GYNÉCOLOGIE Contraception hormonale et « MVTE »

Contraception hormonale et risque de maladie veineuse thromboembolique

G. PLU-BUREAU¹

RÉSUMÉ

L'incidence annuelle des maladies veineuses thromboemboliques (MVTE) est évaluée de 1 à 4 pour 1 000 femmes par an en France. Depuis le début des années 60, il est clairement établi que la contraception orale combinée (COC) augmente le risque de MVTE. Cette contraception explique une part importante des évènements thromboemboliques des femmes en âge de procréer. Ces pathologies représentent le principal déterminant de la balance bénéfique-risque de la COC. Les nouvelles générations de COC, aussi bien que les contraceptions hormonales combinées administrées par voie non orale, semblent plus thrombogènes que les COC contenant un progestatif de deuxième génération. Ces différences de risque sont biologiquement plausibles. Des études sont encore nécessaires pour évaluer les contraceptions combinées contenant de l'estradiol. La contraception progestative seule, en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone injectable, n'est pas associée à une augmentation du risque de MVTE. Elle apporte donc une alternative intéressante dans les situations cliniques contre-indiquant la COC.

MOTS-CLÉS: contraception, thrombose veineuse, progestatif, hormones, contraception estroprogestative.

I. - INTRODUCTION

Ces derniers mois, la contraception a fait l'objet de nombreux débats dans la presse conduisant à un vent de panique chez les utilisatrices. Le risque vasculaire chez les utilisatrices de contraception estroprogestative (contraception orale combinée, COC) a occupé le devant de la scène, et l'importance de l'évaluation de la balance bénéfice-risque des contraceptions a été à nouveau fortement soulignée.

Depuis l'introduction de la COC au début des années 1960, la meilleure connaissance des risques potentiels et des bénéfices a permis d'améliorer considérablement la balance bénéfice-risque. Les risques vasculaires ont été rapidement constatés, en raison de leur apparition précoce dès les premiers mois d'utilisation de la COC, puisque les premiers cas cliniques relatant ces accidents ont été rapportés moins d'un an après l'introduction de la première COC aux États-Unis. Ces contraceptions ont énormément évolué depuis leur avènement au début des

années 60, en termes de molécules, de dosages ou de voie d'administration. Ces modifications visaient à améliorer la tolérance clinique, tout en tenant compte des risques potentiels et notamment des risques vasculaires veineux.

II. - LES DIFFÉRENTES CONTRACEPTIONS COMBINÉES DISPONIBLES

Les COC contiennent un estrogène (l'éthinyl-estradiol ou l'estradiol) et un progestatif.

Dans la majorité des pilules, la molécule d'estrogène est toujours la même depuis plus de 50 ans : l'éthinyl-estradiol (EE). Cependant, les doses utilisées ont nettement diminué, passant de 150 μg à 15 μg (Tableau I) ; les COC les plus récentes contiennent 20 μg d'EE.

¹ Unité de Gynécologie Endocrinienne, Hôpital Cochin Port-Royal, 53 avenue de l'Observatoire, 75014 Paris.

Tableau I - Les différentes contraceptions estroprogestatives contenant de l'éthinyl-estradiol.

Doses d'EE (mg)	Progestatif (dose)	Nom commercial		
1ère génération				
35	Noréthistérone (0,5-0,75-1 mg)	Triella		
2ème génération				
50	Norgestrel (0,500 mg)	Stédiril		
30/40	Lévonorgestrel (0,150-0,200 mg)	Adepal, Pacilia		
30/40/30	Lévonorgestrel (0,05-0,075-0,125 mg)	Trinordiol, Daily Evanecia, Amarance		
30	Lévonorgestrel (0,150 mg)	Minidril, Ludéal, Zikiale, Optidril		
20	Lévonorgestrel (0,100 mg)	Leeloo, Lovavulo, Optilova		
3ème génération				
30/40/30	Gestodène (0,05-0,07-0,1 mg)	Phaeva, Triminulet		
35	Norgestimate (0,25 mg)	Effiprev		
35	Norgestimate (0,18-0,215-0,25 mg)	Triafemi		
30	Désogestrel (0,150 mg)	Varnoline, Cycleane 30, Désobel 30		
30	Gestodène (0,075 mg)	Minulet, Moneva, Efezial 30, Carlin 30, Felixita 30		
20	Désogestrel (0,150 mg)	Cycleane 20, Mercilon, Désobel 20		
20	Gestodène (0,075 mg)	Harmonet, Méliane, Carlin 20, Efezial 20, Felixita 20		
15	Gestodène (0,06 mg)	Mélodia, Minesse		
Autres progestatifs				
30	Drospirénone (3 mg)	Jasmine, Drospibel 30, Convuline		
20	Drospirénone (3 mg 21 jours /28) Drospirénone (3 mg 24 jours /28)	Jasminelle Yaz, Drospibel 20 Belanette, Rimendia		
30	Acétate de chlormadinone (2 mg)	Belara		
35*	Acétate de cyprotérone (2 mg)	Diane, Minerva, Evepar		
Autres types				
Estradiol	2 cps : 3 mg de VE 5 cps : 2 mg de VE + 2 mg de diénogest 17 cps : 2 mg de VE et 3 mg de diénogest 2 cps : 1 mg de VE 2 comprimés blancs de placebo	Qlaira		
Estradiol	1,5 mg estradiol + 2,5 mg acétate de nomégestrol	Zoely		

^{*} Autorisation de mise sur le marché comme traitement anti-acnéique mais pas comme contraceptif. EE : éthinyl-estradiol. VE : valérate d'estradiol.

Il existe, à ce jour, seulement deux COC qui contiennent de l'estradiol. La première contient du valérate d'estradiol à doses variables (1 à 3 mg) sur les 28 jours d'utilisation, combiné à un nouveau progestatif, le diénogest (2 à 3 mg), qui est un dérivé de la 19-nortestostérone ayant perdu la plupart des propriétés androgéniques des norstéroïdes en raison de sa conformation moléculaire (groupe 17 α -cyanométhyle). La deuxième COC associe le 17- β -estradiol (1,5 mg) à l'acétate de nomégestrol (2,5 mg), un progestatif dérivé du norprégnane ne possédant, en théorie, pas de propriété androgénique (1).

Les molécules progestatives dérivées de la testostérone sont classées en générations, en fonction de leur mise sur le marché :

- 1ère génération : acétate de noréthistérone ;
- 2ème génération : lévonorgestrel ;
- 3ème génération : désogestrel et gestodène ; cette catégorie contient aussi le norgestimate, qui est probablement assez différent des deux molécules précédentes ;
- autres générations : drospirénone, acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone, dienogest, acétate de nomégestrol.

La drospirénone est un progestatif dérivé de la spironolactone (2), qui exerce une action antiandrogène, plus faible que l'acétate de cyprotérone. Ce dernier est contenu dans une pilule initialement commercialisée pour le traitement de l'acné et qui n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en contraception.

Enfin, il existe maintenant deux nouvelles voies d'administration des COC:

- la voie vaginale, qui délivre par jour 20 μg d'EE et 150 μg d'étonogestrel (métabolite actif du désogestrel);
- la voie transdermique, qui délivre par jour 20 μg d'EE et 150 μg de norelgestromine (métabolite actif du norgestimate).

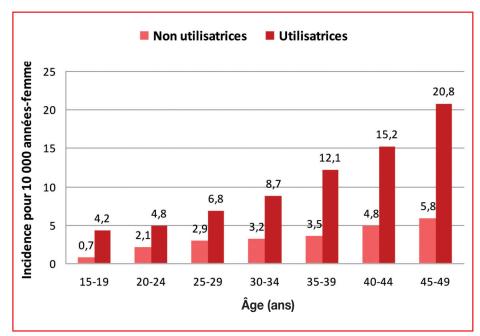


Fig. 1 - Incidence des évènements de MVTE en fonction de l'utilisation d'une COC et de l'âge (adapté de Lidegaard *et al.* (4)).

III. - LES DIFFÉRENTES CONTRACEPTIONS PROGESTATIVES SEULES DISPONIBLES

La contraception progestative seule peut être administrée selon plusieurs voies : la voie orale, la voie sous-cutanée, la voie intra-utérine et la voie intra-musculaire.

A) Voie orale

1) Contraception dite microprogestative

Cette contraception délivre de petites doses d'un progestatif : le lévonorgestrel (Microval®) ou le désogestrel (Cerazette®, Antigone®, Désopop®, Claréal®).

Le désogestrel ayant un faible pouvoir anti-gonadotrope lorsqu'il est utilisé à petites doses, a reçu l'AMM permettant une prise décalée de 12 heures, contrairement aux autres microprogestatifs où la prise ne doit pas excéder un décalage de 3 heures.

Globalement, la tolérance clinique de cette catégorie de contraceptifs semble identique, quelle que soit la molécule utilisée. Leur principal inconvénient est un moindre contrôle du cycle menstruel par rapport aux COC.

2) Contraception dite macroprogestative

Cette contraception délivre de plus fortes doses de progestatifs, sur un schéma d'administration de 21 jours sur 28; elle n'a pas reçu d'AMM. Les molécules telles que les dérivés prégnanes ou norprégnanes (acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone) sont utilisées hors AMM par certaines équipes, chez des femmes présentant des pathologies particulières, notamment veineuses, en raison de leur action anti-gonadotrope et de leur neutralité sur les paramètres de l'hémostase.

B) Voie sous-cutanée

Cette nouvelle voie d'administration a été développée avec l'étonogestrel (Nexplanon®). Il s'agit d'un implant qui est mis en place au niveau sous-cutané à la face interne du bras. Son efficacité dure 3 ans. L'avantage de cette voie d'administration est bien sûr son observance optimale. La tolérance clinique est identique à la contraception orale microprogestative.

C) Voie intra-utérine

La contraception par dispositif intra-utérin (DIU) bioactif délivre directement en intra-utérin de faibles doses de lévonorgestrel. Deux types de DIU sont disponibles en fonction de la taille de l'utérus. Le premier (Mirena®) a une durée d'efficacité de 5 ans et est indiqué chez les femmes ayant déjà des enfants. Le second (Jaydess®), tout nouvellement commercialisé, a une durée d'efficacité de 3 ans et est plus adapté (du fait d'un plus petit inserteur) pour les femmes ayant un utérus de petite taille (nullipares par exemple).

D) Voie intra-musculaire

Cette contraception délivre de l'acétate de médroxyprogestérone. Elle est très rarement utilisée en France, car ce progestatif a des effets délétères glucocorticoïdes.

IV. - LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) inclut les thromboses veineuses profondes (membres inférieurs, membres supérieurs, cerveau, système porte,

vaisseaux du cou...) et l'embolie pulmonaire. Ce sont des pathologies rares puisque l'incidence pour 1 000 femmes par an se situe aux alentours de 1 à 4 dans les pays occidentaux (3). En France, la fréquence des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs est estimée à 70 000 cas / an. Les données récentes de l'étude de Lidegaard *et al.* (4) permettent une comparaison intéressante de l'incidence des thromboses veineuses chez les femmes utilisatrices et non utilisatrices de COC en fonction de l'âge (Figure 1). Ces données montrent bien l'évolution exponentielle de cette incidence avec l'âge, et tout particulièrement chez les utilisatrices de COC.

V. - LE RISQUE VEINEUX DES CONTRACEPTIFS HORMONAUX COMBINÉS

A) Les résultats des études épidémiologiques

Il est maintenant clairement établi que la COC augmente le risque d'évènements thrombo-emboliques veineux d'un facteur 3 à 6 (5). Il existe un effet « starter », puisque ce risque est nettement plus important la première année d'utilisation ; il diminue les années d'utilisation suivantes, tout en restant toujours significativement plus important que chez les femmes non utilisatrices de COC. Cependant, cette augmentation dépend de l'équilibre hormonal de la combinaison. On sait ainsi depuis plus de dix ans que les progestatifs de 3ème génération (désogestrel et gestodène) multiplient par 1,7 le risque veineux par rapport aux contraceptifs contenant du lévonorgestrel (5). Cette augmentation s'est toujours trouvée confirmée dans les études épidémiologiques les plus récentes.

Le risque des nouvelles contraceptions a été évalué par plusieurs études épidémiologiques, dont une synthèse a été récemment publiée (6). La méta-analyse de l'ensemble de ces études comparant les pilules contenant de la drospirénone à celles contenant du lévonorgestrel montre un risque à peu près équivalent aux pilules de 3ème génération (OR [intervalle de confiance à 95 %] = 1,7 [1,4 – 2,2]). A noter que ce risque, comme pour toutes les pilules, est plus important la première année d'utilisation, mais persiste de façon significative par rapport aux non utilisatrices les années suivantes. De la même façon, nous avons à notre disposition plusieurs études ayant évalué le risque veineux des traitements anti-acné ayant des propriétés anti-gonadotropes et souvent utilisés en contraception, même s'ils n'ont pas l'AMM dans cette indication. La méta-analyse de l'ensemble de ces études (6) comparant les pilules contenant de l'acétate de cyprotérone à celles contenant du lévonorgestrel montre un risque à peu près équivalent aux pilules de 3ème génération et à celles contenant de la drospirénone (OR [IC 95 %] = 1.8 [1.4 - 2.3]).

Il n'existe que très peu d'études épidémiologiques ayant évalué les autres voies d'administration de la COC. Très récemment la *Food and Drug Administration* (FDA) a publié un rapport évaluant pour la première fois le risque

veineux lié à l'anneau vaginal (7). Elle a, par ailleurs, confirmé le risque lié à la voie transdermique, connu à travers les résultats d'études de pharmaco-épidémiologie. Enfin, récemment, le groupe de Lidegaard a aussi évalué ces risques grâce aux données des registres du Danemark (8). Le risque de ces deux voies d'administration est équivalent au risque des contraceptions contenant des progestatifs de 3ème génération, et les mêmes contre-indications vasculaires doivent donc s'appliquer concernant ce type de contraception.

Le tableau II synthétise l'ensemble de ces comparaisons avec des COC contenant un progestatif de 2ème génération (6). Très globalement, il ne semble pas exister de différence entre l'ensemble de ces nouveaux contraceptifs. Les COC contenant un progestatif de 2ème génération sont associées à un risque toujours inférieur à celui de ces nouvelles contraceptions.

De façon plus récente, les pilules contenant du norgestimate ont été évaluées, et il semble que le niveau de risque qui leur est associé soit assez équivalent à celui des contraceptions de 2ème génération (9).

Ce dernier résultat est-il biologiquement plausible ?

B) La plausibilité biologique

La COC exerce, en effet, à la fois une activité procoagulante et une augmentation de l'activité fibrinolytique aboutissant à une hypercoagulabilité. La COC modifie la synthèse hépatique des protéines de la coagulation, entraînant un déséquilibre de l'hémostase.

Les études sur les marqueurs biologiques du risque que sont la SHBG (sex hormone-binding globulin) ou certains paramètres de l'hémostase tels que la résistance à la protéine C activée acquise (10, 11), sont en accord avec les résultats des études épidémiologiques pour la plupart des types de COC. En effet, ces résultats témoignent de la moindre androgénicité des nouveaux progestatifs, notamment de la drospirénone et bien sûr de l'acétate de cyprotérone – le plus anti-androgénique des progestatifs disponibles en France –, et donc du climat estrogénique dominant de ces contraceptions.

Tableau II - Risque de MVTE associé aux différents types de contraceptions combinées par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel (adapté de Plu-Bureau *et al.* (6)).

Contraception combinée	Risque de MVTE OR (IC 95 %)
Désogestrel ou gestodène + EE	1,7 (1,4-2,0)
Drospirénone + EE	1,7 (1,4-2,2)
Cyprotérone acétate + EE	1,8 (1,4-2,3)
Patch → EE + norgestimate	1,5 (1,2-1,8)
Anneau → EE + étonogestrel	1,7 (1,3-2,3)

EE: éthinyl-estradiol.

Seuls les résultats concernant les pilules combinant EE et norgestimate ne sont pas en accord avec les modifications de la SHBG (12). En effet, l'augmentation du taux de SHBG est nettement plus forte que celle observée avec les COC de 2ème génération, et ceci quelle que soit la dose d'EE (Tableau III). Le risque de thrombose veineuse devrait donc, en théorie, être supérieur à celui des COC de 2ème génération. Des études sont encore nécessaires pour comprendre cette discordance. En effet, tous les résultats concernant le risque thromboembolique sont issus d'études épidémiologiques d'observation (cohorte ou castémoins), qui sont sujettes à des biais potentiels, tels que la prise en compte des évènements correctement documentés, l'hétérogénéité des populations ou la connaissance de tous les facteurs de confusion possibles (13).

Les premiers résultats d'études épidémiologiques ayant évalué le risque des contraceptions contenant de l'estradiol n'ont été présentés que dans des congrès et ne sont pas encore publiés. Nous avons seulement à notre disposition des essais randomisés évaluant les marqueurs intermédiaires du risque veineux. Concernant la pilule contenant du diénogest associé au valérate d'estradiol, les études sur l'hémostase ont comparé cette nouvelle COC à une COC contenant du lévonorgestrel. Ces études montrent une augmentation de la SHBG équivalente à celle observée avec la COC contenant du lévonorgestrel ; les modifications de la résistance à la protéine C activée acquise sont aussi équivalentes dans les deux groupes (14).

Deux essais randomisés ont été publiés avec la pilule contenant de l'estradiol et de l'acétate de nomégestrol. Si l'augmentation de la SHBG est plus importante avec ce type de pilule comparé à une pilule contenant EE et lévonorgestrel, les paramètres de l'hémostase semblent conférer un profil de risque légèrement plus faible (15, 16).

VI. - LE RISQUE VEINEUX DES CONTRACEPTIFS PROGESTATIFS SEULS

La contraception progestative seule est particulièrement indiquée pour les femmes ayant une contre-indication aux COC. Cependant, son utilisation est largement minimisée par une mauvaise tolérance du cycle menstruel. Aucune augmentation significative du risque de thrombose veineuse n'a été rapportée avec l'utilisation de contraception microprogestative par voie orale. Une récente métaanalyse ne montre aucune association significative entre les utilisatrices de contraception microprogestative et le risque de MVTE, par comparaison aux

Tableau III - Modification des taux de SHBG des pilules associant norgestimate et EE par rapport aux COC contenant du lévonorgestrel (adapté de Zimmerman *et al.* (12)).

Type de COC		Moyenne du taux de SHBG* (95 % CI)
Doses d'EE	Type de progestatif	
90 ug	Lévonorgestrel	21,5 (11,0-31,6)
20 μg	Norgestimate	196,9 (154,2-239,6)
20.25 um	Lévonorgestrel	22,1 (15,6-28,6)
30-35 µg	Norgestimate	143,0 (92,0-194,0)

^{*} Moyenne = différence du taux moyen avec contraception et sans contraception exprimé en nmol/L.

SHBG: Sex-hormone-binding globulin.

femmes non utilisatrices (OR [IC 95 %] = 1,45 [0.92 – 2.26]) [17]. Il en est de même avec l'utilisation de l'implant au désogestrel. Deux études récentes ont évalué le risque lié à l'utilisation du DIU bioactif délivrant du lévonorgestrel, et le risque combiné ne montre pas de modification de ce risque comparé aux femmes non utilisatrices (OR [IC 95 %] = 0,6 [0,4-0,8]) [6].

Ces résultats sont biologiquement plausibles puisque les contraceptions progestatives seules, qu'elles soient microprogestatives par voie orale, implant sous-cutané ou DIU, ne modifient pas les paramètres de la coagulation (6).

Par contre, il semble que la contraception par voie intramusculaire délivrant de l'acétate de médroxyprogestérone soit associée à une augmentation du risque veineux. Le risque combiné des deux études épidémiologiques disponibles est de 3,2 (IC 95 %, 1,8 – 2,7) [6]. Cette augmentation de risque pourrait être expliquée par l'effet glucocorticoïde délétère de l'acétate de médroxyprogestérone sur les facteurs de risque vasculaire.

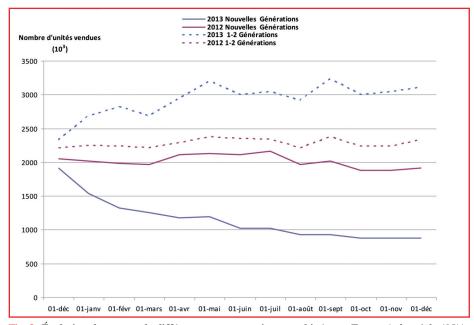


Fig. 2 - Évolution des ventes de différentes contraceptions combinées en France (adapté de (18)). Nouvelles Générations : 3ème génération et autres progestatifs (drospirénone, acétate de cyprotérone,...). 1-2 Générations : noréthistérone, lévonorgestrel.

VII. - ÉVOLUTION DE L'UTILISATION DES DIFFÉRENTS CONTRACEPTIFS EN FRANCE

Le vent de panique suscité par la polémique très médiatisée des effets secondaires vasculaires des COC a fortement incité les utilisatrices de COC à s'informer et à modifier leur contraception si nécessaire. Dans le cadre de son plan d'action sur les COC, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) communique régulièrement les nouvelles données sur l'évolution des pratiques liées à l'utilisation des COC en France, et a publié l'évolution des ventes des COC de différentes générations (18). Son dernier rapport actualise la partie « Évolution de l'utilisation des COC », avec une période d'observation étendue sur 12 mois en 2013 (début janvier 2013 à fin décembre 2013) et effectue une comparaison avec la même période en 2012.

La figure 2 résume ces données et montre la forte baisse (45 %) des contraceptions de 3ème et autres générations, et l'augmentation des contraceptions de 1ère, mais surtout de 2ème génération (30 %). L'utilisation des contraceptions par patch ou anneau a diminué de 13 %, tandis que celle d'un DIU ou d'un implant sous-cutané a augmenté de 13 %.

Globalement, il existe une faible diminution (1 %) des ventes de contraceptifs (hors préservatifs) sur l'année 2013

par rapport à 2012. Cette polémique n'a donc pas éloigné de façon importante les femmes de la contraception, mais a conduit à un ajustement des prescriptions vers des contraceptions à moindre risque vasculaire.

VIII. - CONCLUSION

Au total, l'évaluation des risques veineux de la contraception hormonale doit tenir compte des facteurs de risque individuels de chaque femme.

En l'absence de risque veineux et lorsque qu'une contraception hormonale combinée est choisie, une pilule combinée contenant du lévonorgestrel est toujours indiquée en première intention. La prescription sera adaptée aux éventuels effets secondaires lors des consultations de renouvellement.

La contraception combinée estroprogestative est contre-indiquée formellement chez les femmes à haut risque vasculaire quelle que soit la voie d'administration et quel que soit le type d'estrogène ou de progestatif combiné utilisé.

La contraception progestative seule, en dehors de l'acétate de médroxyprogestérone injectable, n'est pas associée à une augmentation du risque veineux. Elle apporte donc une alternative intéressante dans les situations cliniques contre-indiquant la COC.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception* 2010; **82**: 410-7.
- (2) Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Stevids* 2003; 68: 891-905.
- (3) Oger E, for EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. Thromb Haemost 2000; 83: 657-60.
- (4) Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, 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.
- (5) Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. BMJ 2001; 323: 1-9.
- (6) Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013; 27 (1): 25-34.
- (7) FDA Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. CHC-CVD Final report 111022v2.
- (8) Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. BMJ 2012; 344: e2990.

- (9) 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. BMJ 2013; 347: f5298.
- (10) van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. Sex hormone-binding globulin: an adequate marker for venous thromboembolism in women using new hormonal contraceptives. *Contraception* 2009; 79: 328-9.
- (11) Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. J Thromb Haemost 2012; 10 (6): 992-7.
- (12) Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, Blankenstein MA, Fauser BC. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (1): 76-105.
- (13) de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD010813.
- (14) Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiolbased oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel. Drugs R D 2011; 11 (2): 159-70.

- (15) Gaussem P, Ahlenc-Gelas M, Thomas JL et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17b estradiol compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. Thromb Haemost 2011; 105: 560-7
- (16) Agren UA, Anttila M, Maenpaa-Linkko K et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17b estradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinyl estradiol on haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. Eur J Contr Reprod Health Care 2011; 16: 444-57
- (17) Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4944.
- (18) ANSM. Évolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs de Janvier 2013 à Décembre 2013. http://ansm.sante.fr/