oubli, il recommande d'utiliser une contraception d'urgence, de reprendre la contraception régulière et dans ce cas particulier d'utiliser des préservatifs pendant au minimum sept jours (fig. 2).

Cette approche fondée sur la physiologie de la fécondation et la pharmacologie des contraceptifs a pour but d'améliorer la compréhension des conduites à tenir en cas d'oubli(s) et donc l'observance des recommandations.

Le DIU réduit le risque de pathologie cervicale

Autant l'augmentation du risque est connue et expliquée sous estroprogestatif, autant est grande la surprise de l'information selon laquelle le DIU diminuerait le risque cervical. Une méta-analyse conduite par Castellsagué *et al.* [13] a regroupé 26 études épidémiologiques conduites en Afrique, en Amérique du Sud, en Asie du Sud-Ouest et en Europe. Quelque 2 205 patientes présentant un cancer invasif ont été comparées à 2 214 témoins. Le taux de femmes porteuses de DIU est similaire, de 11 à 12 %. Il n'existe aucun lien entre le port du DIU et la présence d'une infection HPV même après stratification, par contre le taux de cancers du col est réduit de près de 50 % (RR : 0,53 ; [0,42-0,70]) de manière très significative ($p < 0,0001$) dès la première année d'utilisation de DIU et dans toutes les régions du globe. Le mécanisme de cette action favorable est à ce jour inconnu. Les auteurs pensent que l'immunité

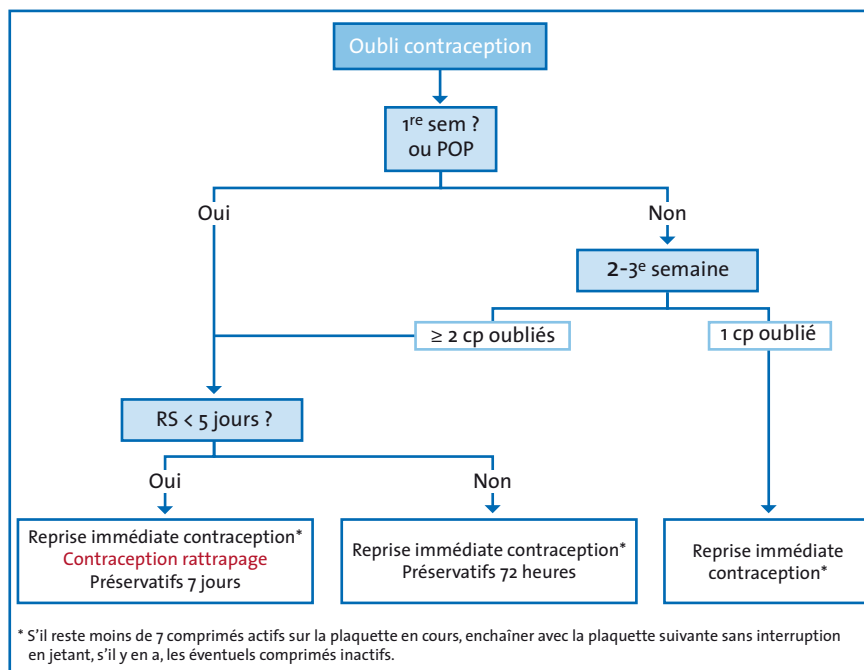


Fig. 2 : Recommandations en cas d'oubli de contraception hormonale en pratique quotidienne [12].

CONTRACEPTION

cellulaire déclenchée par le dispositif pourrait être un des mécanismes qui pourraient expliquer les résultats. Encore une bonne raison d'utiliser les DIU en contraception !

Brèves pour terminer : qui fait quoi ?

1. Prescription de la contraception par les sages-femmes : élargie

Les sages-femmes ont désormais pleine compétence dans la surveillance et le suivi de la contraception depuis la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé qui précise, dans son article 44, que la phrase "La surveillance et le suivi biologique sont assurés par le médecin traitant" est supprimée.

2. Renouvellement de contraceptifs oraux par les infirmier(e)s : désormais possible

Selon le quatrième alinéa de l'article L. 4311-1 du code de la Santé publique, "il (ou elle) inscrit sur l'original de l'ordonnance médicale les indications suivantes :

>>> son nom, son prénom et le numéro obtenu lors de l'enregistrement prévu à l'article L. 4311-15 ;

>>> la mention "Renouvellement infirmier" ;

>>> la durée de ce renouvellement, exprimée en mois et qui ne peut excéder six mois ;

>>> la date à laquelle ce renouvellement est effectué."

Conclusion

Le progrès passe donc par une meilleure maîtrise des risques de la contraception hormonale, ainsi que par une meilleure connaissance de ses nombreux effets bénéfiques. Le ciblage des femmes à risque cardiovasculaire permettrait d'agir d'une manière préventive et de choisir des moyens contraceptifs adéquats.

Nous avons aujourd'hui à notre disposition deux préparations contenant de l'estrogène "naturel" et dont la formulation permet un contrôle des saignements endométriaux. L'avenir de ces nouvelles associations passera, on l'espère, par la voie non orale afin de s'affranchir de l'effet hépatique. En attendant, il faut continuer de respecter les contre-indications des estroprogestatifs.

Bibliographie

1. OUELLET-HELLSTROM R, GRAHAM DJ, STAFFA JA. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints: FDA Office of Surveillance and Epidemiology, 2011.
2. LIDEGAARD O, NIELSEN LH, SKOVJUND CW *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: d6 423.
3. LIDEGAARD O. La contraception hormonale et la thrombose veineuse: une mise à jour. 2011 [cited; Available from: [http://www.lidegaard.dk/Slides/OC %20epidem/ PP-VTE %2012-03-16%20Lidegaard %20 Paris.pdf](http://www.lidegaard.dk/Slides/OC%20epidem/PP-VTE%2012-03-16%20Lidegaard%20Paris.pdf)].
4. HAS. Réévaluation des contraceptifs oraux de troisième génération: HAS, 2007 10/10/2007.
5. CIBULA D, GOMPEL A, MUECK AO *et al.* Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*, 2010; 16: 631-650.
6. MANSOUR D, VERHOEVEN C, SOMMER W *et al.* Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17beta-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2011; 16: 430-443.
7. AGREN UM, ANTTILA M, MAENPAA-LIUKKO K *et al.* Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17beta-oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2011; 16: 444-457.
8. GAUSSEM P, ALHENC-GELAS M, THOMAS JL *et al.* Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, norgestrel acetate/17beta-oestradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. *Thromb Haemost*, 2011; 105: 560-567.
9. FRASER IS, ROMER T, PARKE S *et al.* Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. *Hum Reprod*, 2011; 26: 2698-2708.
10. SIVIN I, MISHILL DR, JR., ALVAREZ F *et al.* Contraceptive vaginal rings releasing Nestorone and ethinylestradiol: a 1-year dose-finding trial. *Contraception*, 2005; 71: 122-129.
11. BRACHE V, SITRUK-WARE R, WILLIAMS A *et al.* Effects of a novel estrogen-free, progesterone receptor modulator contraceptive vaginal ring on inhibition of ovulation, bleeding patterns and endometrium in normal women. *Contraception*, 2012; 85: 480-488.
12. JAMIN C, ANDRE G, AUDEBERT A *et al.* Forgetting hormonal contraceptive methods: expert opinion about their daily management in clinical routine practice. *Gynecol Obstet Fertil*, 2011; 39: 644-655.
13. CASTELLSAGUE X, DIAZ M, VACCARELLA S *et al.* Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 2011; 12: 1023-1031.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.