

► La contraception hormonale estroprogestative (COP) reste la stratégie contraceptive la plus utilisée, notamment en France. Si la balance bénéfices-risques est, pour la très grande majorité des femmes, très favorable, son utilisation doit être extrêmement prudente dans certaines situations cliniques et, en particulier, chez les femmes à risque vasculaire. Il est donc indispensable de renseigner l'ensemble des facteurs de risque vasculaire avant toute prescription de COP, quelle que soit sa voie d'administration. D'un point de vue carcinologique, si l'utilisation de la COP est associée à une discrète augmentation du risque de cancer du sein, les bénéfices méconnus, persistant de nombreuses années après son arrêt, vis-à-vis du risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre, contrebalancent largement ce risque mammaire. Enfin, la COP apporte des avantages non contraceptifs, notamment dans les situations cliniques telles que les dysménorrhées ou l'endométriose invalidante, améliorant profondément la qualité de vie des femmes. Il est donc nécessaire d'évaluer très précisément le contexte clinique de chaque femme afin d'adapter la meilleure stratégie contraceptive en minimisant les risques et pour bénéficier des avantages potentiels. ◀

Les contraceptions hormonales estroprogestatives (COP) restent la stratégie contraceptive la plus utilisée en France. Cependant, leur utilisation est en diminution en raison des effets secondaires, très médiatisés, en particulier lors de la « crise de la pilule » qui est survenue fin 2012, mais aussi en raison du rejet des hormones qui s'inscrit dans le courant écologique actuel. S'il est justifié de se « méfier » des hormones chez certaines femmes, de nombreux bénéfices potentiels peu

Contraception (7)

Série animée par Thierry Jouault

La balance bénéfices-risques des contraceptions hormonales estroprogestatives

Geneviève Plu-Bureau¹, Brigitte Raccah-Tebeka²



¹Unité de gynécologie médicale, Hôpital Cochin-Port-Royal, 123 boulevard Port-Royal, 75014 Paris, France.

²Service de gynécologie obstétrique, Hôpital Robert Debré, Paris, France.

genevieve.plu-bureau@aphp.fr

connus méritent d'être soulignés. Nous détaillerons dans cet article, dans une première partie, le principal risque que sont les accidents vasculaires, qu'il est nécessaire d'évaluer avant la prescription d'une COP et lors de toute consultation de suivi. Dans une seconde partie, seront précisés les autres risques ou effets secondaires. Enfin, les avantages que peut apporter ce type de contraception, notamment dans des situations cliniques particulières, seront analysés. La décision de mise en place d'une COP dépend de la balance bénéfices-risques évaluée de façon individuelle et évolutive au fil du temps, pour et avec chaque femme.

Le risque vasculaire

Il existe deux types de contraceptions hormonales : estroprogestatives et progestatives seules. Ces dernières, qui n'ont pas d'impact délétère sur le risque vasculaire, en dehors de la contraception progestative injectable, ne seront pas abordées ici.

Le risque thromboembolique veineux

Toutes les COP augmentent le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) par rapport aux non utilisatrices [1-7]. Certains paramètres, cliniques ou biologiques, modulent ce risque.

L'impact de l'âge

Le risque de MVTE augmente avec l'âge. L'équipe d'Ojvind Lidegaard à Copenhague, au Danemark, fournit des données intéressantes grâce

Vignette (© Inserm/Universcience/CNDP/Picta production-Véronique Kleiner).

aux différents registres exhaustifs de leur population [8]. L'incidence des MVTE en fonction de l'âge et de la prise de COP est ainsi disponible, montrant une évolution exponentielle, particulièrement chez les utilisatrices âgées de plus de 35 ans : ainsi, l'incidence est de 12,1 pour 10 000 années-femmes pour les utilisatrices de COP alors qu'elle n'est que de 3,5 pour les non utilisatrices.

L'effet starter

Un effet *starter*, mis en évidence très rapidement dès les premières études, est toujours présent dans les publications les plus récentes. Le risque veineux thrombo-embolique est en effet nettement plus important la première année d'utilisation de COP. Il diminue lors des années suivantes, tout en restant toujours significativement plus important par rapport aux femmes non utilisatrices de COP [9].

L'impact de la dose d'éthinyl-estradiol (EE)

Ce sont initialement les fortes doses d'EE qui ont été impliquées dans les premiers accidents vasculaires publiés [10]. Ceci a induit une baisse significative des doses d'EE combinées à la molécule progestative. Les doses de 50 µg (ou plus) d'EE sont associées au plus haut risque de MVTE, comme le souligne Bernardine Stegeman dans une récente méta-analyse [4, 5]. Dans les études comparant les COP contenant le même progestatif (lévonorgestrel), les COP contenant 50 µg d'EE combiné au lévonorgestrel sont les plus à risque de MVTE (OR¹ : 5,2 [3,4-7,9] *versus* 2,4 [1,8-3,2] pour celles contenant 30 µg). Concernant les comparaisons entre 20 et 30 µg, les données sont beaucoup moins claires, mais il ne semble pas exister de différence pour la plupart des combinaisons, et en particulier, aucune différence entre les deux doses d'EE lorsqu'il est associé au lévonorgestrel. Il faut noter que l'étude française [11] analysant les données de la Caisse nationale d'assurance maladie, permettant d'estimer les risques des COP seulement remboursées en France, montre des résultats discordants avec l'ensemble de la littérature concernant ces deux dosages de COP. Cette étude a inclus 4 945 088 femmes âgées de 15 à 49 ans utilisant une COP remboursée et ayant eu ou pas une hospitalisation pour une première embolie pulmonaire (EP). Lors du suivi, 1 800 EP sont survenues (incidence estimée : 33/100 000 années-femmes). Après ajustement pour les facteurs de risque connus et disponibles, les auteurs décrivaient un risque plus faible pour les COP contenant 20 µg d'EE comparativement aux COP contenant 30 µg d'EE, combiné au lévonorgestrel (RR : 0,73 [0,60-0,89]). Ces résultats restent difficilement explicables biologiquement (voir ci-dessous).

L'impact des COP contenant de l'estradiol

À ce jour, une seule étude évaluant le risque d'une COP contenant du valérate d'estradiol combiné au dienogest a été publiée. La comparaison avec la COP contenant du lévonorgestrel montre un risque équivalent (OR : 0,5 [0,2-1,5]) [12]. L'étude concernant l'autre COP contenant de l'estradiol et de l'acétate de nomégestrol a été publiée en décembre 2021. Les résultats montrent un risque équivalent aux COP contenant du lévonorgestrel (OR : 0,59 [0,25-1,35]) [63].

Impact du type de progestatif combiné

Cette augmentation de risque dépend de l'équilibre hormonal de la combinaison, induit par le type de progestatif à doses équivalentes d'EE. La littérature parle ainsi de générations de COP, selon leur date de mise sur le marché. Le *tableau I* synthétise ces différences de risque.

Norgestimate. Dix études épidémiologiques et trois méta-analyses ont estimé le risque de thrombose veineuse associé à l'utilisation d'une contraception comportant du norgestimate combiné à 35 µg d'EE [2, 4, 6]. Les méta-analyses comparent ce risque à celui de COP contenant du lévonorgestrel, et aucune augmentation significative du risque de thrombose veineuse n'a été observée.

Désogestrel et gestodène. Dès 2001, une première méta-analyse avait montré une différence de risque statistiquement significative entre les utilisatrices de COP contenant du lévonorgestrel et celles utilisant un progestatif de troisième génération (désogestrel ou gestodène) (OR : 1,7 (1,4-2,0) [1]. Les méta-analyses plus récentes ont confirmé ces résultats [2-7].

Drospirénone et cyprotérone. Cinq méta-analyses ont estimé le risque de MVTE de ces COP comparativement à celles contenant du lévonorgestrel [2-4, 6, 7]. Leurs résultats sont concordants, montrant une différence significative de risque de ces deux COP par rapport à celles contenant du lévonorgestrel. Cette différence est du même ordre de grandeur que celle associée aux COP de troisième génération.

Dienogest. La COP contenant de l'EE et du dienogest a été récemment commercialisée en France. Elle était déjà disponible dans d'autres pays. La méta-analyse réalisée par Monica Dragoman estime un risque de MVTE de 1,46 (0,57-5,41) comparativement aux COP contenant de l'EE et du lévonorgestrel [6]. Ce risque semble équivalent à celui des COP contenant du lévonorgestrel, même si ce résultat nécessite d'être confirmé par de plus nombreuses études épidémiologiques.

L'impact de la voie d'administration

Très peu d'études épidémiologiques analysent les deux voies non orales d'administration de la COP (patch et

¹ Le risque est exprimé soit par l'OR soit par le RR. OR : odds ratio, qui est le rapport entre la fréquence de la maladie et la fréquence de la « non maladie » soit : la cote de la maladie chez les exposés / la cote de la maladie chez les non exposés. RR : rapport des risques, qui est le rapport du risque d'être malade chez les exposés sur le risque d'être malade chez les non exposés.

Type de COP	COP	Comparaison (référence)	Risque relatif
COP contenant de l'ÉE	ÉE + gestodène	ÉE + lévonorgestrel	1,5 (1,2-2,0)
	ÉE + désogestrel		1,8 (1,4-2,2)
	ÉE + drospirénone		1,6 (1,2-2,1)
	ÉE + acétate de cyprotérone		1,6 (1,1-2,2)
COP contenant de l'ÉE	ÉE + norgestimate	ÉE + lévonorgestrel	1,1 (0,9-1,3)
COP contenant de l'É2	É2V + diénogest	ÉE + lévonorgestrel	0,5 (0,2-1,5)
	É2 + nomégestrol		0,6 (0,3-1,4)
Anneau vaginal	ÉE + étonogestrel	COP	1,7 (1,3-2,2)
Patch	ÉE + norelgestronime		1,5 (1,2-1,8)

Tableau 1. Risque thromboembolique veineux associé aux différents types de COP. ÉE : éthinyl-estradiol ; É2 : estradiol ; É2V : valérate d'estradiol.

anneau). L'estimation du risque, déterminée dans quatre études comparant l'utilisation de ces patchs aux COP contenant du norgestimate, utilisées par voie orale, montre une augmentation significative du risque de MVTE (OR : 1,5 [1,2-1,8]) [3]. Il en est de même pour l'utilisation de l'anneau vaginal. En effet, l'estimation du risque, évaluée dans trois autres études, montre une augmentation significative du risque de MVTE associée à l'utilisation de cet anneau comparativement aux COP contenant du lévonorgestrel et utilisées par voie orale (OR : 1,7 [1,3-2,2]). Une revue systématique, publiée en 2017, souligne la discordance des résultats des différentes études et les faibles effectifs des groupes [13].

L'impact des thrombophilies biologiques

La présence d'une thrombophilie biologique congénitale augmente le risque de MVTE. Plusieurs études ont analysé l'interaction entre l'existence d'une thrombophilie congénitale et l'utilisation d'une COP sur le risque de MVTE. Elles analysent cette interaction sans tenir compte du type de COP. En 1994, Jan Vandembroucke *et al.* avaient montré que le risque thrombotique était environ 30 fois plus élevé parmi les utilisatrices de COP porteuses d'une thrombophilie biologique comparativement aux non-utilisatrices de COP sans thrombophilie biologique [14]. En 2005, Olivia Wu *et al.* ont confirmé que la présence simultanée d'une COP et d'une thrombophilie biologique était associée à une augmentation du risque thrombotique [15]. Ainsi, le risque de MVTE chez les utilisatrices de COP et porteuses d'une mutation du facteur V Leiden (FVL) était de 15,6 (IC 95 % : 8,7-28,1) par rapport aux non-utilisatrices sans thrombophilie. Une méta-analyse plus récente [16] confirme ces résultats, avec un risque de MVTE de 5,89 (4,21-8,23) en comparaison avec les utilisatrices de COP non porteuses de cette mutation.

Récemment, notre groupe a analysé par une méthode de type *case-only* (sans groupe contrôle) l'existence d'une interaction entre la présence d'une mutation du FVL et le type de COP utilisé dans le contexte d'un premier événement de MVTE [17]. L'interaction entre la présence d'une mutation du FVL et l'utilisation d'une COP est statistiquement significative, quel que soit le type de COP, confirmant les résultats des méta-analyses précédentes. De plus, le niveau de cette interaction est statistiquement différent selon le type de COP

utilisé : l'interaction la plus importante est observée chez les femmes porteuses du FVL muté et utilisant une COP contenant de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone. Pour estimer le risque de MVTE, il est donc nécessaire de multiplier cet effet synergique par le risque de MVTE de la COP et le risque de MVTE dû au FVL, ce qui conduit à des risques potentiellement très élevés (supérieurs à 20). Plus récemment, l'équipe de Frits Rosendaal a publié les données obtenues dans l'étude *MEGA study* [18]. Celles-ci confirment l'existence de ces interactions. Les niveaux de risque les plus faibles sont retrouvés pour les COP contenant du lévonorgestrel chez les femmes porteuses de la mutation du facteur V (OR : 17,4 [11,4-26,6]) et, respectivement, 22,1 (11,3-43,3), 26,3 (15,2-45,5) et 31,8 (17,2-59,0) pour les COP contenant du gestodène, du désogestrel ou de l'acétate de cyprotérone. Le sur-risque le plus élevé concerne les femmes porteuses de la mutation G20210A du facteur II et utilisatrices d'une COP contenant de l'acétate de cyprotérone (OR : 44,4 [16,9-116,3]).

L'ensemble de ces résultats a conduit toutes les sociétés savantes à contre-indiquer les COP chez les femmes porteuses d'une thrombophilie biologique.

Les antécédents familiaux de MVTE

Les antécédents familiaux, surtout au premier degré (mère, père, frère ou sœur) ou un nombre élevé d'apparentés atteints, quel que soit le degré, constituent un facteur de risque majeur de MVTE [19].

L'impact de l'histoire familiale paternelle ou maternelle chez les utilisatrices de COP a récemment fait l'objet d'une nouvelle publication [20]. Les facteurs déclenchants hormonaux maternels (COP, grossesse ou post-partum) ont été pris en compte dans l'analyse. Ainsi, 1 005 femmes, apparentées à des patients ayant eu un premier épisode de MVTE, ont été suivies rétrospectivement. Le type de branche maternelle ou paternelle

n'était pas différent en termes de risque absolu de thrombose chez les apparentés. Le risque de MVTE chez les femmes ayant un apparenté maternel ayant eu une MVTE dans un contexte hormonal est de 3,28 (1,5-7,9) comparativement aux femmes ayant un apparenté féminin avec une MVTE sans facteur déclenchant hormonal. Ces données confirment l'intuition clinique qui rendait l'utilisation de la COP chez les apparentés de ces femmes d'autant plus prudentes.

La plausibilité biologique

L'hypercoagulabilité des COP est expliquée par une augmentation de l'activité procoagulante et une augmentation de l'activité fibrinolytique. Les COP ont un impact pharmacologique à l'origine de modifications des synthèses hépatiques des protéines de la coagulation, entraînant un déséquilibre de l'hémostase.

Les études portant sur les marqueurs biologiques du risque de MVTE, comme la SHBG (*sex hormone-binding globulin*), ou certains paramètres de l'hémostase, tels que la résistance à la protéine C activée (RPCa)², sont en accord avec les résultats des études épidémiologiques pour la plupart des types de COP [21, 22]. En effet, ces marqueurs sont corrélés à l'anti-androgénicité des 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 certaines contraceptions.

Seuls les résultats concernant les pilules combinant EE et norgestimate ne sont pas en accord avec les modifications de la SHBG [23]. En effet, le taux de SHBG est nettement plus augmenté par rapport à ce qui est observé avec les COP de deuxième génération, et cela, quelle que soit la dose d'EE. Le risque de thrombose veineuse de ces pilules devrait donc être, en théorie, supérieur à celui des COP de deuxième génération. Ce paradigme a récemment été discuté par Giovanni Grandi *et al.* qui ont souligné l'effet du norgestimate sur le système rénine-angiotensine et l'importance de prendre en compte l'ensemble des impacts sur les récepteurs des différents stéroïdes (androgénique, des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes, estrogénique, etc.) [24].

Le risque artériel

Le risque d'accident artériel (accident vasculaire cérébral ischémique [AVCI] ou infarctus du myocarde [IDM]) est beaucoup plus faible en termes d'incidence que celui de MVTE. Les COP augmentent en effet plus modérément le risque artériel [25, 26].

L'impact de l'âge

Selon les données issues de l'étude de Øjvin Lidegaard [27], regroupant des femmes utilisatrices et non utilisatrices de COP, l'incidence de l'accident vasculaire cérébral ischémique est plus importante que celle de l'infarctus du myocarde, avec des taux croissants en fonction de l'âge pour ces deux accidents artériels. Ainsi, l'incidence de l'acci-

dent vasculaire cérébral ischémique est de 23,3/100 000 chez les femmes de 35 ans et de 5,6/100 000 pour les femmes de 20 ans, et celle de l'infarctus du myocarde, de 12,2/100 000 chez les femmes de 35 ans et de 0,7/100 000 chez les femmes de 20 ans.

L'impact du type de COP

Il ne semble pas exister de différence entre les pilules contenant un progestatif de deuxième ou de troisième génération. Plusieurs méta-analyses ont été réalisées dans ce domaine. Deux méta-analyses récentes [25, 26] concluent à une augmentation de 1,6 à 1,8 du risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ischémique associée à l'utilisation d'une COP. Dans une revue extensive des données de la littérature (accessibles via Medline, Embase, Popline, et Lilacs), Rachel Roach *et al.* [26] ne semblent pas établir de lien avec le type de progestatif utilisé, mais montrent plutôt que ce sont les doses élevées d'EE qui seraient responsables de cette augmentation de risque. En revanche, la méta-analyse, publiée en 2013, montrait un impact du progestatif associé à l'EE [25]. Les COP contenant des progestatifs de deuxième ou troisième génération apparaissent associées au même niveau de risque. Les COP contenant un progestatif de première génération semblent être associées à un risque plus élevé que ces deux dernières générations de COP. Depuis la publication de ces deux revues, plusieurs études s'intéressant à l'impact de la contraception hormonale sur l'apparition d'accident vasculaire cérébral ischémique ou d'infarctus du myocarde ont été publiées. Elles montrent des résultats concordants qui soulignent l'importance des fortes doses d'EE et des facteurs de risque vasculaires [11, 28].

Les facteurs de risque

L'hypertension artérielle (HTA)

Fréquence d'apparition d'une HTA chez les femmes normotendues. Plusieurs études épidémiologiques ont évalué la fréquence d'apparition d'une HTA chez les utilisatrices de COP quel qu'en soit le type. Les résultats sont très disparates, avec une augmentation de cette fréquence comprise entre 0,61 % et 13 % [29]. L'étude transversale de Hyejin Park, en 2013, émet l'hypothèse que l'incidence d'HTA est d'autant plus importante que la prise de COP est longue (augmentation du risque, par rapport à la population des femmes non utilisatrices, de 7 % pour une durée d'utilisation de 12 à 24 mois et de 8,5 % pour une durée supérieure à 24 mois) [30].

Impact de la contraception chez les femmes hypertendues. L'utilisation d'une COP chez les patientes hypertendues est responsable d'une augmentation des pressions

² La protéine C activée dégrade les facteurs Va et VIIIa. Elle est donc un anticoagulant plasmatique physiologique. Une diminution du taux de la protéine C, ou une résistance, d'origine génétique ou acquise, prédispose ainsi à la thrombose veineuse.

	Absence de migraine	Migraine sans aura	Migraine avec aura
Sans COP	2,5 / 100 000	4,0 / 100 000	5,9 / 100 000
Avec COP	6,3 / 100 000	10,0 / 100 000	14,5 / 100 000

Tableau II. Risque absolu d'AVCI en fonction de l'utilisation d'une COP et du type de migraine (adapté de [34]).

artérielles à la fois systolique et diastolique [29]. L'arrêt des COP permettrait une diminution significative de ces valeurs de pression artérielle, justifiant leur non utilisation en cas d'HTA. Ainsi, dans sa revue systématique publiée en 2020, Kelvin Okoth a évalué, chez les femmes hypertendues utilisant une COP, les risques d'infarctus du myocarde entre 6 et 68 et ceux d'accident vasculaire cérébral ischémique entre 3,1 et 14,5 [31]. Toutes les sociétés savantes contre-indiquent ainsi l'utilisation des COP chez les femmes hypertendues (y compris chez les patientes traitées et équilibrées) et recommandent la prise de la pression artérielle à chaque consultation de prescription de COP.

Les migraines

Il est important de distinguer les différents types de migraines. En effet, les migraines cataméniales pures, qui surviennent uniquement pendant ou juste avant les règles, ne sont pas associées à un risque vasculaire. Ce sont les migraines avec aura, ou les migraines simples survenant chez des femmes ayant d'autres facteurs de risque vasculaire (âgées de plus de 35 ans, fumeuses, ayant des antécédents familiaux, etc.), qui sont à risque d'accident artériel, en particulier d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI).

Le risque d'AVCI qui a été évalué par de nombreux travaux épidémiologiques distinguant les migraines simples des migraines avec aura ont montré que les migraines avec aura étaient associées au risque le plus élevé d'AVCI. Peu d'études ont évalué le risque joint d'AVCI chez les patientes migraineuses utilisatrices de COP. L'étude la plus récente [28] estime ce risque à 6,1 (3,1-12,1) chez les femmes migraineuses avec aura et utilisatrices de COP comparativement aux utilisatrices de COP non migraineuses. Un récent consensus européen a ré-analysé l'ensemble de la littérature et calculé le risque absolu d'AVCI des femmes âgées de 20 à 44 ans en relation avec l'utilisation d'une COP chez les femmes migraineuses [34] (Tableau II).

Les autres facteurs de risque

Il est important d'évaluer l'ensemble des facteurs de risque vasculaires avant toute prescription et au cours du suivi d'une COP. Ainsi, tout comme la pression artérielle, certains facteurs de risque doivent être surveillés régulièrement, tels que l'indice de masse corporelle, le tabagisme, les lipides et la glycémie, mais aussi les antécédents familiaux, qui peuvent apparaître après la première prescription d'une COP. Certains paramètres contre-indiquent à eux seuls une COP, mais c'est surtout la combinaison de plusieurs facteurs qui augmentent le risque artériel [35]. Le Tableau III résume les différentes situations cliniques autorisant ou non une prescription de COP.

À côté des principaux risques que nous avons évoqués, d'autres risques et effets secondaires potentiels des COP méritent d'être détaillés. Il s'agit principalement du risque carcinologique mammaire qui, bien que très modeste, est à l'origine de beaucoup de réticences. À l'inverse, certains bénéfices sont moins bien connus des femmes, avec, en particulier, une diminution du risque de certains cancers, mais aussi des avantages qualifiés de plus mineurs, mais jouant un rôle majeur sur leur qualité de vie (Tableau IV).

Le risque carcinologique

La contraception n'augmente ni l'incidence des cancers, tous cancers confondus, ni la mortalité qui y serait liée. Les données fournies par le *Royal College of General Practitioners* (l'association des médecins généralistes anglais) estiment le risque relatif de cancer (tous cancers confondus) à 0,96 (0,90-1,03) [36]. Cependant, plus précisément, et selon les organes analysés, un impact délétère ou au contraire bénéfique, peut être associé à l'utilisation d'une COP.

Impact délétère

Risque carcinologique mammaire : une légère augmentation

Chez les utilisatrices de COP, les études montrent un léger sur-risque de cancer du sein qui s'estompe progressivement après l'arrêt de la prise de la contraception. Selon les publications, cette augmentation est estimée avec un risque relatif significatif entre 1,2 et 1,6. Plusieurs éléments sont cependant importants à considérer : un effet-durée est parfois retrouvé, un retour à des chiffres équivalents à ceux des femmes non utilisatrices de COP, 10 ans après l'arrêt de la contraception, et un risque plus élevé en cas d'utilisation prolongée débutée avant l'âge de 20 ans [37]. Certaines études montrent qu'une utilisation prolongée, avant la première grossesse menée à terme, semble également accroître ce risque de cancer [38]. Cette augmentation du risque peut s'expliquer biologiquement. En effet, le cancer du sein est la principale maladie hormonodépendante et les traitements hormonaux, qu'ils soient à visée contraceptive, ou substitutive dans le cadre de la ménopause, ont vraisemblablement un effet promoteur sur des lésions mammaires préexistantes.

Risque carcinologique cervical : une faible augmentation

Le cancer du col de l'utérus est un cancer d'origine virale lié à une infection persistante par un papillomavirus à

Facteur de risque artériel (FdRV)	Utilisation d'une contraception estroprogestative
Âge supérieur à 35 ans	Oui, en l'absence d'autre FdRV
Surpoids – obésité	Oui, en l'absence d'autre FdRV
Tabac (plus de 15 cigarettes par jour)	Oui, en l'absence d'autre FdRV
Migraine simple	Oui, en l'absence d'autre FdRV
Diabète de type II	Oui en l'absence d'autre FdRV, mais en seconde intention (le premier choix étant une contraception microprogestative ou un DIU au cuivre).
Dyslipidémie contrôlée	Oui, en l'absence d'autre FdRV
Dyslipidémie contrôlée, mais survenant lors de l'utilisation d'une contraception combinée	Contre-indication relative si une dyslipidémie est survenue avec une COP
Diabète insulino-dépendant	Contre-indication si diabète de plus de 20 ans, ou si complications vasculaires
Antécédents familiaux au premier degré : IDM ou AVC avant 55 ans (chez l'homme) ou 65 ans (chez la femme)	Contre-indication
Hypertension artérielle	Contre-indication
Dyslipidémie non contrôlée	Contre-indication
Migraine avec aura	Contre-indication
Facteur de risque veineux	Utilisation d'une contraception estroprogestative
Âge supérieur à 35 ans	Possible si pas d'autres FdRV
Surpoids – obésité	Possible si pas d'autres FdRV
Thrombophilie biologique connue	Contre-indication
Antécédents familiaux au premier degré de MVTE avant 50 ans	Contre-indication

Tableau III. Situations cliniques autorisant ou non une prescription de COP.

haut risque oncogénique. Un rôle direct de la contraception hormonale dans la promotion de l'intégration de l'ADN du virus dans le génome de l'hôte infecté a été évoqué. Les études montrent en effet une légère augmentation du risque de cancer du col utérin, *in situ* et invasif, en particulier dans le cas d'utilisation de longue durée d'une COP [39]. Les revues récentes sont contradictoires. Ainsi, une revue systématique évaluant les risques de développer différents cancers en relation avec l'utilisation d'une COP ne révèle pas de différences significatives entre utilisatrices et non-utilisatrices de COP [40]. Mais, une autre revue

récente estime ce risque à 1,5 à 3,3 fois plus élevé chez les utilisatrices de COP, uniquement après 5 ans d'utilisation, et chez les femmes porteuses d'une infection persistante par un papillomavirus. L'utilisation d'une contraception orale durant 10 ans à partir de l'âge de 20 ans est associée à une augmentation (de 1 cas sur 1000) de l'incidence cumulée de cancer cervical, à l'âge de 50 ans. Ce risque diminue cependant 10 ans après l'arrêt de la COP pour rejoindre celui des femmes

n'ayant jamais utilisé de COP [41]. Une très récente étude de cohorte danoise confirme l'augmentation du risque de cancers du col utérin (squameux et adénocarcinomes) des femmes ayant utilisé une COP (RR : 1,40 [1,28-1,53]) avec un effet-durée et une diminution progressive du risque après l'arrêt [42].

Impact bénéfique

Risque carcinologique ovarien : une nette diminution

Une diminution du risque de cancer de l'ovaire, de l'ordre de 30 à 50 %, est observée chez les femmes utilisatrices de COP. Un effet-durée est noté, de même qu'une persistance de la protection jusqu'à 30 ans après l'interruption de la contraception. Une large méta-analyse réalisée par le *Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer*, regroupant 45 études, montre en effet qu'il existe une diminution de l'ordre de 29 % du risque de cancer pour chaque tranche de cinq années de prise d'une COP [43]. Ces données ont été confirmées par une étude d'une grande cohorte danoise, qui estime que l'utilisation d'une COP diminue le risque de cancer ovarien (RR : 0,53 [0,45-0,64]). Un effet-durée est observé, avec une diminution de risque d'autant plus importante que la durée d'utilisation se prolonge, avec une persistance jusqu'à 10 ans après l'arrêt de la contraception [44]. La réduction du risque de cancer ovarien est également notable, proche de 50 %, en cas de mutations des gènes *BRCA (breast cancer) 1* ou *2*, des mutations qui sont associées à l'apparition de cancers du sein et de l'ovaire. En pratique clinique, il n'existe pas de dépistage possible du cancer ovarien. Il est donc diagnostiqué habituellement trop tardivement et est associé à une mortalité importante. Cette réduction observée chez les femmes porteuses de mutations de ces gènes et prenant une COP est donc très importante à considérer.

Le risque carcinologique endométrial : une nette réduction

De nombreuses études montrent une diminution du risque de cancer de l'endomètre (de 30 % à 50 %) associée à l'utilisation d'une COP et, comme pour le cancer ovarien, cet effet perdure jusqu'à 30 ans après l'arrêt de la contraception hormonale, y compris pour les femmes les plus à risque. Le risque relatif diminue en effet de 50 % après 4 ans d'utilisation, et d'environ 70 % après 12 ans [45]. Le bénéfice décroît après l'arrêt de la contraception orale. Mais il perdure à près de 50 % de réduction, même 20 ans après l'arrêt. Une méta-analyse réalisée par le *Collaborative group on epidemiological studies on endometrial cancer*, regroupant 36 études, a calculé une diminution régulière du risque de cancer pour chaque tranche de 5 années supplémentaire d'utilisation de COP (RR : 0,76) [46].

Risque carcinologique digestif : une diminution du risque de cancer colorectal

La contraception orale est associée à une diminution du risque de cancer colorectal, sans effet-durée (RR : 0,81 [0,66-0,99]) [36]. Des estimations similaires ont été retrouvées dans une grande étude d'observation (WHI, *women's health study*), sans effet-durée [47]. Cette

protection semble perdurer, même plus de 35 ans après l'arrêt de la contraception (RR : 0,67 [0,49-0,91]) [36]. Une méta-analyse incluant 12 études de cohortes et 17 études cas-témoins antérieures avait déjà montré de telles réductions du risque de cancer en relation avec l'utilisation d'une contraception orale (RR : 0,82 [0,76-0,88]) [48].

Risque carcinologique pulmonaire : une discrète diminution du risque de cancer, uniquement chez les non fumeuses

Une discrète diminution du risque de cancer bronchique est retrouvée chez les femmes ayant utilisé une contraception. Une méta-analyse réalisée en 2013, fondée sur l'analyse de six études épidémiologiques, a montré un risque associé à l'utilisation d'une COP de cancer pulmonaire de 0,81 (0,68-0,97) [49]. Mais cet effet bénéfique n'a pas été observé chez les femmes fumeuses. Il semble en effet exister une augmentation du risque de cancer chez les fumeuses : dans la grande cohorte des médecins généralistes anglais (voir plus haut), l'utilisation d'une COP est ainsi associée à un risque de 1,34 chez les fumeuses [36]. Certaines études suggèrent qu'il existe une interaction entre les carcinogènes du tabac et les hormones sexuelles endogènes et exogènes expliquant le sur-risque des fumeuses de développer un cancer du poumon, comparativement aux hommes fumeurs [50].

COP et effets secondaires mineurs

Divers effets secondaires, qualifiés de mineurs, peuvent apparaître. Ils sont extrêmement variables selon les femmes, mais ils peuvent, chez certaines, être à l'origine d'arrêts intempestifs de leur contraception. Citons, parmi les plus redoutés : la prise de poids, les troubles de l'humeur ou de la libido, les nausées, etc. Les études rapportent des résultats assez contradictoires. Pourtant, certaines femmes les décrivent et ils méritent donc d'être considérés.

Anticiper leur possible survenue lors de la prescription et à chaque consultation de suivi permet d'en réduire l'impact. Un réajustement de la contraception peut ainsi être nécessaire régulièrement afin de permettre à la femme de retrouver un confort indispensable à la poursuite de la méthode.

Bénéfices secondaires et qualité de vie

Le principal rôle de la COP est bien sûr d'assurer la contraception et de pouvoir ainsi décider du moment opportun pour l'arrêter en cas de projet de gros-

Maladies ou symptômes	Niveau de bénéfice
Ménorragies ou hémorragies fonctionnelles	Diminution du flux menstruel (12 à 77 % <i>versus</i> 3 % avec placebo)
Dysménorrhée fonctionnelle	Diminution du risque de douleurs (RR : 2,01 [1,32-3,8])
Endométriose	Diminution du risque de développer une endométriose (RR 0,63 [0,47-0,85]) Diminution significative des douleurs pelviennes
Kystes fonctionnels ovariens à répétition	Diminution du risque et des complications inhérentes
Mastopathie bénigne	Diminution du risque de mastopathie sans atypie (si durée ≥ 7 ans) (0,64 [0,47-0,87])
Fibrome utérin	Diminution du risque de 20 % pour les utilisatrices en cours (vs les non utilisatrices) et 53 % si prise de COP pendant plus de 4 ans
Acné	Diminution du nombre de lésions (- 0,98 [- 16,51 - - 3,45]) variable selon le type de COP
Syndrome prémenstruel	Diminution des symptômes sévères prémenstruels (- 7,92 [- 11,16 - - 4,67])
Migraine cataméniale	Diminue du risque de migraine si utilisation en continu de la COP
Grossesse extra-utérine	Diminution du risque de grossesse et du risque de maladie inflammatoire pelvienne
Maladies carcinologiques	Niveau de bénéfice
Cancer du sein	Discrète augmentation du risque (RR : 1,2 à 1,6 selon les études) Disparition après 10 ans d'arrêt
Cancer de l'ovaire	Diminution du risque de 30 % à 50 %, qui persiste jusqu'à 30 ans après l'arrêt
Cancer de l'endomètre	Diminution du risque de 30 % à 50 %, qui persiste jusqu'à 30 ans après l'arrêt
Cancer du col utérin	Discrète augmentation du risque : RR 1,5 à 3,3 si longues durées et infection par papillomavirus (HPV)
Cancer colorectal	Diminution du risque d'environ 20 %, qui persiste plus de 35 ans après l'arrêt

Tableau IV. Effets secondaires et avantages non contraceptifs des COP en dehors du risque vasculaire.

sesse. Mais de nombreux autres bénéfices secondaires existent, bien souvent recherchés par les femmes pour assurer leur confort. Cependant, en l'absence de besoin contraceptif, l'utilisation des COP reste un recours de deuxième intention, en particulier en raison des risques potentiels que ces prescriptions peuvent avoir (voir ci-dessus).

Réguler les troubles liés au cycle menstruel

La COP permet habituellement de réguler artificiellement le cycle menstruel, évitant ainsi les saignements intempestifs, un saignement de privation survenant à l'arrêt de la séquence hormonale. Une utilisation en continu, sans faire de pause, permet d'obtenir une aménorrhée qui est souhaitée par la femme dans certaines circonstances de sa vie (les vacances, un examen professionnel, une compétition sportive, un mariage, etc.). La COP atténue également, voire supprime, le syndrome prémenstruel, invalidant chez certaines patientes, en particulier les troubles de l'humeur.

Les troubles des règles

La COP diminue le plus souvent le flux menstruel de même que les dysménorrhées, contribuant ainsi à l'amélioration de la qualité de vie au cours de la période menstruelle. Une récente revue *Cochrane* montre qu'une COP réduit en effet de 12 à 77 % le flux menstruel chez des femmes ayant des ménorragies (comparé à 3 % pour le groupe traité par placebo) [51]. Une diminution du flux menstruel (63,4 % *versus* 17,7 % pour le groupe placebo) et du risque d'anémie ferriprive a également été rapportée [52]. La contraception hormonale est également efficace pour traiter la dysménorrhée chez près de 80 % des femmes [53, 54]. L'inhibition de l'ovulation et la diminution de la prolifération endométriale entraînent en effet une diminution de la production des prostaglandines qui sont impliquées dans la genèse de la dysménorrhée.

L'endométriase

Les relations entre endométriase et COP sont multiples. L'utilisation de COP réduit le risque de développer une endométriase (RR : 0,63 [0,47-0,85]) [55]. En cas d'endométriase constituée, la COP permet également de diminuer les douleurs liées à la maladie, aussi bien les dysménorrhées que les douleurs pelviennes chroniques ou la dyspareunie (douleurs lors d'un rapport sexuel), constituant ainsi une thérapie de première ligne de l'endométriase [56]. Comparée à une administration cyclique, l'utilisation en continu de la COP peut être à l'origine d'une aménorrhée bénéfique sur les douleurs. Après chirurgie d'une endométriase, la COP réduit significativement le risque de récurrence. Elle est proposée tant qu'il n'existe pas de projet de grossesse, dans le respect des règles habituelles de prescription de ces molécules.

Acné et autres signes d'hyperandrogénie

La COP est habituellement efficace sur les manifestations d'hyperandrogénie, principalement l'acné [57]. En effet, le blocage ovarien ainsi induit est à l'origine de la réduction des sécrétions ovariennes androgéniques. L'impact hépatique des COP se traduit, entre autres, par une élévation de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et une diminution de la fraction libre active des androgènes. L'amélioration des signes d'hyperandrogénie est cependant variable selon les femmes, mais peu de différences ont été observées selon le type de COP utilisé. Les associations contenant un progestatif de deuxième génération ou du norgestimate sont donc à privilégier en première intention en raison de leur moindre risque thromboembolique.

Les maladies gynécologiques bénignes

Les fibromes utérins sont moins fréquents chez les utilisatrices de COP avec un effet-durée [58]. Des études anciennes avaient estimé la diminution du risque de fibromes entre 20 %, pour les utilisatrices de COP, et 53 %, si la durée d'utilisation dépassait quatre ans, comparativement aux femmes n'ayant jamais utilisé de COP [59].

Les kystes ovariens dits fonctionnels à répétition témoignent d'un fonctionnement ovarien inadéquat avec un développement folliculaire anormal. Le freinage de l'axe gonadotrope lors de l'utilisation d'une COP explique le moindre risque de développer des kystes fonctionnels et d'éviter ainsi leurs possibles complications (torsion, rupture de kystes ou hémorragies intra-kystiques) [60].

Les maladies mammaires bénignes

Le risque de développer une maladie mammaire bénigne (fibroadénome du sein, mastopathie fibro-kystique simple, etc.) est moindre lors de l'utilisation de COP. Une étude de cohorte montre ainsi une diminution du risque de mastopathie proliférative, pour les formes histologiques sans atypie, avec un effet-durée de l'utilisation de la COP [61].

Le risque de grossesse ectopique

L'utilisation d'une COP permet de réduire le risque de grossesse extra-utérine. Ceci peut s'expliquer d'une part, bien sûr, par son action anti-gonadotrope, mais aussi, d'autre part, par sa participation à la

diminution du risque d'une maladie inflammatoire pelvienne, elle-même à l'origine d'anomalies des trompes, principale responsable de l'implantation ectopique en cas de survenue d'une grossesse [62].

Conclusion

La diversité des contraceptions estroprogestatives disponibles en France permet d'adapter la prescription de façon très individuelle à chaque femme. Il est cependant nécessaire de bien connaître les effets délétères potentiels et notamment le risque vasculaire, facilement évaluable en consultation. Il est aussi important de souligner les avantages de ces contraceptions, notamment en termes de risques carcinologique ovarien et endométrial. ♦

SUMMARY

The risk-benefit balance of estrogen-progestogen hormonal contraception

Combined hormonal contraception (CHC) remains the most widely used contraceptive strategy, particularly in France. While the benefit-risk balance is very beneficial for the majority of women, its use must be cautious in some clinical situations and in particular in women at vascular risk. It is therefore essential to provide information on all the vascular risk factors before prescribing any CHC, regardless of their route of administration. From an oncological point of view, if the use of CHCs is associated with a slight increase in the risk of breast cancer, their potential benefits persist for many years after their discontinuation for the risk of ovarian and endometrial cancer. These benefits counteract largely the risk of breast cancer. Finally, CHCs provide non-contraceptive benefits, especially in clinical situations such as dysmenorrhea or severe endometriosis. Therefore, it is necessary to precisely assess the clinical context of each woman in order to adapt the best contraceptive strategy. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. *BMJ* 2001 ; 323 : 1-9.
2. Martinez F, Ramirez I, Perez-Campos E, et al. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cont Tprod Health Care* 2012 ; 17 : 7-29.
3. 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 Feb ; 27 (1) : 25-34.
4. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013 ; 347 : f5298.

RÉFÉRENCES

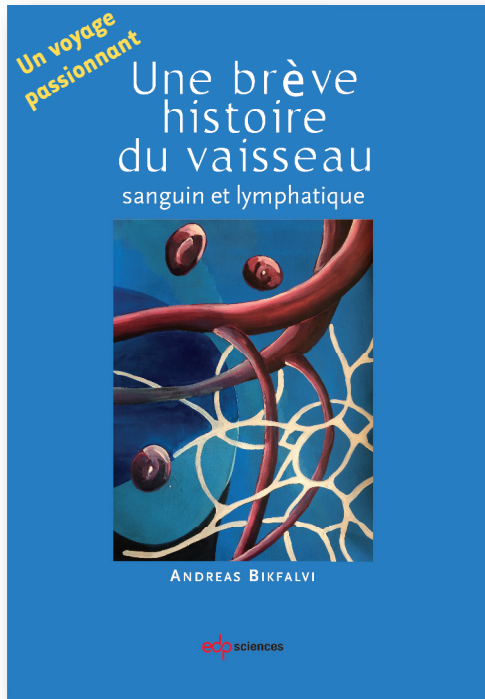
5. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar ; 3 : CD01081.
6. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynecol Obstet* 2018 ; 1-8.
7. Oedingen C, Scholz S, Razum O. Systematic review and meta-analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: the role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018 May ; 165 : 68-78.
8. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund 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 : d6423.
9. Martinelli I, Maino A, Abbattista M, et al. Duration of oral contraceptive use and the risk of venous thromboembolism. A case-control study. *Thromb Res*. 2016 May ; 141 : 153-7.
10. Jordan W. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961 ; 278 : 1146-7.
11. Weill A, Dalichamp M, Raguideau F, et al. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women : cohort study. *BMJ* 2016 ; 353 : i2002.
12. Heinemann K, Moehner S, et al. Cardiovascular safety in users of different combined oral contraceptives – final results from the INAS-SCORE study. Abstract FC-03. *Eur J Contracept Repr Health Care* 2018 : 23 ; 1-143.
13. Tepper NK, Dragoman MV, Gaffield ME, Curtis KM. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception* 2017 ; 95 : 130-9.
14. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994 ; 334 : 1453-7.
15. Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The thrombosis : risk and economic assessment of thrombophilia Screening (TREATS) study. *Thromb Haemost* 2005 ; 94 : 17-25.
16. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016 ; 14 : 1393-403.
17. Hugon-Rodin J, Horellou MH, Conard J, et al. Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2018; 118(5) : 922-8.
18. Khialani D, le Cessie S, Lijfering WM, et al. The joint effect of genetic risk factors and different types of combined oral contraceptives on venous thrombosis risk. *Br J Haematol* 2020; 191(1) : 90-7.
19. Zöller B, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism is a risk factor for venous thromboembolism in combined oral contraceptive users: a nationwide case-control study. *Thromb J* 2015 ; 13 : 34.
20. van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, et al. The impact of a male of female thrombotic family history on contraceptive counselling: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2016 ; 14 : 1741-8.
21. Rosing J, Curvers J, Tans G. Oral contraceptives, thrombosis and haemostasis. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 2001 ; 95 : 193-7.
22. Khialani D, Rosendaal F, Vlieg AVH. Hormonal Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2020 ; 46 : 865-71.
23. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014 ; 20 : 76-105.
24. Grandi G, Del Savio MC, Facchinetti F. The paradigm of norgestimate: a third-generation testosterone-derivative progestin with a peripheral anti-androgenic activity and the lowest risk of venous thromboembolism. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021 ; 14 : 211-24.
25. Plu-Bureau G, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Canonico M. Hormonal contraceptives and arterial disease : an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 27 : 35-45.
26. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst rev* 2015 ; CD011054.
27. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2257-66.
28. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol* 2017 ; 216 : 489.e1-e7.
29. Perol S, Hugon-Rodin J, Plu-Bureau G. Hypertension artérielle et contraception. *Presse Med* 2019 ; 48 : 1269-83.
30. Park H, Kim K. Associations between oral contraceptive use and risks of hypertension and prehypertension in a cross-sectional study of Korean women. *BMC Womens Health* 2013 ; 21 : 13-39.
31. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life : umbrella review. *BMJ* 2020 ; 371 : m3502.
32. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. *BMJ* 2009 ; 339 : b3914.
33. MacGregor EA. Contraception and headache. *Headache* 2013 ; 53 : 247-76.
34. Sacco S, Merki-Feld GS, Aegidi KL, et al. European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain* 2017 ; 18 : 108. *Correction to: Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: a consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC).* *J Headache Pain* 2018 ; 19 : 81.
35. Plu-Bureau G, Sabbagh E, Hugon-Rodin J. Contraception hormonale et risque vasculaire. RPC Contraception CNGOF [Hormonal contraception and vascular risk: CNGOF Contraception Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018 ; 46 : 823-33.
36. Iversen I, Sivasubramanian S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017 ; 216 : 580 e 1-582 e9.
37. Morch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary Hormonal Contraception and Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017 ; 377 : 2228-39.
38. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, 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 : 1375-81.
39. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* 2013 ; 88 : 678-83.
40. Gierisch JM, Coeytaux RR, Peragallo Urrutia R, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 ; 22 : 1931-43.
41. Gadducci A, Cosio S, Frusetti F. Estro-progestin Contraceptives and Risk of Cervical Cancer: A Debated Issue. *Anticancer Res* 2020 ; 40 : 5995-6002.
42. Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. *Int J Cancer* 2021 ; 1-9.
43. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, et al. ovarian cancer and oral contraceptives reanalysis of data from 45 studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet* 2008 ; 371 : 303-14.
44. Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, et al. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ* 2018 ; 362 : k3609.
45. Grimbizis GF, Tarlatzis BC. The use of hormonal contraception and its protective role against endometrial and ovarian cancer. *Best Pract Research Clin Obstet Gynecol* 2010 ; 24 : 29-38.
46. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1061-70.
47. Murphy N, Xu L, Zervoudakis A, et al. Reproductive and menstrual factors and colorectal cancer incidence in the Women's Health Study Initiative observational study. *Br J Cancer* 2017 ; 116 : 117-25.
48. Luan NN, Wu L, Gong TT, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control* 2015 ; 26 : 65-78.
49. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Hormone use and risk for lung cancer: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Br J Cancer* 2013 ; 109 : 1954-64.
50. Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer* 2020 ; 146 : 2376-82.
51. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, et al. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 ; 4(2) : CD000154.
52. Hoaglin DC, Filonenko A, Glickman ME, et al. Use of mixed-treatment-comparison methods in estimating efficacy of treatments for heavy menstrual bleeding. *Eur J Med Res* 2013 ; 18 : 17.
53. American college of Obstetricians and gynecologists. Non contraceptive uses of hormonal contraceptives. Practice bulletin N° 110. *Obstet Gynecol* 2010 ; 115 : 206-18.
54. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea. *Cochrane database Syst Rev* 2009 ; 4(4).
55. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011 ; 17 : 159-70.
56. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014 ; 29 : 400-12.
57. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 7 : CD004425.

RÉFÉRENCES

58. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. *BJOG* 2017 ; 124 : 1501-12.
59. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril* 1998 ; 70 : 432-9.
60. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009 ; 23 : 711-24.
61. Rohan TE, Miller AB. A cohort study of oral contraceptive use and risk of benign breast disease. *Int J Cancer* 1999 19 ; 82 : 191-6.
62. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 190 : 55-22.
63. Reed S, Koro C, DiBello J, et al. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2.5mg) and 17 β -oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2021 ; 26 : 439-46.

TIRÉS À PART

G. Plu-Bureau



ISBN : 978-2-7598-1863-1

202 pages

25 €

Ce livre, intéressant et lisible à la fois pour le spécialiste et le grand public, apporte des observations originales et nouvelles concernant l'angiogenèse, et notamment l'histoire des différentes découvertes, et discute les aspects et les concepts plus généraux en les plaçant dans le contexte de la philosophie des sciences.

Facile à lire, bien illustré, cet ouvrage cherche à comprendre et à faire comprendre les enjeux de la recherche sur l'arbre vasculaire en développement et en pathologie. Il intéressera non seulement les étudiants et post-doctorants en biologie, mais aussi les chercheurs actifs dans ce domaine de recherche ainsi que toute personne intéressée par la biologie et la médecine et par l'histoire des sciences.

Un voyage passionnant à travers l'histoire et les concepts les plus actuels concernant les recherches sur le vaisseau sanguin.

Andreas Bikfalvi est Professeur à l'université de Bordeaux et Directeur d'une unité de recherche Inserm sur le cancer et la biologie vasculaire. Il est, par ailleurs, membre senior de l'Institut Universitaire de France (IUF) et reconnu internationalement pour ses recherches dans le domaine de l'angiogenèse tumorale.

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex, France
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : françois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir

Une brève histoire de vaisseau : 25 € + 3 € de port = 28 € TTC

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Date d'expiration : | | | | | | N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | | Signature :