La maladie veineuse thromboembolique chez la femme jeune : étude descriptive des facteurs de risque sur 300 patientes

Carole Azoulai

▶ **To cite this version:**

Carole Azoulai. La maladie veineuse thromboembolique chez la femme jeune : étude descriptive des facteurs de risque sur 300 patientes. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01089965

HAL Id: dumas-01089965

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01089965

Submitted on 2 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année : 2014 Thèse N° 3083

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Octobre 2014 par

Carole AZOULAI

Née le 5 Novembre 1985 à Libourne

La maladie veineuse thromboembolique chez la femme jeune : Etude descriptive des facteurs de risque sur 300 patientes.

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marie-Christine BOITEUX

Rapporteur de thèse : Madame le Professeur Geneviève PLU-BUREAU

Membres du jury

Monsieur le Professeur Claude HOCKE……..Président

Madame le Professeur Claudine MATHIEU……...Juge

Monsieur le Professeur Joël CONSTANS.……..Juge

Monsieur le Docteur Jean-Philippe FILET…….…….Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Hocké

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de veiller à préserver et valoriser le versant médical de la gynécologie auquel vous m'avez sensibilisée dès les prémisses de mon externat à l'hôpital Saint-André.

A Madame le Docteur Boiteux,

Merci d'avoir pris le temps et la force de diriger ce travail, merci d'avoir partagé mon intérêt pour ce sujet, merci de m'avoir confié la mission d'exaucer votre projet, merci d'avoir respecté mes idées et d'avoir aussi su me rappeler de me reposer.

A Madame le Professeur Mathieu,

Je vous remercie de m'avoir aiguillée pour initier ce travail et d'avoir accepté d'en juger à terme sa qualité. Merci pour votre enseignement dont je bénéficie depuis la première année de Médecine sur les bancs de l'UFR1, et merci d'avoir rendu possible mon expérience de stage inter-CHU qui a tellement contribué à l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Constans

Merci de m'avoir intéressée et initiée à ce travail, merci d'accepter d'y apporter votre jugement d'expert en me faisant l'honneur d'être membre de ce jury.

A Madame le Professeur Plu-Bureau,

Très chère Geneviève, ce jour plus que jamais, je vous adresse mes plus sincères remerciements pour votre précieuse et chaleureuse contribution à la genèse de ce travail. De l'amplification de l'échantillon jusqu'au rapport final, en passant par les statistiques, merci infiniment pour votre aide. Parce que je vous respecte et vous admire autant pour votre talent internationalement reconnu que pour vos qualités humaines faites de générosité, sensibilité et sincérité ; parce que j'ai tout appris à vos côtés, et notamment que « la vie n'est faite que de rencontres », sachez que vous êtes, et resterez, LA rencontre professionnelle de ma vie.

A Monsieur le Docteur Filet,

Grand Chef, merci d'avoir accepté de me faire l'honneur de juger ce travail dont vous avez suivi l'évolution à travers mes changements d'humeur. Merci de m'adopter dans votre famille hospitalière, merci de me permettre de vous entourer telle votre apôtre pour partager cette alliance médico-chirurgicale, merci de tolérer mes pulsions et mes obsessions, merci de contribuer à l'assouvissement de mes convictions professionnelles et morales pour le service public.

A Sandrine, ma Sœur, mon porte-bonheur,

A notre relation qui dépasse la fusion et à notre amour qui surpasse la passion. Parce que tu es le coach qui mérite toute ma confiance et la directrice en laquelle je voue toute croyance. Merci, merci, merci pour ton inconditionnel dévouement, merci pour ton fidèle épaulement, merci pour tes perpétuels encouragements pour lesquels je te suis redevable à vie. Du premier saut d'obstacle en P1 franchi grâce à la souplesse sur les pattes arrières jusqu'au sprint final de la thèse avec force et honneur (et haut les cœurs), sincèrement merci d'avoir couru ce marathon avec moi. Merci de m'avoir appris à avancer, à me relever, à persévérer et à y arriver, en Médecine comme dans la Vie en général. Merci de m'offrir avec Julien cette petite merveille de Gabrielle. De tout mon cœur, du fond de mes entrailles, viscéralement, Merci, pour ça et pour tout le reste.

A mon Père, mon Entraineur, mon Maître,

Merci d'avoir toujours eu la patience sans faille et les mots justes pour répondre à mes récurrents « J'y arriverai jamais ! ». Merci de m'avoir permis d'y arriver, toujours. Merci d'avoir apaisé mes angoisses, gommé mes erreurs, clarifié mes doutes et consolé mes désillusions. Merci d'avoir toujours comblé les manques à ma vie pour que je ne manque jamais de rien. Enfin, je te rends ta liberté. Respectueusement, merci.

A mon Grand-Père, mon Papichoux,

Parce que tu as été ma principale motivation dans ce travail, parce que je mourrai de ne plus mériter ta fierté et parce que je vis grâce à l'amour débordant qui brille dans tes yeux, voici ce nouveau bouquin pour ta collection. Merci pour ta sagesse, ta bienveillance et ta reconnaissance. Tendrement, merci.

A ma Grand-mère,

Merci d'avoir tenté de raisonner mes achats compulsifs de chaussures à talons hauts et mes folles virées nocturnes pour optimiser mes chances de réussite… en vain. « Allez, hop, tant pis té ».

A mes plus anciens compagnons de fortune, qui en font toute la mienne:

A Gabriel Lichtwitz, de nos premiers plongeons au débarcadère du Cap-Ferret à notre « mariage » ce premier avril deux mille treize… tu es vraiment une belle personne.

A Lisa Boureau & Sonia Billac, de nos récréations dans la cour de Max Linder à nos pouponnages de Sevan & Ylina, en passant par nos soirées improvisées jusqu'au petit matin, merci de m'être toujours si proches malgré nos éloignements géographiques.

A Marion Munoz & Moktar Akermi, de nos cérémonies de la crêpe dans l'amphi 3 de la P1 à nos tournées de mojitos à la Bodega ou au Chinon, tout est resté aussi « Ouuuh Waow » qu'Herbal Essence.

A Noémie Arramon, à nos soirées ABCDX jusqu'au bout du monde, à nos discussions de filles gynécolo-psychanalytiques, à nos thèses simultanées, à ces mecs biens qu'on finira bien par rencontrer, et à tout ce qu'il nous reste à traverser ensemble.

A Astrid Fréchède, à tous ces mojitos du 44 sacrifiés, à la force de la fusion des Team Gougou + Team Zouzou & à toutes ces jolies surprises que nos nouvelles vies de Madame et Docteur nous réservent.

A Anna Bouheil, ma Marraine de thèse, thanks d'avoir veillé sur moi depuis mes premiers pas d'externe comme si j'étais un mignon chaton fragile abandonné, thanks de m'avoir été plus anxiolytique qu'une overdose de Xanax grâce à tes conseils avisés de professionnelle, thanks d'avoir signé le décor de mes slides. Dis, quand est-ce que tu me fais visiter les rooftops de NYC ?

A Blandine, ma jumelle de tresse, et à cette veille d'amphi de garnison où tu m'as fait réaliser entre deux bouchées de gâteau Twix que je pouvais être gynéco. En attendant mon premier roman, je te dédicace cette thèse.

A Marie Delarche, ma PiouPiou, à nos siestes à la BU, à nos pauses conneries au cocci-market entre deux items de l'ECN, à nos débriefing les lendemains de soirée internat pas toujours exhaustifs… Merci de m'accompagner à toujours voir la vie en zoum-zoum.

A Charlotte Le Guennec, ma Tata Chacha, à nos soirées à refaire le monde dans un bar à vins, à nos « râlages et commérages » dans un autre bar à vins, à nos paris sur l'avenir dans un nouveau bar à vins… et à tous ces prétextes qu'on trouvera toujours pour tester un énième bar à vins.

A Romain Videau, mon PQRoméo, merci de m'avoir démontré au beau milieu d'une nuit d'été qu'Excel ne ment jamais.

A chacune des étapes de mon internat qui a contribué à faire germer la graine de Docteur que j'aspirais à devenir :

Au Centre Hospitalier de la Côte Basque, Merci à Mme Chabanier et son solitaire que je n'aurai jamais assez d'une vie pour m'offrir, merci aux sages-femmes de m'avoir rebaptisée « Barbie Docteur », merci beaucoup à Marie Lambert pour son apprentissage continu depuis la pose de mon premier spéculum jusqu'à la création de la table des matières de cette thèse, merci à Aurélie Pouyade & Doudou d'être « toujours là », merci à Maylis Labernède et notre Gang des Premiers Semestres fondé pour combattre la dictature des chirurgiens de l'internat.

Aux USN de Haut-Lévêque, Merci au Pr Tabarin et son aura inégalable et à ma Dj Stéfou et nos dimanches entiers à dicter des courriers sur les microgrammes perdus des obèses.

Au Centre Hospitalier de Mont-de-Marsan alias MON-de-Beach, Merci au Docteur Criscuolo qui a été le premier à m'offrir sa confiance, à mon Rémychoux qui offrira son nom à la plus chanceuse d'entre nous, à Momo & sa vision orthopédique de la phlébite & au wall de l'internat gavé canon.

A la Mat' A du CHU de Bordeaux, Merci à mes cougnagnes Céline & Blandine et à nos heures sur Info-FIV entrecoupées d'achats compulsifs sur Groupon.

A la Maternité du Centre Hospitalier de Libourne où je suis née et où j'ai eu le privilège de travailler 27 ans jour pour jour après, Merci aux secrétaires qui remplissaient mon planning de consultations en rose, à Louise & l'embryogénèse d'Eugène, à Servane & sa croissance folliculaire, à ce semestre qui m'a comblé professionnellement et personnellement.

A l'Institut Bergonié, à toutes les larmes que j'y ai versées, à tous les fous rires que j'y ai déclenchés, Merci à toutes les infirmières (Ade, Ludi, Sab, Souad, Amélie, Anne-Laure…) et tous les médecins (Nathalie, Delphine, Dr Floquet, Pr Béchade…) pour leur humanisme à la hauteur de leur professionnalisme et à Florie pour sa vision bobo-philosopho-érotico-atypique de la vie.

Au Service de Gynécologie Médicale Endocrinienne de Port Royal et son indulgence envers les provinciaux, Merci au Pr Gompel pour son Savoir infini, à mes co-internes télétubbies Lucile et Ayla pour leur excellence à programmer des HDJ, à Justine pour sa disponibilité et son efficacité, et aussi, malgré tout, aux Urgences de Cochin où chaque garde y fut une véritable victoire personnelle.

Au Centre Hospitalier de la Haute Gironde à Blaye, Merci aux secrétaires et leur compliance, à l'équipe médicale masculine et sa bienveillance, aux patientes et leur reconnaissance, à mon bureau et sa magnificence et à ces belles années à venir que j'attends avec impatience.

Aussi, à mes surrénales, mon myocarde, mes neurones, ma sérotonine, mes anticorps: merci de ne jamais m'avoir lâchée.
Aux discothèques, à leurs DJ et leurs podiums, aux soirées internat (à l'internat), au Doliprane, au McDo, au Mama Shelter, aux sœurées, à ma Love-Room, au Cap-Ferret… merci d'avoir contribué à mon équilibre.

Enfin… A ma Mère, ma bonne étoile, la seule à qui je dois cette vocation de soigner, cette force de vaincre l'adversité et cet amour pour la Vie – aussi injuste et courte soit-elle. Eternellement, merci.

ABREVIATIONS

+/- : mutation hétérozygote

+/+ : mutation homozygote

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ATI : Antithrombine activité

ATCD : Antécédent

AVB : accouchement voie basse.

AVK : Anti-Vitamine K

AVTE : Accident Veineux Thromboembolique

BAT : Bas anti-thrombotique

CI : intervalle de confiance

COP : contraception œstroprogestative

COP 2G : Contraception œstroprogestative de deuxième génération

COP 3G : Contraception œstroprogestative de troisième génération

EE : éthinyl-estradiol

EP : embolie pulmonaire

EVTE : évènement veineux thromboembolique

FBR : facteur biologique de risque

FII : facteur II, prothrombine.

FVL : facteur V de Leiden

hCG : human chorionic gonadotrophin

HAS : Haute Autorité de Santé

HSO : hyperstimulation ovarienne

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

INR : International normalized ratio

LH : Hormone Lutéinique

mg : milligramme

MVTE : maladie veineuse thromboembolique

PC : protéine C

PS : protéine S

RPCA : résistance à la protéine C activée

RR : risque relatif

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SHBG : sex hormone binding globulin

STV : Sang Thrombose Vaisseaux

TCA : temps de céphaline activé

TV : thrombose veineuse

TVP : thrombose veineuse profonde

TVS : thrombose veineuse superficielle

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES ...14
TABLE DES TABLEAUX...16

1. Généralités ... 18
1.1. Définition de la maladie veineuse thromboembolique ... 18
1.2. Rappel anatomique ... 18
1.3. Physiopathologie ... 19
1.4. Epidémiologie ... 20
1.4.1. Incidence ... 20
1.4.2. Mortalité: ... 20
1.5. Facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique ... 21
1.5.1. Triade de Virchow ... 21
1.5.2. Facteurs généraux ... 21
1.5.2.1. Sexe ... 21
1.5.2.2. Age ... 21
1.5.2.3. Facteurs de risque cardio-vasculaires ... 22
1.5.2.4. Obésité ... 22
1.5.2.5. Antécédents familiaux ... 23
1.5.2.6. Maladie auto-immune ... 23
1.5.2.7. Niveau socio-économique ... 23
1.5.3. Anomalies pariétales ... 24
1.5.3.1. Thrombose veineuse superficielle ... 24
1.5.3.2. Varices ... 24
1.5.3.3. Antécédent personnel de thrombose veineuse profonde ... 25
1.5.4. Stase Veineuse ... 25
1.5.4.1. Chirurgie ... 25
1.5.4.2. Immobilisation ... 28
1.5.4.3. Avion ... 28
1.5.5. Hypercoagulabilité ... 28
1.5.5.1. Thrombophilie ... 28
1.5.5.1.1. Héréditaire ... 29
1.5.5.1.2. Acquises ... 31
1.5.5.1.3. Thrombophilies mixtes ... 32

1.5.5.2. Traitement hormonal 33
1.5.5.2.1. Contraception 33
1.5.5.2.2. Stimulation hormonale en procréation médicale assistée 41
1.5.5.3. Obstétrique 42
1.5.5.3.1. Physiologie 42
1.5.5.3.2. Grossesse 43
1.5.5.3.3. Post-Partum 44
1.5.5.3.4. Césarienne 44
1.5.5.3.5. Recommandations SFAR 2005 44
1.5.5.4. Néoplasie 46
1.6. Diagnostic des accidents thromboemboliques veineux 46
1.6.1. Clinique 46
1.6.2. Biologie : les D-dimères 47
1.6.3. Imagerie 47
1.6.3.1. Echographie doppler veineux 47
1.6.3.2. Angioscanner et Imagerie de résonnance magnétique 48
1.7. Traitement des accidents veineux thromboemboliques 48
1.7.1. Traitement initial 48
1.7.1.1. Thromboses veineuses distales 48
1.7.1.2. Thrombose veineuse proximale et embolie pulmonaire non grave 49
1.7.1.3. Embolie pulmonaire grave 49
1.7.2. Relais 49
1.7.3. Durée de traitement optimale 50
1.8. Prévention de la maladie veineuse thromboembolique 50
1.8.1. Prévention primaire 50
1.8.1.1. Dépistage thrombophilie 50
1.8.1.2. Prescription contraception hormonale 51
1.8.1.2.1. Hors post-partum 51
1.8.1.2.2. Post-partum 54
1.8.1.2.3. Immobilisation prolongée 54
1.8.1.3. Anticoagulation prophylactique 55
1.8.1.3.1. Traumatologie 55
1.8.1.3.2. Chirurgie orthopédique 56
1.8.1.3.3. Chirurgie digestive & varices 57
1.8.1.3.4. Chirurgie gynécologique 58
1.8.1.3.5. Obstétrique 59

1.8.1.3.6. Chirurgie esthétique 59
1.8.2. Prévention secondaire 60
1.8.2.1. Dépistage thrombophilie 60
1.8.2.2. Contraception 62
1.8.2.3. D-dimères 63
1.8.2.4. Contention élastique 63
2. Objectifs de l'étude 64
2.1. Principal 64
2.2. Secondaires 64
2.3. Bénéfices de l'étude 64
3. Matériels & Méthodes 65
3.1. Schéma de l'étude 65
3.2. Critères d'inclusion 65
3.3. Critères d'exclusion 66
3.4. Constitution de la population 66
3.5. Recueil de données 66
4. Résultats 69
4.1. Description de la population 69
4.1.1. Caractéristiques générales 69
4.1.2. Facteurs de risque vasculaires 69
4.1.2.1. Surpoids – Obésité 69
4.1.2.2. Tabagisme 69
4.1.2.3. Diabète 70
4.1.2.4. Autres 70
4.1.3. Antécédents personnels 70
4.1.4. Antécédents familiaux 71
4.2. Description des évènements thromboemboliques veineux 73
4.2.1. Embolie pulmonaire 74
4.2.2. Thromboses veineuses profondes 75
4.3. Bilan de thrombophilie 77
4.3.1. Définition 77
4.3.2. Description générale 77
4.3.3. Bilans anormaux 78
4.3.4. Bilans incomplets 80
4.3.5. Bilans normaux 80
4.3.6. Thrombophilie et hérédité 81

4.4. Influence des paramètres hormonaux……..….82
4.4.1. Grossesse 82
4.4.1.1. Description 82
4.4.1.2. Grossesse & thrombophilie 84
4.4.1.3. Grossesse et facteurs de risque thrombogènes surjaoutés 84
4.4.1.4. Grossesse & hérédité 84
4.4.2. Post-Partum 85
4.4.2.1. Description 85
4.4.2.2. Post-partum et facteurs de risque surajoutés 86
4.4.2.3. Post-partum et traitement hormonal 87
4.4.2.4. Post-partum & thrombophilie 87
4.4.2.5. Post-partum & facteurs environnementaux 88
4.4.2.6. Post-partum & hérédité 88
4.4.3. Contraception (hors post-partum) 89
4.4.3.1. Description 89
4.4.3.2. Contraception œstroprogestative 90
4.4.3.3. Contraception progestative 91
4.4.3.4. Contraception non hormonale 91
4.4.3.5. Contraception œstroprogestative & thrombophilie 92
4.4.3.6. Contraception & histoire familiale thromboembolique 92
4.5. Influence des paramètres intrinsèques……94
4.5.1. Facteurs de risque cardio-vasculaires 94
4.5.2. Pathologie auto-immune 94
4.5.3. Infection chronique 94
4.5.4. Troubles psychiatriques 95
4.5.5. Insuffisance veineuse superficielle 95
4.5.6. Néoplasie 96
4.6. Influence des paramètres extrinsèques……96
4.6.1. Chirurgies 98
4.6.1.1. Orthopédique 98
4.6.1.2. Chirurgie vasculaire 98
4.6.1.3. Chirurgie digestive 99
4.6.1.4. Chirurgie plastique 99
4.6.1.5. Chirurgie gynécologique 100
4.6.2. Traumatologie hors-chirurgie 101
4.6.2.1. Plâtre 101

4.6.2.2. Attelle 101
4.6.2.3. Béquilles 102
4.6.2.4. Contusions 102
4.6.3. Station assise prolongée 103
4.6.3.1. Avion 103
4.6.3.2. Autre 105
4.6.4. Alitement 105
4.6.5. Déficit moteur 106
4.6.6. Effort physique 107
4.6.7. Corps étranger 107
5. Discussion 108
5.1. Analyse de nos principaux résultats 108
5.1.1. Facteurs intrinsèques 108
5.1.2. Thrombophilie 108
5.1.3. Histoire familiale 110
5.1.4. Facteurs hormonaux 111
5.1.4.1. Grossesse 111
5.1.4.2. Post-Partum 111
5.1.4.3. Contraception 112
5.1.4.4. Facteurs extrinsèques 113
5.2. Cas évitables 114
5.2.1. Qui aurait dû bénéficier d'un bilan de thrombophilie? 114
5.2.1.1. Avant l'introduction d'une contraception œstroprogestative 114
5.2.1.2. En obstétrique 116
5.2.2. Qui aurait pu bénéficier d'un bilan de thrombophilie ? 116
5.2.3. Qui n'aurait pas dû avoir de COP ? 117
5.2.4. Qui aurait pu ne pas avoir de COP ? 119
5.2.5. Qui aurait dû arrêter la COP ? 120
5.2.6. Qui aurait-dû bénéficier d'une prophylaxie anti-thrombotique ? 121
5.2.6.1. En cours de grossesse 121
5.2.6.2. Dans le post-partum 121
5.2.6.3. En post-opératoire 122
5.2.6.3.1. Chirurgie orthopédique 122
5.2.6.3.2. Chirurgie digestive 123
5.2.7. Qui aurait pu bénéficier d'une prophylaxie anti-thrombotique ? 124
5.2.7.1. Immobilisation 124

5.2.7.1.1. Traumatologie 124
5.2.7.1.2. Avion 124
5.2.7.1.3. Alitement temporaire 125
5.2.7.2. Obstétrique 125
5.2.7.3. Chirurgie 126
5.2.7.3.1. Chirurgie gynécologique 126
5.2.7.3.2. Chirurgie d'insuffisance veineuse superficielle 126
5.2.7.3.3. Chirurgie esthétique 126
6. Conclusion 129
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 131
SERMENT D'HIPPOCRATE 138

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Les principales veines du corps humain 19

Figure 2 Incidence des TV chez les femmes utilisatrices ou non d'une COP en fonction de l'âge 34

Figure 3 Prescription d'une contraception œstroprogestative en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires 53

Figure 4 Prescription d'une contraception dans les suites d'une thrombose veineuse profonde 59

Figure 5: Proportion de bilans de thrombophilie positifs pour un facteur biologique de risque de MVTE de l'échantillon en fonction du degré d'apparenté du propositus 73

Figure 6 Caractéristiques et localisation des évènements thromboemboliques veineux 74

Figure 7 Proportion des facteurs biologiques de risque confirmés, génétiques et acquis, à Bordeaux et Paris 79

Figure 8 Caractéristiques des bilans de thrombophilie positifs pour un facteur biologique de risque chez les utilisatrices de contraception hormonale combinée en fonction de l'histoire familiale 81

Figure 9: Caractéristiques des bilans de thrombophilie positifs pour un facteur biologique de risque en cours de grossesse en fonction de l'histoire familiale 85

Figure 10 Caractéristiques des bilans de thrombophilie positifs dans le post-partum en fonction de l'histoire familiale 88

Figure 11 Proportion d'utilisation des différents contraceptifs oestro-progestatifs 90

Figure 12: Caractéristiques des taux de bilans de thrombophilie positifs pour un facteur biologique de risque en fonction de l'utilisation d'une COP et de l'histoire familiale 93

Figure 13: Caractéristiques des taux de facteurs biologiques de risque chez les patientes ayant voyagé en avion en fonction de l'histoire familiale, des facteurs hormonaux et de la durée du vol 104

Figure 14: Taux de patientes utilisatrices de COP parmi les porteuses d'un facteur biologique de risque en fonction du nombre d'antécédents familiaux au premier degré de MVTE 115

Figure 15: Synthèse des cas de prescriptions de COP évitables par dépistage d'une thrombophilie en fonction de l'histoire familiale thromboembolique clinique ou biologique 116

Figure 16: Cas évitables en fonction des recommandations de prescriptions de COP sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'auto-immunité et le post-partum 118

Figure 17: Contre-indications relatives aux COP 120

Figure 18: Indications absolues à une prophyaxie anticoagulante en fonction des situations à risque thrombotique élevé 123

Figure 19: Indications relatives à une prophylaxie anticoagulante en fonction des situations cliniques à risques faible et modéré de thrombose 127

Figure 20: Synthèse des cas évitables par application des recommandations en vigueur 128

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Niveaux de risque d'accident veineux thromboembolique en chirurgie orthopédique 26

Tableau 2: Niveaux de risque de MVTE en chirurgie gynécologique en fonction de l'incidence des ETEV et du type de chirurgie 26

Tableau 3: Niveaux de risque de MVTE en chirurgie plastique 27

Tableau 4: Thrombophilies biologiques identifiiées, incidence et risque de thrombose veineuse profonde 30

Tableau 5: Risque de thrombose veineuse sous COP en fonction des différentes thrombophilies biologiques 31

Tableau 6: Risque de thromboses veineuses associé aux progestatif des COP 38

Tableau 7: Prévalence des thrombophilies congénitales et de leurs risques thromboemboliques en cours de grossesse dans la population européenne 43

Tableau 8: Risque de MVTE maternel au cours de la grossesse et du post-partum et après césarienne (modifié à partir de la conférence de consensus "thrombophilie et grossesse 2003") 45

Tableau 9: Calcul du score de Wells devant une suspicion clinique de TVP 47

Tableau 10: Indications d'anticoagulation prophylactique en fonction du niveau de risque thromboembolique de la chirurgie orthopédique et traumatologique 56

Tableau 11: Indications d'anticoagulation prophylactique en fonction du niveau de risque thromboembolique de la chirurgie digestive et des varices 57

Tableau 12: Indications d'anticoagulation prophylactique en fonction du niveau de risque thromboembolique de la chirurgie gynécologique 58

Tableau 13: Indications d'anticoagulation prophylactique en fonction du niveau de risque thromboembolique en obstétrique 59

Tableau 14: Risque de récidives d'accidents veineux thromboemboliques en fonction des facteurs biologiques de risque 60

Tableau 15: Caractéristiques générales de la population 71

Tableau 16: Caractéristiques de l'histoire familiale de MVTE 72

Tableau 17: Proportion des différents évènements thromboemboliques veineux 73

Tableau 18: Caractéristiques des embolies pulmonaires 75

Tableau 19: Caractéristiques des 247 thromboses veineuses profondes de l'échantillon 76

Tableau 20: Les groupes sanguins de notre population 78

Tableau 21 Caractéristiques des résultats généraux des bilans de thrombophilie..... 78

Tableau 22: Caractéristiques des facteurs biologiques de risque des bilans de thrombophilie positifs 79

Tableau 23: Caractéristiques des bilans de thrombophilie incomplets 80

Tableau 24 Caractéristiques des grossesses compliquées d'un premier évènement thromboembolique veineux..... 83

Tableau 25: Caractéristiques des évènements thromboemboliques en cours de grossesse..... 83

Tableau 26: Caractéristiques des accidents veineux thromboemboliques survenus dans le post-partum..... 85

Tableau 27: Caractéristiques des traitements hormonaux du post-partum 87

Tableau 28: Caractéristiques des moyens de contraception utilisées dans notre population ... 89

Tableau 29: Caractéristiques des facteurs biologiques de risque de thrombophilie au sein de la population sous contraception œstroprogestative 92

Tableau 30: Caractéristiques des anomalies du bilan de thrombophilie chez les utilisatrices de COP qui relatent une histoire familiale de MVTE..... 93

Tableau 31: Caractéristiques des facteurs de risque extrinsèques de la maladie veineuse thromboembolique 97

Tableau 32: Caractéristiques hormonales et biologiques des TV post-opératoires, en fonction du type de chirurgie et de la prophylaxie anticoagulante 100

Tableau 33: Caractéristiques hormonales et biologiques des TV survenues dans un contexte traumatologique non chirurgical, en fonction du type d'immobilisation et de la prophylaxie anticoagulante..... 103

Tableau 34: Caractéristiques hormonales et biologiques des TV survenues dans un contexte d'immobilisation hors traumatologique, en fonction du type d'immobilisation..... 106

Tableau 35: Comparaison des taux de facteurs biologiques de risque dans notre série et dans la littérature 109

Tableau 36: Prix détaillé du dosage de chaque élément du bilan de thrombophilie 117

1. Généralités

1.1. Définition de la maladie veineuse thromboembolique

Une thrombose veineuse est l'obstruction totale ou partielle d'une veine par un thrombus, communément appelé « caillot ».

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) regroupe deux entités : la thrombose veineuse (TV) atteignant le réseau profond ou superficiel et l'embolie pulmonaire (EP) représentée par l'obstruction d'une artère pulmonaire.

La gravité de la MVTE tient à court terme au risque embolique immédiat et la mise en jeu du pronostic vital, puis à moyen terme au risque de récidives et enfin à plus long terme à celui de syndrome post-thrombotique (associant douleurs, varices et troubles trophiques).

1.2. Rappel anatomique

Une thrombose veineuse profonde (TVP) peut survenir sur plusieurs territoires: les membres inférieurs (le plus souvent), les membres supérieurs, les veines cérébrales, les veines jugulaires et/ou le système porte.

Par convention, les thromboses des membres inférieurs sont qualifiées de « distales » lorsqu'elles sont surales, c'est-à-dire limitées aux veines sous-poplitées : il s'agit des veines jumelles, tibiales, soléaires ou fibulaires. Elles sont dites « proximales » lorsqu'elles siègent en poplité ou au-dessus : il s'agit des veines fémorales, iliaques ou caves.

Le thrombus initial se localise volontiers dans les zones de stase que sont les nids vasculaires ou les collatérales des zones déclives, c'est-à-dire les veines soléaires chez le patient alité ou les varices chez un patient en ambulatoire.

Plus le thrombus est proximal, plus le risque d'embolie pulmonaire est élevé.

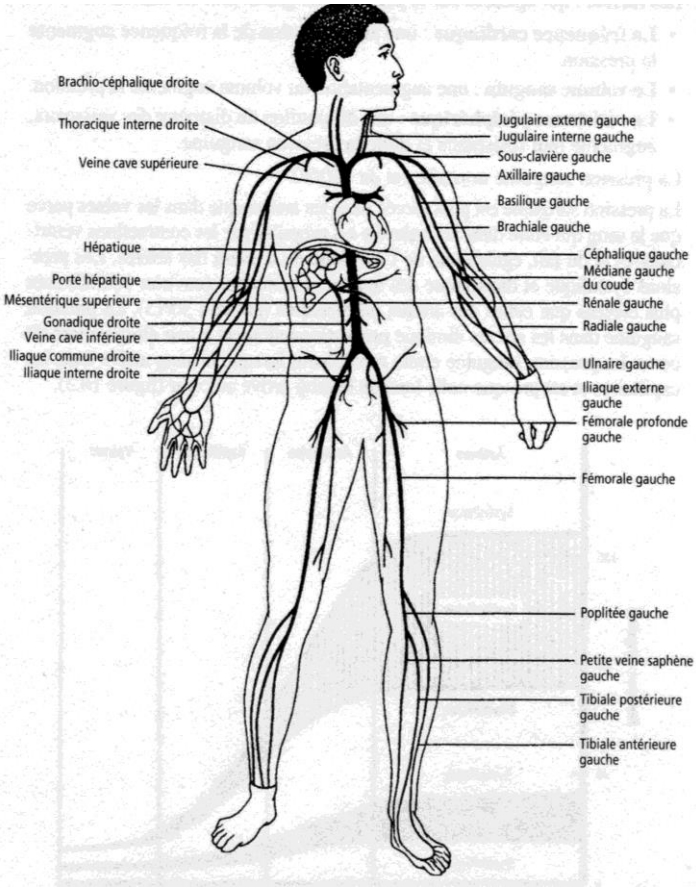


Figure 1: Les principales veines du corps humain

1.3. Physiopathologie

Les thromboses veineuses sont formées par l'accumulation de facteurs activés de la coagulation qui aboutissent à la formation d'un thrombus fibrineux, typiquement riche en fibrine et pauvre en plaquettes. La coagulation met en jeu l'activation d'une série de protéines normalement inactives (Facteurs II – VII – IX – X – XI) qui participent à une cascade enzymatique destinée à colmater une blessure vasculaire. Ainsi, le système de coagulation est contrôlé par plusieurs mécanismes inhibiteurs. Un équilibre subtil est donc nécessaire pour maintenir la fluidité du sang circulant [1].

1.4. Epidémiologie

1.4.1. Incidence

La fréquence de la thrombose veineuse profonde varie selon les populations étudiées, les méthodes diagnostiques et le mode de recueil épidémiologique.

En France, l'incidence annuelle des TVP est estimée à 1.24 cas par an pour 1000 habitants, contre 0.6 cas pour 1000 habitants pour les EP [2]. En 2010, l'incidence annuelle des patients hospitalisés qui présentaient une maladie veineuse thromboembolique était de 186.6/100.000 [3].

1.4.2. Mortalité:

La maladie veineuse thromboembolique représente la première cause de mortalité vasculaire chez la femme jeune.

Une thrombose veineuse profonde distale se complique dans 20 à 30% des cas d'une extension proximale, dans 4% d'une embolie pulmonaire diagnostiquée précocement et dans 50% des cas autopsiques d'une embolie pulmonaire asymptomatique.

En 2010, le taux brut de mortalité de la MVTE en France en diagnostic principal ou diagnostic associé était respectivement de 8.1 décès et 22.9 pour 100 000 patients hospitalisés [3]. La MVTE cause environ 20 000 décès par an [4].

En l'absence de traitement, la mortalité des embolies pulmonaires est élevée, de l'ordre de 25 à 30 % et serait due le plus fréquemment à des récidives d'embolies. Pour les embolies pulmonaires « graves » la mortalité est liée à la survenue d'un état de choc secondaire à l'obstruction vasculaire pulmonaire. Pour les embolies pulmonaires « non graves » elle est majoritairement causée par une pathologie cardiopulmonaire ou néoplasique sous-jacente.

Ainsi, dans les embolies pulmonaires minimes et moyennes la mortalité reste faible, de l'ordre de 1 à 10 %. Dans les embolies pulmonaires massives, elle est en moyenne de 15 %. La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire chronique est rare, moins de 1 % des cas. Elle est le plus souvent la conséquence d'embolies pulmonaires répétées, non diagnostiquées et non traitées [5, 6].

1.5. Facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique

1.5.1. Triade de Virchow

En 1860, Virchow décrit les trois mécanismes impliqués dans la survenue des thromboses. Ils sont connus sous la forme de la célèbre triade associant stase veineuse et/ou altération de la paroi vasculaire et/ou hypercoagulabilité.

La thrombose est donc l'issue d'un mécanisme multifactoriel.

1.5.2. Facteurs généraux

1.5.2.1. Sexe

Dans une étude norvégienne, l'incidence de la MVTE dans la population féminine est estimée à 1.58 cas pour 1000 personnes par an, contre 1.28 cas / 1000 personnes / an dans la population masculine (CI: 1.15– 1.43). Ainsi le risque relatif femme versus homme paraît être de 1.2, mais cette différence s'efface après ajustement sur l'âge (RR : 1.0) [7].

Une étude récente de l'incidence de la MVTE chez les patients hospitalisés en France retrouve des taux supérieurs chez les hommes après standardisation sur l'âge. De même, les taux bruts de mortalité par MVTE sont supérieurs dans toutes les tranches d'âge chez les hommes, excepté pour les plus de 85 ans [3].

Concernant les taux bruts d'hospitalisation, ils sont plus élevés chez la femme que chez l'homme dans la tranche d'âge 15-45 ans [3].

1.5.2.2. Age

L'incidence annuelle d'un premier épisode de thrombose veineuse augmente de façon exponentielle avec l'âge. Il est classique de stratifier ce facteur de risque en trois classes : inférieur à 40 ans, de 40 à 60 ans et supérieur à 60 ans [8].

Dans une étude française, Oger retrouve une incidence annuelle de 0.28% entre 20 et 39 ans et de 5% après 75 ans [2].

1.5.2.3. Facteurs de risque cardio-vasculaires

Les patients qui ont présenté une thrombose veineuse profonde ont davantage de lésions asymptomatiques d'athérosclérose et d'accidents artériels.

Une méta-analyse évalue un risque de thrombose veineuse profonde augmenté de 2.3 si obésité (95% CI, 1.68 to 3.24), 1.5 si hypertension artérielle (95% CI, 1.23 to 1.85), 1.4 si diabète (95% CI, 1.12 to 1.77), 1.2 si tabac (95% CI, 0.95 to 1.46) et 1.15 si dyslipidémie (95% CI, 0.67 to 2.02) [9, 10].

Au décours de syndromes coronariens aigus et en l'absence de prophylaxie, l'incidence des thromboses veineuses asymptomatiques diagnostiquées en écho-doppler veineux est de 24%. Elle atteint 55% au décours d'accidents vasculaires cérébraux déficitaires [11].

Chez les patients de plus de 45 ans, les cardiopathies ischémiques, les maladies cérébro-vasculaires et l'insuffisance cardiaque représentent plus de 50% du groupe des pathologies cardio-vasculaires associées à la MVTE parmi les patients hospitalisés en France en 2010 [3].

Plus récemment, une méta-analyse conclut en un risque majoré d'accidents thromboemboliques veineux en cas de tabagisme actif et sevré (RR:1.24 et RR:1.05 respectivement). Ce risque est dose-dépendant: pour une consommation inférieure à 15 cigarettes par jour le risque relatif est à 1.20, pour une consommation entre 15 et 25 cigarettes par jour il est évalué à 1.33 et pour une consommation supérieure à 25 cigarettes par jour il atteint 1.63 [12].

1.5.2.4. Obésité

Le risque relatif de développer une thrombose veineuse profonde en cas d'obésité est de 2.5 (95% CI 2.49-2.51) et de 2.21 (95% CI 2.2-2.23) pour une embolie pulmonaire. Il est majoré dans la population féminine, surtout après 40 ans [13].

Ce risque est considérablement augmenté en cas d'utilisation concomitante d'un traitement hormonal contraceptif oral: il est 24 fois plus important que chez les non obèses sans contraception orale (RR : 23-78, 95% CI 13-35–42-34) [14].

1.5.2.5. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux sont des éléments favorisants dans la survenue de thromboses. L'hérédité est estimée à 50-60% [15, 16].

Il convient de tenir compte à la fois du degré de parenté et du nombre de personnes ayant présenté un évènement thromboembolique. Globalement, sans tenir compte des facteurs biologiques, le risque de développer une MVTE est multiplié par un facteur de 3 à 4 en cas d'histoire familiale. Plus le nombre d'apparentés est élevé, plus le risque de développer une MVTE est fort: en cas de notion de 3 antécédents familiaux ou plus, le risque relatif est estimé à 53.7 [17].

Une étude française a souligné l'importance de l'âge de survenue du premier évènement thromboembolique chez le premier apparenté atteint, appelé « propositus »: le risque de thrombose est 3 fois plus important si le propositus a présenté un accident avant l'âge de 45 ans plutôt qu'après 71 ans [18].

1.5.2.6. Maladie auto-immune

Les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin sont caractérisées notamment par leurs complications thromboemboliques qui se majorent en cours de poussée [19].

D'autres part, les connectivites, qu'elles soient humorales (comme le lupus érythémateux disséminé) ou cellulaires (comme la polyarthrite rhumatoïde) restent pourvoyeuses d'accidents vasculaires artériels et/ou veineux, ne serait-ce que pas leur iatrogénie (corticothérapie et hospitalisations répétées) [20].

1.5.2.7. Niveau socio-économique

Une étude prospective suédoise a révélé l'influence du statut socio-économique sur la survenue d'évènements thromboemboliques veineux. Les revenus faibles, le statut célibataire et le faible niveau d'étude sont indépendamment associés à une élévation du risque thromboembolique [21].

1.5.3. Anomalies pariétales

1.5.3.1. Thrombose veineuse superficielle

La thrombose veineuse superficielle est représentée par l'obstruction d'une veine du réseau superficiel, le plus souvent au niveau des membres inférieurs (veine grande saphène dans 60 à 80% des cas). Il s'agit d'une pathologie commune puisqu'elle elle concerne 3 à 11% de la population.

Dans 20 à 30% des cas, une TVP ou une EP est associée à l'évènement superficiel. Trois pour cent des patients qui ont présenté une thrombose veineuse superficielle feront une extension au réseau profond dans les 3 mois [22]. Un antécédent personnel de thrombose superficielle est associé à un risque majoré d'un facteur 6 de développer une thrombose veineuse profonde, et d'un facteur 4 pour une embolie pulmonaire [23].

Le risque de développer une thrombose veineuse profonde en cas d'antécédent personnel de thrombose superficielle est par ailleurs 9 fois plus important si tabagisme ou obésité sont associés, 31 fois plus s'il existe une néoplasie sous-jacente et 39 fois plus important si des facteurs hormonaux entrent en compte [24].

La thrombose superficielle doit donc être considérée comme une véritable porte d'entrée de la maladie veineuse thromboembolique, et ce d'autant plus qu'elle survient sur veine saine.

1.5.3.2. Varices

Il s'agit d'une pathologie à prédominance féminine du fait de l'impact hormonal sur la paroi veineuse et des conséquences obstétricales. Le risque de développer une TVS est 5 fois supérieur sur terrain variqueux. De ce fait 60% des thromboses veineuses superficielles surviennent sur des veines variqueuses. Il existe une hypercoagulabilité chez les patients ayant une TVS sur veines variqueuses, aggravée par l'âge, l'indice de masse corporel et le déficit en protéine S [25].

1.5.3.3. Antécédent personnel de thrombose veineuse profonde

Après un premier épisode de thrombose veineuse profonde, en particulier ambulatoire, inexpliqué et idiopathique, le risque de récidive est estimé entre 5 à 10% par an et à plus de 20% après 5 ans de suivi [26, 27].

1.5.4. Stase Veineuse

1.5.4.1. Chirurgie

Les risques de survenue d'une thrombose veineuse en chirurgie sont stratifiés en quatre classes : « faible », « modéré », « élevé » et « très élevé » en fonction du type de chirurgie et du terrain. En l'absence de prophylaxie, l'incidence moyenne des thromboses veineuses en post-opératoire est de 10 à 40% en chirurgie générale [28].
Le risque relatif causé par une intervention chirurgicale est estimé entre 6 et 22 [6].

- ***Orthopédique***

L'incidence moyenne des thromboses veineuses diagnostiquées en orthopédie et traumatologie atteint 40 à 85%, dont 5 à 36% proximales [8]. Mais l'incidence post-chirurgicale pure reste faible, de l'ordre de 1.1% à 6 semaines [30].

Nous distinguons les chirurgies orthopédiques majeures (fracture de hanche, prothèse de hanche, prothèse totale de genou etc) et mineures (ligamentoplastie, ménisque, tendon d'Achille, hallux valgus). Le délai de thrombose est équivalent quel que soit le niveau de risque, soit de 21 jours. Elle se révèle donc en majorité au retour au domicile [29, 30].

La Société Française d'Anesthésie et Réanimation publie en 2005 et actualise en 2001 ses recommandations sur la prévention de la maladie veineuse thromboembolique en post-opératoire [31].

Tableau 1 Niveaux de risque d'AVTE en chirurgie orthopédique [31]

Type de chirurgie	Thromboses veineuses profondes (TVP) totales phlébographiques (j7–j14) (%)	EVTEV* cliniques (%)	Niveau de risque
Prothèse totale de hanche	50–60	3–5	Élevé
Prothèse totale de genou	50–60	2–3	Élevé
Fracture de hanche	50–60	4–6	Élevé
Polytraumatisme Sévère	50–70	–	Élevé
Traumatologie plateau tibial et fracture fémur	30–40	1	Élevé
Ligamentoplastie, rotule, fracture tibia, cheville tendon d'Achille, plâtre	10–20	1	Modéré
Arthroscopie simple, méniscectomie chirurgie du pied, ablation de matériel d'ostéosynthèse	0–5	< 1	Faible

*Evènement thromboembolique veineux.

- ***Gynécologique***

Le risque de MVTE est classé en trois groupes en fonction de sa probabilité: « faible », « modéré » ou « élevé » [32]. A ces facteurs liés à la chirurgie sont associés des facteurs de risque propres à la patiente mais aucune étude ne permet de leur attribuer un poids plus ou moins important, ni d'établir dans quelle mesure de tels facteurs peuvent augmenter le risque chirurgical.

Tableau 2 Niveaux de risque de MVTE en chirurgie gynécologique [32]

Risque Faible TVP < 5% EP < 0,1%	Risque Modéré TVP entre 5-20% EP < 0,8%	Risque Elevé TVP entre 20-40% EP < 2%
IVG Curetage, bartholinite Conisation Hystéroscopie opératoire Ponction d'ovocytes Fertiloscopie Fronde sous-uréthrale type TVT Cœlioscopie diagnostique Cœlioscopie opératoire < 60 min Chirurgie bénigne du sein	Hystérectomie vaginale Hystérectomie/cœlio-préparée Cœlioscopie opératoire > 60 min Chirurgie carcinologique du sein Laparotomie exploratrice	Hystérectomie par voie haute Chirurgie du prolapsus Chirurgie pour cancer (utérus, col utérin, ovaires)

- ***Chirurgie digestive et vasculaire des membres inférieurs***

Selon les recommandations publiées par la SFAR en 2005, le risque thromboembolique est jugé « faible » pour la chirurgie abdominale non majeure telle que l'appendicectomie, la cholécystectomie en contexte non inflammatoire, la proctologie ou la chirurgie pariétale.

La chirurgie de varices est jugée à risque thromboembolique « faible »: 0,2 % de thromboses veineuses profondes, 0,11% d'embolies pulmonaires et 0,02% de décès par embolie.

Le risque thromboembolique est considéré comme « modéré » en cas de dissection étendue et/ou hémorragique, en cas d'intervention en urgence et en cas de durée opératoire anormalement prolongée.

Il est jugé « élevé » en cas de chirurgie abdominale majeure *id est* hépatique, pancréatique, digestive, carcinologique du tractus digestif ou de maladie chronique inflammatoire de l'intestin [31].

- ***Chirurgie plastique et esthétique***

La SFAR publie les différents niveaux de risque de maladie veineuse thromboembolique en cas de chirurgie plastique et esthétique dans ses annales en 2011 [31].

Tableau 3 Niveaux de risque de MVTE en chirurgie plastique [31]

Type de chirurgie	**TVP (%)**	**Embolie pulmonaire (%)**	**Niveau derisque**
Abdominoplastie	1,1	0,9	Élevé
Lipoaspiration	0,03 à 0,6	0,01à1,1	Modéré
Dermolipectomie	0,15	0,05	Modéré
Chirurgiemammaire reconstructrice	ND *	1,8	Modéré
Chirurgiemammaire esthétique (réductionouprothèse)	0,01 à 0,03	ND	Faible
Lifting	0,04 à 0,35	0,1à0,14	Faible

*non documenté

1.5.4.2. Immobilisation

En l'absence de définition consensuelle du caractère provoqué de la MVTE, il est proposé dans les recommandations publiées dans le Sang Thrombose Vaisseau en 2009 de définir comme « circonstances déclenchantes majeures » une immobilisation plâtrée ou fracture du membre inférieur ou un alitement de plus de 3 jours survenus dans les trois mois précédents [33].

L'immobilisation par plâtre ou alitement confère un risque relatif estimé à 13 [6].

1.5.4.3. Avion

Le risque relatif global lors d'un voyage aérien, quel que soit le temps de vol, est multiplié par 2,8 chez un sujet sain par rapport au sujet sain ne voyageant pas [36]. Les voyages en avion d'une durée supérieure à six heures représentent une circonstance déclenchante « modérée » ou « mineure » de MVTE [33]. En effet, le risque augmente de 26% toutes les deux heures de vol et augmente également avec la répétition de vols successifs [35, 36]. L'hyper-coagulation est non seulement favorisée par l'immobilisation mais aussi par l'hypoxie hypobare [34].

L'obésité, la taille des passagers, la prise d'œstroprogestatifs, la chirurgie récente, un trouble de l'hémostase congénital ou acquis et/ou un cancer évolutif augmentent le risque de manière significative [36].

1.5.5. Hypercoagulabilité

1.5.5.1. Thrombophilie

Certaines anomalies de la coagulation sont associées à une augmentation du risque de maladie veineuse thromboembolique. Elles sont congénitales ou acquises [37]. Le risque relatif de thrombose en cas de thrombophilie biologique héréditaire ou acquise est estimé entre 2 et 50 [6].

1.5.5.1.1. Héréditaire

☐ *Définitions*

La thrombophilie familiale définit une prédisposition aux accidents thromboemboliques qui est génétiquement déterminée. Ce terme de thrombophilie a été utilisé pour la première fois en 1965 lors de la description du déficit en antithrombine [38].

Depuis cette date, les découvertes des déficits en protéines C et S dans les années 1980 [39, 40], de la résistance à la protéine C activée due à une mutation ponctuelle du gène du facteur V (facteur V Leiden) en 1993, et plus récemment d'une mutation ponctuelle du gène du facteur II (présence de l'allèle 20210A), ont permis de retrouver une thrombophilie constitutionnelle chez environ 35 % de patients présentant des thromboses veineuses.

Deux catégories peuvent être distinguées :

- Anomalies associées à une perte de fonction : il s'agit des déficits en inhibiteurs de la coagulation, antithrombine et protéines S et C.
- Anomalies associées à un gain de fonction : résistance à la protéine C activée (avec mutation R506Q du gène du facteur V Leiden, et donc activation de la coagulation par la persistance du facteur V) et mutation du facteur II (mutation 20210G/A du gène de la prothrombine, qui augmente la génération de la thrombine).

Une étude prospective européenne a montré un risque de MVTE multiplié par 15.7 en cas de thrombophilie biologique héréditaire [41, 42].

☐ *Incidence*

La mutation du facteur V Leiden à l'état hétérozygote est la thrombophilie héréditaire la plus fréquente. Sa prévalence est estimée à environ 5% chez les sujets caucasiens, et varie entre 2 et 10% selon les populations [43].

La deuxième anomalie la plus fréquente est la mutation du gène de la prothrombine. L'hétérozygotie G20210A est identifiée chez 6% des patients ayant thrombosé comparativement à 2% chez les patients asymptomatiques [44].

La prévalence des autres anomalies est plus difficile à estimer se situant, dans la population générale, entre 0.02% pour le déficit en antithrombine activité et 0.1 à 0.3% pour les déficits en protéines C et S.

Mais toutes les thrombophilies biologiques n'induisent pas le même niveau de risque thromboembolique : les mutations hétérozygotes des facteurs II et V sont jugées à risque faible voire modéré de thromboses, alors que le déficit en antithrombine activité ou la mutation homozygote du facteur V sont pourvoyeuses d'un risque élevé (*Tableau 4*).

Tableau 4 Incidence et risque relatif de MVTE des thrombophilies biologiques [132]

Facteur de risque	Prévalence (dans la population générale) (%)	Prévalence chez les patientes ayant thrombosé (%)	Risque relatif
Déficit en antithrombine	0,01 à 0,02	1 à 3	25 à 80
Déficit hétérozygote en protéine C	0,2 à 0,5	3 à 22	3 à 10
Déficit hétérozygote en protéine S	0,14 à 0,8 *	5 à 8 *	7
Facteur V Leiden hétérozygote**	2 à 9	30 à 60	3 à 8
Facteur V Leiden homozygote	0.06 à 0.25	1.5	50-80
Mutation 20210 A hétérozygote de la prothrombine **	2 à 3	4 - 6	1,2 à 4

* L'incidence du déficit en protéine S est difficile à établir en raison des discordances entre les méthodes de dosage.

** Il existe peu de données concernant la forme homozygote de ces deux mutations.

Le risque de MVTE est majoré chez les patientes porteuses de ce type d'anomalie biologique en cas d'association avec un traitement hormonal contraceptif œstroprogestatif.
En 1994, une première étude conclut en une majoration d'un facteur 30 du risque thromboembolique [45], affinée plus récemment grâce à une méta-analyse qui précise un risque relatif de 15.6 de MVTE en cas de mutation du FVL et utilisation d'une COP, 12.6 si déficit en antithrombine, 6.3 en PC et 4.8 en PS. L'effet synergique semble plus faible en cas de mutation du gène de la prothrombine [46].

Tableau 5: Risque de thrombose veineuse sous COP en fonction des différentes thrombophilies biologiques [46, 47]

Thrombophilie biologique	Odd-ratio	Intervalle de confiance à 95%	Nombre d'études
FVL	15.6	8.6-28.1	6
FII 20210A	6.1	0.8-45.6	3
Déficit en antithrombine	12.6	1.3-115.7	2
Déficit en PC	6.3	1.6-23.8	2
Déficit en PS	4.8	1.3-17.1	2

Par ailleurs, les femmes porteuses d'une thrombophilie congénitale qui utilisent une contraception oestroprogestative développent non seulement plus souvent une thrombose veineuse profonde mais aussi plus rapidement (dans les premiers mois d'utilisation) comparativement aux femmes sans anomalie biologique [48].

1.5.5.1.2. Acquises

☐ ***Définitions***

La principale anomalie biologique acquise reconnue clairement comme facteur de risque de MVTE est le syndrome des anti-phospholipides (SAPL). Il se définit cliniquement par l'apparition de thromboses veineuses et/ou artérielles quel que soit le territoire. Il peut s'y associer des complications obstétricales à type d'au moins trois fausses couches spontanées précoces avant 12 semaines d'aménorrhée sans cause retrouvée et/ou au moins une mort fœtale in-utéro inexpliquée et/ou au moins un accouchement prématuré (avant 34 semaines d'aménorrhée) avec pré-éclampsie sévère ou insuffisance placentaire. Biologiquement on retrouve la présence persistante d'un anticoagulant circulant de type lupique associé ou non aux anticorps antiphospholipides (anti-cardiolipines et/ou anti β2GP1), responsable d'un allongement du temps de céphaline activé non corrigé par du plasma témoin (ou test DRVVT, plus fiable) [49, 50].

Le SAPL est dit « primaire » lorsqu'il est isolé et « secondaire » lorsqu'il est associé à une pathologie auto-immune (dont le lupus érythémateux disséminé le plus fréquemment).

☐ ***Incidence***

La prévalence du SAPL reste inconnue, cependant la fréquence des anticorps anti-phospholipides dans la population générale se situe entre 1 et 4% [49, 50].
Le SAPL primaire pourrait avoir une prévalence comparable à celle du lupus, mais les techniques biologiques de dépistage ayant évolué et n'étant pas standardisées, il est difficile d'en apprécier sa prévalence précise.

Une étude récente situe l'incidence du LED chez les femmes à 9.3/100000 et sa prévalence à 128.7/10000 [51].

Une méta-analyse française a récemment étudié des patients porteurs d'un SAPL primaire et publie un risque 6 fois plus important de développer un accident thromboembolique si présence d'un anticoagulant circulant [52].

Chez les patients porteurs d'un SAPL secondaire, la présence d'un anticoagulant circulant est le plus fort marqueur prédictif de thrombose [51, 53].

1.5.5.1.3. Thrombophilies mixtes

☐ ***Hyperhomocystéinémie***

L'hyperhomocystéinémie modérées (> 18 µmol /l) est présente dans 5 à 10% de la population. Elle est d'origine acquise par carence vitaminique en folates, B6 ou B12, ou génétique via le polymorphisme du gène du métabolisme de l'homocystéine. Elle pourrait également être considérée comme un risque MVTE [54].

☐ ***Mutation MTHFR***

Une mutation de la 5,10-méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) à l'état homozygote, présent chez 10% de la population générale, pourrait aussi constituer un facteur de risque, mais sa relation avec les MVTE reste encore discutée [55].
Le facteur de risque de thrombose semble être plus probablement représenté par l'hyper-homocystéinémie qu'elle occasionne en elle-même, que par la mutation homozygote du gène MTHFR [54].

1.5.5.2. Traitement hormonal

Un traitement contraceptif œstroprogestatif (COP) pris dans l'année ayant précédé la MVTE est considéré comme une circonstance déclenchante « modérée » ou « mineure » [33].

1.5.5.2.1. Contraception

De très nombreuses études épidémiologiques ont analysé la relation entre l'utilisation d'une pilule contraceptive et le risque de thrombose veineuse. En effet dès l'introduction de la pilule œstroprogestative au début des années 1960, le cas d'une patiente ayant présenté une embolie pulmonaire alors qu'elle suivait une contraception fortement dosée en estrogène a été publié [56].
L'utilisation de pilule contraceptive élève l'incidence annuelle des maladies veineuses thromboemboliques à 7 cas pour 10 000, soit 10 fois plus que les accidents artériels [57].

- ***Contraceptions œstroprogestatives orales***

Il est maintenant clairement établi que la COP augmente le risque d'évènements thromboemboliques veineux d'un facteur 4 à 7 par rapport aux non-utilisatrices [58, 59].
Ce risque augmente également avec l'âge et le poids des patientes [60].

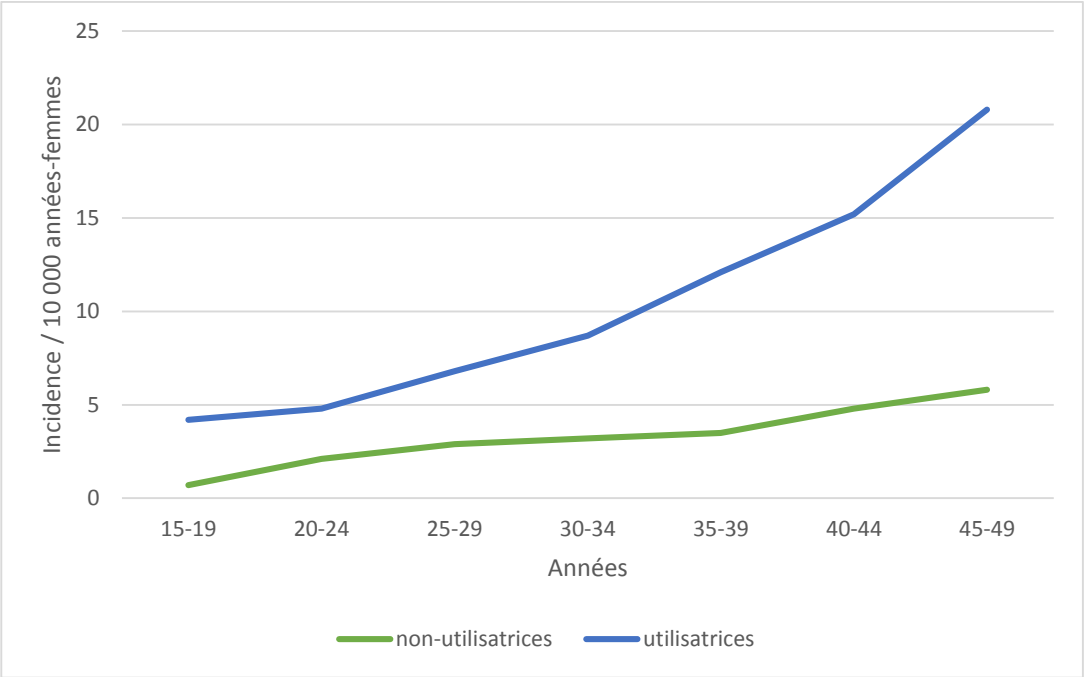
L'éthinyl-estradiol (EE) agit sur la coagulation par plusieurs mécanismes : il diminue les inhibiteurs physiologiques de la fibrine (antithrombine et protéine S), il augmente les activateurs et diminue les inhibiteurs de la fibrinolyse, il augmente les facteurs de la coagulation (FVII, FVIII, fibrinogène…), et il crée une résistance à la protéine C activée sans mutation du facteur V de Leiden.

De plus, le concept d' « estrogénicité » d'une COP a été introduit en 2002 pour prédire son risque thromboembolique [61].
En effet, il existe une protéine, la sex hormone binding globulin (SHBG), synthétisée par le foie, qui est très sensible aux hormones: les œstrogènes augmentent sa concentration alors que les progestatifs la diminuent. Ces variations sont dépendantes du type de progestatif contenu dans la COP et de sa dose. C'est l'effet de la combinaison éthinyl-estradiol/progestatif sur la SHBG

qui définit l'estrogénicité totale. Ainsi les concentrations de SHBG reflètent l'augmentation hormono-induite du risque de MVTE [62].

D'autre part, une corrélation existe entre les variations de SHBG et la RPCA chez les utilisatrices de COP [63].

Figure 2 Incidence des TV chez les femmes utilisatrices ou non d'une COP en fonction de l'âge [47, 64]



Il existe un effet starter puisque le risque est maximal les trois premiers mois d'utilisation ou lors de la reprise d'une COP après une interruption de 6 à 8 semaines, puis diminue tout en restant significativement plus important que chez les femmes non utilisatrices de COP.

De ce fait, les pilules combinées doivent être distinguées en fonction du taux d'estrogènes, du type d'estrogènes, de la génération du progestatif et de la voie d'administration.

• Influence du taux d'éthinyl-estradiol

Alors qu'il a été déjà démontré une réduction du risque thrombotique avec la réduction du taux d'EE de 100 à 50 µg puis de 50 à 30 µg, les données comparant ce même risque entre les utilisatrices de 20 et 30 µg ne sont pas concluantes.
Deux études ont récemment suggéré que la réduction du taux d'EE à 20 µg pouvait être associée à une diminution du risque thrombotique, surtout pour les COP de troisième génération [59, 64, 65, 66].

• Pilule de première génération

Trois générations de progestatifs dérivés de la 19-nortestostérone se sont succédées pour en minimiser les effets androgéniques et en accroître l'activité anti-gonadotrope. En 2013-2014, une seule COP de première génération reste commercialisée et remboursée: il s'agit d'une pilule triphasique associant 35 µg d'EE et de 0.5 à 1mg de norethistérone, Triella®. Elle représente en 2011 moins d' 1% des pilules consommées en 2011 [67].

Comparativement aux non utilisatrices, l'utilisation de ce type de contraceptif confère un risque relatif évalué à 3.2 (95%, CI : 2.0-5.1) de développer une MVTE [68].

• Pilule de deuxième génération

Dosées de 20 à 40 µg d'EE, elles contiennent comme progestatif du norgestrel ou du lévonorgestrel selon un mode monophasique, biphasique ou triphasique. Commercialisées depuis 1973, elles sont remboursées par l'Assurance Maladie depuis 2012. Depuis 2007, la proportion de COP de deuxième génération diminue régulièrement, pour atteindre moins de 50% en 2011, au profit des pilules de troisième et quatrième générations [67].

Comparativement aux non utilisatrices, l'utilisation des pilules de deuxième génération confère un risque relatif estimé à 2.8 (95%, CI : 2-4.1) de développer une MVTE [68].

• Pilule de troisième génération

Commercialisées depuis 1984, les pilules de troisième génération contiennent comme progestatif du norgestimate, du désogestrel ou du gestodène. Elles assurent ainsi un meilleur effet anti-gonadotrope et autorisent alors la baisse du taux d'éthinyl-estradiol jusqu'à 15 µg.

On sait depuis plus de 10 ans que les progestatifs de troisième génération multiplient par 1.7 le risque veineux par rapport aux pilules contenant du lévonorgestrel [69].
Cette augmentation est confirmée dans les études épidémiologiques les plus récentes, dont une synthèse a récemment été publiée [59].

Il n'y a pas de différence entre le désogestrel et le gestodène, alors que le norgestimate est associé à un risque thrombotique similaire au lévonorgestrel [70].

Biologiquement, nous constatons une résistance à la protéine C activée et une diminution du taux de protéine S majorées par rapport aux progestatifs de deuxième génération [71, 72, 73].

Leur consommation progresse dès 2007 au dépens des pilules de deuxième génération pour atteindre près de 40% des plaquettes consommées en 2011, alors que moins de la moitié ne font l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie [67].

• Pilule contenant un progestatif d'autre génération

Il existe une pilule associant de l'éthinyl-estradiol avec un dérivé prégnane d'activité androgénique très faible: Belara®.

D'autres contiennent comme progestatif un dérivé de la spironolactone, la drospirénone, dont le pouvoir anti-androgénique peut être utilisé comme traitement de l'acné. Son efficacité a conduit à une élévation du taux de prescription de 8% en 2008 à 14% en 2011 [68].

Cependant, ces pilules majorent le risque de MVTE de 1.7 fois par rapport aux COP de deuxième génération, et reste identique à celui des pilules de troisième génération [59].
Biologiquement, ceci s'explique par une élévation de la SHBG majorée chez les patientes utilisant ce type de contraception par rapport aux pilules de deuxième génération [61, 74].

• Traitement anti-acnéique anti-gonadotrope

Une pilule contenant 35 µg d'EE et 2 mg d'acétate de cyprotérone, au fort pouvoir anti-androgénique, n'a eu son AMM qu'en tant que traitement dermatologique en 1987. Alors que sa vente avait été momentanément suspendue, Diane 35® est actuellement de nouveau disponible depuis Janvier 2014 mais désormais réservée au traitement de deuxième intention de l'acné.

En France, elle représentait 6% des ventes de COP en 2011 [67].

Cette pilule majore le risque thromboembolique veineux de 1.8 par rapport aux COP de deuxième génération, et de 6.4 par rapport aux non utilisatrices de contraception orale [59]. L'explication physiopathologique des modifications de l'hémostase est retenue pour cette pilule est la même que pour celles de quatrième génération [61, 74].

• Pilule contenant de l'estradiol

Elles ont vu le jour grâce à la découverte des nombreux effets secondaires attribués aux contraceptifs œstroprogestatifs contenant de l'éthinyl-estradiol. Ces nouvelles pilules contiennent de l'estradiol, estrogène naturel.

La première, Qlaira®, associe 3 mg de valérate d'estradiol à 2 à 3 mg de diénogest (dérivé peu androgénique de la 19-nortestostérone). La deuxième commercialisée, Zoély®, associe 1.5 mg d'estradiol à 2.5 mg d'acétate de nomegestrol, dérivé du norpregnane.

Il n'existe pas à notre connaissance d'études épidémiologiques ayant évalué le risque de ces contraceptifs mais nous avons cependant à notre disposition des essais randomisés évaluant les marqueurs intermédiaires du risque veineux tels que, par exemple, la SHBG ou la RPCA.

Pour Qlaira®, les modifications des paramètres semblent équivalentes à une pilule de deuxième génération [75]. Quant à Zoély®, l'augmentation de la SHBG parait plus importante que sous contraceptifs de deuxième génération, mais les paramètres de l'hémostase semblent conférer un profil de risque légèrement moins délétère [76].

L'ANSM publie en février 2014 dans une lettre destinée aux professionnels de santé, des données comparatives du risque thromboembolique en fonction du progestatif contenu dans les COP.

Tableau 6: Risque de thromboses veineuses associé aux progestatif des COP

Progestatif de la COP	RR versus LNG	Incidence TVP *
Non utilisatrice	-	2
Lévonorgestrel (*2G****)	Référence	5-7
Norgestimate (*3G*)	1	5-7
Ethonogestrel (*Nuvaring*®)	1.0-2.0	6-12
Gestodène (*3G*) / Désogestrel (*3G*) / Drospirénone (*4G*)	1.5-2.0	9-12
Chlormadinone (*Lutéran*®)	AC**	AC**
Diénogest (*Qlaira*®)	AC	AC
Acétate de Nomegestrol (*Zoély*®)	AC	AC

*100.000 femmes / an d'utilisation

**à confirmer par des études en cours

****génération du progestatif.*

☐ *Contraceptions œstroprogestatives transdermiques*

Dans un but d'amélioration de compliance de la contraception, et pour en assurer une efficacité optimale, la recherche a porté sur l'élaboration de voies d'administration plus simples et moins contraignantes. Ainsi sont nés le patch cutané et l'anneau intra-vaginal, contenant de l'éthinyl-estradiol associé à un progestatif de troisième génération (norelgestromine et étonorgestrel respectivement).

Les contre-indications de prescription restent les mêmes que pour la voie orale sur le plan hépatique, métabolique et vasculaire.

Une publication récente de la FDA sur le calcul du risque veineux de l'anneau confirme le risque cardio-vasculaire de la voie transcutanée [77]. Le risque thrombotique veineux de ces deux voies transcutanées est supérieur au risque encouru par une COP de deuxième génération [62] et semble n'être majoré qu'en cas de prise orale de ce même contraceptif.

En effet, en cas d'utilisation d'une contraception par patch contenant du norgestimate, le risque thromboembolique est 1.5 fois plus élevé qu'en cas de prise orale de ce même progestatif (Pooled OR : 1.5, 95% CI :1.2-1.8). Il en est de même avec l'anneau vaginal délivrant de l'étonorgestrel (Pooled OR :1.7, 95% CI :1.3-2.3) [59, 86].

Biologiquement, on constate une diminution de l'activité inhibitrice de la coagulation et une élévation du taux de SHBG similaires à la voie orale [78], mais la RPCA est plus élevée chez les utilisatrices d'anneau vaginal qu'en cas de prise orale [79, 80]

En ce qui concerne la contraception par patch, le taux de SHBG semble être plus élevé qu'en cas de prise de pilules orales [74, 79].

☐ *Contraceptions progestatives pures*

Le progestatif assure une action contraceptive par son effet anti-gonadotrope, anti-glaire cervicale et par l'atrophie endométriale qu'il occasionne. Ainsi, la contraception progestative pure est une bonne alternative thérapeutique chez les patientes présentant des contre-indications aux œstroprogestatives, mais sa prescription peut être limitée par sa tolérance, notamment par manque de contrôle sur le cycle menstruel [81].

Beaucoup d'études se sont intéressées au risque thromboembolique des progestatifs comparativement aux œstroprogestatifs [82, 83].

Une récente méta-analyse en 2012 ne retrouve aucune élévation du risque thromboembolique chez les femmes utilisatrices d'une contraception progestative pure comparée aux non utilisatrices (OR : 1.45 ; 95% CI : 0.92-2.26) [84].

Il en serait de même avec l'utilisation de progestatifs purs en cas de haut risque thromboembolique *id est* en cas d'antécédent personnel de MVTE et/ou de lourde histoire familiale (RR : 0.8 95%, CI : 0.5-3.4) [59, 85].

• Microprogestatifs

Actuellement, deux pilules sont commercialisées: l'une contient 30 µg de lévonorgestrel (Microval®), l'autre 75 µg de désogestrel (Cérazette®). L'administration extra-digestive se présente sous la forme d'un implant sous-cutané délivrant de l'étonorgestrel (Nexplanon®).

Une étude danoise a évalué le risque thrombotique du Nexplanon, mais le faible effectif de cette étude ne permet pas de conclure significativement en l'absence de majoration du risque thrombotique (seuls 5 cas d'évènements thromboemboliques sur 29 497 patientes – OR : 1.4 95% CI : 0.58-3.38) [59, 86].

• Macroprogestatifs

Les progestatifs peuvent être administrés à plus fortes doses et sur de plus longues périodes dans le mois pour assurer un pouvoir contraceptif par blocage de l'ovulation. Il s'agit des dérivés pregnanes (acétate de chlormadinone ou Lutéran® et acétate de ciprotérone ou Androcur®) et norpregnane (acétate de nomégestrol ou Lutényl® et promegestone ou Surgestone®). Ils peuvent trouver leur place en cas de contre-indication aux œstroprogestatifs et mauvaise tolérance aux micro-progestatifs et/ou en cas de nécessité d'un renforcement de l'effet anti-gonadotrope chez certaines patientes, mais ils n'ont pas d'AMM à visée contraceptive.

Une étude de type exposé/non exposé chez 200 femmes à haut risque veineux (c'est-à-dire aux antécédents personnels de MVTE et/ou familiaux d'histoire thrombotique sévère) ne montre pas d'augmentation du risque de récidive de thrombose veineuse chez les utilisatrices d'acétate de chlormadinone (OR : 0.8 95% CI :0.2-3.9) [87].

D'autre part, une étude menée sur une population de femmes lupiques ne retrouve pas de majoration du risque thrombotique en cas d'utilisation de contraceptif pregnane [88].

A noter qu'aucune étude ne permet d'évaluer l'impact de la contraception par Lutényl® (Norprégnane) sur la coagulation, mais une élévation du risque thromboembolique objectivée au cours d'un traitement substitutif de la ménopause nous incite à rester prudent sur son utilisation [89].

• Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel

Les dispositifs intra-utérins Miréna® et Jaydess® délivrent localement une faible dose de lévonorgestrel, assurant chez la plupart des patientes une aménorrhée secondaire par inhibition de la prolifération endométriale. Deux études récentes confirment l'absence de d'augmentation du risque thromboembolique comparativement aux non-utilisatrices. (Pooled OR: 0.6, 95% CI : 0.4-0.8) [59, 66, 86].

• Acétate de médroxyprogestérone injectable

Actuellement, le seul progestatif délivré par injection intramusculaire trimestrielle est l'acétate de médroxyprogestérone (MPA). En France, son utilisation reste très limitée du fait de ces nombreux effets secondaires métaboliques, osseux, hémorragiques, androgéniques...
Ainsi, les données restent pauvres du fait du manque d'utilisatrices. Alors qu'en 1998 la WHO publiait l'absence d'augmentation de risque significatif [90], l'étude MEGA a récemment publié une majoration du risque thrombotique évaluée à 3.6. En couplant ces deux études, nous obtenons un risque de 3.2 (95% CI : 1.8-5.7) [59, 66, 86].

L'augmentation du risque thromboembolique pourrait être en partie expliquée par l'effet délétère des glucocorticoïdes sur le plan vasculaire.

• Contraception d'urgence

A prendre dans les soixante-douze heures qui suivent un rapport sexuel à risque de fécondation, Norlevo® délivre 1.5 mg de lévonorgestrel dans le but de bloquer l'ovulation par blocage du pic de LH. Aucune donnée sur l'augmentation du risque thrombotique de ce médicament n'a été publiée.

1.5.5.2.2. Stimulation hormonale en procréation médicale assistée

Depuis le premier « bébé-éprouvette » en 1978, plus de 5 millions de naissances ont eu lieu grâce aux techniques de procréation médicale assistée.

La complication majeure à redouter d'un traitement inducteur de l'ovulation par stimulation hormonale reste le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (HSO), potentiellement mortel. Il est défini par un climat d'hyper-œstrogénie, favorisé par la sécrétion endogène d'hCG surajoutée à celle exogène, et se manifeste par des troubles ioniques et évènements thromboemboliques, par hémoconcentration et hypercoagulabilité [91, 92].

Six à 7% des grossesses issues de FIV se compliquent d'un syndrome d'HSO, et révèlent un risque 100% supérieur de développer un MVTE (sans risque surajouté pour les transferts d'embryons congelés) [93, 94].

Une étude récente a comparé le taux de survenue d'accidents thromboemboliques en cours de grossesses spontanées et en cours de grossesses provoquées par traitements hormonaux inducteurs de l'ovulation: il en ressort que le risque est majoré d'un facteur 1.77 (95% CI : 1.41-2.23) [93, 94].

L'incidence des accidents veineux thromboemboliques au cours du premier trimestre de grossesses issues de FIV est de 0.2% (soit 10 fois plus qu'au cours de grossesses spontanées). Passé le 1er trimestre, les risques emboliques s'égalisent [93, 94].

1.5.5.3. Obstétrique

1.5.5.3.1. Physiologie

La grossesse et le post-partum sont des conditions à risque « modéré » ou « mineur » de MVTE [33]. L'incidence des MVTE en cours de grossesse est estimée entre 0.76 et 1.72 cas pour 1000, soit 4 fois plus que dans la population générale [95, 96].
Elle est à l'origine de 5 à 10 décès par an en France, dont un tiers serait évitable.

La maladie veineuse thromboembolique est attribuée d'une part à des facteurs mécaniques (compression veineuse par l'utérus gravide et réduction du retour veineux jusqu'aux 6 semaines du post-partum) et d'autre part à des facteurs biologiques (statut d'hypercoagulabilité: majoration de la synthèse de fibrine, baisse de l'activité fibrinolytique, élévation des facteurs II, VII, VIII et X, baisse du taux de protéine S et résistance acquise à la protéine C activée) [97, 98].

Surajoutés aux facteurs de risque physiologiques présents lors de toute grossesse, entrent en compte un certain nombre d'autres facteurs de risque tirés de l'interrogatoire, de la clinique et de la biologie.

L'ANAES recommande en 2003 de s'intéresser à ces différents critères afin d'en évaluer le risque thromboembolique:

- Anamnèse: antécédent personnel et/ou familial de MVTE
- Clinique: Age > 35ans, IMC > 30 ou Poids>80kg, HTA, varices, maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI, infection…), multiparité, alitement prolongé, pré-éclampsie, césarienne (surtout en urgence).

- Biologie : déficit en antithrombine activité, Protéines C ou S, facteur V de Leiden, Allèle 20210A du gène de la prothrombine, SAPL, hyperhomocystéinémie.

En effet, plus de 50% des MVTE en cours de grossesse surviennent dans un contexte de thrombophilie.

Tableau 7 Thrombophilies congénitales et grossesse dans la population européenne [99]

Facteur de risque	Prévalence %	Risque Relatif
Mutation facteur V de Leiden		
Hétérozygote	2.0–7.0	9
Homozygote	0.2–0.5	34
Mutation G20210A de la Prothrombine		
Hétérozygote	2.0	7
Homozygote	Rare	26
Déficit en antithrombine (<80% activité)	<0.1–0.6	5
Déficit en Protéine C (<75% activité)	0.2–0.3	5
Déficit en Protein S (<65% activité)	<0.1–0.1	3

Cependant, la fréquence des troubles de l'hémostase dans la population, et la rareté des évènements thromboemboliques, rendent cette condition biologique souvent nécessaire mais pas suffisante. De ce fait, le dépistage biologique systématique n'est pas justifié [46, 100].

1.5.5.3.2. Grossesse

L'embolie pulmonaire est la première cause de mortalité maternelle dans le monde : 1.1 à 1.5 / 10000 femmes par an aux USA et en Europe [96, 101]. Elle concerne une grossesse sur mille [102]. Le risque serait majoré en cas d'assistance médicale à la procréation, de diabète gestationnel, d'âge supérieur à 35 ans, de grossesses multiples et de primiparité [102]. La thrombose veineuse profonde se localise préférentiellement au niveau du membre inférieur gauche [103]. Les accidents thromboemboliques compliquant les grossesses spontanées surviennent préférentiellement au cours du troisième trimestre alors que les grossesses assistées médicalement thrombosent majoritairement au premier trimestre de gestation [93, 94].

1.5.5.3.3. Post-Partum

Quarante à 60% des évènements thromboemboliques relatés en obstétrique surviennent dans le post-partum [96, 103], et ce d'autant plus qu'il y a eu césarienne, pré-éclampsie, procréation médicale assistée, décollement placentaire et placenta prævia [102].
La MVTE complique 0.83 période de post-partum par jour, contre 0.23 en cours de grossesse. [103]. Le risque thromboembolique semble persister au-delà de la classique période des six premières semaines. En effet, entre les 7 et 12 semaines du post-partum, le risque relatif est à 2.2 (95% IC : 1.6-4.5), préférentiellement dans certaines situations à risque (âge avancé, tabagisme, césarienne, thrombophilie, éclampsie) [104].

1.5.5.3.4. Césarienne

L'incidence des embolies pulmonaires est multipliée de 2.5 à 20 fois en cas d'accouchement par césarienne comparativement aux voies basses. Celle des embolies massives multipliée par 10 [102, 105, 106].

1.5.5.3.5. Recommandations SFAR 2005

La société française d'anesthésie et réanimation publie en 2005 des recommandations pour la pratique clinique de la prévention de la maladie thromboembolique en obstétrique. Elle classe des situations cliniques en différentes catégories selon que le risque thromboembolique est « majeur », « élevé », « modéré » ou « faible » [32].

Tableau 8 Risque de MVTE maternel au cours de la grossesse, du post-partum et après césarienne (modifié à partir de la conférence de consensus "thrombophilie et grossesse 2003") [32]

Risque majeur	– Antécédent de MTEV multiples – Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie
Risque élevé	– Antécédent de MTEV, sans facteur de risque retrouvé – Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants : • déficit en AT*, SAPL* • mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden • anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote) – Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement œstrogénique
Risque modéré	– Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur – Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autre que ceux cités ci-dessus) – Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si : • déficit en AT*, SAPL* • mutation homozygote isolée 20210A ou FV Leiden • anomalies hétérozygotes combinées * (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote) – Césarienne en urgence – Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée – Présence de ≥ 3 facteurs de risque faible
Risque faible	– Aucun facteur de risque – ou présence de < 3 facteurs suivants : • âge > 35 ans, obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg), varices, HTA • facteurs obstétricaux : césarienne, multiparité > 4, pré-éclampsie, alitement strict prolongé, hémorragie du post-partum, etc.) • maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI en poussée, infection intercurrente systémique, etc.)

* Pour les formes asymptomatiques de SAPL et de déficit en antithrombine, l'évaluation du risque est établie au cas par cas selon notamment l'importance des antécédents familiaux.

IMC : indice de masse corporelle ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

1.5.5.4. Néoplasie

Un cancer actif, solide ou liquide, dans les deux années précédant la MVTE est considéré comme circonstance déclenchante à risque « modéré » ou « mineur » de thrombose [33]. La MVTE représente la deuxième cause de décès des patients atteints d'une néoplasie. Une TVP apparemment idiopathique peut révéler un cancer occulte dans 15 à 20% des cas [107, 108], ce qui pose le problème du bilan étiologique à pratiquer. Une thrombose veineuse idiopathique, bilatérale et en particulier proximale, peut être le signe prédictif ou révélateur d'un cancer, et peut parfois le précéder de six à douze mois, voire davantage (ex : colon) [109].
Un cancer connu antérieurement se complique de MTEV à manifestation clinique dans au moins 10 % des cas. Son traitement, qu'il soit chirurgical ou avec chimiothérapie et/ou hormonothérapie, majore ce risque [110]. De même, l'incidence des thromboses sur cathéters veineux centraux est de 37,5 à 62 % [111].

1.6. Diagnostic des accidents thromboemboliques veineux

Le diagnostic d'une MVTE s'inscrit dans un algorithme décisionnel associant clinique, biologie et imagerie.

1.6.1. Clinique

Le polymorphisme de la MVTE ne permet d'établir une probabilité clinique diagnostique qu'après analyse des facteurs de risque, soit de façon empirique, soit à l'aide de scores. Pour ce faire, en 1997 puis en 2003, a été établi le score de Wells permettant une estimation du risque de thrombose. Cependant il ne s'intéresse qu'aux thromboses veineuses profondes proximales, et n'est applicable ni en cas de grossesse, ni en cours de traitement anticoagulant, ni en cas de suspicion d'embolie pulmonaire [112, 113, 114].

Tableau 9: Score de Wells [113]

Terrain	
Cancer évolutif ou en traitement < 6 mois	+1
Paralysie, parésie, immobilisation plâtrée < 3 mois	+1
Alitement > 3 jours, chirurgie majeure < 3 mois	+1
Antécédent personnel de TVP	+1
Signes locaux	
Douleur à la palpation d'un trajet veineux	+1
Œdème de tout un membre inférieur	+1
Augmentation de la circonférence du mollet > 3cm	+1
Œdème unilatéral prenant le godet	+1
Collatérale veineuse superficielle (en absence de varices)	+1
Autre diagnostic plus probable	-2
Score ≤ 1 : TVP proximale improbable	
Score > 2 : TVP proximale probable.	

1.6.2. Biologie : les D-dimères

Ce sont des produits de dégradation spécifiques de la fibrine issus de la formation puis de la lyse d'un thrombus évolutif. Le taux est normalement inférieur à 500 µg/l.

Sa forte valeur prédictive négative apporte tout l'intérêt à ce dosage lorsqu'il est normal en cas de faible probabilité clinique de MVTE: le diagnostic est alors éliminé. En revanche, son taux est élevé dans de nombreuses circonstances, telles que la grossesse, un âge avancé, une infection, un cancer, une affection cardio-pulmonaire etc. conduisant alors aux explorations d'imagerie complémentaires [114].

1.6.3. Imagerie

1.6.3.1. Echographie doppler veineux

La sensibilité et la spécificité de l'échographie-doppler des membres inférieurs sont très élevées pour le diagnostic de TVP proximale chez les patients symptomatiques, mais la sensibilité est beaucoup moins bonne chez les patients asymptomatiques [115], ce qui est fréquemment le cas chez les patients suspects d'embolie pulmonaire. La phlébographie est plus

performante chez ces patients, mais cet examen est invasif et son indication dans ce contexte est discutée.

1.6.3.2. Angioscanner et Imagerie de résonnance magnétique

L'angioscanner permet une exploration des axes ilio-caves, voire fémoro-poplités dans le même temps que l'exploration pulmonaire, avec une performance diagnostique identique à celle de l'EDMI. Il peut néanmoins être limité par la néphrotoxicité du produit de contraste.

L'imagerie par résonnance magnétique, examen invasif et opérateur dépendant, n'est plus l'examen de première intention. Elle conserve son indication dans des cas très particuliers ou en cas d'échec de l'exploration écho-doppler [114].

1.7. Traitement des accidents veineux thromboemboliques

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire publie en Décembre 2009 ses recommandations de bonnes pratiques pour la prévention et le traitement de la maladie veineuse thromboembolique [116].

1.7.1. Traitement initial

1.7.1.1. Thromboses veineuses distales

Si une TVP distale symptomatique isolée est confirmée objectivement, un traitement anticoagulant à dose curative est suggéré. A la phase initiale, une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou le fondaparinux peuvent être préférés à une héparine non fractionnée (HNF). A noter la mise sur le marché récente de nouveaux anticoagulants oraux : Rivaroxaban, Apixaban et Dabigatran, mais seul le Rivaroxaban a obtenu l'AMM pour la thrombose veineuse. Le port de chaussettes de compression veineuse élastique classe III est suggéré dès que possible après le diagnostic et à l'instauration du traitement anticoagulant, pour une durée minimale de deux ans dès lors qu'il s'agit de TVP étendues des veines tibiales postérieures ou fibulaires.

1.7.1.2. Thrombose veineuse proximale et embolie pulmonaire non grave

Il est recommandé d'hospitaliser les patients instables sur le plan hémodynamique ou dont les comorbidités ou le contexte psychosocial ne permettent pas une prise en charge optimale en ambulatoire. Dans les autres cas, les patients avec TVP proximales et/ou EP stables peuvent être traités par HBPM, Fondaparinux, Rivaroxaban, ou HNF en ambulatoire ou après une courte hospitalisation après avoir évalué les risques de récidives thromboemboliques et hémorragiques. Il est recommandé de débuter le traitement dès la certitude diagnostique. Néanmoins, dans l'attente des tests diagnostiques objectifs, en cas de forte probabilité clinique, le traitement peut être débuté. Le port de compression veineuse élastique de classe III est recommandé dès que possible, pour une durée minimale de 2 ans.
Un alitement systématique n'est pas recommandé; au contraire, une mobilisation précoce (lever) est recommandée dès qu'elle est possible.

1.7.1.3. Embolie pulmonaire grave

Un traitement fibrinolytique est recommandé chez les malades atteints d'embolie pulmonaire à la phase aiguë avec état de choc.

1.7.2. Relais

Après confirmation du diagnostic, un relais du traitement anticoagulant initial injectable par anti-vitamine K est recommandé, dès le premier jour de traitement parentéral. L'HNF, l'HBPM ou le fondaparinux pourront être arrêtés au bout de 5 jours, à condition que deux INR consécutifs à 24 heures d'intervalle soient supérieurs à 2.
Une éducation doit être donnée aux patients et un carnet de suivi remis.

1.7.3. Durée de traitement optimale

En cas de premier épisode de TVP distale symptomatique avec facteur déclenchant évident, et en l'absence de facteurs de risque persistant, un traitement anticoagulant à dose curative raccourci à 6 semaines est recommandé.

Quel que soit le contexte clinique, une durée minimale de 3 mois de traitement anticoagulant en cas de TVP distale idiopathique ou TVP proximale et/ou d'embolie pulmonaire est recommandée.

L'arrêt au bout de 3 mois peut être envisagé pour les MVTE avec facteur déclenchant majeur transitoire (chirurgie / immobilisation prolongée / fracture).

La poursuite du traitement pour une durée de 6 mois ou plus est recommandée pour les MVTE avec facteur de risque persistant majeur (néoplasie / thrombophilie) ou idiopathique, en cas d'embolie pulmonaire associée à un état de choc, de récidives ou de syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère.

1.8. Prévention de la maladie veineuse thromboembolique

1.8.1. Prévention primaire

1.8.1.1. Dépistage thrombophilie

En l'absence de définition consensuelle de l'histoire familiale de MVTE, il est proposé, dans les recommandations STV, de ne tenir compte que des antécédents familiaux au premier degré et de ne définir comme informatives que les familles qui comportent au moins 2 apparentés au premier degré atteints d'une MVTE objectivée [33]. Ceci confère déjà un risque augmenté de MVTE aux individus asymptomatiques en dehors de toute mise en évidence d'un facteur biologique de risque.

Spécifiquement chez la femme, l'étude familiale est :

- Discutable avant la prescription d'une COP en cas de mutations simples hétérozygotes FVL et FIIG20210A chez le propositus
- Discutable avant une grossesse en cas de mutation FVL et FII chez le propositus

- Dans tous les cas, même si la recherche chez la patiente asymptomatique est négative, la prescription d'une COP doit être modulée par le caractère informatif de la famille.

En suivant, l'HAS recommande en 2013 que la recherche de facteurs biologiques de risque avant la prescription d'une contraception hormonale ne soit justifiée qu'en situation d'antécédent familial de maladie thromboembolique au premier degré et avant 60 ans. Dans ce cas, le bilan comprendra les dosages du TP, TCA, antithrombine, protéines C et S, facteur V Leiden, prothrombine (FII) 20210A.

1.8.1.2. Prescription contraception hormonale

De nombreuses recommandations très récentes ont vu le jour dans l'objectif de prévenir le risque thromboembolique imputable aux contraceptifs œstroprogestatifs.
C'est le cas en 2013 de celles de l'HAS [117] et de l'ANSM [67].

1.8.1.2.1. Hors post-partum

Les œstroprogestatifs sont utilisables chez la femme ne présentant pas de contre-indications (principalement d'ordre thromboembolique veineux ou artériel, hépatique, carcinologique…) et en prenant en compte les facteurs de risque de thrombose (notamment antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou artérielle, thrombophilie biologique connue, immobilisation prolongée, obésité, âge > 35 ans, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine). Plusieurs voies d'administration sont disponibles (pilule, anneau, patch) : il est recommandé de prescrire en première intention une pilule combinée contenant de la noréthistérone ou du lévonorgestrel contenant moins de 50 µg d'éthinylestradiol (pilules de première ou deuxième génération). Les autres œstroprogestatifs oraux, transdermiques et vaginaux ne devraient être réservés qu'aux cas d'intolérance aux pilules de première ou deuxième génération, ainsi qu'aux femmes pour lesquelles un autre type de contraception n'est pas possible. Les femmes doivent être informées de leurs risques, notamment le risque d'accidents thromboemboliques veineux ou artériels, surtout la première année après l'instauration de la méthode ou après une interruption et reprise de la méthode. Par la même occasion, elles doivent être informées sur les symptômes évoquant ces complications et qui doivent conduire à consulter.

La littérature ne permet pas de définir une attitude consensuelle concernant les antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux profonds sans antécédent personnel ni identification personnelle de mutation liée à la thrombophilie. Ces situations sont à apprécier en fonction de la proximité, de la précocité et de la sévérité de ces antécédents. Un accident survenant par exemple chez un parent du premier degré à un âge relativement jeune fera, par précaution, orienter la prescription vers une contraception par progestatif seul (notamment micro- progestatifs).

Néanmoins, il est possible d'indiquer qu'un âge supérieur à 35 ans, une obésité, une consommation excessive de cigarettes (≥ 15 / jour), ou un antécédent de migraine sans signe neurologique focal ne constituent pas individuellement (en l'absence de cumul des facteurs de risque) une contre-indication à une contraception œstroprogestative.

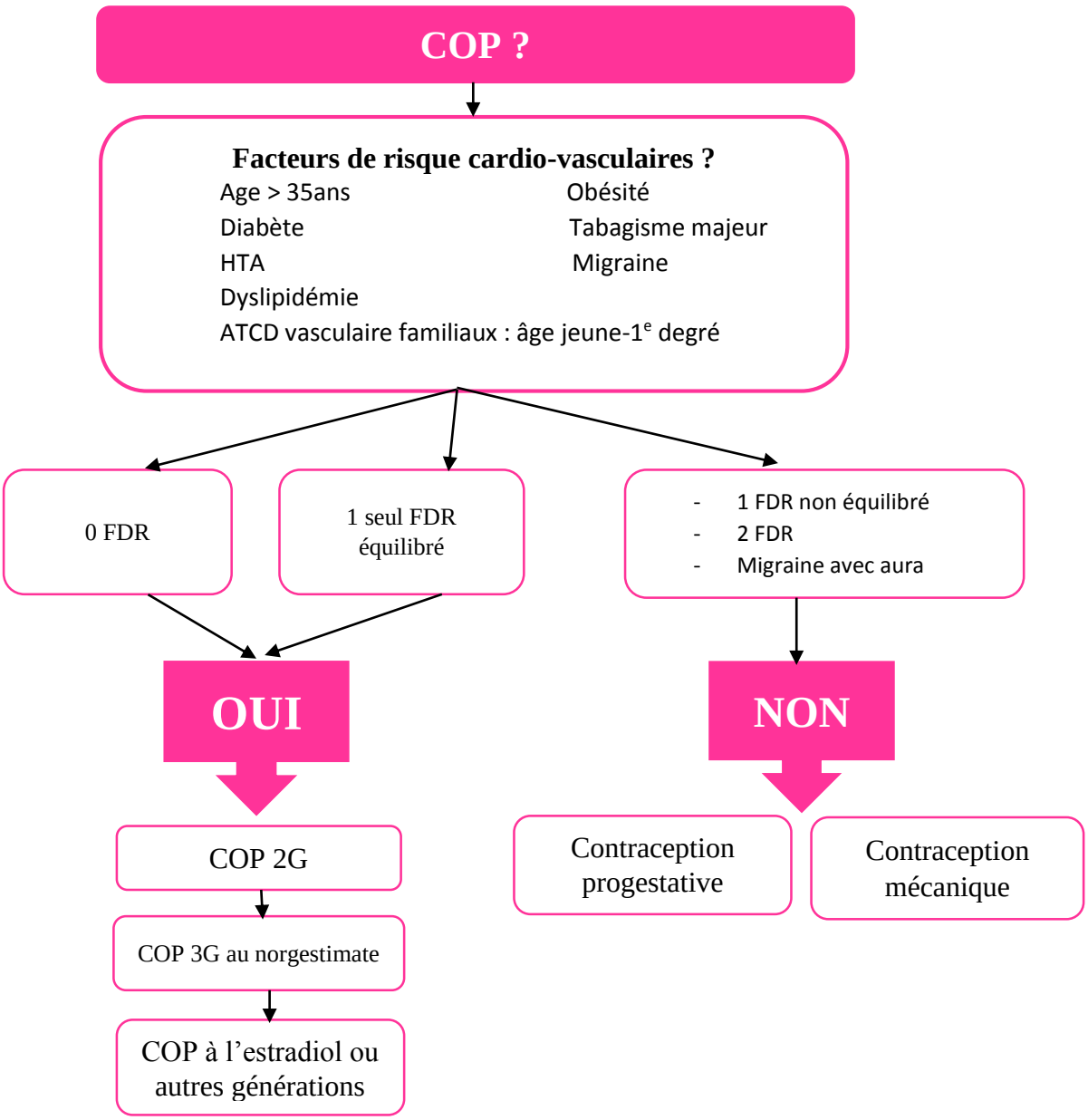
En revanche, constituent une contre-indication à la contraception œstroprogestative :

- l'association des facteurs précédents entre eux (notamment « âge ≥ 35 ans et consommation de cigarettes ») ;
- la présence, même isolée, d'un facteur de risque parmi les suivants :
  - migraine avec signes neurologiques focaux , ou lorsqu'elle apparaît ou s'aggrave sous traitement (antécédent ou épisode en cours),
  - HTA (antécédent ou épisode en cours),
  - diabète avec complications vasculaires éventuellement associées (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, etc.),
  - dyslipidémie.

Dans ces situations, l'utilisation d'une contraception œstroprogestative est en effet associée à un risque cardio-vasculaire combiné supérieur au simple cumul des risques individuels. L'apparition de ces facteurs de risque en cours de contraception doit conduire à interrompre le traitement.

D'autre part, il est recommandé de ne jamais prescrire d'œstroprogestatifs en cas de pathologie associée à un risque de thrombose: maladie lupique, syndrome des antiphospholipides, cardiopathie emboligène, sauf éventuellement en cas de traitement anticoagulant.

Figure 3 Prescription d'une contraception œstroprogestative en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires, adapté de [47]



ATCD : antécédent / COP : contraception oestro-progestative / FDR : facteur de risque / HTA : hypertension artérielle / 2G : deuxième génération / 3G : troisième génération.

1.8.1.2.2. Post-partum

Chez la femme qui allaite, les œstroprogestatifs ne sont pas recommandés dans les 6 mois suivant l'accouchement.

Chez la femme qui n'allaite pas :

- les œstroprogestatifs sont utilisables à partir de 42 jours après l'accouchement (normalisation du risque thromboembolique) en l'absence de contre-indications (principalement d'ordre thromboembolique veineux ou artériel, hépatique, carcinologique etc.) et en prenant en compte les facteurs de risque de thrombose (notamment antécédents personnels ou familiaux de thrombose veineuse ou artérielle, thrombophilie biologique connue, immobilisation prolongée, obésité, âge > 35 ans, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme, migraine) ;
- selon l'OMS, ce délai peut être raccourci à 21 jours en l'absence de facteur de risque thromboembolique veineux (antécédent thromboembolique veineux, thrombophilie, immobilisation, transfusion lors de l'accouchement, IMC > 30 kg/m2, hémorragie du post-partum, accouchement par césarienne, pré-éclampsie ou tabagisme) et en l'absence d'autres contre-indications.

Les contraceptions progestatives ne présentent aucune contre-indication surajoutée dans ce contexte, et doivent être débutées 21 jours après l'accouchement.

Les dispositifs intra-utérins ne présentent pas non plus de contre-indications surajoutées, et doivent être posés 4 semaines minimum après l'accouchement.

1.8.1.2.3. Immobilisation prolongée

En cas d'immobilisation prolongée, par exemple en raison d'une intervention chirurgicale, il est indiqué d'interrompre le traitement œstroprogestatif et de lui substituer une autre méthode contraceptive**.**

1.8.1.3. Anticoagulation prophylactique

La difficulté de prise en charge tient à la balance étroite entre les bénéfices d'un traitement anticoagulant prophylactique (prévention des MVTE) et ses inconvénients (risque hémorragique des anticoagulants). La Société Française d'Anesthésie et Réanimation publie en 2005 et réactualise en 2011 des recommandations formalisées d'experts pour la prévention de la maladie thromboembolique post-opératoire et obstétricale [31, 32]. Lorsque le risque est élevé, les recommandations s'appliquent systématiquement quels que soient les facteurs liés au patient. En revanche, lorsqu'il est faible, c'est une stratégie personnalisée qui s'applique en fonction du terrain du patient.

Chaque recommandation est caractérisée par son grade. De A (preuve scientifique établie) à D (accord professionnel), il les classe par ordre décroissant de niveau de preuve.

1.8.1.3.1. Traumatologie

En cas d'immobilisation pour cause traumatologique, la coutume pratique est la couverture par anticoagulants tout le temps de la décharge, jusqu'à ce que le patient récupère une dorsi-flexion de cheville par la mise du pied au sol.

Ainsi, elle est systématique en cas d'immobilisation plâtrée ou de port de béquilles, et est à adapter en fonction du terrain et de la prise en charge en cas d'attelle.

1.8.1.3.2. Chirurgie orthopédique

Tableau 10 Indications d'anticoagulation prophylactique en fonction du niveau de risque thromboembolique de la chirurgie orthopédique et traumatologique [31, 32]

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

	Risque chirurgical	Risque lié au patient	Recommandations	Grade
Faible	Arthroscopie du genou	–	Pas de prophylaxie	A
	Lésion ligamentaire traumatologique (extrémité distale membre inférieur sans fracture) Trauma genou sans fracture	+	HBPM doses élevées	D
Modéré	Fracture extrémité distale du membre inférieur (tibia péroné, cheville et pied)		HBPM doses élevées, surtout si risque patient	B
	Fracture diaphyse fémorale		HBPM doses élevées	D
Elevé	PTH, PTG		HBPM doses élevées Fondaparinux Mélagatran (antithrombotique)	A
	Fracture du col du fémur		Fondaparinux	A
			HBPM doses élevées	C
	Polytraumatisme grave sans risque hémorragique		HBPM doses élevées	A
	Polytraumatisme grave avec risque hémorragique		Compression pneumatique intermittente	B

1.8.1.3.3. Chirurgie digestive & varices

Tableau 11 Indications d'anticoagulation prophylactique en fonction du niveau de risque thromboembolique de la chirurgie digestive et des varices [31, 32]

CHIRURGIE DIGESTIVE ET VARICES

	Risque chirurgical	Risque patient	Recommandations	Grade
Faible	Varices	–	BAT	A
	Chirurgie abdominale non majeure : appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie,		Rien	B
	chirurgie pariétale	+	HBPM doses modérées ou BAT	D
Modéré	Dissection étendue et/ou hémorragique	–	HBPM doses modérées ou BAT	D
	Durée opératoire anormalement prolongée			
	Urgences	+	HBPM doses élevées	
			Fondaparinux 2.5 mg/j	D
Elevé	Chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse tractus digestif		HBPM doses élevées Fondaparinux 2.5mg/j	A
	Chirurgie bariatrique		Avec BAT associés	

BAT : bas antithrombose (contention élastique).

1.8.1.3.4. Chirurgie gynécologique

Tableau 12: Indications d'anticoagulation prophylactique en fonction du niveau de risque thromboembolique de la chirurgie gynécologique [31, 32]

CHIRURGIE GYNÉCOLOGIQUE

Risque chirurgical		Risque lié au patient		Grade
Faible	IVG, curetage, bartholinite, conisation	–	Rien ou BAT	D
	Hystéroscopie opératoire			
	Ponction ovocytes	+	BAT	D
	Fertiloscopie			
	Cœlioscopie diagnostique ou < 60 minutes			
	Chirurgie bénigne du sein			
Modéré	Hystérectomie vaginale	–	HBPM ou HNF	A
	Hystérectomie cœlio		doses modérées ou BAT	
	Cœlio > 60 minutes			D
	Laparotomie exploratrice	+	HBPM doses élevées	D
	Chirurgie carcinologique du sein		± BAT	D
Elevé	Hystérectomie voie haute		HBPM ou HNF	A
	Prolapsus		doses élevées	D
	Chirurgie pour cancer pelvien (utérus, col utérin, ovaire)		± BAT	

1.8.1.3.5. Obstétrique

Tableau 13 Indications d'anticoagulation prophylactique en fonction du niveau de risque thromboembolique en obstétrique

OBSTÉTRIQUE

	Pendant la grossesse	Post-partum et après césarienne
Risque faible	Pas de traitement anticoagulant pendant la grossesse	Pas de traitement anticoagulant systématique en post-partum BAT
Risque modéré	Pas de traitement anticoagulant systématique à dose forte pendant la grossesse BAT	Traitement préventif par HBPM (enoxaparine 4000 UI/j ou dalteparine 5000 UI/jour) pendant 6 à 8 semaines. La dose peut être réduite et la durée peut être plus courte lorsque le risque est moins important (ex : césarienne en urgence sans autre facteur de risque associé : enoxaparine 20 mg ou daltéparine 2500 U pendant 7 - 14 jours) BAT
Risque élevé	Traitement préventif à forte dose (enoxaparine 4 000 UI/jour ou daltéparine 5000 UI/jour) ou à doses intermédiaire (enoxaparine 4000 UI/jour x 2/jour ou dalteparine 5 000 UI x 2/j/jour) 3e trimestre voire tout au long de la grossesse* + BAT	Traitement préventif à forte dose Enoxaparine 4000ui/j ou Dalteparine 4000ui/j Pendant 6 à 8 semaines BAT
Risque majeur	Traitement curatif par HNF au 1er trimestre, puis HBPM (ajusté sur le poids ou à l'anti-Xa) aux deuxième et troisième trimestres BAT	AVK durant 3 mois au minimum BAT

En cas de SAPL symptomatique, il est souvent recommandé d'associer un traitement par faible dose d'aspirine pendant la grossesse.

1.8.1.3.6. Chirurgie esthétique

Il est recommandé qu'une thromboprophylaxie par HBPM à dose prophylactique élevée en association avec une prophylaxie postopératoire d'abdominoplastie soit instaurée. Il est suggéré d'utiliser une prophylaxie médicamenteuse par HBPM dans les dermolipectomies ou les lipoaspirations, y compris chez les patientes à risque de saignement élevé. De plus, il est

suggéré qu'une prophylaxie mécanique par bas anti-thrombotiques et/ou compression pneumatique intermittente soit mise en œuvre systématiquement, et dès l'arrivée au bloc opératoire en cas d'abdominoplastie.

1.8.2. Prévention secondaire

1.8.2.1. Dépistage thrombophilie

Une étude récente publie les incidences de récidives en fonction des facteurs biologiques de risque retrouvés au bilan de thrombophilie [122]:

Tableau 14 Risque de récidives d'accidents veineux thromboemboliques en fonction des facteurs biologiques de risque [122]

	Risque relatif
Mutation du facteur V de Leiden	
Hétérozygote	1.5
Homozygote	1.2-2.5
Mutation 20210G/A du gêne de la prothrombine	
Hétérozygote	1.2-1.7
Homozygote	Non connue
Association des mutations hétérozygotes FVL et FII	1.0-4.8
Déficits PC, PS et ATIII	1.8-2.8
Anticorps anti-phospholipides	1.4-2.8
Elévation fibrinogène	1.7
Hyperhomocystéinémie	0.9-2.7
Elévation du facteur VIII	1.7-6

La Haute Autorité de Santé publie en 2006 [118] les indications consensuelles du dépistage de facteurs biologiques de risque de MVTE chez les patients ayant présenté un premier évènement :

– Dans le cas général (en dehors d'une grossesse), c'est le bilan étiologique, en particulier chez un sujet de moins de 50 ans :

- d'une thrombose veineuse profonde inexpliquée ou récidivante
- d'une embolie pulmonaire inexpliquée ou récidivante
- d'une thrombose de siège inhabituel quel que soit l'âge
- d'une thrombose associée à une thrombose artérielle et/ou fausse couche spontanée à répétition.

– Chez la femme enceinte, c'est le bilan étiologique demandé devant :

- une première thrombose veineuse
- un ou des antécédents familiaux de TVP prouvé(s)
- un antécédent personnel de thrombose veineuse.

Le bilan comporte la recherche d'une RPCA complétée si positive d'une recherche de la mutation du facteur V de Leiden, la mutation 20120G/A du gêne de la prothrombine et les déficits en antithrombine, protéine C et protéine S [33].

Il est recommandé de réaliser le bilan de thrombophilie à distance de la phase initiale de la thrombose, de préférence 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement anticoagulant, ou sous traitement préventif par HBPM si l'on considère le risque thrombotique important [119]. A noter que lorsque le patient est sous héparine, le dosage de l'antithrombine est perturbé, de même que la recherche de RPCA ou d'anticoagulant lupique. Les dosages de la protéine C et de la protéine S sont modifiés par le traitement AVK [119].

L'Afssaps recommande en 2009, en accord avec le Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT), de ne pas réaliser de recherche de thrombophilie systématique au cours d'une MVTE tant son influence sur le risque de récidive est incertaine mais probable pour les évènements les plus sévères, et inexistante pour les plus fréquentes [116].

Sang Thrombose Vaisseaux précise en 2009 ces recommandations [33]. En cas d'évènement thromboembolique, il est recommandé d'effectuer une recherche de facteur biologique de risque en cas de :

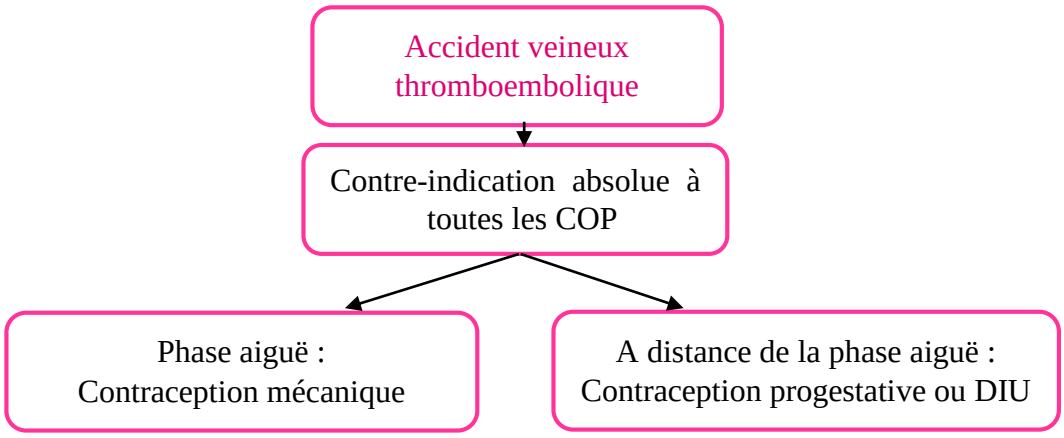
- premier épisode de MVTE chez la femme en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non, et en cas de premier épisode non provoqué chez les patients avant 60 ans.
- récidives de TVP proximale et/ou EP provoquée avant 60 ans, et TVP distales non provoquées avant 60 ans.

Le bilan requis est établi pour dépister les déficits en inhibiteurs de la coagulation antithrombine, protéine C et protéine S, les mutations génétiques du facteur V de Leiden et 20210G/A du gène de la prothrombine et le SAPL. En dehors des mesures des protéines S et C, il pourra être réalisé même sous traitement anticoagulant AVK si de ses résultats peut dépendre la stratégie thérapeutique.

1.8.2.2. Contraception

Un antécédent personnel de maladie veineuse thromboembolique, quelle qu'en soit la cause, est une contre-indication absolue à toute poursuite ou introduction d'une contraception œstroprogestative, quel que soit le dosage d'éthinyl-estradiol, la voie d'administration ou la génération du progestatif. Seuls sont autorisés les micro-progestatifs et les macro-progestatifs, en plus des contraceptions mécaniques [117].

Figure 4 Prescription d'une contraception dans les suites d'une thrombose veineuse profonde [47]



A noter que l'utilisation de microprogestatifs ou de dispositifs intra-utérins au cuivre chez les patientes sous traitement anticoagulant devra se faire après une évaluation prudente du risque de rupture de kystes ovariens fonctionnels hémorragiques et de ménorragies respectivement.

De même, l'identification d'un facteur biologique de risque lors d'un bilan de thrombophilie constitue une contre-indication absolue à l'administration de tout traitement contraceptif œstroprogestatif.

1.8.2.3. D-dimères

La persistance d'un dosage élevé des D-dimères à distance d'un premier évènement thromboembolique et de son traitement anticoagulant pourrait être un marqueur prédictif de récidive [120, 121].
Cependant il n'est plus recommandé de les doser en fin de traitement du premier épisode pour en guider sa poursuite [116].

1.8.2.4. Contention élastique

Seul ou en association à un traitement anticoagulant selon les indications, le port d'une contention élastique est recommandé chez tout patient ayant présenté un antécédent de thrombose veineuse profonde, et ce d'autant qu'il présente en plus une infection avec fièvre prolongée, une néoplasie ou une insuffisance cardiaque. Dans un contexte chirurgical, la contention est recommandée en cas de chirurgie à risque thromboembolique, de sept jours à sept semaines en fonction du type d'intervention. En obstétrique, le port d'une compression dès le début de la grossesse jusqu'aux six semaines post-partum (voire six mois après césarienne) est recommandé [123].

2. Objectifs de l'étude

2.1. Principal

L'objectif principal de notre étude était d'étudier les différents facteurs de risque thromboemboliques chez une population de sexe féminin en âge de procréer, leurs incidences et leurs synergies, comparativement aux données de la littérature.

2.2. Secondaires

L'objectif secondaire de notre étude était de mettre en évidence les cas de thromboses potentiellement évitables, notamment par défaut d'application des recommandations en vigueur.

2.3. Bénéfices de l'étude

Le bénéfice principal attendu de cette étude est la prévention primaire des accidents thromboemboliques veineux chez la femme jeune.

3. Matériels & Méthodes

3.1. Schéma de l'étude

Une étude descriptive a été menée de façon rétrospective sur une période de 41 mois, de janvier 2008 à mai 2013 dans trois centres français:

- Service d'hospitalisation de Médecine Vasculaire du Centre Hospitalier Universitaire Saint-André à Bordeaux.
- Laboratoire d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Haut-Lévêque à Bordeaux, activité de consultations spécialisées.
- Service d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Cochin à Paris, activité de consultations spécialisées.

3.2. Critères d'inclusion

- Patient de sexe féminin
- Age inférieur à 40 ans
- Quelle que soit la période d'activité génitale
- Premier accident thromboembolique documenté
    - Thrombose veineuse profonde du membre inférieur, supérieur, ou des veines caves
    - Embolie pulmonaire
- Documentation de la thrombose veineuse profonde par une imagerie dont le compte-rendu figure dans le dossier. A noter que ce critère n'a pas été exigé pour les embolies pulmonaires.

3.3. Critères d'exclusion

- Récidives d'accident veineux thromboembolique
- Thrombose veineuse profonde sans compte-rendu d'imagerie disponible.

3.4. Constitution de la population

La population est constituée de 300 patientes âgées de moins de 40 ans qui ont présenté un premier évènement thromboembolique veineux entre janvier 2008 et mai 2013.
Le recrutement des 57 patientes qui ont été hospitalisées dans le service de médecine vasculaire du CHU Saint-André à Bordeaux s'est fait à partir du programme de médicalisation du système d'information (PMSI).
Le recrutement des 93 patientes qui ont consulté dans le service d'hématologie du CHU Haut-Lévè6.que à Bordeaux s'est fait à partir du recueil de fiches de consultations tenues par le Docteur Boiteux de façon prospective.
Le recueil des 150 patientes parisiennes s'est fait dans un second temps pour augmenter l'effectif de notre échantillon. Nous avons procéder à un appariement des patientes sur l'année du premier accident thromboembolique à partir du recueil de données de consultations spécialisées en hémostase du service du Professeur Fontenay au centre hospitalier universitaire Cochin.

3.5. Recueil de données

L'étude des caractéristiques de notre population finale a consisté à recueillir plusieurs paramètres cliniques, biologiques, et radiologiques.
Les données observées étaient les suivantes :

- La date de l'accident thromboembolique
- L'âge de la patiente au moment de l'évènement thromboembolique
- La gestité et la parité, dont les antécédents personnels de fausses couches spontanées
- Le poids et la taille avec calcul de l'indice de masse corporelle

- La consommation tabagique et sa quantification
- Les comorbidités, dont les pathologies auto-immunes
- L'insuffisance veineuse superficielle connue
- Les antécédents familiaux de MVTE connus, le degré de parenté, le nombre de cas et le type d'accident thromboembolique
- Les antécédents familiaux de thrombophilie connus et leurs caractéristiques
- Le type d'accident veineux thromboembolique, la localisation, la révélation clinique et le diagnostic radiologique.
- La contraception utilisée, qu'elle soit hormonale ou non, le type de progestatif et le taux d'œstrogènes pour les COP, la voie d'administration, le degré d'intention, et la durée d'utilisation
- L'état de gestation, avec datation du terme pour les grossesses en cours, et avec précision de la notion d'une prise en charge en assistance médicale à la procréation.
- Le post-partum, avec le type d'accouchement, la notion d'interruption volontaire ou médicale de grossesse, et du délai d'apparition de l'accident
- La chirurgie : type de chirurgie, délai d'apparition de la thrombose
- Voyage en transport : mode et durée du transport
- L'immobilisation: la cause et la durée
- Néoplasie sous-jacente, connue ou inaugurale.

Le recueil de données s'est ensuite intéressé au bilan biologique effectué au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation différée, avec dosages de :

- Numération formule sanguine
- Groupe sanguin
- Temps de Prothrombine
- Temps céphaline activé
- Antithrombine activité
- Protéine S
- Protéine C
- Mutation du gène de la prothrombine
- Résistance à la protéine C activée avec recherche de la mutation du facteur V de Leiden si positive

- Anticoagulant circulant, et son contrôle si positif.
- Anticorps anti-phospholipides : β2GP1 et cardiolipines.
- Anticorps anti-nucléaires : quantification et identification.
- Fibrinogène
- Homocystéinémie
- Mutation MTHFR
- D-dimères
- Facteur VIII

Les bilans non-exhaustifs ont tout de même été inclus, du fait de leurs grand nombre. Il s'agit pour la plupart de bilans réalisés sous traitement anticoagulant, à recontrôler à la distance de la fin de celui-ci, sous pilule contraceptive œstroprogestative ou en cours de grossesse.

3.6. Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population et les résultats du bilan ont été collectés et analysés. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne et d'écart type. Les résultats étaient exprimés en fonction du nombre de données renseignées. Les données statistiques ont été collectées sur le logiciel de statistiques Epi Info 3.5.3 de façon anonyme. Les variables quantitatives ont été comparées par test de Chi^2 et Fisher à l'aide du logiciel BiostaTGV Jussieu.

4. Résultats

4.1. Description de la population

4.1.1. Caractéristiques générales

La population totale de notre étude est constituée de 300 patientes : 150 étaient recrutées dans les hôpitaux universitaires bordelais et 150 à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. Elles étaient toutes âgées de moins de 40 ans. L'âge moyen était de 29.45 ans +/- 6.4 DS. Les patientes parisiennes étaient âgées en moyenne de 30.4 ans, alors que les patientes bordelaises étaient âgées de 28.5 ans. La différence d'âge entre les deux centres est statistiquement significative. La patiente la plus jeune avait 15,1 ans. Soixante-quatorze patientes avaient plus de 35 ans, soit 24.6% de la population (*Tableau 15*).

4.1.2. Facteurs de risque vasculaires

4.1.2.1. Surpoids – Obésité

L'indice de masse corporel moyen est estimé à 24.23 kg/m² +/- 5.3 DS. Cinquante-sept patientes, soit 19% de la population, présentaient un surpoids : indice de masse corporel (IMC) supérieur ou égal à 25 et strictement inférieur à 30. Quarante-et-une patientes souffraient d'obésité, soit 14% de la population : 32 présentaient une obésité de grade I (30 ≤ IMC < 35), 5 une obésité de grade II (35 ≤ IMC < 40) et 4 patientes présentaient une obésité de grade III (IMC ≥ 40) (*Tableau 15*).

4.1.2.2. Tabagisme

Quatre-vingt-dix patientes, soit 30% de la population présentaient un tabagisme actif, évalué en moyenne à 8 cigarettes par jour. Seize patientes déclaraient un tabagisme sevré, depuis en moyenne 24 mois. Cent-soixante-neuf patientes, soit 56%, déclaraient n'avoir jamais consommé de tabac. A noter 25 données manquantes (*Tableau 15*).

4.1.2.3. Diabète

Deux cas de diabète de type 1 étaient présents dans notre population. Deux patientes avaient déclaré des diabètes gestationnels dans le courant de grossesses antérieures.

4.1.2.4. Autres

Une patiente de notre étude présentait une hypertension artérielle traitée, sur insuffisance rénale chronique secondaire à une agénésie rénale. Une patiente rapportait un épisode d'HTA gravidique compliquant une précédente grossesse. Aucun cas de dyslipidémie n'était recensé dans notre population. De même, aucune patiente ne rapportait d'antécédent familial cardio-vasculaire.

4.1.3. Antécédents personnels

Vingt-huit patientes, soit 9.3% des femmes qui ont présenté un premier évènement thromboembolique étaient connues pour souffrir d'insuffisance veineuse superficielle chronique (*Tableau 15*).

Nous observons 15 cas de pathologies auto-immunes, soit 4.6% de la population : 4 maladies chroniques inflammatoires de l'intestin, 3 syndromes de Raynaud, 2 thyroïdites de Hashimoto, 2 diabètes de type I, 1 syndrome de Guillain-Barré, 2 spondylarthrites ankylosantes et 1 érythème noueux (*Tableau 15*).

A noter un cas d'aphtose buccale suivi en médecine interne mais dont aucun diagnostic précis n'était posé, et 5 cas d'hypothyroïdie substituée sans que l'origine auto-immune ne soit confirmée dans les dossiers.

Douze patientes souffraient de troubles psychiatriques, soit 4% de la population : 7 syndromes dépressifs, 2 troubles du comportement alimentaire, 2 troubles bipolaires, et 1 pathologie psychiatrique non étiquetée (*Tableau 15*).

Trois patientes de notre étude présentaient une infection en cours, aiguë ou chronique : 1 infection par le VIH, 1 hépatite B et 1 érysipèle du membre inférieur (*Tableau 15*).

Sur le plan gynécologique, 1 patiente était connue pour présenter une néoplasie du col de l'utérus en diffusion métastatique osseuse, traitée 9 mois auparavant par chirurgie et radio-

chimiothérapie concomitante. Trois patientes avaient bénéficié d'une conisation pour lésions cervicales précancéreuses. Sept patientes souffraient d'infertilité, dont 2 pour endométriose, 2 pour syndrome des ovaires polykystiques et 1 pour bloc en 21 hydroxylase.

Tableau 15 Caractéristiques générales de la population

	BORDEAUX (n=150)	PARIS (n=150)	*p*	Echantillon (n=300)
Age moyen (ans)	28.54 +/- 6.9	30.44 +/- 5.7	*p=0.01*	29.45 +/- 6.4
>35ans	35	39		74 (25%)
IMC moyen (kg/m²)	24.24 +/-5.45	24.22 +/-5.23	*ns*	24.23+/-5.3
25 ≤ IMC < 30	31	26		57
IMC ≥ 30	16	16		32
IMC ≥ 35	0	5		5
IMC ≥ 40	2	2		4
Tabac actif	48	42	*ns*	90 (30%)
Conso moyenne (c/j)	9	7.65		
Insuffisance veineuse superficielle	13	15		28 (9%)
Comorbidités				
Pathologie auto-immune	9	5		14
Troubles psychiatriques	8	3		12
Néoplasie connue	1	0		1
Infection en cours	1	2		3

ns : non significatif

4.1.4. Antécédents familiaux

Cent-quarante-trois patientes relataient une histoire familiale de maladie veineuse thromboembolique, soit 48% de notre population (*Tableau 16*).

Quarante-huit d'entre elles présentaient au moins un antécédent familial au premier degré de maladie veineuse thromboembolique, quel que soit l'âge : 37 avaient un seul antécédent familial, 6 avaient deux antécédents familiaux, 2 avaient trois antécédents. (Nous ne disposons pas des renseignements pour les 3 cas restants) (*Figure 5*).

Soixante et onze patientes présentaient au moins un antécédent familial au deuxième degré de MVTE, quel que soit l'âge : 34 rapportaient un antécédent, 20 rapportaient deux antécédents, 1 rapportait trois antécédents et 1 rapportait quatre antécédents. (Le reste n'est pas précisé dans les dossiers) (*Figure 5*).

Vingt-trois patientes présentaient des antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques aux 1e et 2e degrés quel que soit l'âge : 12 rapportaient deux antécédents familiaux, 9 rapportaient trois antécédents familiaux, et 1 rapportait quatre antéédents familiaux. (1 donnée reste inconnue) (*Figure 5*).

Au total, le nombre moyen de cas familiaux d'évènements thromboemboliques était 1.45.

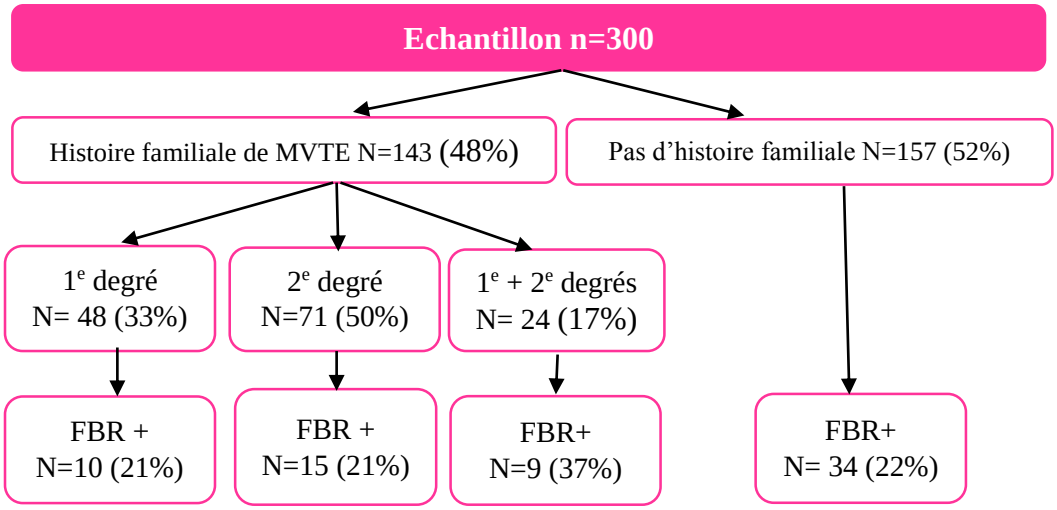
Parmi les patientes qui relataient une histoire familiale thrombotique, 81 (soit 57%) rapportaient un seul antécédent, 38 (26%) rapportaient deux antécédents, 12 (8%) rapportaient trois antécédents et 2 (1%) rapportaient quatre antécédents (10 données restaient inconnues) (*Tableau 16*).

Onze patientes rapportaient une histoire familiale de thrombophilie connue, dont 9 au premier degré. Cinq relataient plusieurs cas de thrombophilie dans la même famille. Les facteurs biologiques de risque reconnus chez ces cas familiaux étaient 7 mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden, 1 mutation hétérozygote 20210G/A du gène de la prothrombine, 4 déficits en protéine S et 1 association de mutation du FVL hétérozygote et déficit en protéine C (*Tableau 16*).

Tableau 16: Caractéristiques de l'histoire familiale de MVTE

	BORDEAUX (n=150)	PARIS (n=150)	*p*	Echantillon (n=300)
Antécédent familial de MVTE :	74	69		143 (48%)
Premier degré	21	27		48
Deuxième degré	40	31		71
Premier et deuxième degrés	13	11		24
Moyenne de cas familiaux :	1.53 +/- 0.8	1.37 +/- 0.7	*ns*	1.45 +/- 0.75
1 antécédent familial	37	44		81
2 antécédents familiaux	19	19		38
3 antécédents familiaux	6	6		12
4 antécédents familiaux	2	0		2
Antécédent familial de thrombophilie :	8	3		11 (4%)

Figure 5: Proportion de bilans de thrombophilie positifs pour un facteur biologique de risque (FBR+) de MVTE de l'échantillon en fonction du degré d'apparenté du propositus



4.2. Description des évènements thromboemboliques veineux

Parmi les 300 patientes qui ont présenté un premier évènement thromboembolique veineux, 193 (64%) ont présenté une thrombose veineuse profonde, 53 (18%) une embolie pulmonaire et 54 (18%) une thrombose veineuse profonde compliquée d'une embolie pulmonaire *(Tableau 17*).

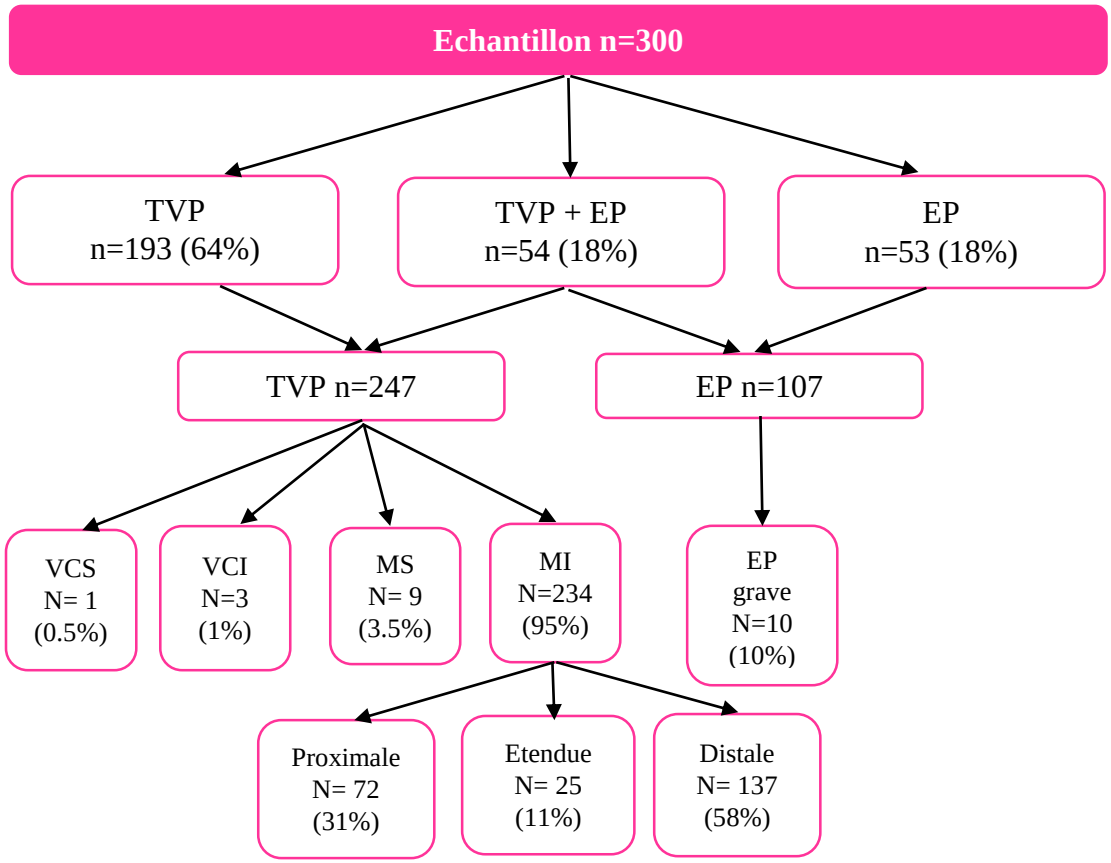
Tableau 17 Proportion des différents évènements thromboemboliques veineux

	BORDEAUX (n=150)	PARIS (n=150)	Echantillon (n=300)
TVP	83	110	193 (64%)
TVP + EP	37	17	54 (18%)
EP	30	23	53 (18%)

Parmi les 54 thromboses veineuses compliquées d'embolie pulmonaire, 51 (94%) étaient localisées aux membres inférieurs, 2 au niveau des membres supérieurs, 1 au niveau de la veine cave supérieure et 1 au niveau de la veine cave inférieure (*Figure 6*).

Sur les 51 TVP du membre inférieur compliquées d'une EP, 30 (59%) étaient proximales, 12 (23.5%) étaient distales, 9 (17.5%) étaient étendues et aucune n'était bilatérale (*Figure 6*).

Figure 6 Caractéristiques et localisation des évènements thromboemboliques veineux



VCS : veine cave supérieure / VCI : veine cave inférieure / MS : membre supérieur / MI : membre inférieur.

4.2.1. Embolie pulmonaire

Au total nous observons 107 embolies pulmonaires (avec ou sans thrombose veineuse profonde) dont 10 (9%) ont été jugées « graves » parce que massives ou compliquées d'un collapsus, et ont nécessité d'une fibrinolyse ou d'une anticoagulation intraveineuse (*Tableau 18*). Aucun décès n'a été recensé. Les caractéristiques de localisation des embolies pulmonaires n'ont pas pu être étudiées du fait de l'absence de données dans la majorité des dossiers de consultation (imageries non disponibles).

Tableau 18: Caractéristiques des embolies pulmonaires

	BORDEAUX (n=67)	PARIS (n=40)	Total EP (n=107)
EP + TVP	37	17	54
EP isolées	30	23	53
EP graves	9	1	10 (9%)

Parmi les 10 embolies pulmonaires massives, 8 compliquent une thrombose veineuse profonde. Quatre patientes étaient porteuses d'un facteur biologique de risque de thrombophilie : 1 mutation hétérozygote du facteur V, 1 déficit en protéine S, un déficit en protéine C, et 1 mutation hétérozygote 20210G/A du gène de la prothrombine. Sept patientes suivaient une contraception œstroprogestative : 3 de quatrième génération, 1 Diane 35®, 1 de deuxième génération et 1 de troisième génération. Deux patientes étaient suivies en obstétrique : 1 en cours de grossesse au 3e trimestre, l'autre en post-partum après césarienne. Deux patientes étaient immobilisées : une pour entorse avec attelle et l'autre pour hémiplégie. Une patiente était alitée pour infection virale. Une patiente était suivie et traitée pour une néoplasie gynécologique.

Au total, 4 patientes cumulaient facteurs hormonaux et thrombophilie.

4.2.2. Thromboses veineuses profondes

Nous observons 247 thromboses veineuses profondes (compliquées ou non d'embolie pulmonaire) dont 234 (94.5%) ont été localisées au niveau des membres inférieurs - le reste des TVP intéressant les membres supérieurs dans 3.5%, la veine cave inférieure dans 1% et la veine cave supérieure dans 1% des cas (*Figure 6*).

Parmi les 234 TVP du membre inférieur, 72 (31%) étaient proximales, 137 (58.5%) étaient distales et 25 (10.5%) étaient proximales avec une extension du thrombus en distal (*Figure 6*). Cent-trente-quatre thromboses veineuses profondes du membre inférieur (57%) étaient localisées à gauche – dont 14 grossesses (10%) et 9 (3.8%) étaient bilatérales.

Parmi les 9 cas de TVP bilatérales des membres inférieurs, 6 étaient distales, 2 étaient proximales et 1 était étendue (*Tableau 19*).

Tableau 19: Caractéristiques des 247 thromboses veineuses profondes de l'échantillon

	BORDEAUX (n=120)	PARIS (n=127)	Total TVP (n=247)
Type de TVP	**120**	**127**	**247**
TVP isolées	83	110	193
TVP + EP	37	17	54
Localisation des TVP	**120**	**127**	**247**
Membre inférieur	110	124	234 (95%)
Membre supérieur	8	1	9 (3.5%)
Veine cave inférieure	1	2	3 (1%)
Veine cave supérieure	1	0	1 (0.5%)
TVP MI	**110**	**124**	**234 (95%)**
Proximale isolée	44	28	72 (32%)
Distale isolée	54	83	137 (58%)
Etendue : proximale et distale	12	13	25 (11%)
Latéralité des TVP du MI			
Gauche	59	75	134
dont grossesses	8	6	14
Bilatérale	5	4	9
Proximale	1	1	2
Distale	3	3	6
Proximale + distale	1	0	1
TVP compliquées d'EP	**37**	**17**	**54**
TVP membre inférieur	34	17	51
TVP membre supérieur	2	0	2
TVP veine cave inférieure	1	0	1
TVP MI compliquées d'EP	**34**	**17**	**51**
Proximale	24	6	30
Distale	5	7	12
Etendue	5	4	9
Bilatérale	0	0	0

4.3. Bilan de thrombophilie

4.3.1. Définition

Les 300 patientes de l'étude ont bénéficié d'un bilan sanguin complet à la recherche d'un facteur biologique de risque de maladie veineuse thromboembolique.
Les anomalies recherchées retenues pour notre étude étaient les 5 anomalies génétiques : déficits en protéine C, protéine S et antithrombine (dosage par méthode d'activité), mutation 20210G/A du gène de la prothrombine et résistance de la protéine C activée (+/- mutation du facteur V de Leiden), et l'anomalie acquise représentée par la présence d'un anticoagulant circulant sur deux bilans espacés de 12 semaines et d'anticorps anti-phospholipides (= anti-cardiolipines) et anti-β2GP1. Par manque d'informations, nous n'avons pas pu prendre en considération ces anticorps isolés pour le diagnostic biologique de syndrome des anti-phospholipides dans cette étude.

Volontairement nous n'incluons pas les hyper-homocystéinémies ni les hyper-fibrinogénémies tant leur rôle dans le risque d'AVTE reste controversé. De même, les suspicions biologiques de LED ne sont pas étudiées du fait de la disparité inter-labos des techniques et de seuil de positivité.

Le bilan est considéré comme « normal », ou « FBR - », lorsqu'aucune de ces anomalies citées n'est retrouvée. Il est dit « anormal » ou « FBR + » quand au moins un facteur biologique de risque est retrouvé. Le bilan est dit « incomplet » ou « FBR ? » lorsqu'un facteur biologique de risque n'a été objectivé que sur un bilan sans être recontrôlé et/ou quand le résultat est perturbé par un état de grossesse ou une prise médicamenteuse (Anti-vitamine K ou traitement œstroprogestatif).

4.3.2. Description générale

Sur le plan général, 59 patientes étaient de groupe sanguin 0 et 150 patientes étaient de groupe non-O (116 patientes groupe A, 25 de groupe B et 9 groupe AB). A noter qu'il persiste 91 de données manquantes (*Tableau 20*).

Tableau 20 Les groupes sanguins de notre population

Groupe sanguin:	BORDEAUX (n=150)	PARIS (n=150)	%*
O (n=59)	**30**	**29**	**28%**
Non-O (n=150)	**70**	**80**	**72%**
A (n=116)	56	60	55%
B (n=25)	9	16	12%
AB (n=9)	5	4	5%

**les pourcentages sont exprimés sur le nombre de données renseignées.*

Cent-soixante-quinze bilans de thrombophilie (59%) étaient normaux, 68 (22%) anormaux et 57 (19%) incomplets.

Tableau 21 Caractéristiques des résultats généraux des bilans de thrombophilie

	BORDEAUX (n=150)	PARIS (n=150)	Echantillon (n=300)
Bilan thrombophilie :			
FBR -	83	92	**175 (59%)**
FBR +	45	23	**68 (22%)**
FBR ?	22	35	**57 (19%)**

**FBR : facteur biologique de risque.*

4.3.3. Bilans anormaux

Parmi les 68 bilans positifs pour un facteur biologique de risque, nous observons dans 56% des cas une mutation isolée du facteur V de Leiden à l'état hétérozygote. La mutation 20210G/A du gène de la prothrombine hétérozygote isolée représentait 15% des anomalies. Les déficits isolés en protéine S et C étaient respectivement de 10% et 7%. Trois cas de syndrome des anti-phospholipides ont été diagnostiqués, soit 4% des bilans anormaux. A noter l'absence de déficit en antithrombine retrouvée, tant dans le groupe bordelais que le parisien.

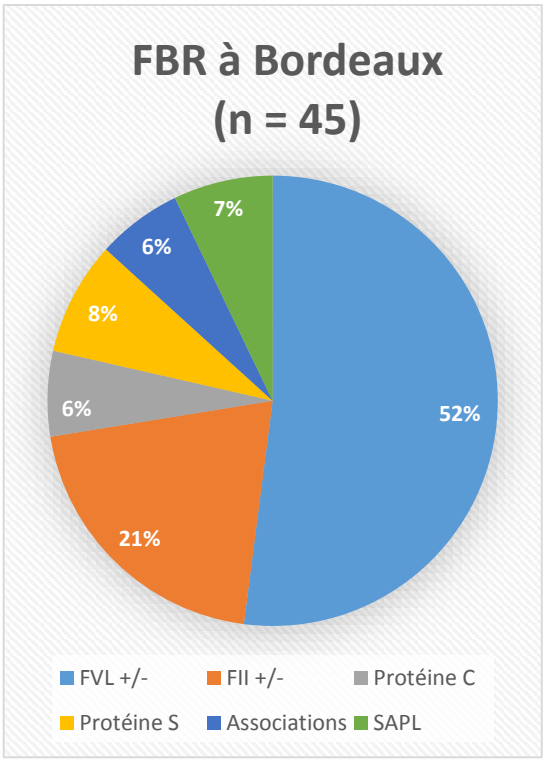
Nous observons 5 cas d'association de deux facteurs biologiques de risque: 2 mutations hétérozygotes combinées du facteur II et du facteur V (soit 3%), un cas d'association entre une mutation homozygote du facteur V et hétérozygote du facteur II (1.5%) et 2 cas

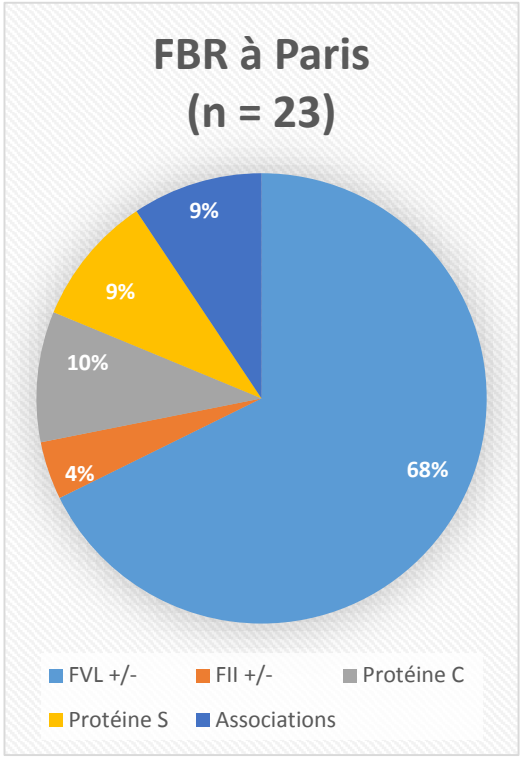
d'association entre une mutation hétérozygote du facteur V et un déficit en protéine C (1.5%) (*Tableau 22*).

Tableau 22 Caractéristiques des facteurs biologiques de risque des bilans de thrombophilie positifs

	BORDEAUX (n=45)	PARIS (n=23)	Total FBR+ (n=68)	Echantillon (N=300)
FBR congénitaux :	**39**	**21**	**60 (88%)**	**20%**
FVL +/-	23	15	38 (56%)	13%
FII +/-	9	1	10 (15%)	3%
PS	4	3	7 (10%)	2%
PC	3	2	5 (7%)	1.5%
AT	0	0	0	
FBR acquis :	**3**	**0**	**3 (4%)**	**1%**
LA + à 2 reprises	3	0	3	
Anomalies combinées	**3**	**2**	**5 (6%)**	**1.5%**
FII +/- et FVL +/+	1	0	1	
FII +/- et FVL +/-	1	1	2	
FVL +/- et PC	1	1	2	

Figure 7 Proportion des facteurs biologiques de risque confirmés, génétiques et acquis, à Bordeaux et Paris





Parmi les 68 patientes qui ont présenté un premier accident thromboembolique et dont le bilan de thrombophilie a révélé la présence d'un facteur de risque biologique, 34 (50%) relataient une histoire familiale de maladie veineuse thromboembolique : 10 avaient un antécédent au premier degré, 15 au deuxième degré, et 9 aux deux degrés.

Parmi ces 68 patientes au bilan de thrombophilie anormal, 54 suivaient également une COP (*Figure 7*), dont 27 relataient une histoire familiale de MVTE.

4.3.4. Bilans incomplets

Parmi les 57 bilans incomplets, nous observons 38 déficits en protéine C, 52 déficits en protéine S, 4 déficits en antithrombine activité, 8 anticoagulants circulants et une mutation 20210G/A du gène de la prothrombine à recontrôler (*Tableau 23*).

Tableau 23 Caractéristiques des bilans de thrombophilie incomplets

FBR ?	BORDEAUX (n=22)	PARIS (n=35)	Total (n=57)
FII	1	0	**1**
PC	13	24	**38**
PS	17	35	**52**
AT	4	0	**4**
LA	4	2	**6**

4.3.5. Bilans normaux

Cinquante-neuf pourcent des bilans de thrombophilie réalisés chez ces patientes ayant présenté un premier évènement thromboembolique étaient normaux.

Parmi ces 175 patientes de notre étude, 78 (44%) relataient une histoire familiale de MVTE : 27 avaient un antécédent au premier degré, 43 au deuxième degré et 8 aux premier et deuxième degrés.

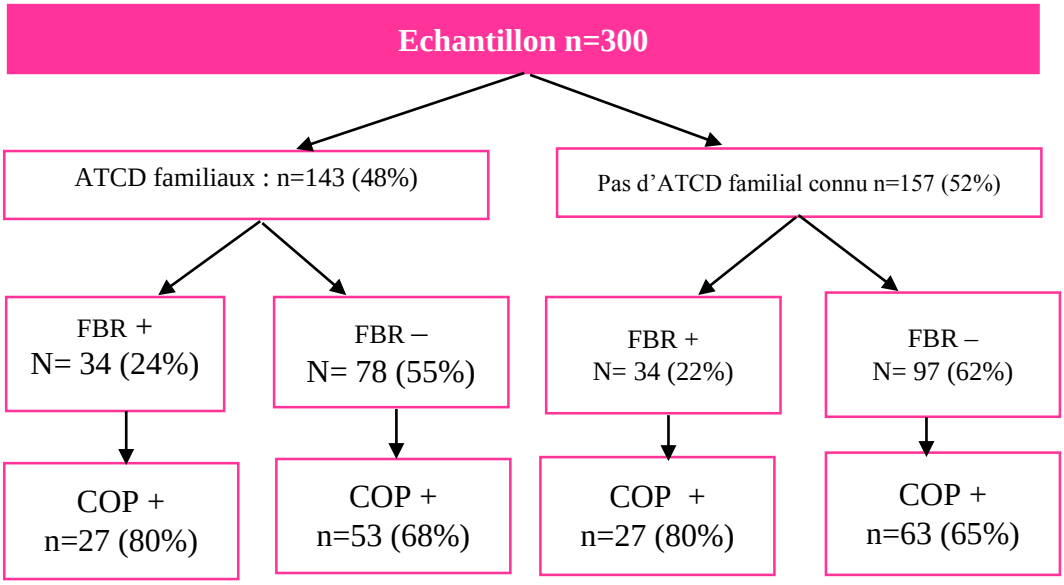
Trois patientes rapportaient un antécédent familial connu de thrombophilie, au deuxième degré.

Parmi ces 175 patientes de notre étude, 125 d'entre elles suivaient une COP, dont 56 relataient une histoire familiale de MVTE.

4.3.6. Thrombophilie et hérédité

Dans notre population, 143 patientes relataient une histoire familiale de thrombophilie. Parmi elles, 34 patientes, soit 24%, révélaient la présence d'un facteur biologique de risque au bilan de thrombophilie. Parallèlement, parmi les 157 patientes qui ne relataient pas d'histoire familiale de thrombose, 34 patientes, soit 22%, étaient porteuses d'un facteur biologique de risque de thrombose (*Figure 8*).

Figure 8 Caractéristiques des bilans de thrombophilie positifs pour un facteur biologique de risque chez les utilisatrices de contraception hormonale combinée en fonction de l'histoire familiale



ATCD : antécédent / FBR : facteur biologique de risque / COP : contraception oestroprogestative.

Onze patientes de notre population relataient au moins un antécédent familial de thrombophilie connue : 5 mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden, 4 déficits en protéine S, 1 cas de mutations hétérozygotes combinées du facteur V de leiden et FIIG20210A et 1 cas d'association d'un déficit en protéine C avec mutation hétérozygote du facteur V. A noter que 7 bilans de thrombophilie ont retrouvé la même anomalie que chez le propositus, 3 bilans sont normaux, et 1 est incomplet.

4.4. Influence des paramètres hormonaux

Dans notre étude, 22 patientes étaient en cours de grossesse, 30 étaient dans la période du post-partum, et 205 utilisaient une contraception œstroprogestative.
Au total, nous retrouvons donc un facteur hormonal chez 85.6% des patientes de notre étude.

4.4.1. Grossesse

4.4.1.1. Description

Vingt-deux patientes, soit 7.3%, ont présenté une première thrombose au cours d'une grossesse (*Tableau 24*).
Les gestité et parité moyennes étaient respectivement de 1.21 et 0.78.
Trente-sept patientes, soit 12.3% de la population, avaient dans leurs antécédents au moins une fausse couche spontanée. Seulement 2 patientes ont relaté plus de 3 épisodes de fausse couche spontanée. Une patiente avait rapporté un épisode antérieur de mort fœtal in utéro.
A Bordeaux, 14 grossesses se sont compliquées d'un ETEV. Le terme moyen de 14.2SA, avec 9 évènements (64%) thromboemboliques au 1er trimestre de la grossesse. A Paris, 8 grossesses se sont compliquées d'un ETEV, avec un terme moyen de 29.5SA, dont 7 évènements (92%) au cours du 3eme trimestre.
Parmi ces 22 grossesses compliquées, 2 ont été induites par stimulation hormonale, soit 9%, au cours d'une prise en charge en procréation médicale assistée. Ces deux évènements thromboemboliques ont eu lieu au 1er trimestre de grossesse (à 7SA).

Tableau 24 Caractéristiques des grossesses compliquées d'un premier évènement thromboembolique veineux

	BORDEAUX (n=150)	**PARIS (n=150)**	*p*	**Total (n=300)**
Gestité	1.2 +/- 1.5	1.22 +/- 1.6	*ns*	**1.21**
Parité	0.79 +/- 1.1	0.78 +/- 1.1	*ns*	**0.785**
FCS	17	20		37
MFIU	1	0		1
Grossesse en cours	**14**	**8**		**22 (7.3%)**
Terme moyen (SA)	14.2	29.5		21.85
1er trimestre	9	0		9
2e trimestre	4	1		5
3e trimestre	1	7		8
PMA	**2**	**3**		**5**
Stimulation en cours	0	1		1
Grossesse provoquée	2	0		2
Post-Partum de grossesse provoquée	0	2		2

FCS : fausse couche spontanée / MFIU : mort fœtale in utero / PMA : procération médicale assistée / SA : semaine d'aménorrhée.

Dix-huit patientes ont présenté une thrombose veineuse profonde isolée : 14 du membre inférieur, 3 du membre supérieur et 1 de la veine cave inférieure. Deux patientes ont présenté une EP isolée. Deux patientes ont présenté une TVP compliquée d'une EP.

Parmi les 16 patientes ayant présenté une TVP du membre inférieur, 13 étaient latéralisées à gauche, soit plus de 80% (*Tableau 25*).

Tableau 25 Caractéristiques des évènements thromboemboliques en cours de grossesse

	BORDEAUX (n=14)	**PARIS (n=8)**	**Total (n=22)**
Type d'accident veineux thromboembolique			
TVP	11	7	**18 (82%)**
EP	1	1	2 (9%)
TVP + EP	2	0	2 (9%)
Latéralité des TVP du membre inférieur	**10**	**6**	**16**
Gauche	7	6	13 (81%)

4.4.1.2. Grossesse & thrombophilie

Sur les 22 grossesses compliquées d'un évènement thromboembolique veineux de notre étude, 5 bilans (23%) de thrombophilie ont révélé la présence d'un facteur de risque biologique : 3 mutations hétérozygotes isolées du facteur V de Leiden, 1 association entre une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden et la mutation 20210G/A du gène de la prothrombine, et une association d'une mutation du facteur V de Leiden et d'un déficit de la protéine C. Deux cas de thrombose dans le courant des 1er et 2e trimestres étaient porteurs d'une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden. Deux cas de thrombose dans le courant du 3e trimestre de grossesse étaient porteurs d'anomalies combinées (FVL +/- et FII ; FVL +/- et PC).

Aucun cas de grossesse induite par un traitement hormonal dans le cadre d'une prise en charge médicale d'aide à la procréation n'a révélé d'anomalie du bilan de thrombophilie.

Au total, notre population était composée de moins de 2% de femmes enceintes dont le bilan de thrombophilie était positif pour un FBR.

4.4.1.3. Grossesse et facteurs de risque thrombogènes surjaoutés

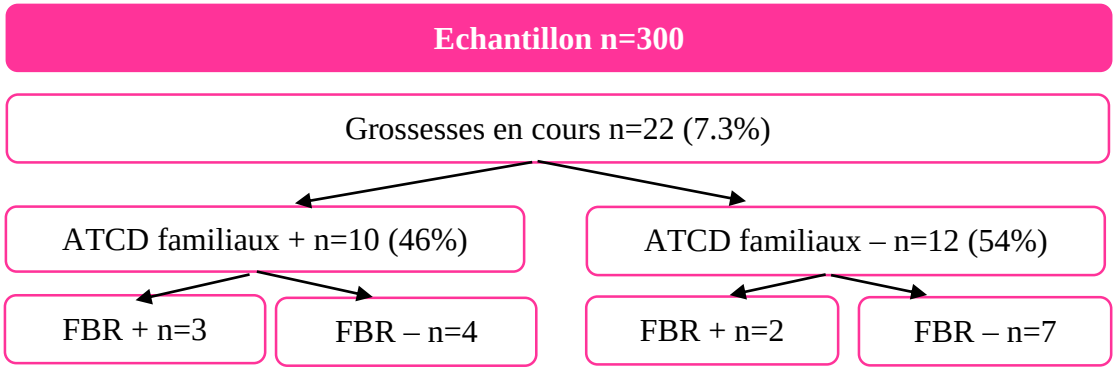
Selon les recommandations de la SFAR de 2005, nous observons dans notre population aucune patiente n'appartenant aux classes de risque majeur, élevé et modéré de thrombose.

Toutes les patientes de notre étude présentaient moins de trois facteurs de risque, ce qui leur attribue un risque faible de MVTE : 14 patientes n'avaient aucun facteur de risque, 6 patientes avaient seulement un facteur de risque (3 étaient âgées de plus de 35 ans, 1 était obèse, 2 étaient alitées soit pour MAP soit pour infection virale et 1 avait une insuffisance veineuse superficielle), 2 cumulaient deux facteurs de risque (âge > 35 ans et multiparité, et âge > 35 et obèse).

4.4.1.4. Grossesse & hérédité

Parmi les 22 patientes enceintes de notre étude, 10 relataient une histoire familiale de MVTE (5 au premier degré, 4 au deuxième degré et 1 aux premier et deuxième degrés), dont 3 avaient un bilan de thrombophilie anormal (*Figure 9*).

Figure 9: Caractéristiques des bilans de thrombophilie positifs pour un facteur biologique de risque en cours de grossesse en fonction de l'histoire familiale



4.4.2. Post-Partum

4.4.2.1. Description

Trente patientes de notre étude, soit 10%, ont présenté un premier évènement thromboembolique dans le post-partum.

Vingt-sept d'entre elles, soit 90%, ont thrombosé dans les 6 semaines du post-partum et 3 (10%) dans les 6 à 12 semaines.

Nous observons 13 cas de thromboses dans les suites d'un accouchement par les voies naturelles, 13 cas après une césarienne (dont 1 cas malgré une anticoagulation préventive), 3 cas après interruptions volontaires de grossesse et 1 cas après interruption thérapeutique de grossesse à 26SA (*Tableau 26*).

Tableau 26 Caractéristiques des accidents veineux thromboemboliques survenus dans le post-partum

	BORDEAUX (n=18)	PARIS (n=12)	Echantillon (n=30)
Mode d'accouchement :	**18**	**12**	**30**
Post-AVB	9	4	13 (43%)
Post-césarienne	6	7	13 (43%)
Post-IVG	2	1	3 (14%)
Post-ITG	1	0	1 (<1%)
Délai de thrombose			
<6semaines	17	10	27 (90%)
>6semaines	1	2	3 (10%)

4.4.2.2. Post-partum et facteurs de risque surajoutés

Aucune des 30 patientes de notre échantillon n'est classée selon les recommandations de la SFAR à risque majeur ou élevé de thrombose.

Quatre patientes cumulaient 3 facteurs de risque de MVTE, elles sont donc à risque modéré : une patiente obèse, multipare et âgée de plus de 35 ans, une patiente obèse de plus de 35 ans et porteuse de varices, une patiente obèse césarisée et alitée pour érysipèle et une patiente de plus de 35 ans multipare et césarisée.

Vingt-six patientes sont classées à risque faible de MVTE parce qu'elles cumulaient moins de 3 facteurs de risque.

Cinq patientes cumulaient 2 facteurs de risque de MVTE : 2 obèses + césarienne, 1 césarienne + insuffisance veineuse superficielle, 1 âge > 35 ans + insuffisance veineuse superficielle, et 1 âge > 35 ans + obèse.

Onze patientes n'avaient qu'un facteur de risque : 3 étaient plus âgées de 35 ans, 3 étaient obèses et 5 avaient bénéficié d'une césarienne (sans que le critère d'urgence ne soit précisé dans les dossiers médicaux).

Dix patientes ne présentaient aucun facteur de risque de thrombose stipulé dans les recommandations de le SFAR.

A noter le cas d'une patiente qui a présenté un évènement thromboembolique dans les 6 semaines suivant une césarienne alors qu'elle bénéficiait d'une anticoagulation préventive par HBPM. Son bilan de thrombophilie était normal. Nous ne retrouvons que le tabac comme autre facteur de risque surajouté (Age < 35 ans, BMI normal, pas d'histoire familiale de thrombophilie, pas d'insuffisance veineuse superficielle, pas d'alitement, pas d'introduction de COP).

D'autre part, parmi les 3 cas de thromboses survenues au-delà de la période des 6 semaines du post-partum, nous observons deux cas d'interruption volontaire de grossesse chez des patientes sans autre facteur de risque thrombogène qu'un antécédent familial au 2^{e} degré (les bilans de thrombophilie étaient normal et incomplet), et un cas de césarienne chez une patiente à risque modéré de thrombose (âge > 35 ans, obèse et multipare au bilan de thrombophilie normal).

4.4.2.3. Post-partum et traitement hormonal

Parmi ces 30 thromboses du post-partum, 2 cas (6.6%) suivaient des grossesses prises en charge en PMA et 4 (13.3%) avaient bénéficié de l'introduction d'une pilule contraceptive œstroprogestative (*Tableau 27*).

Quatre traitements contraceptifs œstroprogestatifs avaient été introduits dans les 6 premières semaines du post-partum : une patiente qui relatait une histoire familiale de MVTE a présenté une thrombose dans les suites immédiates d'une interruption thérapeutique de grossesse à 26SA alors qu'elle était sous COP de deuxième génération, une patiente obèse et aux antécédents familiaux thromboemboliques a thrombosé sous COP de deuxième génération dans les suites d'une IVG chirurgicale, une autre patiente de plus de 35 ans et qui relatait une histoire familiale de MVTE a présenté un premier ETEV alors qu'une COP transdermique avait été introduite, et une patiente tabagique a thrombosé dans les suites d'une césarienne alors qu'une COP de 3G avait été introduite.

A noter qu'aucun des trois bilans de thrombophilie n'a mis en évidence de FBR.

Tableau 27 Caractéristiques des traitements hormonaux du post-partum

	BORDEAUX (n=18)	**PARIS (n=12)**	**Echantillon (n=30)**
Traitement hormonal adjuvant :	**3**	**3**	**6(20%)**
Contraception œstroprogestative	3	1	4
Post-IVG	1	1	2
Post-ITG	1	0	1
Post-AVB	0	0	0
Post-césarienne	1	0	1
Induction de l'ovulation	0	2	2

4.4.2.4. Post-partum & thrombophilie

Parmi les 30 cas de thromboses du post-partum, 4 bilans de thrombophilie (13%) ont révélé la présence d'un facteur biologique de risque : 2 cas pour des césariennes (dont une en urgence) avec mutation hétérozygote du facteur V de Leiden, 1 cas pour un AVB avec mutation

hétérozygote du facteur V de Leiden, et une IVG avec mutation hétérozygote 20210G/A du gène de la prothrombine.

Toutes ces thromboses se sont déroulées dans les 6 semaines post-partum.

Aucun de ces 4 cas n'était favorisé par une contraception œstroprogestative.

Au total, notre population est composée de 1.5% de patientes qui ont présenté un premier évènement thromboembolique dans le post-partum favorisé par une anomalie du bilan de thrombophilie.

4.4.2.5. Post-partum & facteurs environnementaux

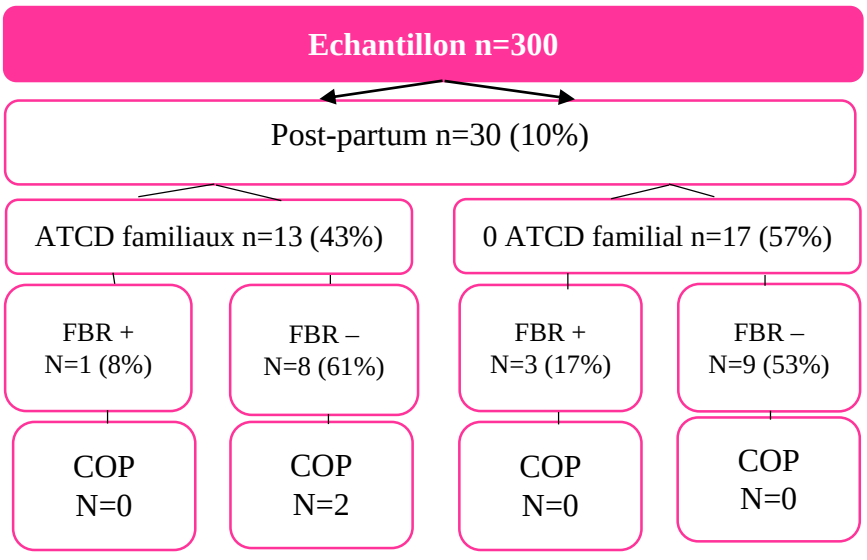
A noter que deux cas de thromboses dans le post-partum immédiat après césarienne concernaient des patientes alitées pour radiculalgie ou érysipèle, dont une présentait une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden.

Aucune n'avait par ailleurs débuté de contraception hormonale.

4.4.2.6. Post-partum & hérédité

Parmi les 30 cas de thromboses dans le post-partum de notre étude, 13 relataient une histoire familiale de MVTE : 3 au premier degré, 9 au deuxième degré et 1 aux premier et deuxième degrés. Un bilan de thrombophilie était anormal, 4 étaient incomplets et 8 normaux. Trois patientes avaient débuté une contraception œstroprogestative (*Figure 10*).

Figure 10 Caractéristiques des bilans de thrombophilie positifs dans le post-partum en fonction de l'histoire familiale



4.4.3. Contraception (hors post-partum)

4.4.3.1. Description

Parmi les 300 patientes de notre étude, 230 (soit 77%) bénéficiaient d'une contraception connue. Les autres patientes n'avaient pas de contraception (21.4%) ou leur contraception n'était pas renseignée dans le dossier médical (2%) (*Tableau 28*).

A noter que parmi les patientes qui n'utilisaient pas de contraception, 34% étaient enceintes.

Quatre-vingt-dix-huit pourcents des modes de contraception étaient hormonaux : œstroprogestatif pour 91% (oraux ou transdermique) et progestatif pour 9%.

Tableau 28 Caractéristiques des moyens de contraception utilisées dans notre population

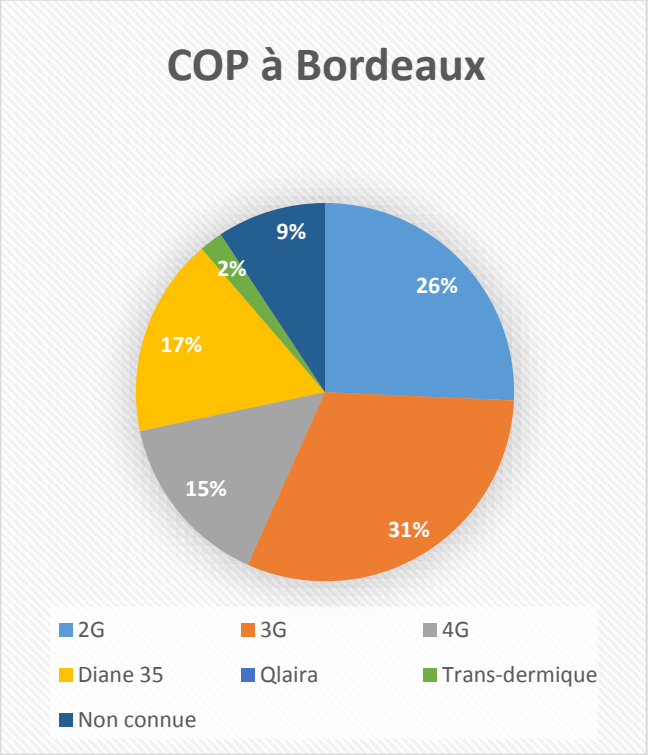
	BORDEAUX N=150	**PARIS N=150**	**Echantillon N=300**
Contraception	***107***	***123***	***230 (77%)***
Contraception oestroprogestative:	*93*	*112*	*205 (68%)*
Orale	91	110	201
Transdermique	2	1	3
Contraception Progestative:	*11*	*9*	*20*
Microprogestatif	7	4	11
Macroprogestatif	0	3	3
DIU Levonorgestrel	4	2	6
Contraception non hormonale	*3*	*2*	*5*
DIU cuivre	2	1	3
Ligature tubaire	0	1	1
Préservatif	1	0	1
Pas de contraception	***37***	***27***	***64 (21.4%)***
Contraception non renseignée	**6**	**0**	**6 (2%)**

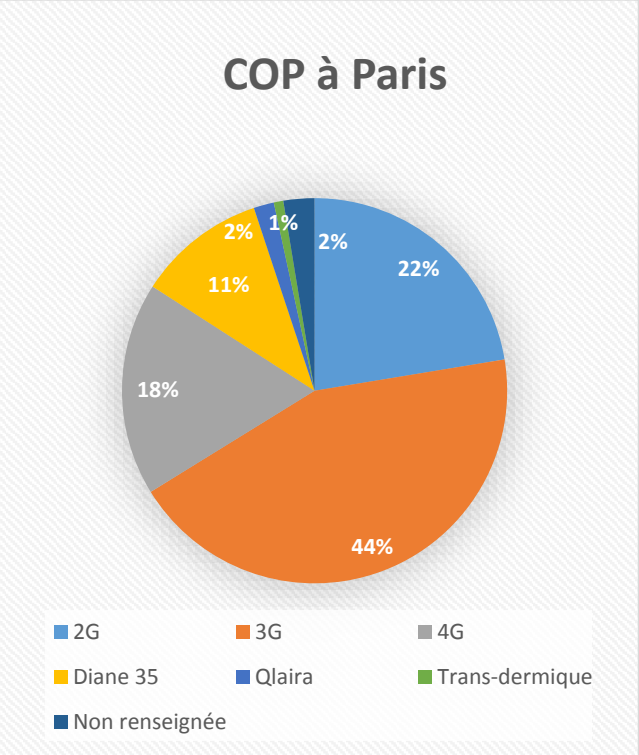
4.4.3.2. Contraception œstroprogestative

Dans notre population, 205 patientes, soit 68%, utilisaient une contraception œstroprogestative (*Tableau 28*).

Quarante-sept patientes (24%) utilisaient une contraception orale de deuxième génération, 77 (37.5%) de troisième génération, 35 (16.5%) de quatrième génération, 27 (14%) utilisaient Diane35®, 2 (1%) utilisaient une contraception à base de valérate d'estradiol et 3 (1.5%) utilisaient une contraception transdermique. A noter 13 données inconnues, soit 5.5% (*Figure 11*).

Figure 11 Proportion d'utilisation des différents contraceptifs oestro-progestatifs





Concernant la durée de prise, sur les 189 données disponibles, 139 (74%) l'utilisaient depuis plus de 12 mois.

Parmi les 54 patientes de notre échantillon qui suivent un traitement contraceptif œstroprogestatif et dont le bilan de thrombophilie a révélé la présence d'un facteur de risque biologique, 16 (30%) utilisaient leur contraception depuis moins de 12 mois, contre 36 (67%) depuis plus de 12 mois. (A noter 2 données de durée manquantes).

4.4.3.3. Contraception progestative

Notre échantillon est composé de 20 patientes qui suivaient une contraception progestative pure : 11 microprogestatifs (7 Cérazette®, 1 Microval®, 3 Nexplanon®), 3 macroprogestatifs (2 Androcur®, 1 Lutéran®) et 6 dispositifs intra-utérins au lévonorgestrel.

Deux bilans de thrombophilie, soit 10%, étaient positifs pour un facteur biologique de risque de MVTE : 1 déficit en protéine C chez une patiente en post-partum et une mutation hétérozygote 20210G/A du gène de la prothrombine chez une patiente qui a thrombosé dans les suites d'une IVG chirurgicale.

Nous observons 5 cas de thromboses, soit 25%, dans le post-partum dont 2 césariennes, 2 cas en post-opératoire (arthroscopie du genou et hernie discale) et un cas sous plâtre.

A noter deux cas de thromboses sous Androcur sans facteur déclenchant majeur retrouvé à l'anamnèse : l'une après un voyage en voiture, l'autre sur tabagisme et porteuse d'une insuffisance veineuse.

Parmi ces 20 patientes sous traitement contraceptif progestatif, 11 rapportaient une histoire familiale de MVTE, soit 55%.

4.4.3.4. Contraception non hormonale

Cinq patientes de notre étude, soit 1.5%, suivaient une contraception non hormonale : 3 dispositifs intra-utérins au cuivre, 1 ligature tubaire et 1 préservatif.

Aucune n'avait un bilan de thrombophilie positif pour un FBR.

Quatre patientes étaient âgées de plus de 35 ans, dont 3 décrivaient une histoire familiale de MVTE.

Une patiente présentait un BMI>30 et un terrain auto-immun. Une patiente de 38 ans était suivie pour une dépression sévère et relatait une histoire familiale de MVTE. Une patiente de plus de 35 ans, tabagique, porteuse d'une insuffisance veineuse superficielle relatait une histoire familiale de MVTE. Une patiente de plus de 35ans et souffrant d'IVS a présenté un accident thromboembolique veineux après un effort de marche. Une patiente âgée de plus de 35 ans insuffisante veineuse et tabagique relatait une histoire familiale de MVTE.

4.4.3.5. Contraception œstroprogestative & thrombophilie

Parmi les 205 patientes qui ont présenté un premier évènement thromboembolique sous contraception œstroprogestative, 54 (soit 26%) avaient un bilan de thrombophilie anormal : 61% de mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden, 15% de mutations 20210G/A du gène de la prothrombine, 4% de déficits en PS, 5% de déficits en PC, 5% de SAPL et 5% d'anomalies combinées (*Tableau 29*).

Au total, 68% de notre population utilisaient une COP, 22% étaient porteuses d'une anomalie biologique du bilan de thrombophilie et 18% cumulaient ces deux facteurs de risque (*Figure 12*).

Tableau 29: Caractéristiques des facteurs biologiques de risque de thrombophilie au sein de la population sous contraception œstroprogestative

	BORDEAUX (n=39)	PARIS (n=15)	Echantillon (n=54)
Anomalies isolées	**36**	**15**	**51 (95%)**
Anomalies génétiques	**33**	**15**	**48**
Mutation hétérozygote FII	8	0	8 (15%)
Mutation hétérozygote FVL	21	12	33 (61%)
Déficit en protéine S	2	1	3 (5%)
Déficit en protéine C	2	2	4 (7%)
Anomalies acquises	**3**	**0**	**3 (5%)**
Anticoagulant circulant confirmé	3	0	3
Anomalies combinées	**3**	**0**	**3 (5%)**
Mutations hétérozygote FII et homozygote FVL	1	0	1
Mutations hétérozygotes FII et FVL	1	0	1
Mutation hétérozygote FVL et déficit protéine C	1	0	1

FII : Mutation 20210G/A du gêne de la prothombine / FVL : mutation facteur V de Leiden

4.4.3.6. Contraception & histoire familiale thromboembolique

Parmi les 205 patientes ayant présenté un évènement thromboembolique sous contraception œstroprogestative, 98 (soit 48%) relataient une histoire familiale de maladie veineuse thromboembolique: 30% des patientes relataient un apparenté au premier degré, 54% au deuxième degré, et 16% aux premier et deuxième degrés.

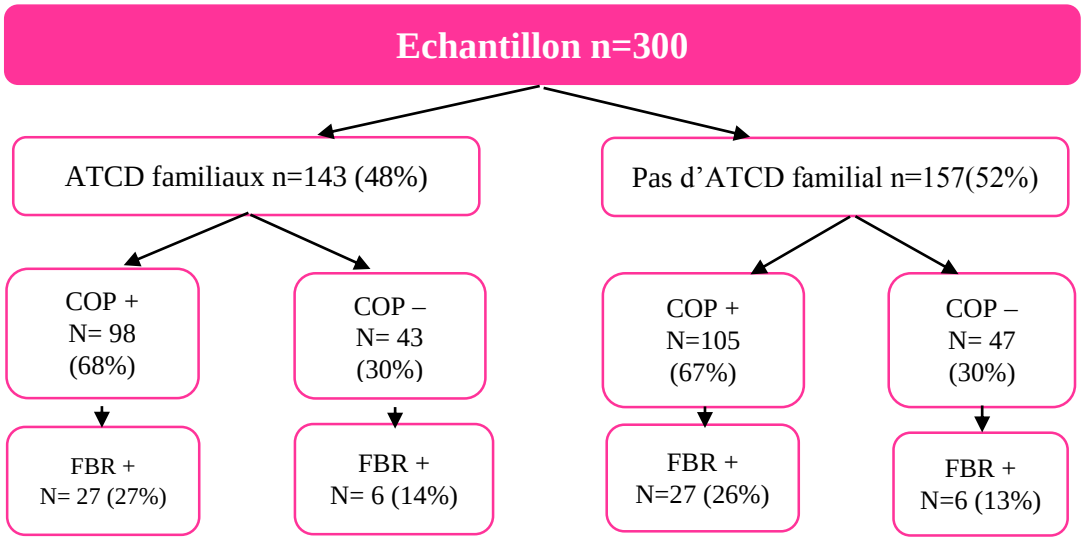
Au sein de cette population qui a présenté une thrombosé sous COP dans un contexte familial, 54% des bilans de thrombophilie étaient normaux contre 27.5% anormaux.

Les anomalies biologiques retrouvées sont la mutation hétérozygote du facteur V de Leiden dans 60% des cas, la mutation 20210G/A du gène de la prothrombine dans 18% des cas, un SAPL dans 10% des cas, un déficit en PC dans 8% des cas et une association entre mutations hétérozygote du facteur II et hétérozygote du facteur V dans 4% des cas (*Tableau 30*).

Tableau 30: Caractéristiques des anomalies du bilan de thrombophilie chez les utilisatrices de COP qui relatent une histoire familiale de MVTE

	BORDEAUX	PARIS	Total N=98
Bilan thrombophilie anormal :	**18**	**9**	**27 (27.5%)**
Mutation hétérozygote FVL	7	9	16
Mutation hétérozygote FII	5	0	5
Déficit en protéine C	2	0	2
Anticoagulant circulant	3	0	3
Mutations hétérozygote FII et homozygote FVL	1	0	1

Figure 12: Caractéristiques des taux de bilans de thrombophilie positifs pour un facteur biologique de risque en fonction de l'utilisation d'une COP et de l'histoire familiale



4.5. Influence des paramètres intrinsèques

4.5.1. Facteurs de risque cardio-vasculaires

Nous observons dans notre population, 10 patientes âgées de plus de 35 ans et obèses. Parmi elles, une femme suivait une COP de 3e génération. Son bilan de thrombophilie était normal.

Vingt-deux patientes de notre étude étaient âgées de plus de 35 ans et tabagiques. Parmi elles, 15 suivaient une contraception œstroprogestative : 3 de deuxième génération, 5 de troisième génération, 3 de quatrième génération, 1 sous Diane®, 1 sous Qlaira®, 2 données sont inconnues. Trois d'entre elles, soit 20%, avaient également un bilan de thrombophilie positif pour une anomalie.

Quatre patientes de notre étude étaient obèses et tabagiques. Deux d'entre elles suivaient une contreception œstroprogestative : une de deuxième génération et une de troisième génération. Aucun bilan de thrombophilie n'avait révélé d'anomalie.

4.5.2. Pathologie auto-immune

Sur les 15 cas de patientes suivies pour une pathologie auto-immune, 5 relataient une histoire familiale de MVTE : 1 au premier degré, 3 au deuxième degré et 1 aux premier et deuxième degrés.

Dix suivaient une contraception œstroprogestative : 4 de deuxième génération, 1 de troisième génération, 1 de quatrième génération et 1 à base d'acétate de ciprotérone (3 données sont manquantes). Parmi elles, trois relataient une histoire familiale de MVTE.

Parmi les 10 patientes connues pour présenter un terrain auto-immun et suivant une COP, 2 bilans de thrombophilie sont anormaux pour deux mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden. Aucune n'avait d'antécédent familial de thrombose. Cinq bilans sont normaux. Trois bilans sont incomplets.

4.5.3. Infection chronique

Une patiente âgée de plus 35 ans a présenté une EP dans les suites d'un voyage en avion d'une durée supérieure à 6 heures alors qu'elle était suivie et traitée pour une infection par le

virus de l'immunodéficience humaine, sans que les données du dossier ne nous permettent d'en grader l'évolution ni apprécier les complications. Cette patiente suivait une COP de 3e génération. Elle présentait une insuffisance veineuse superficielle. Son bilan de thrombophilie ne retrouvait pas de facteur biologique de risque.

Une patiente de 30 ans tabagique suivie et traitée pour une infection par le virus de l'hépatite B a présenté un premier épisode de TVP alors qu'elle suivait une COP de 3e génération depuis moins d'un an. Elle relatait un antécédent de MVTE au 1e degré. Son bilan de thrombophilie était normal.

4.5.4. Troubles psychiatriques

Douze patientes, soit 4%, de notre population souffraient de troubles psychiatriques: 7 syndromes dépressifs, 2 troubles du comportement alimentaire, 2 troubles bipolaires, et 1 pathologie psychiatrique non étiquetée. Aucune n'a présenté son premier évènement thromboembolique au cours d'une hospitalisation en psychiatrie.

Quatre bilans de thrombophilie étaient positifs pour une anomalie : 3 mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden et 1 mutation hétérozygote du gène de la prothrombine.

Huit patientes suivaient un traitement hormonal contraceptif combiné: 4 pilules de deuxième génération, 1 pilule de troisième génération, 3 de quatrième génération.

Deux patientes ont thrombosé dans un contexte obstétrical : une dans les suites d'une interruption volontaire de grossesse et une au cours du deuxième trimestre d'une grossesse.

Au total, cinq patientes cumulaient facteurs hormonal et thrombophilie.

A noter le cas d'une jeune patiente qui ne retrouvait aucun facteur de risque à la survenue de son embolie pulmonaire.

4.5.5. Insuffisance veineuse superficielle

Vingt-neuf patientes, soit 9.7%, de notre étude présentaient une insuffisance veineuse superficielle connue. Dix-sept d'entre elles relataient une histoire familiale de maladie veineuse thromboembolique, 23 suivaient un traitement contraceptif œstroprogestatif et 3 avaient un bilan de thrombophilie positif pour une anomalie : 1 déficit en PS, 1 mutation 20210G/A du gène de la prothrombine et 1 mutation hétérozygote du facteur V de Leiden.

Quatorze patientes présentant une IVS étaient âgées de plus de 35 ans, 7 étaient fumeuses et 4 étaient obèses.

Cinq d'entre elles avaient présenté ce premier évènement thromboembolique veineux dans les suites d'un geste de sclérose, et une après un stripping.

Au total, 8 patientes cumulaient traitement hormonal combiné et thrombophilie.

4.5.6. Néoplasie

Nous observons dans notre population 3 cas de néoplasie dont deux inauguraux.

Un cas concernait une rechute métastatique osseuse d'une néoplasie du col utérin connue, traitée 8 mois auparavant par radio-chimiothérapie concomittente. Aucune contraception hormonale n'était en cours et le bilan de thrombophilie était incomplet.

Un cas concernait une découverte d'un thymome sur myasthénie. Le bilan de thrombophilie était incomplet. Il n'y avait pas de traitement hormonal en cours. Cette patiente relatait des antécédents thromboemboliques veineux aux 1er et 2^{e} degrés.

Un cas concernait un diagnostic de tumeur pancréatique cysto-papillaire de Frantz chez une patiente de 29 ans sous COP orale de 2^{e} génération et dont le bilan de thrombophilie était normal.

4.6. Influence des paramètres extrinsèques

Parmi les 300 patientes, 15 ont thrombosé dans un contexte post-opératoire, soit 5%. Les trois types de chirurgie majoritairement retrouvés étaient l'orthopédie (4=27%), la chirurgie digestive (1=7%) et la chirurgie esthétique (3= 19%). A noter l'absence de cas de chirurgie carcinologique et gynécologique (*Tableau 31*).

L'immobilisation pour traumatologie représente 39 cas sur les 300 (soit 13%), dont 7 ont thrombosé malgré une anticoagulation préventive (18%). La principale cause d'immobilisation est l'entorse (30%). Le principal mode d'immobilisation est l'attelle (30%) (*Tableau 31*).

Les autres causes d'immobilisation sont les voyages en avion (10% de la population), la station assise prolongée, principalement au décours de trajets en transports personnel ou en commun (10.6%) et l'alitement prolongé (4%) (*Tableau 31)*.

Quatorze patientes ont rapporté la pratique d'une activité physique intense les jours précédant leur accident thromboembolique, soit 4.6% (*Tableau 31*).

Un cas de thrombose de la veine cave supérieure était survenu sur une chambre implantable dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie chronique auto-immune (0.3%) (*Tableau 31*).

Tableau 31: Caractéristiques des facteurs de risque extrinsèques de la maladie veineuse thromboembolique

	BORDEAUX (n=150)	**PARIS (n=150)**	**Echantillon (n=300)**
Chirurgie	**3**	**12**	**15 (5%)**
Orthopédique	1	3	4
Stripping	0	1	1
Sclérose de varices	1	5	6
Digestive	0	1	1
Chirurgie plastique	1	2	3
Immobilisation			
Traumatologie	**16**	**22**	**38 (13%)**
Plâtre	3	4	7
Attelle	4	8	12
Paralysie	1	0	1
Béquilles	3	3	6
Contusion	5	8	13
Station assise prolongée	**21**	**38**	**59 (20%)**
Avion	9	21	30
Transports/Travail	12	17	29
Alitement	**8**	**5**	**13 (4%)**
Déficit moteur	**1**	**0**	**1**
Chambre implantable	**1**	**0**	**1**
Effort physique	**7**	**7**	**14 (5%)**

4.6.1. Chirurgies

4.6.1.1. Orthopédique

Parmi les 5 cas de chirurgie orthopédique recensés dans les dossiers, nous n'avons pas considéré un cas de chirurgie ligamentaire du genou comme un facteur favorisant de thrombose car un délai de 4 mois, jugé trop long, séparait les deux évènements.

Ainsi, sur les 4 cas de chirurgies restants, 2 cas sont jugés à risque faible de thrombose (hallux valgus et arthroscopie) et un cas à risque modéré (ligamentoplastie). Un cas de chirurgie rachidienne pour hernie discale n'a pas pu être évalué en degré de risque (*Tableau 32*).

La patiente qui a thrombosé dans les suites opératoires d'une ligamentoplastie jugée à risque modéré avait bénéficié d'une anticoagulation préventive pendant 15 jours. Son bilan de thrombophilie était normal. Ses facteurs de risque intrinsèques étaient un âge supérieur à 35 ans, un tabagisme actif et une contraception orale à base de valérate d'œstrogène depuis 6 mois.

Les deux cas de thromboses post-opératoires jugés à risque faible présentaient aussi un bilan de thrombophilie normal. L'une suivait une contraception œstroprogestative orale de 3eme génération, l'autre une contraception microprogestative par Nexplanon®. Toute deux étaient tabagiques.

Le cas de thrombose post-opératoire pour hernie discale s'est déroulé malgré une anticoagulation préventive. Le bilan de thrombophilie est incomplet. La patiente était âgé de 39.9 ans, présentait des antécédents familiaux de MVTE aux premier et deuxième degrés et suivait une contraception par macroprogestatif type Lutéran®.

Au total, 2 patientes suivaient une COP, aucune n'avait d'anomalie biologique, et 2 avaient bénéficié d'une anticoagulation préventive (*Tableau 32*).

4.6.1.2. Chirurgie vasculaire

On observe 6 cas de sclérose de varices et 1 cas de chirurgie de stripping (*Tableau 32*).

Parmi les 6 cas de sclérose, 4 rapportaient une histoire familiale de MVTE : 2 au premier degré et 2 aux premier et deuxième degrés. Aucun des 6 bilans de thrombophilie

n'était positif pour un facteur biologique de risque de thrombophilie (2 sont incomplets, 4 sont normaux). Toutes les 6 suivaient une contraception œstroprogestative : 1 de quatrième génération, 2 de deuxième génération, 2 de troisième génération et 1 transdermique.

Le cas de thrombose post-opératoire de stripping est jugé à risque faible de thrombose. Il s'agissait d'une embolie pulmonaire survenue après 35 ans chez une patiente qui relatait un antécédent familial de maladie veineuse thromboembolique au premier degré. Elle suivait une contraception œstroprogestative de 3eme génération depuis plus d'un an. Son bilan de thrombophilie était normal *(Tableau 32*).

4.6.1.3. Chirurgie digestive

Nous observons un cas d'accident thromboembolique survenu 3 semaines après une chirurgie digestive pour occlusion sur bride dans un contexte de maladie chronique inflammatoire de l'intestin. Il est donc jugé à risque élevé de thrombose. Le bilan de thrombophilie était normal. La patiente présentait pour seul facteur de risque intrinsèque un tabagisme actif (*Tableau 32*).

4.6.1.4. Chirurgie plastique

Nous observons deux cas de chirurgie mammaire esthétique : l'une de réduction, l'autre de pose de prothèses. Les deux cas sont jugés à risque faible thrombotique, et n'avaient pas bénéficié d'anticoagulation préventive.

La patiente qui a bénéficié de la pose de prothèses mammaires un mois auparavant était tabagique sous contraception œstroprogestative de 2^{e} génération depuis plus d'un an, et porteuse d'une mutation du facteur V de Leiden.

La patiente qui a thrombosé dans les suites d'une réduction mammaire avait plus de 40 ans, relatait des antécédents familiaux thromboemboliques de MVTE aux 1^{e} et 2^{e} et était porteuse d'un déficit en protéine S confirmé. A noter que sa contraception n'est pas renseignée dans le dossier médical.

Un cas est survenu dans les suites d'une lipoaspiration. Il est donc jugé à risque modéré de thrombose. Le bilan de thrombophilie est normal. La patiente suivait une contraception orale par œstroprogestatif oral de 3^{e} génération depuis plus d'un an.

Au total, parmi les trois cas de thrombose en post-opératoire d'une chirurgie plastique, deux avaient une anomalie du bilan de thrombophilie dont l'une suivait aussi une contraception hormonale œstroprogestative (*Tableau 32*).

4.6.1.5. Chirurgie gynécologique

Une patiente de notre échantillon a présenté un premier EVTE dans les 6 premières semaines suivant une interruption volontaire chirurgicale de grossesse avant 14 SA. Agée de plus de 35 ans et obèse de grade I, elle était suivie et traitée pour une dépression. Son bilan de thrombophilie a révélé la présence d'une mutation 20210G/A du gène de la prothrombine. Aucune contraception n'avait été débutée (*Tableau 32*).

Tableau 32: Caractéristiques hormonales et biologiques des TV post-opératoires, en fonction du type de chirurgie et de la prophylaxie anticoagulante

	COP	FBR +	COP + FBR	HBPM
Chirurgie orthopédique n=4	2	0	0	2
Chirurgie digestive n=1	0	0	0	0
Chirurgie esthétique n=3	1	1	0	1
Chirurgie vasculaire				
Stripping n=1	1	0	0	0
Sclérose n=6	6	0	0	0
Chirurgie gynécologique n=1	0	1	0	0

COP : contraception œstroprogestative / HBPM : thromboses malgré une couverture par HBPM / FBR : facteur biologique de risque de thrombophilie.

4.6.2. Traumatologie hors-chirurgie

4.6.2.1. Plâtre

Sept patientes de notre étude, soit 2%, ont présenté un premier évènement thromboembolique veineux sous plâtre pour traitement médical d'une fracture du membre inférieur.

Trois d'entre elles rapportaient une histoire familiale de MVTE : 1 au premier degré et 2 au deuxième degré.

Cinq d'entre elles suivaient une contraception œstroprogestative : 1 de deuxième génération, 1 de troisième génération, 2 de quatrième génération et 1 dont le nom n'est pas renseigné. Parmi elles, aucun bilan de thrombophilie n'est anormal.

A noter que 2 patientes avaient bénéficié d'une anticoagulation préventive. Les deux bilans de thrombophilie de ces patientes étaient normaux. L'une d'entre elle relatait une histoire familiale au 2^{e} degré de MVTE et suivait une COP de 4^{e} génération. L'autre n'avait ni ATCD familial ni contraception œstroprogestative en cours.

Au total, 5 suivaient une contraception hormonale combinée, aucun bilan de thrombophilie n'était positif pour un FBR et 2 ont thrombosé malgré une prophylaxie (*Tableau 33*).

4.6.2.2. Attelle

Douze patientes de notre étude, soit 4% de la population, ont présenté un premier évènement thromboembolique lors d'un port d'attelle des membres inférieurs pour entorse ou luxation.

Sept d'entre elles rapportaient une histoire familiale de MVTE : 2 avaient des antécédents au premier degré et 5 au deuxième degré.

Onze patientes suivaient un traitement contraceptif œstroprogestatif oral: 3 de deuxième génération, 2 de troisième génération, 5 de quatrième génération, et 1 sous Diane 35®. Parmi elles, aucun bilan de thrombophilie n'est anormal.

A noter le cas d'une patiente qui a présenté un évènement thromboembolique malgré une anticoagulation préventive pendant 15 jours. Elle relatait un

antécédent familial au 2e degré de MVTE et suivait une COP de quatrième génération. Son bilan de thrombophilie était normal.

Au total, 11 patientes suivaient une COP, aucun bilan n'est anormal et 1 patiente avait bénéficié d'une prophylaxie anticoagulante (*Tableau 33*).

4.6.2.3. Béquilles

Six patientes de notre étude, soit 2%, ont présenté un premier évènement thromboembolique veineux alors qu'elles portaient des béquilles pour entorses (2), claquage musculaire (3) ou à distance d'une chirurgie orthopédique du MI (1).

Deux d'entre elles rapportaient une histoire familiale thromboembolique au deuxième degré.

Les patientes étaient toutes sous contraceptifs œstroprogestatifs oraux : 2 de deuxième génération, 3 de troisième génération, et 1 sous Diane 35®. Parmi elle, un bilan de thrombophilie était positif pour une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden.

A noter le cas d'une patiente de 20 ans, diabétique de type I qui a présenté une thrombose veineuse profonde compliquée d'une embolie pulmonaire au cours d'une immobilisation pour entorse avec port de béquilles malgré une anticoagulation préventive pendant 7 jours. Le bilan de thrombophilie était incomplet. Elle suivait une contraception œstroprogestative de troisième génération depuis plus d'un an.

Au total, les 6 patientes suivaient une COP, dont 1 était porteuse d'une anomalie biologique et une autre avait bénéficié d'une anticoagulation préventive *(Tableau 33*).

4.6.2.4. Contusions

Treize patientes de notre étude, soit 4.3%, ont présenté un premier évènement thromboembolique dans les suites d'une contusion des membres inférieurs (tendinite, claquage musculaire, traumatisme, entorse…) traitée sans matériel orthopédique.

Six relataient une histoire familiale de maladie veineuse thromboembolique : 2 au premier degré, 2 au deuxième degré et 2 aux premier et deuxième degrés.

Douze patientes suivaient une COP orale: 7 de deuxième génération, 2 de troisième, 2 par Diane 35® et 1 était inconnue. Parmi elles, 3 bilans de thrombophilie étaient anormaux : 2 mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden et 1 déficit en protéine S.

Une patiente avait bénéficié d'une prévention anti-thrombotique : elle n'avait pas d'antécédent familial de thrombose, mais suivait une contraception par Diane 35® et était porteuse d'une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden.

Au total, 12 patientes suivaient une COP dont 3 étaient porteuses d'une anomalie biologique, et 1 avait bénéficié d'une prophylaxie anticoagulante (*Tableau 33*).

Tableau 33: Caractéristiques hormonales et biologiques des TV survenues dans un contexte traumatologique non chirurgical, en fonction du type d'immobilisation et de la prophylaxie anticoagulante

	COP	FBR +	COP + FBR	HBPM
Plâtre n=7	5	0	0	2
Attelle n=12	11	0	0	1
Béquilles n=6	5	0	1	1
Contusion n=13	9	0	3	1

COP : contraception œstroprogestative / HBPM : thromboses malgré une couverture par HBPM / FBR : facteur biologique de risque de thrombophilie.

4.6.3. Station assise prolongée

4.6.3.1. Avion

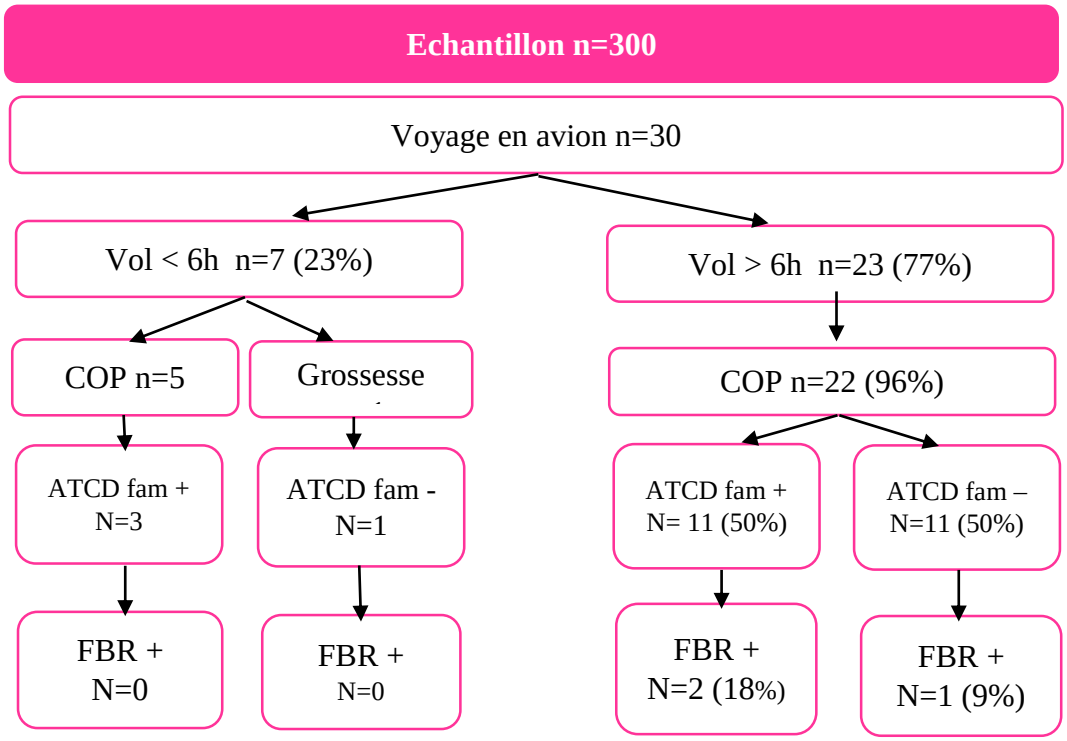
Notre population est composée de 30 cas, soit 10%, de patientes qui avaient réalisé un voyage en avion quelques temps avant leur premier accident thromboembolique (*Figure 12, Tableau 34*). Quatorze relataient une histoire familiale de MVTE : 3 au premier degré et 11 au deuxième degré.

Sept patientes avaient réalisé un voyage d'une durée inférieure à 6h. Une patiente était enceinte à 26SA et son bilan de thrombophilie était normal. Cinq d'entre elles suivaient un traitement contraceptif œstroprogestatif : 3 de 3e génération, 1 de quatrième génération, et 1 Diane 35. Parmi elles, 3 relataient une histoire familiale de MVTE mais aucun bilan de thrombophilie n'était anormal (4 bilans sont revenus normaux et 2 autres incomplets).

Vingt-trois patientes ont réalisé un voyage d'une durée supérieure à 6h. Vingt-deux d'entre elles suivaient un traitement contraceptif œstroprogestatif : 4 cas de deuxième génération, 9 cas de troisième, 4 cas de quatrième, 2 cas de Diane 35®, 3 trois cas de génération inconnue. Parmi elles, 11 relataient une histoire familiale de MVTE et 3 bilans de thrombophilie étaient anormaux : 3 mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden. Par ailleurs, deux patientes cumulaient un autre facteur d'immobilisation : un plâtre pour fracture tibiale et une entorse. Les deux suivaient une COP de deuxième génération. Leurs bilans de thrombophilie étaient normaux.

D'autre part, une patiente âgée de plus de 35 ans a présenté une embolie pulmonaire dans les suites d'un voyage en avion de plus de 6h alors qu'elle était suivie et traitée pour une infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Elle suivait une COP de 3e génération et présentait une insuffisance veineuse superficielle. Son bilan de thrombophilie était normal.

Figure 13: Caractéristiques des taux de facteurs biologiques de risque chez les patientes ayant voyagé en avion en fonction de l'histoire familiale, des facteurs hormonaux et de la durée du vol



4.6.3.2. Autre

Vingt-neuf patientes de notre étude, soit 9.6%, ont présenté un premier évènement thromboembolique au cours d'une station assise prolongée pour déplacement en transport (voiture, bus, train) ou activité professionnelle prolongée (révisions d'examens..), dont 28 étaient sous contraceptif œstroprogestatif (*Tableau 34*).

Onze bilans de thrombophilie étaient anormaux : 6 mutations isolées du facteur V de Leiden, 3 mutations hétérozygotes isolées du gène 20210G/A de la prothrombine, 1 association de mutations homozygote du facteur V de Leiden et hétérozygote du gène de la prothombine, et 1 association d'une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden et du facteur II. Toutes suivaient une contraception œstreprogestative, et 6 relataient une histoire familiale de MVTE.

Pour les 18 autres patientes pour lesquelles le bilan n'était pas anormal (13 normaux et 5 incomplets), 17 suivaient une COP : 2 de deuxième génération, 8 de troisième génération, 4 de quatrième et 3 sous Diane 35®.

Au total, sur les 29 patientes qui ont présenté un premier évènement thromboembolique, 28 suivaient une COP dont 11 étaient aussi porteuses d'un facteur biologique de risque de thrombophilie.

4.6.4. Alitement

Seize cas de notre étude, soit 5%, ont présenté un premier évènement thromboembolique au cours d'un alitement provisoire, sans que la durée ne soit précisée dans le dossier médical : 6 cas pour atteinte rhumatologique ou neurologique (lumbago, radiculalgie, hernie discale), 7 pour atteinte virale aiguë, 1 pour syndrome dépressif aiguë, 1 pour érysipèle dans le post-partum, 1 pour menace d'accouchement prématuré.

Six d'entre elles rapportaient une histoire familiale de maladie veineuse thromboembolique : 1 au premier degré, 4 au deuxième degré, et 1 aux premier et deuxième degrés.

Deux patientes étaient enceintes: l'une au deuxième trimestre pour syndrome viral et l'autre au troisième trimestre pour menace d'accouchement prématuré.

Neuf patientes suivaient un traitement œstroprogestatif contraceptif : 3 de deuxième génération, 2 de troisième génération, 1 de quatrième génération, 2 sous Diane 35®, et 1 inconnue. Parmi elles, 2 présentaient un terrain auto-immun, 2 un terrain dépressif stabilisé, 1 obèse de grade I. Parmi les patientes sous COP, 3 relataient une histoire familiale de MVTE et 2 bilans de thrombophilie sont anormaux : 2 mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden (4 bilans sont normaux et 2 sont incomplets).

Six patientes étaient porteuses d'un facteur biologique de risque : 5 mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden, et 1 déficit de la protéine S.

Au total, parmi ces 16 patientes, 3 patientes alitées suivaient une COP, 6 étaient porteuses d'une anomalie biologique, et 3 cumulaient facteurs hormonaux et thrombophilie (*Tableau 34*).

4.6.5. Déficit moteur

Dans notre étude, une patiente présentait une hémiplégie séquellaire d'une anoxie cérébrale néo-natale. Agée de 38 ans, elle rapportait des antécédents thromboemboliques familiaux au 1e et 2e degré. Elle a présenté une thrombose veineuse profonde compliquée d'une embolie pulmonaire grave alors qu'elle était au 3e trimestre d'une grossesse. Son bilan de thrombophilie était incomplet du fait d'un traitement en cours par AVK (*Tableau 34*).

Tableau 34: Caractéristiques hormonales et biologiques des TV survenues dans un contexte d'immobilisation hors traumatologique, en fonction du type d'immobilisation

	Facteurs hormonaux		**FBR +**	**Facteurs hormonaux et FBR+**
	COP	**Grossesse**		
Avion n=30	24	1	0	3
Station assise prolongée n=29	17	0	0	2
Alitement temporaire n=16	7	1	3	3
Déficit moteur n=1	0	1	0	0

COP : contraception œstroprogestative / FBR +: présence d'un facteur biologique de risque de thrombophilie.

4.6.6. Effort physique

Quatorze patientes de cette étude, soit 5%, ont présenté un premier accident thromboembolique dans les suites d'une activité physique intense de type marche, ski, course, cheval ou encore skateboard.

Dix d'entre elles suivaient une COP : 2 de deuxième génération, 4 de troisième, 2 de quatrième et 2 sous Diane 35®. Parmi elles, 6 relataient une histoire familiale de MVTE et 3 bilans de thrombophilie étaient anormaux : 2 mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden et 1 syndrome des anti-phospholipides.

Au total, 10 patientes suivaient une COP, 3 avaient une anomalie du bilan de thrombophilie et 3 cumulaient COP et thrombophilie.

4.6.7. Corps étranger

Dans notre étude, une patiente âgée de 36.2 ans, tabagique, sans antécédent familial de MVTE, a présenté une thrombose veineuse profonde de la veine cave supérieure sur sa chambre implantable installée pour traitement intraveineux d'une maladie chronique inflammatoire de l'intestin. Elle suivait un traitement contraceptif oral de deuxième génération. Son bilan de thrombophilie était incomplet.

5. Discussion

Nous allons dans un premier temps analyser les principaux résultats de notre étude en les comparant aux données de la littérature.

Puis, nous tâcherons de mettre en évidence les accidents veineux thromboemboliques qui auraient pu être évités en tenant compte des recommandations en vigueur.

Nous étendrons ensuite notre réflexion aux cas qui auraient pu être prévenus par élargissement de ces recommandations à certaines situations cliniques à risque.

5.1. Analyse de nos principaux résultats

5.1.1. Facteurs intrinsèques

Notre population est composée de 205 patientes sous contraception œstroprogestative. Parmi elles, 38 présentaient un surpoids (18%) et 21 souffraient d'obésité (10%). Ces données se rapprochent de l'étude espagnole de Blanco-Molina qui décrit 16% de surpoids et 15% d'obèses parmi les patientes qui ont présenté un AVTE sous contraception hormonale [44].
A noter que les indices de masse corporelle de notre étude ont été calculés à partir des poids recensés dans le dossier médical, majoritairement renseignés au cours des consultations pour bilan de thrombophilie, et non au moment de l'évènement thromboembolique. Cette remarque est particulièrement valable pour les cas de grossesses en cours.

5.1.2. Thrombophilie

Nous observons, dans notre population, 67 patientes dont le bilan de thrombophilie a révélé la présence d'un facteur biologique héréditaire de risque, soit 22%. Ce taux reste faible comparé aux 50% d'anomalies biologiques retrouvés dans certaines études [6].
Cette différence permet de souligner l'importance des autres facteurs de risque non-biologiques dans la survenue d'un accident thromboembolique veineux au sein de la population féminine en âge de procréer.

Tableau 35: Comparaison des taux de facteurs biologiques de risque dans notre série et dans la littérature [6, 132]

	BORDEAUX n=150	PARIS n=150	Pourcentage total n=300	Littérature
FBR +	**44 (29%)**	**23 (15%)**	**22%**	**2-50%**
FVL +/-	25 (16%)	17 (11%)	14%	3-22%
FVL +/+	1	0	< 1%	
FII +/-	11 (7%)	2 (1%)	4%	4-6%
ATIII	0	0	0%	1-3%
PC	4 (2%)	3 (2%)	2%	3-22%
PS	4 (2%)	3 (2%)	2%	5-8%
LA	3	0	1%	

Les proportions de mutations hétérozygotes du facteur V de Leiden et de la mutation 20210G/A du gène de la prothrombine retrouvées dans notre étude se rapprochent de celles décrites dans la littérature.

En revanche, notre étude comportait une proportion plus faible de déficits en protéine C et S, et déficit en antithrombine. Cette différence pourrait s'expliquer par le nombre important de bilans incomplets, pour cause de grossesse, traitement anticoagulant par AVK ou contraception œstroprogestative notamment, dont le contrôle à distance ne figurait pas dans les dossiers médicaux.

Rappelons que nous n'avons pris en considération que les résultats d'anticoagulants circulants pour diagnostiquer les SAPL biologiques, sans pouvoir tenir compte des anticorps anti-phospholipides, ce qui tendrait à sous-estimer son incidence.

Cinquante-quatre patientes de notre population qui avaient une anomalie du bilan de thrombophilie utilisaient aussi une contraception œstroprogestative, soit 18% de notre population totale.

L'anomalie majoritairement retrouvée dans ce contexte était la mutation hétérozygote du facteur V de Leiden (61%), puis la mutation 20210G/A du gène de la prothombine (15%) puis les déficits en PS et PC (5% et 7% respectivement) et le SAPL (5%) (*Tableau 29*).

Ces données vont dans le sens de la littérature qui décrit un risque majoré de thrombose en cas d'association de mutation du facteur V et de l'utilisation d'une contraception œstroprogestative (*Tableau 5*). En revanche, le risque imputé au déficit en antithrombine n'a

pas pu être évalué dans notre étude du fait de l'absence de cas porteurs dans notre population. Ceci s'expliquerait notamment par la faible incidence de cette anomalie dans la population (1 à 3% - *Tableau 4*).

Par ailleurs, nous comptons dans notre population 28% de patientes de groupe sanguin O contre 72% de groupe non-O, alors que le groupe O est retrouvé dans 45% de la population générale.

Cette notion conforte l'idée d'un rôle protecteur sur le plan thrombotique du groupe sanguin O, ou du moins d'un effet pro-thrombotique des groupes non-O déjà décrit dans la littérature [127, 128].

Au total, 68% de notre population utilisaient une contraception œstroprogestative, 22% étaient porteuses d'une anomalie biologique du bilan de thrombophilie et 18% cumulaient ces deux facteurs de risque.

5.1.3. Histoire familiale

Notre population est composée de 143 patientes qui relataient une histoire familiale de thrombophilie, soit près de 50%. Ces chiffres sont compatibles avec les données de la littérature qui estiment la fréquence de l'hérédité à 35-60% [4].

Cette donnée attribue à l'histoire familiale un rôle majeur dans la prédisposition de la maladie veineuse thromboembolique, indépendamment de la présence d'un facteur biologique de risque.

En effet, le nombre d'anomalies biologiques génétiques retrouvées en cas d'histoire familiale dans notre population est basse (34 bilans positifs sur 143 patientes avec histoire familiale, soit 24%) et quasiment identique en l'absence d'histoire familiale (34 bilans positifs sur 157 patientes sans histoire familiale, soit 21%). (*Figures 5 et 7*).

Cette notion est retrouvée dans la littérature qui confirme une influence familiale indépendante de la biologie. Cette influence diminue avec l'âge et augmente avec le nombre de cas familiaux. [124, 125]. Ceci pourrait s'expliquer par la présence d'autres facteurs génétiques non connus à ce jour et/ou par la synergie d'autres facteurs [17].

A titre d'exemple, des études sont en cours pour explorer le rôle du promoteur CG haplotype du gène de la protéine C dont la pathogénie a été déjà décrite dans la thrombophlébite cérébrale [126].

5.1.4. Facteurs hormonaux

5.1.4.1. Grossesse

Nous observons 53 cas de thromboses survenues dans un contexte obstétrical, soit 18% de notre population.

Vingt-deux ont présenté un accident thromboembolique veineux en cours de grossesse, soit 7% de notre population.

Nous observons 40% de thromboses au premier trimestre de grossesse, 23% au deuxième trimestre et 37% au troisième trimestre. La littérature décrit 21% au premier trimestre, 23% au deuxième trimestre et 46% au troisième, mais la différence n'est pas significative [103].

Nous constatons donc davantage de thromboses au cours du 1er trimestre dans notre étude, qui pourraient être expliquées par les cas de prise en charge en procréation médicale assistée.

Dans notre étude, plus de 80% des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs survenues en cours de grossesse étaient latéralisées à gauche, ce qui est compatible avec les résultats publiés par Ray dans sa méta-analyse [103].

D'autre part, dans notre étude, 23% des thromboses survenues en cours de grossesse de notre étude révélaient une thrombophilie sous-jacente. Ce taux reste faible comparé aux 50% décrits dans la littérature [99], ce qui permet d'insister davantage sur la part des facteurs hormonaux dans le mécanisme thrombotique.

5.1.4.2. Post-Partum

Cinquante-sept pour cent des patientes suivies en obstétrique ont déclaré un accident veineux thromboembolique dans le post-partum, ce qui est compatible avec les données de la littérature [96, 103].

Dans notre étude nous comptabilisons autant de cas de thromboses dans les suites d'une césarienne que d'un accouchement par les voies naturelles. Bonnar décrit dans une étude un risque de 2.5 à 20 fois plus important en cas de césarienne qu'en cas d'accouchement par les voies naturelles [105].

Cette différence pourrait s'expliquer par le faible effectif de notre population : seulement 13 cas pour chaque technique d'accouchement.

Nous ne notons qu'un seul cas d'embolie pulmonaire massive dans les suites d'une césarienne alors que la patiente était obèse et porteuse d'une mutation hétérozygote du facteur V de Leiden. La littérature décrit un risque 50 fois plus important d'embolie pulmonaire massive en cas d'accouchement par césarienne [102, 105, 106].

5.1.4.3. Contraception

Soixante-quinze pour cent des patientes de notre étude utilisaient une contraception hormonale au moment de leur premier évènement thromboembolique, représentée en très grande majorité, pour ne pas dire exclusivement, par les contraceptifs œstroprogestatifs (92%). Cette proportion reste supérieure à celle décrite dans une étude RIETE espagnole qui retrouve 36% des utilisatrices âgées de moins de 50 ans et 70% de moins de 25 ans [44].

Cette différence pourrait s'expliquer par l'augmentation croissante de prescriptions de contraceptions orales combinées à cette époque.

En tenant compte des données renseignées dans les dossiers, 74% d'entre elles utilisaient une COP depuis plus d'un an, contrairement à l'effet starter qui est décrit dans la littérature.

L'étude de la répartition des COP retrouve dans notre population 37.5% de pilules contenant un progestatif de troisième génération, 24% en contenant un de deuxième génération, 16.5% en contenant un de quatrième génération, 14% contenant de l'acétate de ciprotérone, 1.5% de COP transdermique, 1% de COP avec de l'estradiol et 5.5% de non-connues.

A noter qu'il semble exister une proportion plus importante de COP de troisième génération chez les utilisatrices parisiennes comparativement aux bordelaises, mais cette différence s'expliquerait facilement par la proportion de données manquantes supérieure dans les dossiers bordelais.

Ces données coïncident avec les taux de prescriptions des COP de 2008 à 2013 pour les troisième et deuxième générations telles que l'ANSM les a publiés en 2013.

En revanche notre population comporte davantage d'utilisatrices de COP avec acétate de ciprotérone comparativement aux données publiées par l'ANSM en 2011 (14% vs 6%). Il en est de même avec les pilules dites de quatrième génération renfermant de la drospirénone : alors qu'elles représentaient de 11 à 13% des ventes de COP de 2008 à 2011, notre population en compte 16.5%.

Ces données confortent le concept d'estrogénicité variable en fonction des molécules contraceptives décrit dans la littérature ainsi que leurs actions sur la coagulation.

Parmi les 203 patientes de notre étude qui prenaient une contraception œstroprogestative au moment de leur premier accident thromboembolique veineux, 26.5% avaient un bilan de thrombophilie positif, contre 49% dans une étude similaire descriptive tchèque [129]. Parallèlement, parmi les 90 patientes qui n'utilisaient pas de contraceptif combiné, 13.5% avaient un bilan de thrombophilie positif. (*Figure 12*). Blanco-Molina ne retrouve pas de différence significative en comparant dans son étude les proportions d'anomalies biologiques en fonction de l'utilisation de contraceptif [44].

5.1.4.4. Facteurs extrinsèques

Notre population était composée de 5.3% de patientes qui avaient thrombosé dans les suites d'une chirurgie, 13% dans un contexte d'immobilisation pour cause traumatologique, 10% qui avaient voyagé en avion et 1% qui avait un cancer sous-jacent.

Onze patientes ont présenté un premier accident veineux thromboembolique en post-opératoire sous contraception œstroprogestative, soit 4% de notre population. Trente-quatre patientes ont thrombosé dans un contexte d'immobilisation pour cause traumatologique alors qu'elles suivaient une contraception œstroprogestative, soit 29% de notre population.
La littérature décrit 7.4% de thromboses post-opératoires et 15% en cas d'immobilisation dans la population féminine de moins de 50 ans sous traitement hormonal contraceptif.

Ces données se rapprochent donc de celles de notre étude. A noter que Blanco-Molina ne distingue pas dans son étude les traitements hormonaux œstroprogestatifs et progestatifs purs [44].

5.2. Cas évitables

5.2.1. Qui aurait dû bénéficier d'un bilan de thrombophilie?

5.2.1.1. Avant l'introduction d'une contraception œstroprogestative

Soixante-douze patientes de notre population, soit 24%, rapportaient au moins un antécédent familial au premier degré de maladie veineuse thromboembolique. Parmi elles, 10 bilans d'hémostase étaient positifs pour un facteur biologique de risque, soit 14%, dont 6 ont thrombosé sous contraception œstroprogestative (*Figure 5*).

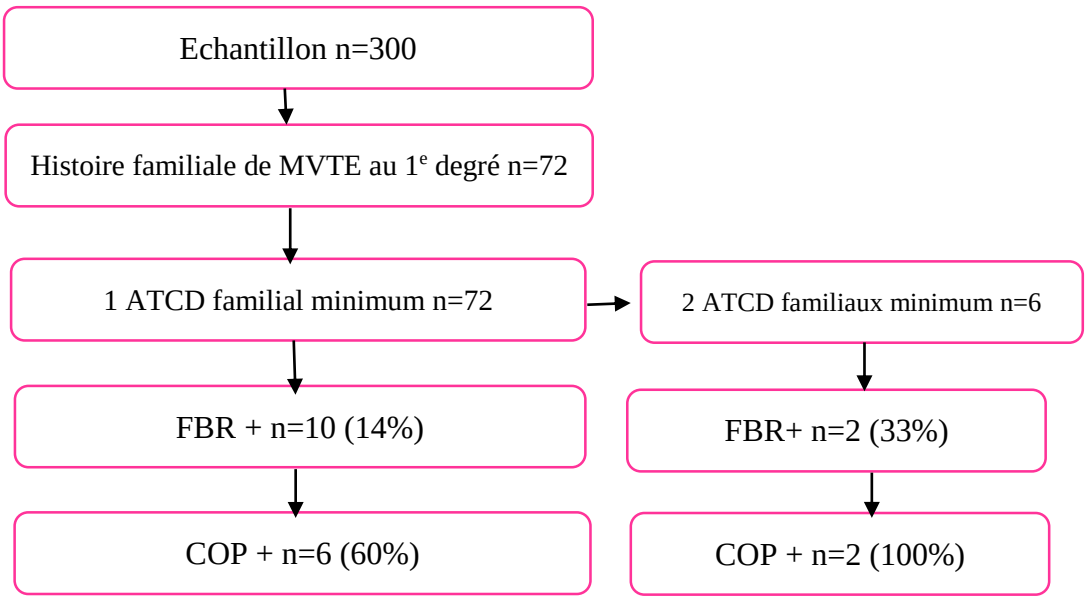
Ainsi, en appliquant les recommandations HAS 2013, ces 72 patientes auraient dû bénéficier d'un bilan d'hémostase avant l'introduction d'une pilule contraceptive. De ce fait, l'indication d'un traitement œstroprogestatif aurait été proscrite chez 6 patientes, soit 3% de la population de notre étude sous COP (*Figures 14, 15*).

En rétrécissant le dépistage aux patientes rapportant au moins 2 antécédents familiaux au premier degré d'accidents veineux thromboemboliques comme le recommande STV nous ne ciblons plus que 6 patientes. Deux d'entre elles confirmaient une anomalie biologique. Ces 2 patientes prenaient une contraception œstroprogestative lors de leur premier évènement thromboembolique.

Ainsi, grâce au dépistage biologique des femmes qui relatent deux antécédents familiaux de maladie veineuse thromboembolique, 2 cas auraient été contre-indiqués à une contraception œstroprogestative, soit 1% de notre population sous COP.

De ce fait, le dépistage des patientes relatant au moins deux antécédents familiaux au premier degré est plus « rentable » dans le dépistage de thrombophilie (33% vs 14%) mais ne parait pas suffisant (*Figure 14*).

Figure 14: Taux de patientes utilisatrices de COP parmi les porteuses d'un facteur biologique de risque en fonction du nombre d'antécédents familiaux au premier degré de MVTE



De plus, STV recommande un dépistage des femmes en âge de procréer asymptomatiques en cas d'antécédent familial associé à un déficit en antithrombine, en cas de déficits en PC et PS ou dans le cadre de familles FVL ou FIIG20210 doubles hétérozygotes ou homozygotes.

Rappelons que notre population est composée de 11 cas de patientes relatant une histoire familiale de thrombophilie génétique: 5 mutations hétérozygote du facteur V, 4 déficits en protéine S, 1 cas d'association entre déficit en protéine C et mutation hétérozygote du facteur V et 1 cas d'association entre mutations hétérozygotes du facteur II et V.

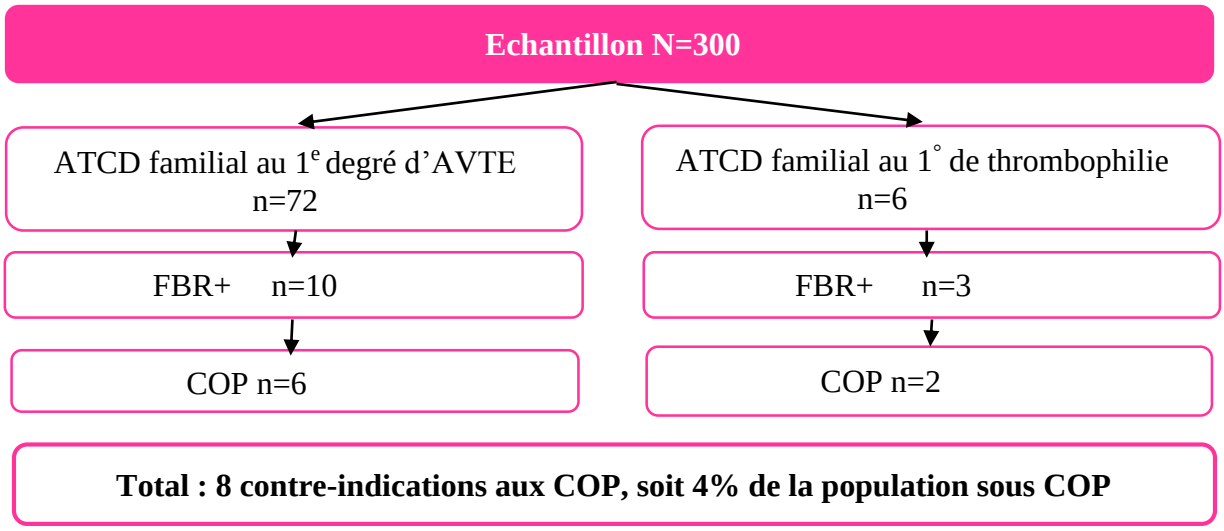
Ainsi, 6 cas de notre population auraient dû bénéficier d'un bilan de thrombophilie. En effet, 3 d'entre elles étaient porteuses de la même anomalie familiale, dont deux suivaient une contraception œstroprogestative.

Par conséquent, le dépistage systématique des patientes qui relataient au moins un antécédent familial de thrombophilie à risque modéré ou majeur de thrombose aurait permis de ne pas administrer de contraception œstroprogestative chez 2 de nos patientes.

De ce fait, l'application des recommandations en vigueur sur les indications de dépistage biologique en fonction des antécédents familiaux cliniques et biologiques aurait

permis d'éviter 8 cas de prescriptions de contraception œstroprogestative, soit 4% de notre population sous COP *(Figure 15, 20*).

Figure 15: Synthèse des cas de prescriptions de COP évitables par dépistage d'une thrombophilie en fonction de l'histoire familiale thromboembolique clinique ou biologique



5.2.1.2. En obstétrique

Parmi les 30 patientes de notre étude qui ont présenté un premier évènement thromboembolique dans le post-partum, 13 patientes relataient une histoire familiale de maladie veineuse thromboembolique, soit 43%. Parmi elles, 1 bilan d'hémostase était positif pour la mutation du gène de la prothrombine (*Figure 9*).

Dans ce cas, le dépistage systématique des patientes en cours de grossesse en fonction de leur histoire familiale aurait pu aider à prévenir 3% des thromboses en post-partum de notre population par adaptation de l'anticoagulation préventive (*Figure 20*).

5.2.2. Qui aurait pu bénéficier d'un bilan de thrombophilie ?

L'analyse des bilans de thrombophilie en fonction de l'histoire familiale retrouvait 24% de bilans positifs en cas d'histoire familiale contre 22% en l'absence d'antécédent familial. Nous constatons 37% de bilans positifs en cas d'antécédents familiaux

aux premier et deuxième degrés, 21% en cas d'antécédent familial au premier degré et 21% en cas d'antécédent au deuxième degré (*Figure 5*).

Par conséquent, l'interrogatoire sur la généalogie de la maladie veineuse thromboembolique familiale ne semble pas être ici une condition nécessaire pour apprécier la probabilité individuelle à porter une anomalie du bilan de thrombophilie. En revanche, ces informations restent majeures pour évaluer la présomption clinique, et notamment grâce à la précision du nombre de cas et du degré d'apparenté. L'enquête familiale est donc primordiale pour évaluer à sa juste valeur l'histoire familiale comme facteur de risque thrombotique à part entière, indépendamment de la biologie.

De plus, rappelons l'intérêt de la connaissance de la présence d'un facteur de risque biologique chez une femme en âge de procréer dans la gestion médicale de sa contraception, de ses grossesses et de son post-partum.

Ainsi, bien que le bilan de thrombophilie requis soit onéreux – même si remboursé par l'Assurance Maladie, ses avantages sont certains et peuvent justifier une indication élargie (*Tableau 36*).

Tableau 36: Prix détaillé du dosage de chaque élément du bilan de thrombophilie [130]

Examen	Prix en euros*	Remboursement
Anticoagulant lupique	5,40	Oui
Antithrombine	10,80	Oui
Protéine S	13,50	Oui
Protéine C	13,50	Oui
RPCA	30	Oui
Mutation du facteur II	59	Oui
TOTAL	132.2	

*RPCA = résistance à la protéine C activée. * Prix exprimé en euros sur la base du codage des examens biologiques et médicaux (ameli.fr)*

5.2.3. Qui n'aurait pas dû avoir de COP ?

En appliquant les recommandations HAS 2013, nous observons 18 cas de patientes qui suivaient une contraception œstroprogestative malgré des contre-indications, soit 8% de la population sous contraception.

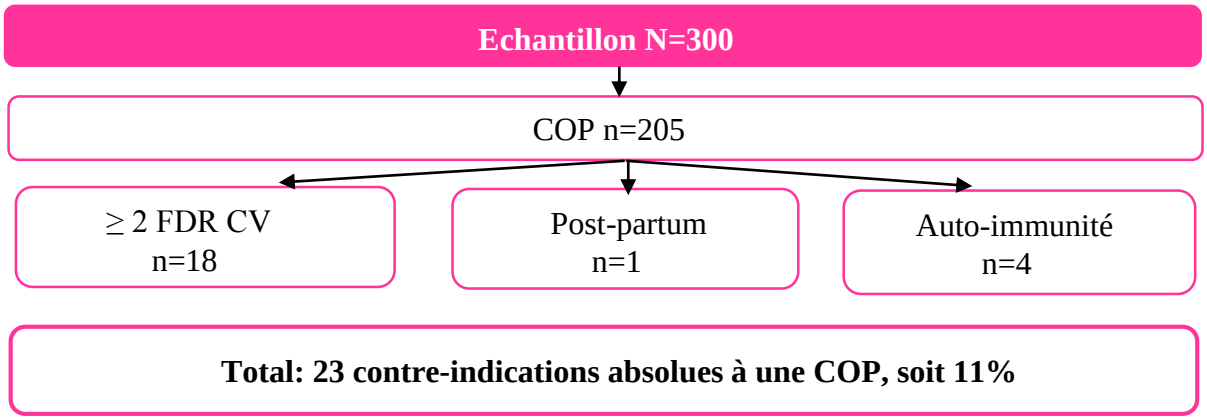
En effet, elles associaient de 2 facteurs de risque de pathologie vasculaire: un âge supérieur à 35 ans et un tabagisme actif pour 15 d'entre elles, un âge supérieur à 35 ans et une obésité pour l'une d'entre elles, et un tabagisme actif et une obésité pour 2 d'entre elles.

D'autre part, 15 patientes de notre étude présentaient un terrain d'auto-immunité. Parmi elles, 10 suivaient également un traitement contraceptif œstroprogestatif, notamment 3 patientes traitées pour MICI et 1 pour DT1 (sans autre facteur de risque cardio-vasculaire, mais sans connaissance de ses complications microangiopathiques).
Ces 4 cas constituent des contre-indications aux contraceptions œstroprogestatives.

Trois cas de prescriptions de COP ont été faites dans les 6 premières semaines du post-partum. Il s'agissait d'une interruption volontaire de grossesse avant 14 semaines d'aménorrhée, d'une interruption thérapeutique de grossesse à 26 semaines d'aménorrhée et d'une césarienne, pour laquelle cette contraception était contre-indiquée.
De plus, ces deux cas de thrombose dans les suites immédiates d'interruptions de grossesses laisseraient envisager la réévaluation rigoureuse de prescription d'œstroprogestatifs dans ce contexte.

Par conséquent, l'application des recommandations en vigueur sur la prescription des contraceptifs œstroprogestatifs selon les facteurs de risque cardio-vasculaires, l'auto-immunité et le post-partum aurait pu permettre d'éviter 23 introductions de traitement, soit 11% de notre population sous COP (*Figure 16, 20*).

Figure 16: Cas évitables en fonction des recommandations de prescriptions de COP sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'auto-immunité et le post-partum



5.2.4. Qui aurait pu ne pas avoir de COP ?

Parmi les 300 patientes de notre étude, 143 relataient une histoire familiale de MVTE, contre 157 sans aucun antécédent familial. Soixante-huit pour cent de la population qui relatait une histoire familiale de MVTE ont thrombosé sous COP contre 67% sans histoire familiale et sous COP (*Figure 11*)

Ainsi, ces résultats laisseraient à penser que la notion isolée d'histoire familiale ne suffirait pas à prédire la survenue d'un accident thromboembolique sous contraception œstroprogestative.

Cependant, parmi les 205 patientes qui suivaient une contraception œstroprogestative, 98 relataient une histoire familiale de maladie veineuse thromboembolique, dont 45 avaient au moins un antécédent au premier degré et 53 au deuxième degré.

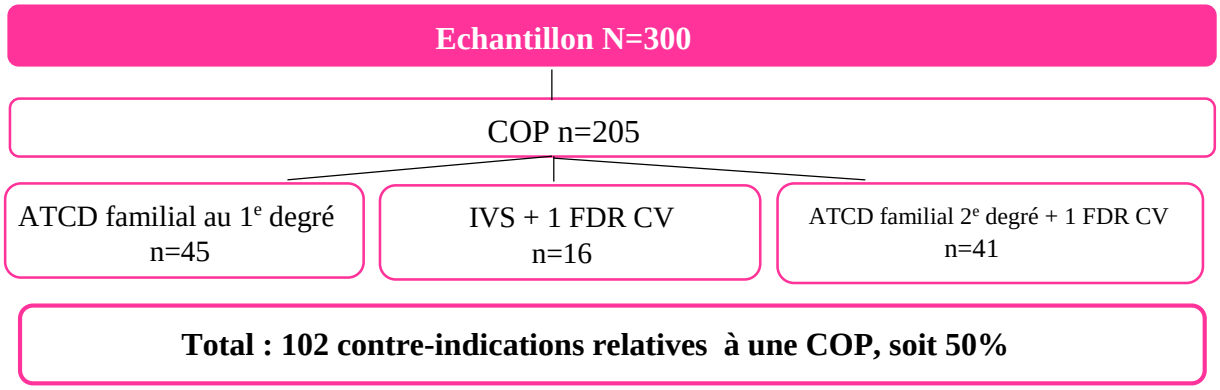
Parmi ces 53 patientes qui relataient un antécédent familial au deuxième degré, 18 étaient âgées de plus de 35 ans, 4 étaient obèses, et 19 étaient tabagiques.

Ainsi, en considérant les antécédents familiaux de thrombose au premier degré, 45 prescriptions de COP auraient pu être évitées. De plus, en considérant les antécédents familiaux thromboemboliques au deuxième degré comme un facteur de risque vasculaire à part entière, 41 prescriptions de COP auraient pu être évitées (*Figure 17*).

Vingt-trois patientes connues pour insuffisance veineuse superficielle ont thrombosé sous contraception œstroprogestative, soit 7.6% de notre population. Onze de ces patientes sous COP étaient âgées de plus de 35 ans, 4 étaient tabagiques, 1 était obèse et 8 relataient une histoire familiale de MVTE.

Ainsi, en prenant en considération l'insuffisance veineuse superficielle comme facteur de risque vasculaire à part entière avant l'introduction d'une COP, 16 prescriptions de traitement hormonal combiné auraient pu être évitées, soit 8% de la population sous COP (*Figure 17*). La qualité du réseau vasculaire superficiel semble être importante à prendre en considération avant l'introduction d'une COP, et particulièrement en cas de sommation d'autres facteurs tels qu'un âge avancé, un tabagisme, un surpoids et/ou une histoire familiale.

Figure 17: Contre-indications relatives aux COP



COP : contraception œstroprogestative / ATCD : antécédent / IVS : insuffisance veineuse superficielle / FDRCV : facteur de risque cardio-vasculaire.

Assurément, ces conditions relatives ne peuvent être appliquées dans la pratique quotidienne qu'après une évaluation scrupuleuse de chacun des facteurs associés. En effet, le clinicien devra évaluer le poids des antécédents familiaux non seulement en fonction de leur degré, de leur nombre mais aussi de l'âge de survenue et du contexte. Il en est de même avec l'insuffisance veineuse superficielle dont un examen clinique rigoureux permettra d'évaluer le poids dans le mécanisme thrombotique.

5.2.5. Qui aurait dû arrêter la COP ?

Selon les recommandations HAS 2013, un traitement œstroprogestatif doit être interrompu en cas d'immobilisation prolongée (par exemple en raison d'une intervention chirurgicale). Dans notre population, cette recommandation concerne 12 patientes, soit 3.6% de l'échantillon total.

Cependant, le délai de rétablissement des paramètres de la coagulation après l'arrêt d'un traitement hormonal ne permet pas toujours d'anticiper de manière optimale la prévention des accidents thromboemboliques par arrêt de la contraception. Se pose alors la question de l'indication d'une couverture par anticoagulation prophylactique.

5.2.6. Qui aurait-dû bénéficier d'une prophylaxie anti-thrombotique ?

5.2.6.1. En cours de grossesse

Dans notre étude, 22 patientes ont présenté un premier accident thromboembolique veineux au cours d'une grossesse, soit 7.3% de la population. Toutes appartenaient à un groupe de risque faible de MVTE : 14 patientes n'avaient aucun facteur de risque clinique de maladie veineuse thromboembolique recensé par la SFAR, 6 n'en présentaient qu'un et 2 en avaient deux.

Ainsi dans cette étude, en suivant les recommandations de la SFAR publiées en 2005, aucune de ces 22 patientes n'aurait dû bénéficier d'une anticoagulation préventive.

Rappelons que 5 bilans de thrombophilie étaient positifs pour un facteur biologique de risque et que trois patientes relataient une histoire familiale de thrombose (*Figure 9*).

Ainsi, le dépistage biologique de ces patientes avant grossesse aurait permis de les surclasser dans le groupe à risque « modéré » de MVTE, sans pour autant déboucher sur une prophylaxie anticoagulante systématique selon les recommandations en vigueur.

Cette notion pourrait laisser envisager une extension des recommandations nationales pour le traitement préventif des thrombophilies asymptomatiques au cas par cas.

5.2.6.2. Dans le post-partum

Trente patientes de notre population ont présenté un premier évènement thromboembolique dans la période du post-partum, soit 10%. Un seul cas de prophylaxie était recensé.

Trois d'entre elles sont classées à « risque modéré » de thrombose selon la SFAR. Elles auraient ainsi dû bénéficier d'un traitement préventif anticoagulant pendant 6 à 8 semaines.

A noter le cas de la patiente qui a bénéficié d'une anticoagulation préventive alors qu'elle était classée initialement à risque faible de thrombose. Elle a thrombosé dans les 6 semaines du post-partum suivant une césarienne, malgré un bilan de thrombophilie normal et l'absence de facteurs de risque surajoutés.

Ainsi, dans notre étude, l'application des recommandations en vigueur de la SFAR aurait pu contribuer à éviter 3 cas de thrombose, soit 1% de notre population globale et 10% de notre population en post-partum (*Figures 18, 20*).

5.2.6.3. En post-opératoire

Dans notre étude, 16 patientes ont thrombosé dans les suites d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, soit 5.3% de la population.

5.2.6.3.1. Chirurgie orthopédique

Quatre cas de chirurgie orthopédique sont recensés dans notre population. Deux sont jugés à risque faible de thrombose (hallux valgus et arthroscopie) et un cas à risque modéré (ligamentoplastie).

Selon les recommandations de la SFAR, ces 3 patientes auraient dû bénéficier d'une anticoagulation prophylactique : systématiquement après la ligamentoplastie, et en fonction des risques liés à la patiente pour l'hallux valgus et l'arthroscopie (en l'occurrence tabagisme pour les deux patientes, et contraception orale par COP de 3^{e} génération pour l'une et microprogestatif pour l'autre) (*Figure 18, 20*).

La patiente qui a présenté un évènement thromboembolique dans les suites d'une ligamentoplastie jugée à risque modéré de thrombose avait bénéficié d'une anticoagulation préventive pendant 15 jours. Son bilan de thrombophilie était normal, mais elle cumulait trois facteurs de risque intrinsèques de thrombose (âge > à 35 ans, tabagisme actif et contraception orale à base de valérate d'œstrogène depuis 6 mois).

Un cas de chirurgie rachidienne pour hernie discale n'a pas pu être évalué en degré de risque. La thrombose veineuse s'est déroulée malgré une anticoagulation préventive. Le bilan de thrombophilie était incomplet. La patiente était âgée de 39.9 ans, présentait des antécédents familiaux de thrombose aux premier et deuxième degrés et suivait une contraception par macroprogestatif type Lutéran®.

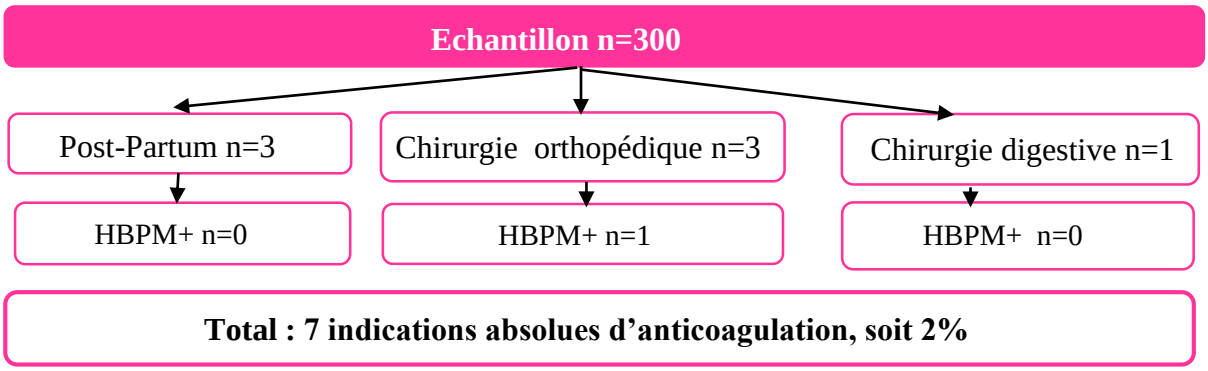
Ainsi, ces résultats soulignent l'importance de l'indication d'une prophylaxie mais aussi de l'adaptation soigneuse de sa posologie et de sa durée pour optimiser la prévention de survenue d'accidents thromboemboliques veineux sur terrain à risque.

5.2.6.3.2. Chirurgie digestive

Une patiente a présenté un premier évènement thromboembolique dans les 3 semaines suivant une chirurgie digestive pour occlusion sur bride dans un contexte de maladie chronique inflammatoire de l'intestin. Ce geste est jugé à risque élevé de thrombose selon les recommandations de la SFAR 2011.

Ainsi, la patiente aurait dû bénéficier d'une anticoagulation préventive par HBPM à doses élevées (*Figure 18*).

Figure 18: Indications absolues à une prophyaxie anticoagulante en fonction des situations à risque thrombotique élevé



5.2.7. Qui aurait pu bénéficier d'une prophylaxie anti-thrombotique ?

5.2.7.1. Immobilisation

5.2.7.1.1. Traumatologie

Trente-quatre patientes ont présenté un premier évènement thromboembolique sous COP dans un contexte traumatologique non chirurgical, soit 11% de notre population. Seulement 3 bilans de thrombophilie ont révélé la présence d'un facteur de risque biologique. Parmi ces 34 patientes, 14 présentaient également un facteur de risque vasculaire supplémentaire: 6 étaient âgées de plus de 35 ans, 7 étaient tabagiques et 1 était obèse.

Ainsi, l'administration d'une couverture anticoagulante chez ces patientes sous COP, et avec un facteur de risque vasculaire surajouté, aurait pu contribuer à éviter 14 cas d'accidents veineux thromboembolique (*Figure 19*).

De ce fait, l'importance de l'immobilisation, même dans un contexte non chirurgical, mériterait d'être mise en exergue dans l'évaluation du risque thromboembolique.

5.2.7.1.2. Avion

Vingt-deux patientes de notre étude ont thrombosé au décours d'un voyage en avion long-courrier sous COP (*Figure 12*). Parmi elles, 13 présentaient également un facteur de risque vasculaire : 7 étaient tabagiques, 5 étaient âgées de plus de 35 ans et 1 était obèse.
A noter le cas d'une patiente enceinte à 26 SA qui a présenté une embolie pulmonaire dans les suites d'un voyage en avion d'une durée inférieure à 6 heures.

Ainsi, la synergie des facteurs familiaux, hormonaux et d'immobilisation dans ce contexte de voyage en avion prolongé, aurait pu faire envisager une couverture anticoagulante chez 14 d'entre elles (*Figure 19*).

5.2.7.1.3. Alitement temporaire

Dix-sept patientes ont thrombosé au décours d'un alitement temporaire (pour syndrome viral, atteinte rhumatismale ou neurologique etc.). Après exclusion des patientes aux comorbidités majeures (1 MICI, 3 dépressions) et terrain à risque (2 post-partum, 2 grossesses en cours, 1 fracture sous plâtre), les 9 patientes restantes suivaient toutes un traitement contraceptif œstroprogestatif. Parmi elles, seulement 2 bilans de thrombophilie étaient positifs pour un facteur biologique de risque. Parmi les patientes sous COP, 3 présentaient également un facteur de risque vasculaire : 1 était âgée de plus de 35 ans et 2 étaient tabagiques.

Ainsi, en cumulant immobilisation et facteurs hormonaux et vasculaires, 3 patientent auraient pu bénéficier d'une prophylaxie anticoagulante transitoire (*Figure 19*).

5.2.7.2. Obstétrique

Deux cas de thrombose sont survenus au premier trimestre d'une grossesse induite par procréation médicale assistée compliquée d'hyperstimulation ovarienne. Mais le manque de détails cliniques et biologiques du syndrome d'hyperstimulation ovarienne ne nous permet pas de le grader ni d'en évaluer le risque thrombotique.

Pour rappel, 3 cas de thrombose se sont déclarés dans les 6 à 12 semaines du post-partum, contre 27 avant 6 semaines. Parmi ces 3 cas, nous observons deux cas d'interruption volontaire médicamenteuse de grossesse avec introduction précoce d'une contraception œstroprogestative chez des patientes sans autre facteur de risque thrombogène qu'un antécédent familial au deuxième degré (bilan de thrombophilie normal et incomplet) et un cas de césarienne chez une patiente à risque modéré de thrombose (âge > 35ans , obèse, multipare) qui aurait dû bénéficier d'une anticoagulation préventive pendant 6 à 8 semaines selon les recommandations SFAR 2005 (*Figure 20*).

Ainsi, l'idée de poursuivre la durée de l'anticoagulation dans le post-partum au-delà des 6 premières semaines n'est pas mise en évidence dans notre étude, du fait de l'absence de patientes à risque élevé de thrombose.

5.2.7.3. Chirurgie

5.2.7.3.1. Chirurgie gynécologique

Une patiente a présenté un ETEV dans les suites d'un curetage aspiratif pour IVG. Bien que le risque lié à ce geste soit faible et qu'aucune contraception hormonale n'ait été débutée, l'accumulation de ses facteurs intrinsèques (âge > 35 ans et obèse), avec la présence d'une mutation 20210G/A du gène de la prothrombine dans ce contexte de post-partum, aurait probablement contribué à favoriser cette thrombose.

5.2.7.3.2. Chirurgie d'insuffisance veineuse superficielle

Le cas de thrombose veineuse dans les suites d'un stripping, certes jugé à faible risque de thrombose selon la SFAR, cumulait 4 facteurs de risque intrinsèques (âge > 35 ans, COP de 3^{e} génération, insuffisance veineuse superficielle et histoire familiale de MVTE), malgré un bilan de thrombophilie normal.

A noter, 6 cas de thrombose dans les suites d'un geste de sclérose chez des patientes sous contraception œstroprogestative, dont 3 présentaient aussi un facteur de risque vasculaire : 1 était tabagique et 2 étaient âgées de plus de 35 ans.

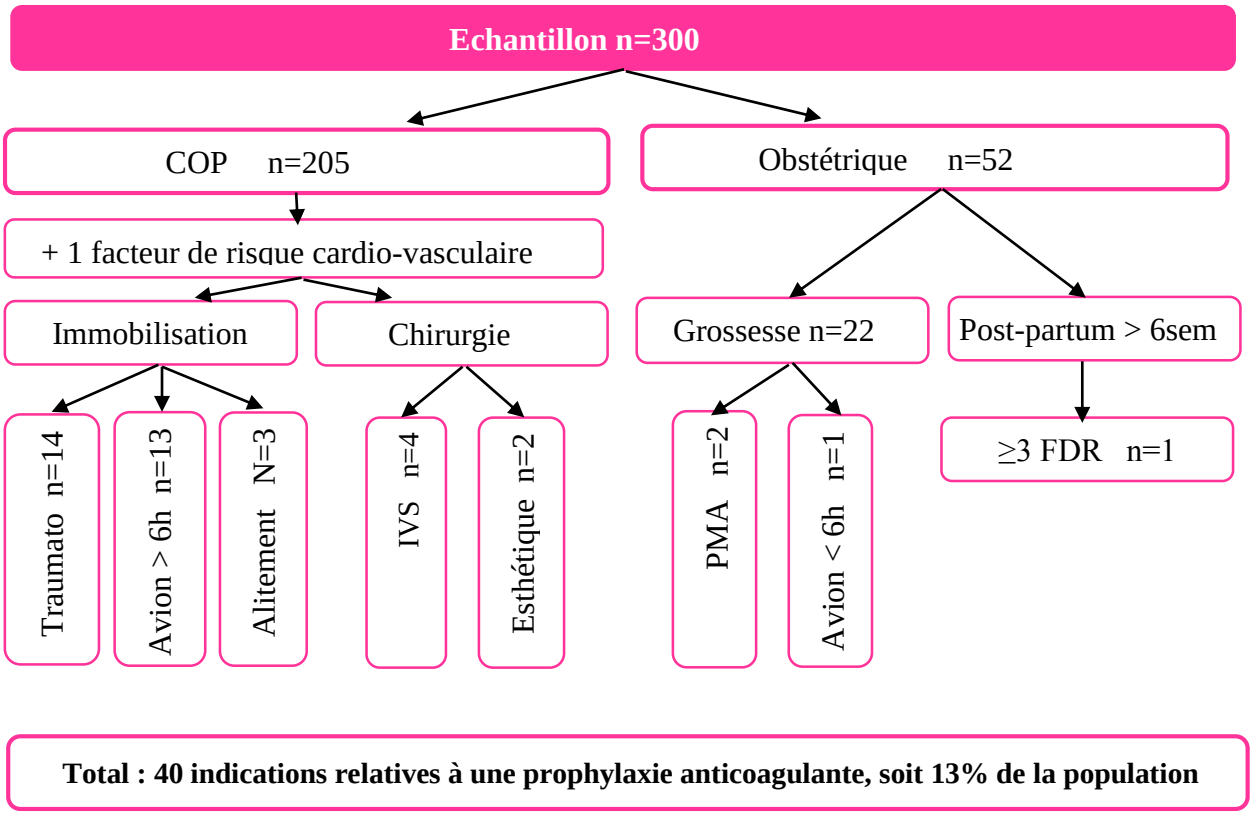
Ainsi, une couverture préventive anticoagulante aurait pu se justifier chez 4 de ces patientes qui cumulaient facteurs hormonaux, familiaux et interventionnels de thrombose (*Figure 19*).

5.2.7.3.3. Chirurgie esthétique

Les deux cas de thrombose dans les suites d'une chirurgie mammaire esthétique, tous deux jugés à risque faible de thrombose, ne justifiaient pas de mesure préventive anticoagulante. Cependant, le mécanisme thrombotique aurait été favorisé par la présence d'un facteur biologique de risque dans les deux cas et de l'association de facteurs liés à la patiente (tabac + COP 2G pour l'une et âge > 35 ans et histoire familiale pour l'autre) (*Figure 19*).

Un cas était survenu dans les suites d'une lipoaspiration jugée à risque modéré de thrombose, sans autre facteur de risque de thrombose, et ne justifiait donc pas d'une protection anticoagulante.

Figure 19: Indications relatives à une prophylaxie anticoagulante en fonction des situations cliniques à risques faible et modéré de thrombose

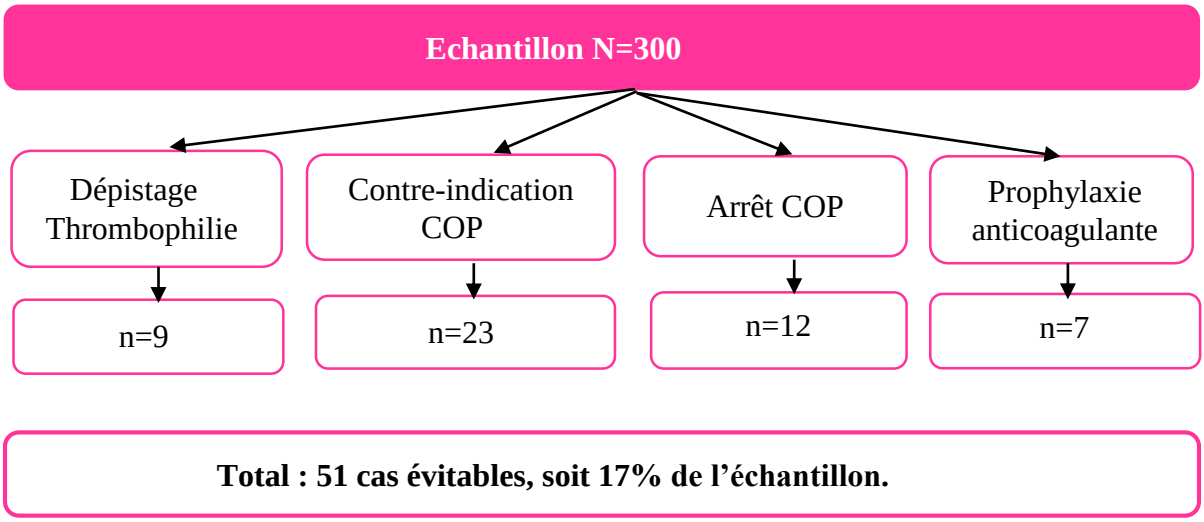


Au total, la rigueur d'application des recommandations de dépistage, de prescription de contraception et d'anticoagulation aurait pu contribuer à éviter 17% des accidents thromboemboliques de notre étude (*Figure 20*).

Soulignons que la mise en exergue des risques surajoutés liés à la patiente, et notamment ses facteurs familiaux, pourrait assurer une meilleure prévention par extension des précautions de prescription de contraceptifs combinés et élargissement des indications de l'anticoagulation.

Par ailleurs, l'adaptation soigneuse de l'anticoagulation préventive dans sa posologie et sa durée paraît fondamentale pour optimiser l'efficacité de la prévention anti-thrombotique.

Figure 20: Synthèse des cas évitables par application des recommandations en vigueur [31, 32, 33, 117]



6. Conclusion

La maladie veineuse thromboembolique reste une pathologie rare chez la femme en âge de procréer, qui cependant pourrait et devrait l'être davantage. L'évaluation de probabilité de sa survenue est fondamentale pour prévenir à court terme ses complications potentiellement mortelles et à plus long terme ses récidives.

Des facteurs de risque thrombotique majeurs sont bien connus depuis longtemps; il s'agit notamment des facteurs hormonaux, biologiques et chirurgicaux.

En effet, les facteurs hormonaux jouent un rôle prédominant dans la survenue de la maladie veineuse thromboembolique chez la femme jeune, tant par la contraception que par la grossesse ou le post-partum. De puissantes et récentes études ont permis de mettre en évidence la notion d'estrogénicité des molécules contraceptives et ainsi de privilégier l'usage de celles qui confèrent un risque thrombotique minimal.

D'autre part, les découvertes biologiques d'anomalies congénitales et acquises de thrombophilie ont permis d'expliquer une grande partie de la physiopathologie, mais pas la totalité.

Les situations cliniques les plus à risque, obstétricales ou post-chirurgicales, ont fait, de plus, l'objet de récentes recommandations d'anticoagulation préventive qu'il convient d'appliquer avec rigueur.

Mais bien d'autres facteurs participant au mécanisme thrombotique de façon non négligeable doivent être mis en exergue. C'est le cas notamment de l'âge, du tabagisme, de l'obésité, des antécédents familiaux, de l'insuffisance veineuse superficielle, de l'alitement temporaire, de l'immobilisation voire de la limitation d'activité, bien souvent banalisés.

De ce fait, la maladie veineuse thromboembolique est une pathologie multifactorielle. Elle est la conséquence d'une sommation de facteurs synergiques à un instant donné, d'imputabilité variable. Cependant aucun d'entre eux n'est ni nécessaire ni suffisant pour prévenir ou expliquer à lui seul sa survenue.

Elle peut aussi s'avérer parfaitement idiopathique dans l'état actuel des connaissances.

Au total, la maladie veineuse thromboembolique est une pathologie transversale et multidisciplinaire à laquelle tous les professionnels de santé se doivent d'être sensibilisés. C'est le cas tout particulièrement du gynécologue qui conserve un rôle central dans la prévention primaire de cette pathologie chez la femme jeune. Cette prévention repose sur une évaluation minutieuse de la patiente dans son intégralité à partir d'un interrogatoire approfondi, l'adaptation soigneuse et rigoureuse de sa contraception et sa réévaluation constante, le dépistage inspiré par l'histoire familiale d'une thrombophilie et l'administration d'une prophylaxie anticoagulante dans les situations les plus à risque.

De surcroît, l'information délivrée à la patiente sur les risques encourus et les alternatives contraceptives qui s'offrent à elle, associée à une éducation sur l'éviction des facteurs modifiables, contribue indéniablement à la prévention de ces accidents vasculaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- Aiach M, Alhenc-Gelas M, Borgel D, Emmerich J, Gandrille S, Picard V. Mutations des protéines de la coagulation et thromboses. MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 985-9.

2- Oger E. Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study. Thromb Haemost. 2000; 83(5):657-60.

3- Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique: patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. Bull Epidemiol Hebd. 2013 ; (33-34) :417-24.

4- Plu-Bureau G, Horellou MH, Gompel A, Conard J. Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ? Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2008;36 : 448-454.

5- Dalen J.E., Alpert J.S. Natural history of pulmonary embolism Prog. Cardiovasc. Dis. 1975;17:159-170

6- Parakos J.A., Aldestein S.J., Smit H., Coll R.E. Late prognosis of acute pulmonary embolism N. Engl. J. Med. 1973;289:55-58

7- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Hae- most 2007;4:692–9

8- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism : American College of Chest Physicians evidence-based clinical pratice guideliness (8th ed). Chest 2008;133:381S-453S.

9- Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis, Circulation 2008;117:93-102.

10- Severinsen M, OvervadK, Johnsen SP, Dethlefsen C, Madse PH, Tjonneland A and Kristensen SR. Genetic suceptibility, smoking, obesity ans risk of venous thromboembolism. BJH 2010;149:273-279.

11- Leger P, Barcat D, Boccalon C, Guilloux J, Boccalon H. Thrombose veineuse des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. Encycl Med Chirg 2004 :80-96. Cardiologie-Angiologie 11-730-A-10.

12- Zhang G, Xu X, Su W, Xu Q. Smoking and risk of venous thromboembolism : a systematc review. Southeast Asian J Trop Med Public HEalth. 2014 May ; 45(3) :736-45.

13- Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. The American Journal of Medicine (2005) 118, 978-980.

14- Pomp RE, le Cessie S, Rosendaal F, Doggen C. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. 2007 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 139, 289–296.

15- Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, Coll I, Felices R, Stone W, Fontcuberta J, Blangero J. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. Am J Hum Genet. 2000;67:1452–1459.

16- Larsen TB, Sörensen HT, Skytthe A, Johnsen SP, Vaupel JW, Christensen K. Major genetic susceptibility for venous thromboembolism in men: a study of Danish twins. Epidemiology. 2003;14:328–332

17- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K, Age and gender specific familial risks of venous thromboembolism : a nationwide epidemiological study based on hospitalisations in Sweden. Circulation 2011 ; 124 :1012-20.

18- Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, Wells PS, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. Chest 2009 ; 136 : 1537-45.
19- Di Fabio F., Lykoudis P, Gordon PH. Thomboembolism in inflammatory bowel disease : an insidious association requiring a hight degree of vigilance. Semin Thromb Hemost 2011 ; 37 :220-5.
20- Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthristis and association with disease duration and hospitalization. JAMA 2012 ; 308 :1350-6.
21- Nazim Isma, Juan Merlo, Henrik Ohlsson, Peter J. Svensson, Bengt Lindblad, Anders Gottsa. Socioeconomic factors and concomitant diseases are related to the risk for venous thromboembolism during long time follow-u. J Thromb Thrombolysis 2013; 36:58–64
22- Decousus H, Frappé P, Accassat S, Bertoletti L, Buchmuller A. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. Best Practice & Research Clinical Haematology 2012; 25 : 275–284.
23- Kirsten van Langevelde, Willem M. Lijfering, Rosendaal FR, and Suzanne C. Cannegieter. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis: results from the MEGAstudy. Blood, 2011 ; 118-15.
24- Roach R, Lijfering W, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst F, Rosendaal FR, Cannegieter S. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factor. Blood, 2013; 122-26.
25- Karathanos C, Sfyroeras G, Drakou A, Roussas N, Exarchou M, Kyriakou D, Giannoukas AD. Superficial Vein Thrombosis in Patients with Varicose Veins: Role of Thrombophilia Factors, Age and Body Mass. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2012 ; 43 : 355-358.
26- Hanson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. Arch Intern Med 2000 ; 160 :769-74.
27- Janssen HF, Schachner J, Hubbard J, Hartman JT. The risk of deep vein thrombosis : a computerized epidemiologic approach. Surgery 1987 ;101 :205-12.
28- Bjornara BT, GudmundsenTE,DahlOE. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery. JBone Joint Surg(Br)2006; 88-B: 386–391.
29- White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolismafter different electiveorurgent surgical procedures. ThrombHae- most 2003;90: 367–368.
30- Lapidus L, Ponzer S, Pettersson H, Bri E. Symptomatic venous thromboembolism and mortality in orthopaedic surgery – an obersvational study of 45968 consecutive procedures. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14:177.
31- Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, Laporte S, Steib A, Marret E, Albaladejo P, Mismetti P, Rosencher N. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse postopératoire. Actualisation 2011. Texte court. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2011; 30 : 947-951.
32- http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca05/html/ca05_24/ca05_24.htm
33- Pernod G, et al. Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse: applications cliniques. Sang Thrombose Vaisseaux 2009 ; 21, n° spécial : 5-11.
34- Rosendaal FR, Venous thromboembosis : the roles of genes, environnment, and behavior. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005 : 1-12.
35- Chandra, D, Parisini, E, Mozaffarian, D. Meta-analysis: travel and risk for venous thrombo-embolism. Annals of Internal Medicine, 2009; 151, 180–190.
36- Chleir F. Maladie thromboembolique des voyages aériens. EMC - Angéiologie 2012;7(1):1-5 [Article 19-2900].
37- Rosendaal, FR, Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999 ; 353 : 1167-73.

38- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorr 1965 ; 13 : 516-30.
39- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 1981 ; 68 : 1370-3.
40- Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. J Clin Invest 1984 ; 74 : 2082-8.
41- Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J et al. Familial. Thrombophilia and lifetime risk of venous thrombosis. Thromb Haemost 2004 ; 2 :1526-32.
42- Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort oh Thrombophilia (EPCOT). J Thromb Haemost 2005 ; 3 :459-64.
43- Ridker PM,Miletich JP, Hennekens CH, Buring JE. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and woman. Implication for venous thromboembolism screening. JAMA 1997 ; 277 :1305.
44- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost 2009; 101: 478–482.
45- Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriersof factor V Leiden mutation. Lancet 1994; 334: 1453–1457.
46- Wu O, Robertson L, Langhorne P, et al. Oral contraceptives, hormone remplacement 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.
47- Raccah-Tebeka B., Plu-Bureau G. La contraception en pratique, de la situation clinique à la prescription. Pratique en Gynécologie-Obstétrique, 2013 ; 8.
48- Bloemenkamp, KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Highter risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptive in women with inherited clotting defects. Arch Intern Med 2000 ; 160 : 49-52.
49- Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. American journal of obstetrics and gynecology. 1989 Aug;161(2):369-73.
50- El-Roeiy A, Gleicher N. Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population. Obstetrics and gynecology. 1988 Oct;72(4):596-602.
51- Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, Helmick CG, Wang L, Wing JJ, Dhar JP, Leisen J, Shaltis D, McCune WJ. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(2):369-78.
52- Reynaud Q, Lega JC, Mismetti P, Chapelle C, Wahl D, Cathébras P, Laporte S. Risk of venous and arterial thrombosis according to type of antiphospholipid antibodies in adults without systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2014; 13(6):595-608.
53- Choojitarom K, Verasertniyom O, Totemchokchyakarn K, Nantiruj K, Sumethkul V, Janwityanujit S. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. Clin Rheumatol. 2008 Mar;27(3):345-51.
54- Malresse S, Drevillon T, Swebel TA, Horellou MH, Conard J, LEjeunne C, Blacher J. Homocystéine et maladie veineuse thromboembolique : la fin d'une belle histoire ? STV 2010 ; 22 :144-9.
55- Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, Fiessinger JN, Aiach M, et al. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. Thrombosis and haemostasis. 1999 Apr;81(4):506-10.
56- Jordan WM. Pulmonary embolism. Lancet 1961 ; ii : 1146-7.

57- FDA, Combined hormonal contraceptive and the risk of cardiovasular disease endpoints. CHC-CVD Final Report 111022v2.
58- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. BMJ 2001 ; 323 :1-9.
59- Plu Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism : an epidemiologic update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2013 ; 27 :25-34.
60- Abdollahi M, Cushman M & Rosendaal F. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factorslevels and oral contraceptive use. Thrombosis and Haemostasis 2003; 89: 493–498.
61- Odlind V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone bindingglobulin predict the risk of venous thromboembolism with combiend oral contraceptive pill ? Acta Obstet Gynecol Scand 2002 ; 81 :482-490.
62- Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Mechanisms in endocrinology : epidemiology of hormonal contracetives related thromboembolism. Eur J endocrinol 2014 Jul, pii : EJE-14-0527.
63- Tchaikoski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogens induced venous thromboembolism. Thrombosis Research 2010 ; 126 :5-11.
64- 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.
65- Herings RM, Urquhart J & Leufkens HG. Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptibes.Lancet 1999; 354: 127–128.
66- Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effectsof oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. British Medical Journal 2009; 339: b2921.
67- www.ansm.sante.fr.
68- Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2013;347:f5298.
69- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third génération oral contraceptives and risk of venous thromboembolism BMJ 2001; 323 :1-9.
70- Martínez M, Ramírez I, Pérez-Campos E. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2012; 17: 7–29.
71- Meade TW, Greenberg G & Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparaison of the safety of 50- and 30-microgram oestrogen preparations. British Medical Journal 1980; 280: 1157– 1161.
72- Van Hylckama Vlieg A & Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? Journal of Thrombosis and Haemostasis 2011; 9: 257–266.
73- Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonneau S et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance amongusers of oral contraceptives. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2004; 2: 1594–1600.
74- Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2012; 10: 992–997.
75- Klipping C, Duijkers I, Parke S, Mellinger U, Serrani M, Junge W. Hemostatic Effects of a Novel Estradiol-Based Oral Contraceptive An Open-Label, Randomized, Crossover Study of Estradiol Valerate/Dienogest versus Ethinylestradiol/Levonorgestrel. Drugs R D 2011; 11 (2): 159-170.
76- M.Ågren, Anttila M, Mäenpä ä Liukko K, Rantala ML, Hilkka R autiainen, Sommer WF, Mommers E. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β -oestradiol compared with one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on

haemostasis, lipids and carbohydrate metabolism. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care, 2011; 16: 444–457.
77- FDA Combined hormonal contracetives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. CHC-CVD Final Report 111022v2.
78- Sitruk-Ware R, Plu-Bureau G, Menard J et al. Effects of oral and transvaginal on hemostatic factors and hepatic proteins ina randomised cross-over study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007; 92: 2074–2079.
79- Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR et al. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptiveon APC resistance and SHBG: a cross-over study. Thrombosis Research 2009; 3: 429–435.
80- Kluft C, Meijer P, LaGuardia KD et al. Comparison of a transdermal contraceptive patch vs. oral contraceptives onhemostasis variables. Contraception 2008; 77: 77–83.
81- Grimes DA, Lopez LM, O'Brien PA et al. Progestin-only pills for contraception. Cochrane Database of Systemic Review 2010 Jan 20; (1). CD007541.
82- Bergandal A, Odlind V, Persson I et al. Acta Obstetrica Gynecologica 2009; 88: 261–266.
83- Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A et al. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. Thrombosis Research 2012; 129: 257–262.
84- Mantha S, Karp R., Raghavan V, Terrin N, Bauer K A, Zwicker J I.. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. BMJ 2012;345:e4944.
85- Vaillant-Roussel H, Ouchchane L, Dauphin C et al. Risk factors for recurrence of venous thromboembolism associated withthe use of oral contraceptives. Contraception 2011; 84: 23–30.
86- Lidegaard O, Hougaard-Nielsen L, Wessel-Skovlund C et al. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up, Denmark 2001–10. British Medical Journal 2012; 344: e2990.
87- Conard J, Plu-Bureau G, Bahia N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. Contraception 70 (2004) 437–441.
88- Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematossus: a longitudinal study of 187 patients. Contraception 2011; 83: 229–237.
89- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women: Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. Circulation 2007;115:840-845.
90- Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. World Health Organization Collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Contraception 1998; 57: 315–324.
91- Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. Hum Reprod. 2005;20(12):3293-300.
92- Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. Curr Opin Obstet Gynecol. 2009; 21(3):207-18.
93- Rova K., Passmark H., Pelle G. Lindqvist. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. Fertility and sterility, , January 2012 0015-0282/$36.00.
94- Henriksson P.,Westerlund E., HåkanWallén. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. BMJ 2013;346:e8632.
95- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Metton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or post-partum. Annals of international Medicine 2005 ; 143 :697-706.

96- James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 194, 1311–5.
97- Brenner KA. Hemostatic changes in pregnancy. Thromb res 2003; 114-409.
98- Eichinger S, Weltermann A, Philipp K, Hafner E, Kaider A, KIttl EM et al. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential. Thromb Haemost 1999 ; 82(4) :1232-1236.
99- Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. N Engl J Med 2008;359:2025-33
100- Clark P, Twaddle S, Walker ID, Scott L, Greer IA. Cost-effectiveness of screening for the factor V Leiden mutation in pregnant women. Lancet. 2002; 359(9321):1919-20.
101- Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. N Engl J Med 2008;359:2025-33.
102- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. Am J Obstet Gynecol. 2008 Feb;198(2):233.e1-7.
103- Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and leg of presentation. Obstet Gynecol Surv 1999;54:265-71.
104- Hooman Kamel, Babak B. Navi, Nandita Sriram. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. NEJM 2014;oa1311485.
105- Bonnar J. Can more be done in obstetric and gynecologic practice to reduce morbidity and mortality associated with venous thromboembolism? Am J Obstet Gynecol 1999;180:784-91.
106- Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynaecology. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997;11:403- 30.
107- Monreal M, Prandoni P. Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. Semin Thromb Hemost 1999;25:131-6
108- Laporte S, Tardy B, Quenet S, Buchmüller-Cordier A, Chabaud S, Epinat M, et al. The location od deep vein thrombosis as a predictive factor for recurrence and cancer discovery after proximal deep-vein thrombosis. Haematologica 2003;88. ELT 08.
109- Polite BN, Lamont EB. Are venous thromboembolic events associated with subsequent breast and colorectal carcinoma diagnoses in the elderly ? A case control study of Medicare beneficiaries. Cancer 2006;106:923-30.
110- Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very low dose warfarin for prevention of thrombo-embolism in stage IV breast cancer. Lancet 1994;343 : 886-889.
111- Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep vein thrombosis in cancer patients with venous access devices - prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb Haemost 1996;75:251-253
112- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Grey L, et al. Application of diagnostic clinical model for the management of hospitalized patients with suspected deep-vein thrombosis. Thromb Haemost 1999;81:483-7.
113- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C. Evaluation of d-dimer in the diagnostis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med 2003;349:1227-35.
114- Armand-Perroux A, Barrellier M.-T, La thrombose veineuse : quoi de neuf ? Réanimation ; 2008 ; 17,736-744.
115- Weinmann E.E., Salzman E.W. Deep-vein thrombosis N. Engl. J. Med. 1994 ; 331 : 1630-1640.
116- http://www.armvop.fr/wp/?p=3401
117- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1369193/fr/contraception-fiches-memo

118- http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_recherche_mutations_fv_leiden_et_fii_20210.pdf
119- Antoine Elias, Henri Boccalon. Thromboses veineuses des membres inférieurs. EMC - Angéiologie 2000:1-14 [Article 19-2030].
120- Cosmi B, Lagnani C, Cini M. D-dimer and factor VIII are independent risk factors for recurrence after anticoagulation withdrawal for the first idiopathic deep vein thrombosis. Thromb Res 2008 ; 122(5) :610-7.
121- Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C. D-dimer levels and risk of recuurent venous thromboembolism. JAMA 2003 ;290 :1071-1074.
122- Paul A. Kyrle. Venous thrombosis: who should be screened for thrombophilia in 2014? Pol Arch Med Wewn. 2014; 124 (1-2): 65-69.
123- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1437992/fr/la-compression-medicale-en-prevention-de-la-thrombose-veineuse-fiche-buts.
124- Brie¨t E, van der Meer FJ, Rosendaal FR, Houwing-Duistermaat JJ, van Houwelingen HC. The family history and inherited thrombophilia. Br J Haematol. 1994;87:348–352.
125- Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med. 2009;169:610–615.
126- Le Cam-Duchez V, Bagan-Triquenot A, Ménard JF. Mihout B, Borg JY. Association of the protein C promoter CG haplotype and the factor II G20210A mutation is a risk factor cerebral venous thrombosis. Blood Coagul Fibrinolysis 2005 ;16 :495-500.
127- Dantali F, Di Minno MN, Turato S, Crestani S, Ambrasino P, Bonfanti C, Di Minno G, Ageno W, Franchini M. Role of ABO blood group and of other risk factors on the presence of residual vein obtsruction after deep-vein thrombosis. Thromb Res 2014 ; 134(2) :264-7.
128- Klai S, Fekih-Mrissa N, Saassi RB, Mrissa R, TRachdi R, Gritli N. Effects of prothrombotic markers and non-O blood group in maternal venous thromboembolism during pregnancy and postpartum. Blood Coagul Fibrinolysis 2012 ;23(7) :649-52.
129- Dulicek P, Maly J, Pecka M, Beranek M, Cermakova E, Maly R. Venous thromboembolism in young female while on oral contraceptives : hight frequency of inherited thrombophilia and analysis of thrombotic events in 400 czech women. Clin Appl Thromb Hemost 2009 ;15(5) :567-73.
130- Lambert M., Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de doctorat en médecine, No 3022, Echecs répétés de fécondations in vitro, anomalies retrouvées au bilan diagnostic.
131- Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, TEare J, Tekkis PP. The risk of oral contracetives in the etiology on inflammatory bowel disease : a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2008 ; 103 :2394-400.
132- Schmidt PM, Cornu P, Angelillo-Scherrer A. Bases physiopathologiques en hématologie générale. Société Française d'hématologie 2013 ; 15,0.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.