

Avis d'experts N° 79 (remplace le N° 72)

Risque thromboembolique sous contraception hormonale

Auteur-e-s : Gabriele S. Merki-Feld, Sibil Tschudin, Bruno Imthurn, Petra Stute, Dorothea Wunder

Le présent avis d'experts a été discuté avec Swissmedic

Principales modifications

- *Nous disposons à présent de données suffisantes sur le risque de TEV que représente l'emploi de la pilule à base d'estradiol/acétate de nomégestrol (Zoely®). Cette pilule combinée semble être associée à un risque de TEV qui n'est pas supérieur à celui des préparations à base d'EE/LNG.*
- *Une pilule progestative contenant 4 mg de drospirénone est à présent commercialisée en Suisse. Comme pour la pilule progestative à base de désogestrel, le risque de TEV n'est pas plus élevé. Elle est également autorisée en vue d'une prescription à des adolescentes de moins de 18 ans.*
- *Par ailleurs, la pilule combinée à base d'estrétole 14,2 mg/drospirénone 3 mg a été récemment autorisée. Elle contient un nouvel œstrogène. D'après les connaissances actuelles, le risque de TEV est similaire à celui des minipilules à base de progestatifs de troisième génération. Des études de cohorte sont en cours.*

Contexte et informations pour la compréhension des résultats des études

Le risque thromboembolique sous contraceptifs hormonaux combinés (CHC) a été réduit au cours des 35 dernières années grâce au développement de CHC faiblement dosés (micropilule) ($\leq 35 \mu\text{g}$ d'éthinylestradiol (EE)). (1-3). Le risque faiblement élevé de thromboembolie par rapport aux non-utilisatrices varie également dans le groupe des préparations à faible dose, en fonction du progestatif utilisé. (4-6). Les CHC contenant des progestatifs de troisième et de quatrième génération (gestodène, désogestrel, drospirénone), ainsi que les CHC à base d'acétate de cyprotérone (CPA) sont associés à un risque thromboembolique faiblement accru par rapport aux progestatifs de seconde génération, tels que le lévonorgestrel (LNG) par exemple. Lors de la prise de pilules de troisième génération, une résistance légèrement augmentée à la protéine C activée, une élévation de la prothrombine et du facteur VII et une diminution du facteur V pourraient induire un accroissement de la coagulabilité. (6, 7). Etant donné que le nombre de cas absolu de thromboembolies veineuses (TEV) chez les femmes jeunes et en bonne santé sous micropilule est faible, des études doivent être faites sur un nombre de cas très élevé afin de détecter une différence de risque en fonction des composants progestatifs. Il est important de considérer cet aspect lors de l'interprétation des résultats d'études en général, mais également lors de la lecture d'études portant sur des produits qui ne sont pas encore commercialisés depuis longtemps et qui ne sont donc représentés que par un petit nombre de femmes-années dans les essais comparatifs et les bases de données. Parmi ces produits figurent actuellement des CHC à base d'estrétole/drospirénone (E4/DRSP) et la préparation combinée de valérate d'estradiol et du progestatif diénogest. Les données d'études sur le risque de TEV se sont améliorées au cours des 20 dernières années, car il y a davantage d'essais qui recrutent exclusivement des utilisatrices de micropilules, qui procèdent à des sous-analyses différenciées pour chaque composant progestatif et pour les divers modes d'administration et qui, pour l'appréciation du risque, tiennent compte à présent des risques spécifiques de TEV reconnus chez les utilisatrices de CHC. (8-10).

Niveau
de
preuve

Aspects n'ayant pas été pris en considération, ou seulement de manière isolée, dans les études antérieures à 2009 :

- les nouvelles utilisatrices présentent un risque plus élevé ;
- l'âge augmente le risque de TEV ;
- l'IMC augmente le risque de TEV ;
- des antécédents familiaux positifs augmentent significativement le risque de TEV ;
- confirmation du diagnostic de thrombose : inclusion exclusive d'études basées sur un traitement anticoagulant documenté ou sur une phlébographie pour les participantes ;
- les patientes atteintes de maladies cancéreuses ou avec des antécédents de TEV doivent être exclues.

L'amélioration du diagnostic et une meilleure prise de conscience pour les événements cardiovasculaires associés aux CHC ont conduit dans l'ensemble à diagnostiquer davantage d'événements que dans les études plus anciennes. (11-13).

Données épidémiologiques

L'incidence des maladies thromboemboliques veineuses (MTEV)

- est fonction de l'âge et, sans CHC, il se situe chez les femmes âgées de 15 à 34 ans entre 1 et 2 et chez les femmes âgées de 35 à 44 ans entre 3 et 5 pour 10 000 femmes-années (2, 12, 14-17). Selon une étude finlandaise récente de grande qualité, le risque est nettement plus élevé (9,4 évènements pour 10 000 femmes-années, groupe d'âge de 15 à 49 ans)(13) ; Ila
- est en moyenne 2 à 5 fois plus élevée lors de la prise de CHC et se situe, suivant l'âge, en moyenne entre 5,5 et 12 pour 10 000 femmes-années lors de la prise de contraceptifs hormonaux combinés faiblement dosés (2, 3, 6, 13, 14, 18-23) ; Ila
- est, suivant l'âge, augmentée d'un facteur 4 à 8 chez les femmes enceintes et pendant le post-partum par rapport aux femmes en bonne santé, non enceintes, sans CHC et se situe entre 8 et 30 évènements pour 10 000 grossesses (24) ; III
- est très fortement déterminée par la prédisposition génétique et les facteurs de risque individuel de chaque femme (25-29). Ila

Le risque de MTEV est augmenté surtout chez les femmes utilisant un CHC pour la première fois (« nouvelles utilisatrices ») et pendant la première année d'utilisation (spécialement pendant les 3 premiers mois), ce qui souligne l'importance de la prédisposition individuelle. Environ 20% des femmes atteintes développent un syndrome postthrombotique invalidant et près de 10% souffrent d'une embolie pulmonaire. La létalité des MTEV est estimée à 1-2%. (30). L'administration non orale (anneaux vaginaux, patchs) d'une combinaison d'EE avec un progestatif ne diminue pas ce risque. (11, 22, 31). D'après les connaissances actuelles, l'abaissement de la dose de 30 µg à 20 µg d'EE n'apporte pas de réduction supplémentaire du risque de MTEV (3, 10, 23).

Risque de thromboembolies veineuses sous préparations combinées contenant différents progestatifs

Depuis 2011, 13 autres études ont été publiées, lesquelles ont permis d'éliminer certains des problèmes méthodologiques mentionnés ci-dessus et ont publié des évaluations portant sur plus de 10 millions de femmes-années : 6 études cas-témoin et 6 études de cohortes, de même qu'une méta-analyse de l'OMS (11, 13, 21-23, 31-38). La force de ces études réside d'une part dans le fait que seules des données récentes (depuis 2001) ont été prises en compte et que seuls des cas comportant des TEV prouvées (la plupart du temps sur la base d'un traitement anticoagulant documenté) ont été inclus. Une étude basée sur des données de registre ne prend en compte que des jeunes femmes âgées de 10 à 19 ans, mais elle contient pour la première fois un plus grand nombre de données sur les micropilules à base d'acétate de chlormadinone(38). Deux études portant sur un nombre de cas relativement faible donnent une indication sur le risque de TEV lors de l'utilisation d'E4/DRSP (35, 36). Une nouvelle vaste étude de cohorte de qualité a comparé le risque de TEV associé à la combinaison d'estradiol/acétate de nomégestrol à celui de la combinaison EE/LNG.

On a par ailleurs tenté, lors de l'évaluation, d'analyser séparément les données des nouvelles utilisatrices(13, 21, 22, 32-34, 37) et de procéder à des analyses en fonction de l'âge (12, 22, 23, 34). Une limitation de certaines de ces études récentes est liée au fait que les données recueillies pour répertorier les TEV proviennent généralement de bases de données n'enregistrant qu'indirectement la durée d'utilisation et ne comportant pas de diagnostic standardisé applicable à toutes les femmes. De plus, seule une de ces études a tenu compte des antécédents familiaux (3).

Ces études ont obtenu les résultats suivants :

- Le taux de thrombose est maximum pendant la première année d'utilisation d'un CHC. Au cours des 12 premiers mois d'utilisation il est 2 à 3 fois plus élevé que le risque annuel consécutif (2, 3, 10, 22, 23, 34). Ib
- Le risque de thrombose sous CHC augmente avec l'âge et est deux fois plus élevé chez les femmes âgées de 30 à 34 ans (6-10/10 000 femmes-années) que chez les femmes de moins de 20 ans (âge > 40 ans, risque multiplié par 4 !) (3, 13, 21, 22, 32, 34). Ib
- Les CHC contenant de l'éthinylestradiol et du désogestrel, du gestodène, de l'acétate de cyprotérone de l'acétate de chlormadinone, du diénogest et de la drospirénone sont associés à un risque relatif de TEV 1,5 à 2 fois plus élevé que les CHC contenant du lévonorgestrel (3, 21-23, 31-34, 38). Ceci est également valable pour l'application transdermique et vaginale de ces hormones. Ib-Ila
- Dans une étude disposant de la puissance statistique pour détecter un risque deux fois plus élevé de la pilule à base de valérate d'estradiol/diénogest par rapport à des préparations à base d'EE/LNG, aucune augmentation du risque de ce type n'a été mise en évidence (39). Par conséquent, il reste à déterminer si le risque relatif (RR) de développer une thrombose est plus élevé ou comparable au risque d'une préparation à base d'EE/LNG. Le nombre de cas des autres études plus récentes est trop faible pour se prononcer (38).
- Le risque de TEV sous estradiol/acétate de nomégestrol n'était pas plus élevé par rapport aux préparations à base d'EE/LNG (37).
- Le risque de TEV associé à E4/DRSP n'est probablement pas plus élevé que le risque associé aux pilules de troisième génération (35, 36, 40).
- Il n'existe aucune preuve que la réduction de la dose d'EE de 30 µg à 20 µg ou 15 µg apporte une réduction supplémentaire du risque de TEV (2, 3, 10, 23). III
- L'obésité (IMC > 30 kg/m²) multiplie par deux le risque de TEV, même chez les femmes jeunes qui ne prennent pas de CHC (21, 41). Ib III
- Plusieurs facteurs de risque ont un effet cumulatif sur le risque de TEV (20). Ila
- Les pilules contenant uniquement du désogestrel ou de la drospirénone et les dispositifs intra-utérins hormonaux Ila

n'entraînent pas d'accroissement du risque de TEV (2, 13, 42, 43).

Ila

Évènements thromboemboliques artériels (TEA)

Outre le risque accru de TEV, rappelons que les CHC augmentent également le risque d'évènements thromboemboliques artériels, plus rares mais souvent lourds de conséquences, comme l'accident vasculaire cérébral (ischémique) et l'infarctus du myocarde (11, 18, 22, 44).

Ce risque augmente fortement avec l'âge (évènements d'infarctus du myocarde /100 000 femmes-années : 0,7 pour les femmes âgées de 20 à 24 ans ; 25,4 de 40 à 44 ans et 38,2 de 45 à 49 ans) (11). Selon les toutes dernières études et une revue de Cochrane de 2018, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le risque pour les CHC avec un progestatif de 2^e génération et les CHC avec un progestatif de 3^e génération(45). Les données actuelles ne permettent toujours pas de conclure si le risque d'un CHC contenant de la drospirénone est légèrement accru (12, 46). En revanche on observe une augmentation du risque de TEA avec l'accroissement de la dose d'œstrogènes (11, 47). L'application vaginale et transdermique des CHC n'offre pas d'avantages en termes de risque de TEA (12, 22, 47). Principalement les femmes âgées de > 35 ans, les nouvelles utilisatrices, les fumeuses et les femmes présentant d'autres facteurs de risque artériel constituent des groupes à risque d'ATE (11, 22).

Pertinence clinique des résultats

L'utilisation de CHC augmente non seulement le risque de MTEV, mais aussi de TEA. Les facteurs de risque tels qu'un âge > 35 ans, obésité, tabagisme et anamnèse familiale positive doivent être dépistés et inclus dans les conseils délivrés sur la contraception. Il convient pour cela de mener une anamnèse approfondie. Les CHC ne comportent cependant pas que des risques, ils présentent aussi pour de nombreuses femmes des effets bénéfiques sur des organes comme les os, les ovaires, l'endomètre ou le bien-être général. Les mono-préparations à base de progestatifs sous forme de pilule ou d'implant, les systèmes intra-utérins diffuseurs de lévonorgestrel, les dispositifs intra-utérins au cuivre et la stérilisation/vasectomie sont des méthodes contraceptives très efficaces qui ne sont pas associées à un risque accru. Il est important d'en tenir compte lors de l'évaluation des risques et des bénéfices. Il en résulte les conséquences suivantes :

1. Les TEV font partie des effets indésirables rares des contraceptifs hormonaux combinés. D'après des études de cohortes récentes et la majorité des études cas-témoin, les micropilules contenant de l'éthinylestradiol, du lévonorgestrel et de l'E2/acétate de nomégestrol sont associées à un risque thromboembolique plus faible que les préparations contenant de l'éthinylestradiol, du désogestrel, du gestodène, de la drospirénone, du diénogest, de l'acétate de chlormadinone et du CPA. La patiente doit être informée de ces évènements avant la prescription (48). Lors d'une première prescription ou d'un changement de CHC, il faut toujours évaluer si certains bénéfices justifient l'administration d'une préparation comportant un risque de thrombose légèrement plus élevé. **Ila**
2. Il est indispensable de donner des informations détaillées aux nouvelles utilisatrices. Il convient non seulement de les informer de manière compréhensible du risque de thrombose associé à la préparation prescrite, mais aussi de leur expliquer la raison du choix d'un progestatif particulier. Par ailleurs, il est important d'informer les patientes des symptômes précoces d'une thrombose ou d'une embolie pulmonaire, afin d'assurer un traitement rapide (cf. Information destinée aux patientes). **Ila**
3. Avant toute prescription d'un CHC, il est essentiel de faire une anamnèse familiale et personnelle à la recherche de tous les facteurs de risque connus, p. ex. antécédents de TEV ou d'évènements cardiovasculaires ou d'accidents vasculaires cérébraux, hypertension artérielle, migraine, tabagisme, obésité, hyperlipidémie ou tumeurs œstrogéno-dépendantes (voir check-list). Ces facteurs de risque doivent être réévalués régulièrement, lors du renouvellement annuel de la prescription. Les préparations progestatives pures, les dispositifs intra-utérins ou, lorsque le planning familial est complet, les méthodes chirurgicales (stérilisation, vasectomie) sont des alternatives sûres aux CHC pour les femmes présentant un risque accru, plusieurs contre-indications relatives ou une contre-indication absolue. **Iib**
4. Sur la base des données récentes, les femmes âgées de > 35 ans doivent être informées de l'augmentation du risque de TEV ou d'occlusion artérielle avec l'âge et doivent être renseignées sur les méthodes contraceptives alternatives (13, 21, 22, 48). Ceci est valable pour les nouvelles utilisatrices comme pour les utilisatrices de longue date. Lorsqu'il existe une indication médicale à la prescription d'un CHC, il convient d'évaluer les risques et les bénéfices. **IIA**
5. En l'absence de nouveaux facteurs de risque médicaux, il n'y a aucune raison de passer à une autre préparation chez les patientes qui utilisent déjà un CHC contenant un progestatif de troisième génération ou une pilule contenant de la drospirénone ou de l'acétate de cyprotérone et qui sont satisfaites de cette préparation (48). **Ila**
6. Selon l'état actuel des connaissances, la dose d'œstrogènes d'une pilule, pour autant qu'il s'agisse d'une micropilule, semble jouer un rôle moins important en ce qui concerne le risque de TEV lors de la première prescription à de jeunes femmes en bonne santé. En outre, chez les adolescentes et les jeunes femmes avec une production endogène d'œstrogènes insuffisante, la dose d'œstrogènes garantissant le développement optimal de la masse osseuse maximale n'a pas encore été définie. **Ila Ib**
7. Le risque de TEV est le même lors de la prescription de CHC non-oraux (patchs, anneaux vaginaux) que lors de la prescription de contraceptifs oraux combinés (22, 49). **IIB**
8. Les préparations à base d'estradiol/acétate de nomégestrol sont associées à un risque faible de TEV similaire aux préparations à base d'EE/LNG et semblent adaptées à une première prescription.
9. Les données épidémiologiques sur la préparation combinée à base d'EE4/DRSP sont encore insuffisantes sur ce point. Par conséquent les mêmes précautions que pour les pilules de troisième génération sont valables jusqu'à nouvel avis. **III**

10. En ce qui concerne la pilule à base de valérate d'estradiol+diénogest, les mêmes précautions que pour les pilules de troisième génération sont valables jusqu'à nouvel avis, les données disponibles n'ayant pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence plus petite que le facteur 2, par rapport aux CHC à base de lévonorgestrel.
11. En présence de contre-indications absolues ou de plusieurs contre-indications relatives ou en cas de suspicion d'une thrombophilie, il faut privilégier les préparations progestatives pures par voie orale, l'implant progestatif ou les dispositifs intra-utérins.
12. La prescription d'un CHC à des femmes de moins de 18 ans pour l'indication contraception n'est pas un usage « off label » (information de Swissmedic). Mais chez ces jeunes femmes, il ne suffit pas de donner les renseignements habituels sur les risques, mais il convient d'évaluer ceux-ci de manière particulièrement minutieuse. Exception : la préparation ZOELY® n'est pas autorisée pour les adolescentes de < 18 ans, son influence sur la densité osseuse n'ayant pas encore été documentée suffisamment. Il en va de même de la préparation Drovelis®. **Consigne Swissmedic**
13. Les CHC à base d'EE/CPA ne sont autorisés que pour le traitement de femmes présentant des manifestations d'hyperandrogénie qui souhaitent simultanément une contraception. **Consigne Swissmedic**

III

Bibliographie

1. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):291-301.
2. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Bmj*. 2009;339:b2890.
3. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 2009;339:b2921.
4. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandembroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet*. 1995;346(8990):1593-6.
5. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet*. 1995;346(8990):1589-93.
6. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;344(20):1527-35.
7. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):15-21.
8. Heinemann LA, Garbe E, Farmer R, Lewis MA. Venous thromboembolism and oral contraceptive use: a methodological study of diagnostic suspicion and referral bias. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5(3):183-91.
9. Suissa S, Blais L, Spitzer WO, Cusson J, Lewis M, Heinemann L. First-time use of newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1997;56(3):141-6.
10. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014;89(4):253-63.
11. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2257-66.
12. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012;344:e2990.
13. Heikinheimo O, Toffol E, Partonen T, But A, Latvala A, Haukka J. Systemic hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(8):846-55.
14. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, Thorogood M, MacRae KD. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders: an international case-control study. *Transnational Research Group on Oral Contraceptives and the Health of Young Women*. *BMJ*. 1996;312(7023):83-8.
15. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158(6):585-93.
16. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust*. 2008;189(3):144-7.
17. Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-54.
18. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1787-93.
19. The European Consensus Development Conference 2002: Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. On the route to combined evidence from OC and HRT/ERT. *Maturitas*. 2003;44(1):69-82.
20. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception*. 1998;57(3):211-30.
21. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2011;183(18):E1319-25.
22. Combined Hormonal Contraceptives (CHCs) and the Risk of Cardiovascular Disease Endpoints. CHC-CVD final report 111022v2. 2011.
23. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QRResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2015;350:h2135.
24. James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S57-63.
25. Bezemer ID, van der Meer FJ, Eikenboom JC, Rosendaal FR, Doggen CJ. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):610-5.

26. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(4):618-29.
27. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):903-7.
28. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2008;140(5):488-95.
29. Myers DD, Jr. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology*. 2015;30(1 Suppl):7-13.
30. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet*. 1999;353(9159):1167-73.
31. Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;141(3):287-94.
32. 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.
33. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2011;342:d2139.
34. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 2011;342:d2151.
35. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C, Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception*. 2021;104(3):222-8.
36. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022;129(1):63-71.
37. Reed S, Koro C, DiBello J, Becker K, Bauerfeind A, Franke C, et al. Prospective controlled cohort study on the safety of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate (2.5mg) and 17beta-oestradiol (1.5mg) (PRO-E2 study): risk of venous and arterial thromboembolism. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2021;26(6):439-46.
38. Schink T, Prink C, Braitmaier M, Haug U. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data. *BJOG*. 2022.
39. Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;94(4):328-39.
40. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, Klipping C, Duijkers IJM, Neuteboom J, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-7.
41. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1439-44.
42. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception*. 2015;92(5):439-44.
43. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Efficacy and cardiovascular safety of the new estrogen-free contraceptive pill containing 4 mg drospirenone alone in a 24/4 regime. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):218.
44. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):CD011054.
45. Plu-Bureau GH-R, J. et al. Hormonal contraceptives and arterial disease: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;27:35-45.
46. Wu CQ, Grandi SM, Filion KB, Abenhaim HA, Joseph L, Eisenberg MJ. Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis: a systematic review. *BJOG*. 2013;120(7):801-10.
47. Gompel A, Plu-Bureau G. Are we overestimating the stroke risk related to contraceptive pills? *Curr Opin Neurol*. 2014;27(1):29-34.
48. Neue Studien zum Risiko von Venenthrombosen und Lungenembolien unter hormonalen Verhütungsmitteln - Empfehlungen *Swissmedic* 5.12.2011. 2011.
49. Elliott TC, Montoya CC, Williams R. Clinical inquiries: how does VTE risk for the patch and vaginal ring compare with oral contraceptives? *J Fam Pract*. 2008;57(10):680, 3, 5.

Date : 6 février 2023

Niveau de preuve		Grade de recommandation	
Ia	Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A	Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib	Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	B	Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIa	Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	C	On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'expert-e-s ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnu-e-s. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IIb	Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale		
III	Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales,	<input checked="" type="checkbox"/>	Le point de bonne pratique

IV comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'expert·e·s ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Traduit de l'anglais (source : RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Déclaration de conflits d'intérêts

G. Merki-Feld : membre Advisory Board de HRA, Theramex, Exeltis.
S. Tschudin : aucun
B. Imthurn : conseiller chez Bayer AG, Allemagne
P. Stute : Jenapharm, Dr Kade Besins, Exeltis.
D.Wunder : aucun