



**HAL**  
open science

## Bien être de la femme : contraception et substitution hormonale : quel risque thromboembolique pour la femme ? Le point en 2006

Nadia Dubois

### ► To cite this version:

Nadia Dubois. Bien être de la femme : contraception et substitution hormonale : quel risque thromboembolique pour la femme ? Le point en 2006. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01228618

**HAL Id: dumas-01228618**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01228618>**

Submitted on 13 Nov 2015

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Université Joseph Fourier  
Faculté de pharmacie de GRENOBLE

Année : 2006

N° 7024

**BIEN ETRE DE LA FEMME :**

*Contraception et substitution hormonale : quel risque  
thromboembolique pour la femme ?  
Le point en 2006*

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Nadia DUBOIS**

Née le 29 décembre 1980 à Saint Martin D'Hères

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de GRENOBLE

Le : 7/06/06 à 19h.

DEVANT LE JURY :

Présidente de Jury : Mme Diane GODIN-RIBUOT

Membres :

Mme Marie-Hélène BARTOLI

Mme Claire BONNAT



Université Joseph Fourier  
Faculté de pharmacie de GRENOBLE

Année : 2006

N°

***BIEN ETRE DE LA FEMME :***

***Contraception et substitution hormonale : quel risque  
thromboembolique pour la femme ?  
Le point en 2006***

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**Nadia DUBOIS**

**Née le 29 décembre 1980 à Saint Martin D'Hères**

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de GRENOBLE  
Le : 7/06/06 à 19h.

DEVANT LE JURY :

Présidente de Jury : Mme Diane GODIN-RIBUOT

Membres :

Mme Marie-Hélène BARTOLI  
Mme Claire BONNAT



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**  
Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>BRETON</b>	Jean	Parasitologie
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bioorganique
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie-Pharmacologie
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Immunologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
<b>GERMI</b>	Raphaële	Bactériologie
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique – Cryptogamie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Mathématiques / Informatique
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique
<b>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</b>		
<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale

## REMERCIEMENTS

*Je remercie Madame Marie-Hélène Bartoli pour sa disponibilité, son aide et l'intérêt qu'elle m'a portée tout au long de la réalisation de ce travail.*

*Je remercie Madame Diane Godin-Ribuot de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse.*

*Je remercie Madame Claire Bonnat d'avoir bien voulu participer à mon jury.*

*Merci à mes parents qui m'ont beaucoup soutenue .*

*Merci à toi Fabrice qui a toujours été présent à mes cotés et qui a su m'aider à garder confiance.*

*Merci Justine pour ton aide et merci à tous mes amis qui m'ont apportés leur soutien.*

*Merci aussi à mon frère Thomas, mes grands parents papy et mamy, papili, Monique et Daniel pour vos conseils, votre accompagnement, votre bienveillance à mon égard.*

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	p8
LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES DANS LA THESE	p10
INTRODUCTION	p11
<b>PARTIE A : GENERALITES SUR LA THROMBOSE</b>	<b>p12</b>
<b>1° Définition et rappels physiopathologiques</b>	<b>p12</b>
1-1 <i>L'hémostase et la coagulation</i>	p12
1-2 <i>La régulation de la coagulation</i>	p15
1-3 <i>La fibrinolyse</i>	p18
<b>2° La thrombose artérielle</b>	<b>p19</b>
2-1 <i>Physiopathologie</i>	p20
2-2 <i>Epidémiologie</i>	p23
2-3 <i>Facteurs de risques</i>	p24
2-3-1 <i>Les facteurs de risques médicaux</i>	p24
2-3-2 <i>Les facteurs de risques physiologiques</i>	p25
2-3-3 <i>Les facteurs de risques extérieurs</i>	p25
<b>3° La thrombose veineuse</b>	<b>p25</b>
3-1 <i>Physiopathologie</i>	p26
3-2 <i>Epidémiologie</i>	p27
3-3 <i>Clinique et diagnostic</i>	p27
3-4 <i>Les facteurs de risque de la thrombose veineuse</i>	p28
3-4-1 <i>Les évènements à risque</i>	p29
3-4-2 <i>Les causes médicales</i>	p30
3-4-3 <i>Les causes physiologiques</i>	p30
3-4-4 <i>Les anomalies de l'hémostase</i>	p31
<b>PARTIE B :GENERALITES SUR LES TRAITEMENTS HORMONAUX</b>	<b>p35</b>
<b>1° Rappels physiologiques</b>	<b>p35</b>
1-1 <i>Le cycle de la femme</i>	p35
1-2 <i>La péri-ménopause</i>	p38
1-3 <i>La ménopause</i>	p38
<b>2° La contraception oestroprogestative</b>	<b>p39</b>
2-1 <i>Mécanisme d'action</i>	p40
2-2 <i>Classification</i>	p41

2-3 *Contre-indication aux oestroprogestatifs* p44

**3° La contraception progestative** p45

3-1 *Mécanisme d'action* p45

3-2 *Classification chimique* p45

3-2-1 *Les progestatifs microdosés , dérivés de la 19-nortestostérone : les « micropilules »* p46

3-2-2 *Les progestatifs normodosés* p46

**4° Les traitements de la ménopause** p48

4-1 *Composition et principe du THS* p49

4-2 *Classification chimique* p50

4-3 *Les contre-indications du THS* p51

**PARTIE C : RELATION ENTRE TRAITEMENTS HORMONAUX ET INCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES** p52

**1° Résultats épidémiologiques concernant la contraception orale** p52

1-1 *Présentation d'une étude épidémiologique danoise* p52

1-1-1 *Méthode* p53

1-1-2 *Caractéristiques* p53

1-1-3 *Résultats* p54

1-1-4 *Conclusion* p56

**2° Mécanismes thrombogènes des pilules oestroprogestatives** p56

2-1 *Un déséquilibre de la balance hémostatique conduisant à l'acquisition d'une résistance à la protéine C* p57

2-2 *Les différences entre contraceptifs de deuxième et de troisième génération* p59

2-3 *L'influence de la Sex Hormon Binding Globulin* p61

**3° Résultats épidémiologiques concernant le THS** p62

3-1 *Les grandes études américaines* p62

3-2 *Les recommandations de l'AFSSAPS* p64

**4° Mécanismes thrombogènes des traitements hormonaux de la ménopause** p65

4-1 *Le rôle des oestrogènes conjugués équins* p65

4-2 *L'influence de la voie d'administration utilisées dans le THS* p65

4-3 *L'influence de l'âge : Nouveaux résultats* p67

**PARTIE D : ALTERNATIVES ET SOLUTIONS** p69

**1° les contraceptifs microprogestatifs** p69

**2° Une nouvelle molécule : la drospirénone** p69

**3° Les nouvelles voies d'administration des contraceptifs** p70

<i>3-1 La voie transdermique illustrée par l'exemple du patch EVRA®</i>	p70
<i>3-2 La voie vaginale illustrée par l'exemple de l'anneau vaginal NUVARING®</i>	p72
<i>3-3 La voie sous-cutané illustré par l'exemple de l'implant contraceptif IMPLANON®</i>	p73
<i>3-4 La voie intra-utérine illustré par l'exemple du dispositif MIRENA®</i>	p74
<b>4° le rôle du pharmacien</b>	p75
<i>4-1 Le pharmacien et la contraception orale</i>	p75
<i>4-1-1 La primoprescription</i>	p75
<i>4-1-2 Le post-partum</i>	p77
<i>4-2 Le pharmacien et le risque de thrombose</i>	p78
<b>5° Les alternatives au THS</b>	p80
<i>5-1 Les SERM : le raloxifène (EVISTA®, OPTRUMA®)</i>	p80
<i>5-2 La tibolone</i>	p82
<i>5-3 Les phytoestrogènes</i>	p84
<i>5-4 Le rôle du pharmacien</i>	p87
<i>5-4-1 Conseils d'utilisation</i>	p87
<i>5-4-2 Conseils hygiéno-diététiques</i>	p87
<b>CONCLUSION</b>	p90
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	p92

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### Tableaux :

*Tableau 1* : Nombre de décès par maladie cardiaque pour 100000 habitants (74)

*Tableau 2* : Modification de l'hémostase; prise d'une contraception orale (29)(66)(51)(26)

*Tableau 3* : Comparatif des facteurs de risque des thromboses artérielles et veineuses  
(11)(54)(82)

*Tableau 4* : Effets physiologiques des oestrogènes et de la progestérone (49)

*Tableau 5* : Classification des contraceptifs oestroprogestatifs (69)(12)

*Tableau 6* : Classification des contraceptifs progestatifs microdosés (69)(12)

*Tableau 7* : Classification des estrogènes du THS (69)(15)

*Tableau 8* : Classification chimique des oestroprogestatifs utilisés dans le THS (69)(15)

*Tableau 9* : Le risque d'incident thromboembolique avec l'utilisation de différents  
contraceptifs (33)

*Tableau 10* : Estimation du risque thromboembolique veineux pour des combinaisons  
spécifiques d'EE et de progestatifs(33)

*Tableau 11* : Modifications quantitatives des variables hémostatiques sous contraception orale  
comparaison des contraceptifs par rapport aux non utilisatrices.(2)

*Tableau 12* : Présentation des études américaines sur le THS (3)

*Tableau 13* : Données sur les effets cardiovasculaires de la tibolone sur l'être humain (46)

## **Figures :**

*Figure 1* : Schéma in vivo de la coagulation (54)

*Figure 2* : Mécanisme in vitro de la coagulation (6)

*Figure 3* : Schéma de fonctionnement du système de la PC (6)

*Figure 4* : La fibrinolyse(6)

*Figure 5* : La plaque d'athérosclérose (87)

*Figure 6* : Formation et évolution du thrombus à l'intérieur de la veine

*Figure 7* : Obstruction de la veine par le thrombus (88)

*Figure 8* : Les signes cliniques de la thrombose veineuse (89)

*Figure 9* : Le cycle hormonal de la femme d'après (90)

*Figure 10* : Les différents types de THS (80)

*Figure 11* : Niveau de résistance de la PCa en fonction du type de progestatif utilisé exprimé par le ratio entre le taux de thrombine générée par le plasma des sujets et celui des plasmas témoins (2)

*Figure 12* : Le patch contraceptif transdermique EVRA® (91)

*Figure 13* : L'anneau vaginal contraceptif NUVARING® (79)

*Figure 14* : L'implant contraceptif IMPLANON® (79)

*Figure 15* : Le dispositif intra-utérin MIRENA® (75)



## **LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES DANS LA THESE**

<b>AT</b> = Antithrombine	<b>PS</b> = Protéine S
<b>AVC</b> =Accident vasculaire cérébral	<b>RR</b> = Risque relatif
<b>DIU</b> = Dispositif intra-utérin	<b>SAS</b> = Stéroïde d'action sélective
<b>EE</b> =Ethinylestradiol	<b>SERM</b> = Modulateur sélectif des récepteurs des oestrogènes
<b>Fg</b> =Fibrinogène	<b>TFPI</b> = Inhibiteur du facteur tissulaire
<b>FSH</b> =Hormone Folliculo-stimulante	<b>TG</b> =Triglycérides
<b>HDL chol</b> = High density lipoprotein cholestérol	<b>THS</b> =Traitement hormonal substitutif
<b>IC</b> = Indice de Confiance	<b>TPA</b> = Activateur du plasminogène
<b>IDM</b> =Infarctus du Myocarde	<b>TVS</b> = Thrombose veineuse superficielle
<b>IMC</b> =Indice de Masse Corporelle	
<b>IP</b> =Indice de Pearl	
<b>LDL cholestérol</b> = low density lipoprotein cholestérol	
<b>LH</b> =Hormone Lutéinisante	
<b>Lp(a)</b> =LipoprotéineA	
<b>MTE</b> =Maladie thromboembolique	
<b>MTEV</b> = Maladie thromboembolique veineuse	
<b>OR</b> = Odd ratio	
<b>PAI</b> =Inhibiteur de l'activateur du plasminogène	
<b>PC</b> =Proteine C	
<b>PDF</b> =Produit de dégradation de la fibrine	

# INTRODUCTION

Les traitements hormonaux contraceptifs et substitutifs, apparus à partir des années 60, ont considérablement amélioré le confort des femmes. Au fur et à mesure de leur utilisation, il a été découvert des effets indésirables non négligeables de ces traitements, notamment l'augmentation du risque de thrombose. Cela a conduit au développement de nouvelles molécules dans le but d'améliorer la tolérance. Cependant au milieu des années 90, plusieurs études montrent un risque encore accru de thrombose avec les contraceptifs de troisième génération. Un peu plus tard, les résultats des études épidémiologiques menées aux Etats-Unis ont conclu à une augmentation du risque de thrombose lié au traitement hormonal substitutif (THS). Dans quelle mesure doit-on craindre la substitution hormonale et la contraception ? Le risque accru de thromboembolisme veineux sous traitement hormonal substitutif révélé par mon travail de thèse avait pour but de faire le point sur cette question car de nombreuses utilisatrices sont concernées par le problème.

Dans une première partie, seront donc traités les aspects physiopathologiques et les facteurs de risque de la maladie thromboembolique, puis, dans une seconde partie, les traitements hormonaux de la femme. La troisième partie sera consacrée à la compréhension des mécanismes thrombogènes liés à ce risque spécifique puis les alternatives proposées, nouvelles molécules, nouvelles formes galéniques, en soulignant le rôle du pharmacien d'officine dans l'information et le conseil aux utilisatrices.

# PARTIE A : GENERALITES SUR LA THROMBOSE

## 1° DEFINITIONS ET RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES

### **1-1 : L' hémostase: (6)(11)(54)**

La thrombose est la conséquence de l'activation pathologique des phénomènes physiologiques de l'hémostase.

La coagulation correspond au passage du sang de l'état liquide à l'état de gel par transformation d'une protéine soluble, le fibrinogène, en une protéine insoluble, la fibrine, qui s'organise en réseau formant l'armature d'un caillot ou thrombus et qui arrête le saignement.

L'hémostase comprend trois étapes successives :

- Un temps vasculaire
- Un temps plaquettaire

Ces deux étapes correspondent à l'hémostase primaire ;

- Un temps de coagulation qui correspond à la consolidation du clou plaquettaire grâce à la thrombine qui permet la transformation du fibrinogène en fibrine, formant ainsi un réseau de filaments servant à la fabrication du thrombus.

Le phénomène de la coagulation est très finement régulé et s'équilibre avec le mécanisme de la fibrinolyse, temps de dégradation du thrombus formé une fois que la brèche a été comblée.

### **Le temps vasculaire :**

Il correspond à une vasoconstriction réflexe, immédiate mais transitoire, des petits vaisseaux

qui ont été lésés. Les plaquettes interviennent en permettant un colmatage des brèches et en assurant une vasoconstriction efficace (apport d'adrénaline, noradrénaline et sérotonine véhiculées à leur surface).

### **Le temps plaquettaire :**

#### **Adhésion des plaquettes :**

Les plaquettes, après abrasion des tissus endothéliaux, adhèrent aux structures sous endothéliales, en particulier aux fibres de collagènes.

#### **Sécrétion plaquettaire :**

L'adhésion des plaquettes provoque leur activation :

Elles changent de forme et émettent les granules qu'elles contiennent. Le contenu des granules (en particulier l'ADP, activateur plaquettaire) est libéré par fusion de leur membrane avec celle du système canaliculaire ouvert sur l'extérieur.

#### **Agrégation plaquettaire :**

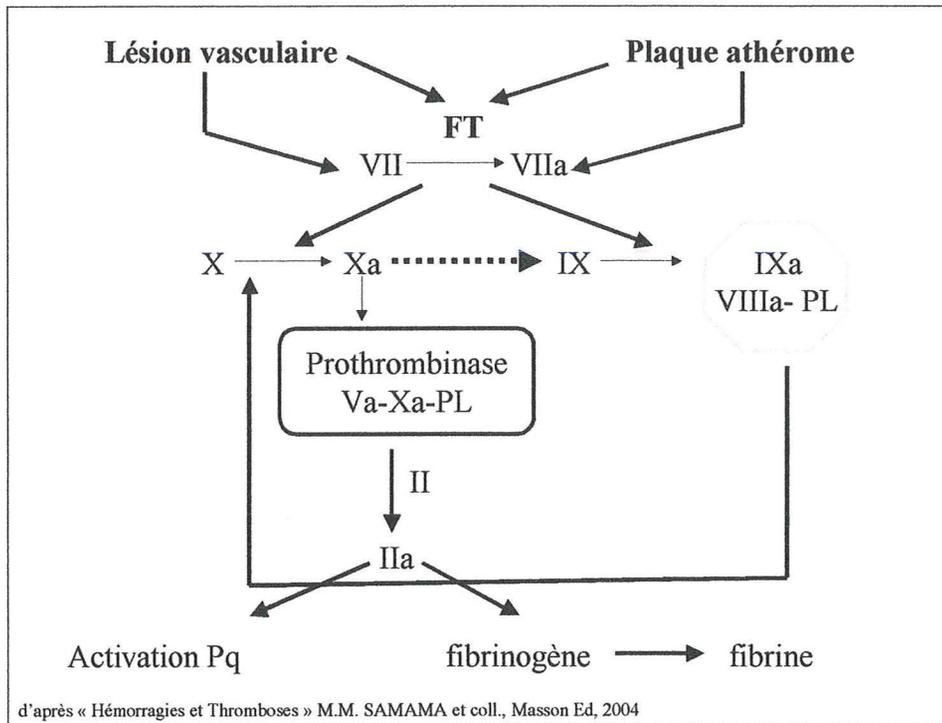
Elle aboutit à la formation du clou plaquettaire permettant l'arrêt transitoire du saignement.

Elle devient irréversible en présence de thrombine à la surface des plaquettes.

Les phospholipides de la membrane plaquettaire et le facteur 3 plaquettaire, rendus disponibles, sont le support des réactions de coagulation.

L'apparition de filaments de fibrine à la surface des plaquettes vient consolider le clou plaquettaire et aboutit à la formation du thrombus. Pour cela, il y a une cascade de réactions en chaîne, la coagulation.

Figure 1 : Schéma in vivo de la coagulation (54)



**LEGENDE :**

FT= Facteur tissulaire

VII= Facteur VII

X= Facteur X

IX= Facteur IX

PL= Phospholipides

II= Facteur II ou thrombine

VIII= Facteur VIII

Pq= plaquettes

VIIa=Facteur VII activé

Xa=Facteur X activé

IXa=Facteur IX activé

IIa=Facteur II activé

VIIIa=Facteur VIII activé

Les facteurs de la coagulation , synthétisés par le foie, constituent la cascade enzymatique de la coagulation .

La vitamine K rend fonctionnel certains de ces facteurs : le facteur II (prothrombine), le facteur VII (proconvertine), le facteur IX (facteur anti-hémophilique B) , le facteur X ( facteur Stuart).

L'ensemble de ces réactions s'effectuent en présence de Ca<sup>2+</sup> et de phospholipides.

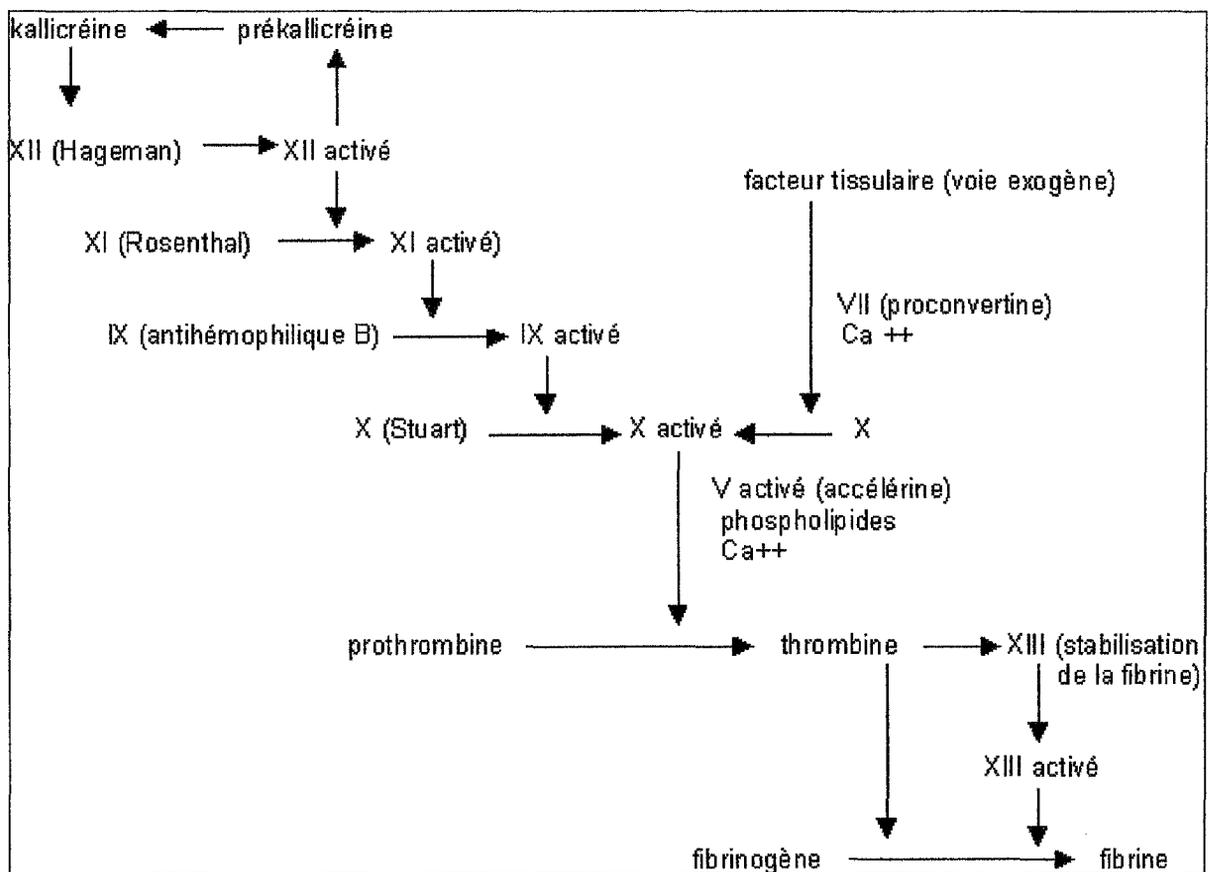
La formation de la thrombine est effectué par le complexe enzymatique : la prothrombinase.

La thrombine, une fois activée, hydrolyse partiellement les molécules de fibrinogène en monomères de fibrine. Ceux-ci se polymérisent et le réseau de fibrine insoluble ainsi formé

renforce le clou plaquettaire permettant l'arrêt de l'hémorragie. L'emballage de ce phénomène a pour conséquence **la thrombose**.

Les facteurs, en excès dans le plasma, constituent un état propice à l'hypercoagulation.

Figure 2 : Mécanisme *in vitro* de la coagulation (6)



### 1-2 : la régulation de la coagulation :

L'équilibre hémostatique global est assuré par des mécanismes non spécifiques comme la vitesse de circulation sanguine qui favorise l'élimination des facteurs actifs et par des inhibiteurs physiologiques de la coagulation .

C'est au niveau des inhibiteurs physiologiques de la coagulation que se situent les causes les plus évidentes de thrombose.

- *Les inhibiteurs des sérines-protéases :*

Les inhibiteurs qui ont une activité sérine-protéase regroupent principalement l'antithrombine mais également d'autres facteurs tels que l'alpha2macroglobuline, l'alpha1antitrypsine .

*l'Antithrombine (AT)* : c'est une protéine synthétisée par le foie et les cellules endothéliales. C'est aussi le principal inhibiteur de la thrombine, elle forme avec celle-ci un complexe qui a pour effet de l'inactiver. In vitro, elle neutralise toutes les sérine-protéases de la coagulation (sauf le VIIa). In vivo, elle neutralise surtout la thrombine, en particulier après activation de l'AT par les molécules d'héparane-sulfate à la surface des cellules endothéliales. Même si la prévalence dans la population est très faible (0,1%), le déficit hétérozygote en AT est associé à un risque thromboembolique 50 fois plus élevé.

- *Le TFPI :*

Le TFPI (42) (tissue factor inhibitor pathway) est une protéine qui inhibe la coagulation initiée

par le facteur tissulaire, en se fixant au facteur X empêchant ainsi l'activation du facteur VII.

Le TFPI est réparti en quatre domaines :

-Lié à la surface des cellules endothéliales (50-80 %)

-Associé aux lipoprotéines (80 % du TFPI circulant liés aux LDL)

-Libre dans le plasma (10-50 % du TFPI total)

-Séquestré dans les plaquettes (8 % du total plasmatique) qui le libère après stimulation par la thrombine

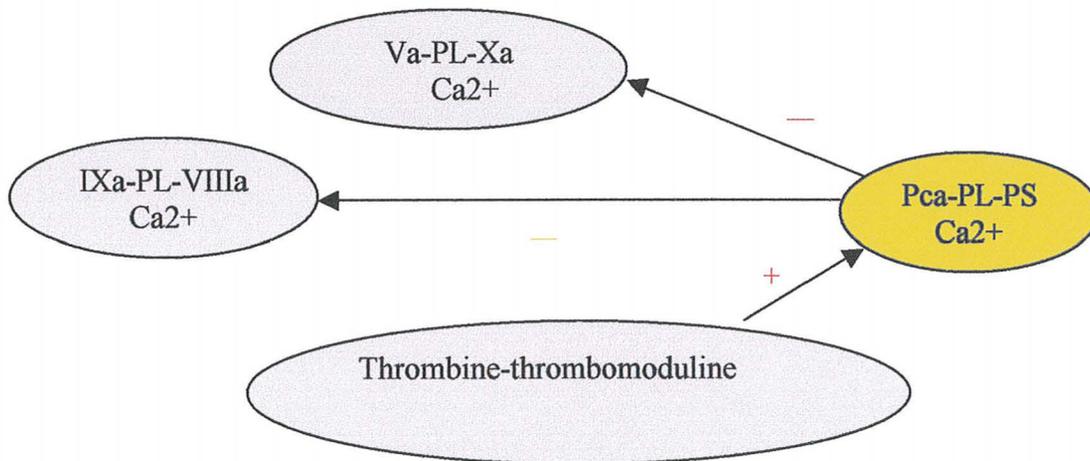
- *Le système de la protéine C(PC) :*

La PC est une glycoprotéine vitamine K dépendante, synthétisée par le foie, à demi vie courte et qui a pour but de déstabiliser les complexes activateurs de la thrombine (elle inhibe les facteurs VIII et V) ; cette protéine nécessite pour agir , la présence de  $Ca^{2+}$  ,

de phospholipides et d'un cofacteur stabilisateur , la protéine S, synthétisée par le foie et vitamine K dépendante.

L'activation de la PC s'effectue à la surface des cellules de l'endothélium vasculaire par la thrombine dont l'activité est grandement accélérée par une autre protéine située au niveau de l'endothélium vasculaire, la thrombomoduline. La protéine C activée (PCa) complexée avec la protéine S et les phospholipides anioniques, dégrade les facteurs activateurs de la génération de thrombine.

Figure 3 :Schéma de fonctionnement du système de la PC (6)



LEGENDE :

- PL= phospholipides
- Va= facteur V activé
- VIIIa= Facteur VIII activé
- IXa= Facteur IX activé
- Xa= Facteur X activé
- PCa= protéine C activée
- PS= Protéine S activée

L'acquisition d'une résistance du facteur V à la Pca est au cœur du problème de l'augmentation du risque de thrombose associé aux traitements hormonaux.

### **1-3 : La fibrinolyse :**

C'est le processus physiologique qui induit la lyse du réseau de fibrine sous l'action d'une enzyme protéolytique, la plasmine.

C'est la plasmine, forme active du plasminogène, glycoprotéine synthétisée par le foie qui dégrade la fibrine.

Le mécanisme de la fibrinolyse s'effectue en deux étapes : dans un premier temps, la transformation de la molécule de plasminogène en plasmine puis la dégradation du polymère de fibrine par celle-ci.

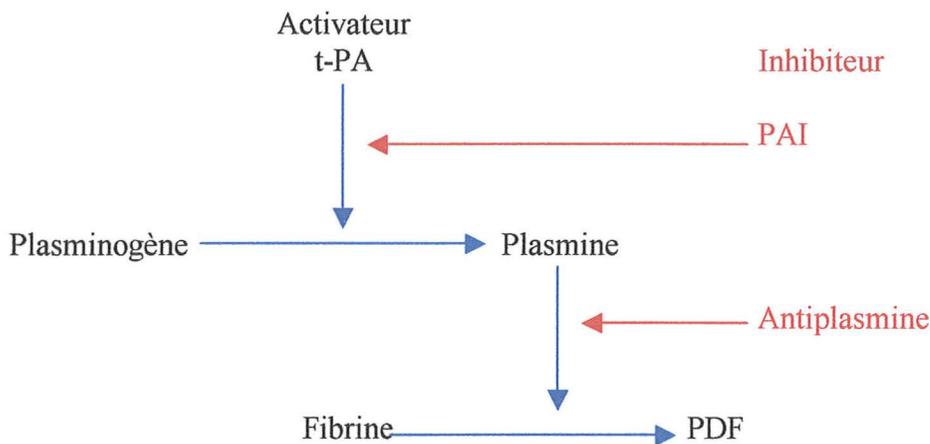
Au départ, l'activation de la plasmine s'effectue sous l'action de son activateur principal le TPA (activateur tissulaire du plasminogène).

La dégradation du polymère de fibrine se fait ensuite progressivement à partir des extrémités carboxyterminales. Les produits de dégradation de la fibrine (PDF) ont la propriété de réguler négativement le processus de la coagulation : ils inhibent l'activation plaquettaire, la thrombine et forment avec les monomères de fibrine des complexes solubles incoagulables.

Les inhibiteurs de la fibrinolyse regroupent les antiplasmines (l'alpha2 antiplasmine et l'alpha2 macroglobuline) et les PAI ( inhibiteur de l'activateur du plasminogène) anti-activateur du t-PA .

Les anomalies de ces mécanismes physiologiques et notamment leur régulation aboutissent à la thrombose, laquelle selon son site sera artérielle ou veineuse.

Figure 4 : La fibrinolyse(6)



LEGENDE :

PDF= produits de dégradation de la fibrine

t-PA= activateur tissulaire du plasminogène

PAI= Inhibiteur de l'activateur du plasminogène

Le dérèglement de la coagulation ou de la fibrinolyse in vivo dans une cavité vasculaire a pour conséquence la thrombose.

2° LA THROMBOSE ARTERIELLE : (11)(74)(85)(50)

Cette pathologie se définit comme étant le résultat de la formation d'un thrombus dans la lumière artérielle qui aboutit à l'occlusion partielle ou totale de l'artère. Elle a pour origine pathologique le développement de l'**athérosclérose**.

**Athérosclérose :** (85) L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media .

## **2-1 : Physiopathologie :**

D'après les plus récentes descriptions anatomopathologiques, la plaque d'athérosclérose apparaît comme une lente métamorphose (épaississement fibromusculaire) de l'intima artérielle (la tunique la plus interne et la plus fine de la paroi vasculaire).

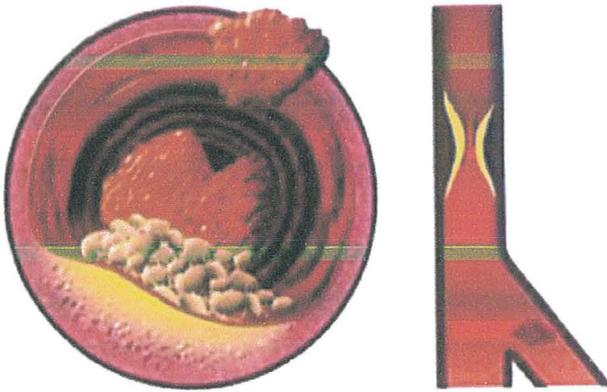
Dès les premières années de la vie, des macrophages s'accumulent au niveau sous-endothélial. Certains de ces macrophages se transforment en cellules spumeuses en se chargeant de vésicules lipidiques. On sait aussi que - outre cette infiltration macrophagique - il existe à ce stade, un début de prolifération des cellules musculaires lisses, ainsi qu'une activité aggrégante plaquettaire normale, sans qu'il y ait de conséquences sur la morphologie de la lumière vasculaire.

Pourtant, macrophages, cellules musculaires lisses et plaquettes deviendront les principaux acteurs du développement de l'athérosclérose. L'ensemble de leurs activités (accumulation, prolifération et agrégation) conduiront à un épaississement de la paroi vasculaire. Cet épaississement, diffus, sera le terrain sur lequel se développera l'athérosclérose.

La plaque athéroscléreuse mûre, simple, non compliquée, est une élévation régulière de couleur blanche ou jaune clair, qui fait saillie dans la lumière artérielle.

On observe un épaississement (qui n'occupe qu'un secteur de la circonférence) de l'intima constitué d'un centre graisseux (ou athérome) entouré d'une armature fibreuse périphérique (ou sclérose) qui donne sa rigidité à la lésion. Ces deux entités sont toujours présentes, mais en proportions variables. La sclérose est souvent dense et calcifiée.

Figure 5 : La plaque d'athérosclérose (87)



Au centre de la plaque, l'athérome (appelé aussi *core*) est formé essentiellement de lipides libérés après dégénérescence des cellules spumeuses (cellules dérivées de macrophages et de cellules musculaires, chargées de vésicules lipidiques). Ces lipides sont :

- Des esters de cholestérol (50 %)
- Du cholestérol (25 %)
- Des phospholipides (25%)

En périphérie, le tissu fibreux qui entoure le centre athéromateux a une structure stratifiée. En surface, il recouvre le centre athéromateux pour former une chape fibreuse (ou chape scléreuse).

Le tissu fibreux est constitué de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine, de fibrine et de cellules musculaires lisses clairsemées ; on peut aussi y trouver des granulomes inflammatoires.

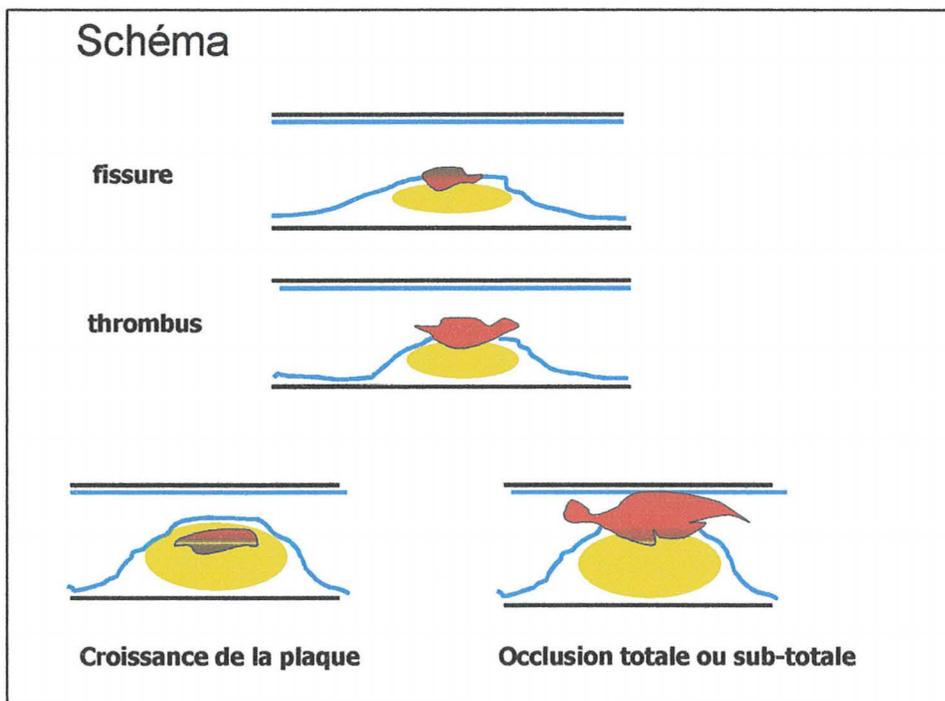
Le processus de formation de la plaque d'athérosclérose peut se poursuivre et s'étendre. Cette évolution se fait lentement, de façon irrégulière et reste longtemps asymptomatique.

La rupture de la chape fibreuse peut entraîner une simple fissuration ou une ulcération avec la formation d'un thrombus par la mise à nu de substances pro-coagulantes par la plaque en contact avec le sang.

Le thrombus ainsi formé peut être réincorporé dans la plaque aboutissant à une augmentation de son volume ; il peut demeurer en surface, obstruant partiellement ou totalement la lumière artérielle et conduire par exemple à la survenue d'un infarctus du myocarde.

Le thrombus peut aussi se détacher de la paroi et migrer dans la circulation, provoquant ainsi une embolie artérielle dans le territoire en aval .

Figure 6: Formation et évolution du thrombus à l'intérieur de la cavité vasculaire (d'après Bartoli MH)



### Localisation :

L'athérosclérose se développe particulièrement au niveau des zones de contrainte mécanique, c'est à dire les branches de division, les bifurcations, les courbures artérielles.

Elle se développe également particulièrement au niveau des artères soumises à contrainte mécanique externe, comme les artères coronaires soumises aux mouvements de la systole ventriculaire.

Par ordre de fréquence décroissante, l'athérosclérose se développe plus souvent au niveau :

- De l'aorte abdominale,
- Des artères coronaires,
- Des artères des membres inférieurs,
- De l'aorte thoracique,
- Des artères cervicales à destinée encéphalique, carotide, sous-clavière et vertébrale.

Les lésions athéromateuses restent très longtemps asymptomatiques sans aucune traduction clinique. Les manifestations cliniques de l'athérome sont surtout :

- Des cardiopathies ischémiques dues à l'athérosclérose des artères coronaires
- Des accidents vasculaires cérébraux dus à l'athérosclérose des artères à visée encéphalique
- Des artérites dues à l'athérosclérose des artères des membres inférieurs

Mais en fait, l'athérosclérose peut toucher toutes les artères et entraîner des manifestations ischémiques chroniques (Exemple: artérite mésentérique) ou aiguës (Infarctus mésentérique).

## **2-2 : Epidémiologie : (74)**

Les complications de l'athérosclérose sont responsables des deux premières causes de mortalité dans le monde. Les cardiopathies ischémiques concernent environ 6 millions de décès par an dans le monde, et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) plus de quatre millions. La mortalité de l'infarctus du myocarde (IDM) de survenue brutale est de 50% .

Outre ces conséquences, ces accidents - lorsqu'ils ne sont pas fatals - sont aussi à l'origine de séquelles fonctionnelles sévères : paralysie, troubles sensitifs, troubles du langage... dans le cas des AVC ; apparition d'une insuffisance cardiaque, de troubles du rythme... dans le cas d'un IDM.

Si la mortalité coronarienne est à la première place des causes de décès au niveau mondial, elle peut varier d'un pays à l'autre. La mortalité est la plus forte dans le nord de l'Europe et aux USA.

Tableau 1: Nombre de décès par maladie cardiaque pour 100000 habitants par an (74)

<b>ECOSSE</b>	363
<b>USA</b>	255
<b>FRANCE</b>	95
<b>JAPON</b>	51

Cette même disparité existe en France, au profit des régions du Sud-Ouest par rapport au nord.

Ceci s'explique notamment par des disparités au niveau du mode de vie et de l'alimentation.

L'athérosclérose est une maladie plurifactorielle faisant intervenir de nombreux facteurs de risque.

### **2-3 : Les facteurs de risques : (54)(11)(84)**

#### *2-3-1 Les facteurs de risques médicaux :*

**-Le diabète :** à cause de l'apparition de lésions artérielles liées à la micro-angiopathie, la morbidité et la mortalité cardiovasculaires sont augmentées de 2 à 5 fois chez les diabétiques. La cible thérapeutique est une hémoglobine glyquée <7% .

**-Les dyslipidémies** favorisent la survenue de l'athérosclérose; le profil dyslipidémique chez l'artéritique associe une augmentation du LDL cholestérol, une hypertriglycémie et un HDL cholestérol bas.

On sait que le LDL cholestérol est fortement athérogène. : une augmentation de 10% du LDL cholestérol ou du cholestérol total augmente de 20% le nombre d'évènement cardiovasculaire.

**- L'hypertension artérielle** est un facteur de risque important. Elle multiplie par 2 le risque de développer une artériopathie et touche près de 50% des artéritiques.

La cible thérapeutique est la même chez l'artéritique que chez le non artéritique : pression systolique inférieure à 140mm de mercure et pression diastolique inférieure à 85mm de mercure.

**- L'obésité :** le risque de surmortalité est parallèle à l'importance de la surcharge pondérale.

### *2-3-2 Les facteurs de risques physiologiques :*

#### **- L'âge**

- **Le sexe** : la formation des plaques d'athéroscléroses débute bien plus tôt chez les hommes que chez les femmes.

- **Les antécédents familiaux** : il existe une interrelation importante entre les facteurs de susceptibilité génétique et l'incidence de troubles cardiovasculaires ; l'hérédité intervient dans certaines dyslipidémies familiales, dans les diabètes, l'hypertension artérielle, l'obésité.

### *2-3-3 Les facteurs de risques extérieurs :*

- **La sédentarité** : elle est facteur de risque car elle favorise la prise de poids.

- **Le tabagisme** : Il multiplie par 3 le risque d'occlusion post-opératoire des pontages aorto-fémoraux.

- **La prise d'un traitement hormonal oestroprogestatif** est un facteur de risque dans la mesure où il peut induire une augmentation de la tension artérielle, provoquer une insulino-résistance ou une élévation du cholestérol total et des triglycérides.

- **Le stress émotionnel répété** est un facteur de risque est susceptible de déclencher des accidents cardiovasculaires aigus.

## 3° LA THROMBOSE VEINEUSE (11)(54)(77)(84)

**La thrombose veineuse** est définie comme le résultat d'un processus thrombotique organisé dans la lumière d'une veine.

**La thrombose veineuse** peut être **superficielle**, lorsqu'elle touche une veine proche de la surface de la peau ou **profonde** lorsqu'elle est localisée à l'intérieur d'un muscle. Elle survient le plus fréquemment dans une veine des membres inférieurs, au niveau de la jambe ou de la hanche.

### 3-1 : Physiopathologie :

La **triade de Virchow** énonce les 3 conditions nécessaires à la formation d'une thrombose veineuse :

-**La stase veineuse**, facteur hémodynamique, qui favorise l'accumulation des plaquettes et des facteurs de la coagulation.

-**L'altération de la paroi vasculaire** mettant à nu le sous endothélium aux propriétés procoagulantes.

- **Les modifications de l'hémostase** par stimulation des plaquettes et des facteurs de la coagulation ou par inhibition de ceux de la fibrinolyse.

Le thrombus apparaît dans un nid valvulaire de la veine et peut s'étendre en amont ou en aval lorsque les capacités de lyse physiologique du patient sont dépassées ; le

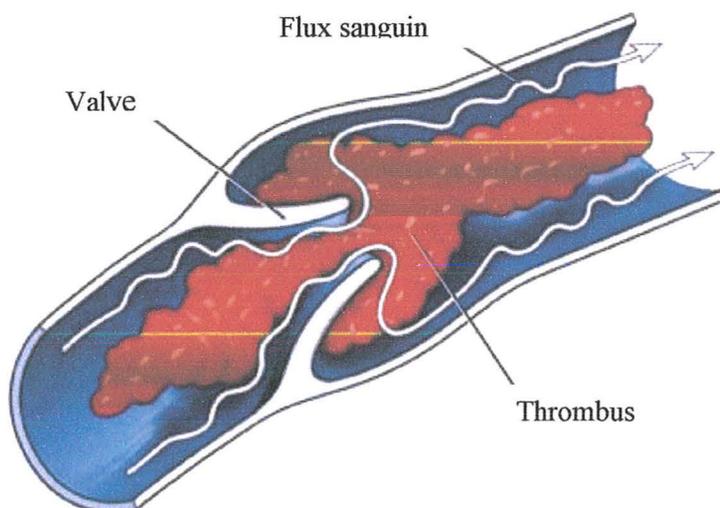
thrombus peut obstruer partiellement ou complètement la cavité vasculaire. Lorsqu'il

n'adhère pas à la paroi, il est potentiellement capable de migrer vers le poumon : c'est

l'embolie. La thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs est indissociable de sa complication immédiate : l'embolie pulmonaire (EP).

On parle de maladies thromboembolique veineuses (MTEV)

*Figure 7 : Obstruction de la veine par le thrombus (88)*



### 3-2 : Epidémiologie (84)(11)

La survenue d'une thrombose dans une veine du réseau veineux superficiel est une pathologie fréquente, bénigne dont l'incidence annuelle est environ 250 000 cas en France soit une TVS pour 220 habitants. (11)

En France, la fréquence des thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs est estimée à 70000 cas /an. La complication principale de ces dernières est représentée par la l'embolie pulmonaire (EP), de pronostic redoutable (20000 décès par an en France) : un nombre non négligeable concerne en fait des cancéreux en phase terminale. (54)

La TVP se localise majoritairement au niveau des membres inférieurs mais parfois elle se développe au niveau des bras.

On constate une augmentation régulière de l'incidence de la MTE notamment en milieu médical. Cette augmentation est liée à la proportion de plus en plus importante de sujets âgés dans les services de Médecine. La MTEV est une pathologie d'accompagnement c'est-à-dire qu'elle vient le plus souvent compliquer l'évolution d'une autre pathologie ou un geste chirurgical.

### 3-3 : Clinique et diagnostic:(77)

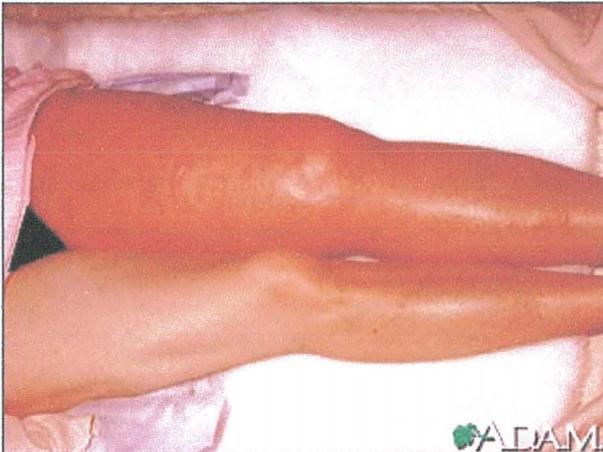
La thrombose veineuse superficielle se caractérise par un cordon inflammatoire douloureux le long du trajet veineux superficiel.

Dans sa forme classique, la thrombose veineuse profonde se caractérise par la présence d'un œdème de la jambe, ferme, ne prenant pas le godet, associé à une augmentation du volume du mollet ; la douleur à la dorsiflexion du pied (**signe de Homans**) est présente dans 60% des cas et peut s'accompagner de crampes, de sensations anormales de picotement ou de fourmillement (paresthésies)

On retrouve également des signes généraux, (fièvre et tachycardie (**pouls**

**grimant de Malher)), et inflammatoires locaux .**

*Figure 8 : Les signes cliniques de la thrombose veineuse(89)*



En raison du caractère clinique insidieux et parfois trompeur de la thrombose, le diagnostic se base sur l'apparition de signes cliniques évocateurs dans un contexte à risque (ex : grossesse, immobilisation prolongée, âge, obésité) qui s'accompagnent d'examens complémentaires .

Examens complémentaires : échographie doppler, scanner, phlébographie, dosage des D-Dimères.

### **3-4 : Facteurs de risque de la thrombose veineuse : (77) (6)(54)**

La thrombose veineuse est une pathologie plurifactorielle : elle résulte de l'intrication complexe de facteurs de risques génétiques, retrouvés chez près de la moitié des patients, cliniques, et environnementaux (La contraception orale multiplie par 4 à 5 le risque de thrombose).

Les facteurs conduisant à une thrombose sont donc de nature diverse et leur association est potentialisatrice.

Il faut distinguer les anomalies héréditaires ou acquises de l'hémostase des situations cliniques à risque.

Le mécanisme physiopathologique de la thrombose veineuse (Triade de Virchow) explique les facteurs de risque. Certains éléments physiologiques, pathologies ou évènements extérieurs peuvent induire **un ralentissement circulatoire, une augmentation de la viscosité sanguine** (déshydratation, traitement par diurétiques, brûlures) ou bien **une altération de l'endothélium vasculaire**.

**Les lésions de l'endothélium vasculaire** peuvent être d'origine traumatique, bactérienne (libération d'endotoxines), chimique (nicotine, cholestérol) ou physique (la chaleur).

#### *3-4-1 Les évènements à risque :*

**La chirurgie et la traumatologie** sont des facteurs favorisants voire déclenchants. Le risque augmente avec l'âge et le type de chirurgie: le risque le plus important concerne les chirurgies orthopédique, gynécologique, neurochirurgicale et carcinologique .Ce risque, en l'absence de prophylaxie, varie de 10, en chirurgie générale, à 50% en chirurgie orthopédique et ne se limite pas à la période péri-opératoire, puisque des patients sortis d'un service de chirurgie orthopédique peuvent développer une thrombose.

**L'immobilisation prolongée** avec la stase veineuse est un facteur additif déterminant.

**La prise d'un traitement hormonal oestroprogestatif** augmente le risque de thrombose.

Ce risque est 4 à 5 fois plus important pour une femme sous contraception oestroprogestative (29)(37)(51)(56) , il est doublé sous THS .

Le tableau ci-dessous montre les perturbations de l'hémostase qui se produisent sous contraception orale.

Tableau 2 :Modification de l'hémostase ; prise d'une contraception orale(29)(66)(51)(26)

<b>FEMME SOUS CONTRACEPTION ORALE</b>
<b>Augmentation de la synthèse des facteurs de la coagulation :</b> Prothrombine, facteur V ,VII,VIII,IX,X (66)(51) et XII( 29) et du fibrinogène (de l'ordre de 10 à 20%)(51)
<b>Diminution de la synthèse de certains inhibiteurs :</b> l'AT, la protéine S (26) (66)
<b>Acquisition d'une résistance de la PCa au facteur V multipliant par 4 le risque de thrombose (66)</b>

Il y a un effet favorisant de la coagulation des hormones contraceptives.

#### 3-4-2 Les causes médicales :

**Les cardiopathies** constituent un facteur de risque à cause de la stase veineuse inhérente à l'insuffisance cardiaque ou à un trouble du rythme.

**Les affections tumorales** entraînent fréquemment un accident thrombotique dont l'origine est la compression tumorale qui favorise la stase veineuse associée à l'état d'hypercoagulabilité due à la synthèse de facteurs pro-thrombogènes. L'affection est objectivée chez 15 % des patients ayant eu une thrombose veineuse.

**L'obésité**, notamment chez les femmes qui ont un indice corporel (IMC) supérieur 29kg/m<sup>2</sup>, favorise la survenue des thromboses veineuses car elle favorise la stase veineuse.

**Certains syndromes infectieux ,inflammatoires ou immunologiques** peuvent induire des lésions endothéliales.

#### 3-4-3 Les causes physiologiques :

**L'âge** est un facteur de risque important avec une incidence croissante à partir de 40 ans et un pic de prévalence entre 60 et 80 ans : le taux d'incidence est de 1 /10000 avant 40 ans, 1/1000 après 40 ans et 1/100 au delà de 75 ans.

Cette prévalence accrue s'explique par l'association de plusieurs facteurs de risque : obésité,

plus de sédentarité, affections médicales associées, immobilisation, vieillissement de l'endothélium.

**Le sexe** est un élément qui est à prendre en compte; en effet, le niveau de PS et AT est plus faible chez les femmes que chez les hommes.

Pendant la **grossesse**, le risque d'évènement thromboembolique est multiplié par 6 (29) par rapport à la normale et augmente selon le nombre de grossesse antérieure. Il double à la deuxième grossesse.

Il existe à ce moment là une imprégnation oestrogénique qui provoque un certain nombre d'évènements perturbant la coagulation :

**Augmentation de la synthèse hépatique** des facteurs de la coagulation du à l'imprégnation oestrogénique : facteurs VII, X, II, V, VIII, fibrinogène, par stimulation des cellules endothéliales, **diminution de la synthèse de certains inhibiteurs de la coagulation** ( AT surtout en post partum, PS) et **baisse de l'activité fibrinolytique** avec diminution du PAI-1, inhibiteur du plasminogène. Enfin, un effet mécanique de **compression veineuse** abdominale augmente la stase au niveau des membres inférieurs.(29)

Le risque d'évènement thromboembolique est multiplié par 6 (29) chez la femme enceinte.

#### *3-4-4 Les anomalies de l'hémostase : (11)(54)(84)*

**Les antécédents familiaux** ont un rôle important comme facteur de risque de thrombose.

Il existe des situations à risque thrombotique liées à des anomalies héréditaires ou acquises de l'hémostase qui conduisent à un état d'hypercoagulabilité du sang : les **thrombophilies**.

Ce type d'anomalies quantitatives ou qualitatives touche les inhibiteurs de la coagulation ou les facteurs de la coagulation eux mêmes.

Le risque thrombotique est considérablement accru en cas d'anomalie de la coagulation et d'autres facteurs de risque associés.

Les thrombophilies constitutionnelles sont retrouvées chez environ 35% des patients ayant eu une TVP.

- **La résistance à la protéine C activée : mutation du facteur V LEIDEN**

Découverte en 1993, elle est la principale cause de thrombophilie héréditaire, sa prévalence dans la population générale est de 5 % environ et atteint 20 à 30% des patients ayant présentés une thrombose veineuse profonde.

Elle est secondaire à la mutation Q506 Leiden du facteur V qui se traduit par la synthèse d'une protéine résistante à l'action de la protéine C activée. (une glutamine remplace l'arginine au niveau du site où la PC inactive le facteur V).

L'expression clinique, variable d'un individu à l'autre, est essentiellement du type thrombose veineuse profonde, plus rarement superficielle .

La résistance de la PC au facteur V peut également être acquise : elle est à l'origine du mécanisme principal qui explique l'augmentation du risque thromboembolique sous contraception orale et THS.

- **La mutation du facteur II ou prothrombine :**

Découverte en 1996, une mutation du gène du facteur II (20210G A) est associée à un risque accru de Thrombose Veineuse Profonde (facteur multiplicatif de l'ordre de 3). Les sujets porteurs de cette mutation ont une augmentation du taux plasmatique de la prothrombine responsable de l'hypercoagulabilité. Cette mutation est retrouvée chez 1 à 3% des Français et dans 6% des TVP. (9) (58)

- **Les anticorps antiphospholipides :**

C'est une forme de thrombophilie acquise.

Il s'agit d'auto-anticorps associés à la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou lors de fausses couches spontanées survenant avant la dixième semaine ; le diagnostic repose sur l'association de ces événements cliniques thrombotiques et la présence d'auto-anticorps

antiphospholipides sériques.

Ce syndrome peut être primitif (ou isolé) ou secondaire à une autre pathologie d'origine auto-immune (le lupus érythémateux disséminé ,certaines infections, tumeurs ou hémopathies).

Les auto –anticorps sont dirigés contre les phospholipides anionique (cardiolipine) impliqués dans la voie de l'hémostase, notamment ceux liés à la prothrombine mais aussi les protéine C, S et les plaquettes.

- **Le déficit en AT :**

La prévalence dans la population est très faible (0,1%), le déficit hétérozygote en AT est associé à un risque thromboembolique très élevé ( la moitié des patients déficitaires ont eu un épisode thrombotique avant l'âge de trente ans).

C'est une anomalie rare qui est en cause dans environ 1% des maladies thromboemboliques.

- **Les déficit en PC et PS :**

Plus fréquents que les déficits en antithrombine, leur prévalence est de l'ordre de 1% dans la population générale et 3% chez les patients symptomatiques. Lorsqu'il est présent, le risque de thrombose est 10 fois plus élevé que dans la population générale.

- **Les situations d'hypofibrinolyse :**

Le problème d'hypo fibrinolyse est, dans une majorité des cas, du à un excès d'inhibiteur de la fibrinolyse en particulier certaines situations post-chirurgicales qui induisent une augmentation du PAI.

Génétiquement il existe des déficit héréditaires en plasminogène ou des insuffisances de synthèse du TPA.

Tableau 3 : Comparatif des facteurs de risque des thromboses artérielles et veineuses.(11)(54)(82)

<b>Facteurs de risques de la thrombose artérielle</b>	<b>Facteurs de risque de la thrombose veineuse</b>
<p><i>Causes médicales :</i>                      Pathologies cardiovasculaires +++                      Obésité ++</p>	<p><i>Causes médicales :</i>                      Cardiopathies +++                      Cancers +++                      Obésité ++                      Certaines pathologie immunologiques,                      inflammatoires ou infectieuses</p>
<p><i>Causes environnementales :</i>                      Sédentarité                      Tabagisme ++                      Traitement hormonal oestroprogestatif +                      Stress émotionnel</p>	<p><i>Causes environnementales :</i>                      Immobilisation prolongée +++                      Chirurgie, traumatologie +++                      Prise d'un traitement hormonal                      oestroprogestatif +</p>
<p><i>Causes physiologiques :</i>                      Antécédent familiaux ++                      Sexe masculin                      Age</p>	<p><i>Causes physiologiques :</i>                      Grossesse multiples ++                      Antécédents familiaux ++                      Thrombophilies ++                      Sexe féminin                      Age</p>

(+)= risque existant (++)= risque important (+++)= risque très important

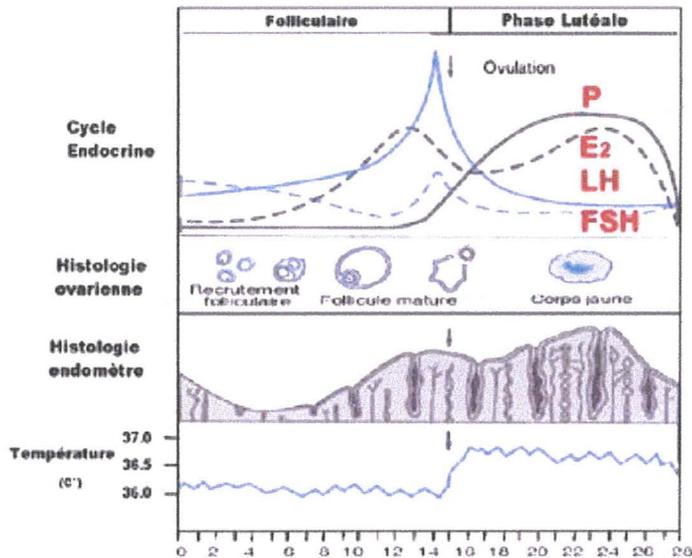
Même si certains d'entre eux peuvent être découverts par hasard, (ex : les thrombophilies) la détermination de plus en plus fine des risques thrombotiques est la clé d'une prophylaxie optimisée. Les traitements hormonaux sont des facteurs de risque à prendre en considération car les utilisatrices sont nombreuses.

## PARTIE B : LES TRAITEMENTS HORMONAUX

### 1° RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :

#### 1-1 : Le cycle de la femme :(49)

Figure 9 : le cycle hormonal de la femme (90)



Le cycle hormonal de la femme est associé à la maturation d'un ovule d'une durée de 28 jours que l'on peut diviser en deux phases :

-La phase folliculaire pendant laquelle se développe le follicule ovarien et qui s'étend du 1 au 14<sup>ème</sup> jour du cycle, moment de l'ovulation.

-La phase lutéale, période où le corps jaune se développe, et qui s'étend entre le 14 et le 28<sup>ème</sup> jour du cycle.

Au cours de la première phase, les follicules ovariens sécrètent les oestrogènes.

Dès le premier jour du cycle, la gonadolibérine (Gn-RH) de l'hypothalamus stimule la libération des gonadotrophines hypophysaires, FSH (hormone folliculo-stimulante) et LH (hormone lutéinisante), qui stimulent la croissance du follicule sécrétant à son tour les oestrogènes.

La concentration en œstrogène, exerçant une rétro-inhibition sur l'axe hypothalamo-hypophysaire (FSH, LH), augmente progressivement jusqu'à une valeur seuil où le taux d'œstrogène provoque le pic de LH qui déclenche l'ovulation.

Le follicule qui a libéré l'ovule se transforme ensuite en corps jaune (phase lutéale) et sécrète la progestérone et une faible quantité d'œstrogènes dont les taux vont croître progressivement en même temps que celui-ci se développe sous l'action de la LH.

Puis, l'augmentation de la quantité d'œstrogènes et de progestérone a pour conséquence une puissante inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui s'accompagne de la dégénérescence du corps jaune.

Les concentrations en œstrogène et progestérone chutent brutalement à la fin du cycle, déclenchant la menstruation par desquamation de l'endomètre.

La diminution prononcée des hormones à la fin du cycle met fin au rétrocontrôle sur la sécrétion de FSH, LH et le cycle peut alors recommencer.

Les hormones féminines influent considérablement sur le métabolisme .

Tableau 4 : Effets physiologiques des oestrogènes et de la progestérone (49)

EFFETS	OESTROGENE	PROGESTERONE
<b>Organes génitaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Stimulation</b> ,croissance des organes génitaux et des seins( augmentation de la synthèse des récepteurs à la FSH,LH)</li> <li>-<b>Prolifération</b> des cellules de l'endomètre pendant la phase folliculaire du cycle ovarien</li> <li>-<b>Production</b> d'une glaire cervicale aqueuse</li> <li>- <b>Croissance</b> , développement de l'utérus et des glandes mammaires pendant la grossesse</li> <li>-<b>Apparition</b> des caractères sexuels secondaires : poils pubiens et axillaires, élargissement du bassin</li> <li>-<b>Poussée</b> de croissance à la puberté, soudure des cartilages épiphysaires des os longs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Croissance</b> des seins(effet mitogène)</li> <li>- <b>Epaississement</b> de la glaire cervicale</li> <li>-<b>Relaxation</b> utérine</li> <li>-Préparation des seins à la lactation pendant la grossesse(prolifération des cellules alvéolaires qui se transforme en cellules sécrétoires)</li> <li>-<b>Augmentation</b> des sécrétions de la muqueuse utérine</li> <li>-<b>Régulation</b> de la prolifération de l'endomètre(effet antimitotique cellulaire)</li> <li>-<b>Régularisation</b> du cycle menstruel</li> </ul>
<b>Métaboliques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Diminution</b> du taux global de cholestérol sanguin : augmentation de la fraction HDL, diminution de la fraction LDL</li> <li>-<b>Diminution</b> de la résorption osseuse et augmentation de l'absorption du Ca<sup>2+</sup> par diminution de l'activité de la parathormone(18)</li> <li>-<b>Effets sur la peau</b> : augmentation de l'épaisseur, diminue la sécheresse de la peau.</li> <li>-<b>Augmentation</b> de la réabsorption de Na<sup>+</sup>, diminution de la diurèse</li> <li>-<b>Effet vasodilatateur</b></li> <li>-<b>Effet favorisant la coagulation</b> : diminution de la synthèse AT,PS augmentation de synthèse de certains facteurs de la coagulation baisse de l'activité fibrinolytique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Augmentation de la natriurèse</b></li> <li>-<b>Augmentation de la température corporelle</b></li> </ul>
<b>Cerveau</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-<b>Amélioration de la mémoire</b> et de l'attention par stimulation du système cholinergique</li> <li>-<b>Effet antidépresseur</b>( inhibition de la monoamine oxydase)</li> </ul>	

## **1-2 : La péri-ménopause : (80) (15) (49)**

La ménopause commence généralement entre 45 et 50 ans, phase de péri ménopause, au cours de laquelle les ovaires cessent peu à peu de fonctionner. Le nombre de follicules ovariens s'amenuise, la production d'hormones sexuelles féminines diminue.

La phase qui précède la ménopause, la péri ménopause de durée variable ( environ 3 à 5 ans) se divise en deux périodes :

- Une période d'insuffisance lutéale correspondant à un déficit de sécrétion de progestérone qui se caractérise par des irrégularités menstruelles (les cycles deviennent irréguliers, s'allongent, pour induire finalement une dysovulation).

- Dans un deuxième temps, les épisodes d'hypoestrogénie apparaissent en alternance avec une reprise de la sécrétion d'oestrogènes ; elle se caractérise par des troubles thermovasomoteurs :

bouffées de chaleur, sueurs, sécheresse cutanée et vaginale.

La phase d'hyperoestrogénie se caractérise par des troubles physiques (mastodynies, oedèmes, prise de poids, troubles veineux, bouffées vasomotrices, troubles digestifs ) et des troubles de l'humeur (irritabilité, agressivité ou tendance dépressive). Ces deux phases sont très intriquées, l'une pouvant provisoirement prendre le pas sur l'autre.

## **1-3 : La ménopause : (15)(49)**

Le terme de ménopause signifie « cessation des menstrues » (menos = mois, pausis = cessation). Il est employé par référence à la période de perte de la fertilité.

La ménopause est un phénomène physiologique qui survient à un âge moyen de 50 ans.

Le mécanisme est un arrêt de la sécrétion ovariennne à l'origine d'une carence oestrogénique.

Deux risques sont à prendre en compte à terme l'ostéoporose et les maladies coronariennes.

Le diagnostic de la ménopause repose sur l'existence d'une aménorrhée depuis plus de 6 mois

et sur la survenue de symptômes climatiques : troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur et sueurs nocturnes), troubles trophiques génito-urinaires (atrophie vulvo-vaginale, sécheresse vaginale), troubles psychiques (troubles du sommeil, asthénie).

La carence oestrogénique lève le frein qu'exercent les oestrogènes vis-à-vis des processus de remodelage osseux. Il en découle une perte osseuse qui peut être importante notamment au niveau du col du fémur.

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette caractérisée par une diminution de la masse osseuse et des altérations de la microarchitecture du tissu osseux avec pour conséquence une augmentation de la fragilité osseuse et du risque de fracture (poignet, fémur, tassement vertébral) :

- poignet (vers 55 ans)
- tassement vertébral (vers 70 ans)
- fémur (après 80 ans)

Elle s'accompagne d'une prise de poids avec redistribution androïde des graisses et d'anomalies délétères pour le système cardiovasculaire. Des modifications athérogènes et thrombogènes associent l'augmentation du cholestérol total et du LDL cholestérol à l'augmentation du fibrinogène et du facteur VII de la coagulation ; la pression artérielle est également augmentée.

## 2° LA CONTRACEPTION OESTROPROGESTATIVE :

L'utilisation d'une contraception hormonale orale est largement répandue en France. Son utilisation n'a cessé d'augmenter depuis 1978. En 2000, 86% des jeunes femmes de 20 à 24 ans l'utilisaient.(1)

Depuis la mise sur le marché de la première pilule contraceptive dans les années 60 à base de noréthynodrel (10mg) et de mestranol (150µg) (ENOVID®), la contraception hormonale a

beaucoup évoluée ; au milieu des années 70, des incidents concernant les effets indésirables des contraceptifs oestroprogestatifs et notamment la maladie thrombotique ont eu pour effet la réduction des doses d'EE et de progestatifs utilisées et l'apparition des contraceptifs mini-dosés.

A la fin des années 70 et début des années 80 sont apparues les préparations biphasiques et puis triphasiques dans le but d'améliorer la tolérance :

les préparations biphasiques se rapprochent du « rythme hormonal » physiologique , diminuent les saignements intermenstruels par leur renforcement en EE et progestatif en fin de cycle.

Les préparations triphasiques ont permis une diminution globale des dosages hormonaux.

Les contraceptifs contenant un progestatif de troisième génération ont été mis sur le marché à partir de la fin des années 80.

L'avantage le plus important était une diminution des effets indésirables androgéniques (acné, prise de poids, rétention hydrosodée et diminution du HDL cholestérol à l'origine de l'augmentation du risque cardiovasculaire , hyperséborrhée , augmentation de la pilosité) et une amélioration de l'efficacité anticonceptionnelle par l'utilisation de nouveaux progestatifs ayant une meilleure sélectivité pour les récepteurs à la progestérone.

Une amélioration du profil lipidique (HDL élevé, TG et LDL cholestérol pratiquement inchangés) et une absence d'augmentation de la glycémie a fait espérer une amélioration de la tolérance cardiovasculaire, cependant il s'avère que leur effets sur l'hémostase aient été sous-estimé : le risque de thrombose veineuse est plus important par rapport aux contraceptifs de deuxième génération au lévonorgestrel. (32)(24)(20)

## **2-1 : Mécanisme d'action :**

Les pilules oestroprogestatives bloquent l'ovulation grâce au frein qu'elles exercent sur les

sécrétions de l'axe hypothalamo-hypophysaire empêchant notamment le pic de LH qui déclenche l'ovulation.

Elles provoquent une atrophie de l'endomètre qui devient impropre à la nidation et un épaissement de la glaire cervicale alors imperméable au passage des spermatozoïdes.

## **2-2 : Classification des contraceptifs oestroprogestatifs (52)**

Les oestroprogestatifs sont constituées par l'association d'un œstrogène de synthèse dérivé de l'oestradiol et d'un progestatif de synthèse dérivé de la 19 nortestostérone :

Ces œstrogènes sont des hormones naturelles ou des substances de synthèse douées de puissantes activités physiologiques.

Il existe plusieurs type d'œstrogènes ; on distingue :

- **Les œstrogènes naturels** qui sont sécrétés par l'organisme féminin :

- Le **17 bêta estradiol** qui constitue le produit de référence ; sa sécrétion est essentiellement ovarienne.
- **L'estrone**, sécrété par l'ovaire et le tissus graisseux, œstrogène nettement moins actif que l'estradiol et l'estriol.
- **L'estriol**, un métabolite d'élimination des œstrogènes précédents.

- **Les œstrogènes semi-naturels**, produits susceptibles d'être métabolisés dans l'organisme en œstrogènes naturels. Ce sont essentiellement les esters de l'estradiol (valérate d'estradiol), de l'estrone ou de l'estriol, caractérisés par la présence d'un substitut.

- **Les œstrogènes conjugués** : extraits d'urine de jument gravide, ces œstrogènes sont disponibles en comprimés renfermant plusieurs œstrogènes essentiellement sous forme de sulfate : sulfate d'estradiol, sulfate d'équiline, sulfate d'estrone, d'équilénine...

- **Les œstrogènes de synthèse** : essentiellement l'éthinylestradiol (EE).

**Dans les pilules oestroprogestatives, seul l'EE est utilisé et l'on classe les contraceptifs oestroprogestatives en fonction du taux d'EE présent dans la combinaison.**

On distingue alors :

- Les pilules normodosées dont le taux en EE est supérieur ou égal à 50mg.
- Les pilules minidosées dont le taux en EE est inférieur ou égal à 50mg.

- *les contraceptifs oestroprogestatives :*

Les combinaisons oestroprogestatives peuvent comporter une association fixe en terme de dosage en EE et en progestatif : c'est la combinaison monophasique. Les 2 hormones associées peuvent prendre des valeurs différentes au cours du cycle : combinaisons biphasiques ou triphasiques.

Tableau 5 : Classification des contraceptifs oestroprogestatifs (69)(12)

CLASSE	COMPOSITION CHIMIQUE	SPECIALITES	AMM
Contraceptifs normodosés	- 50 µg EE – 0,5 mg <b>norgestrel</b>	STEDIRIL®	1973
Contraceptifs minidosés monophasiques 1 <sup>ère</sup> génération	- 35 µg EE – 1mg <b>noréthistérone</b>	ORTHO-NOVUM® NR ( non remboursé)	1980
Contraceptifs minidosés monophasiques 2 <sup>ème</sup> génération	- 30µg EE – 150µg <b>lévonorgestrel</b>	MINIDRIL® LUDEAL®	1974 2002
Contraceptifs minidosés monophasiques 3 <sup>ème</sup> génération	-35µg EE – 250µg <b>norgestimate</b>	CILEST® NR	1988
		EFFIPREV® NR	1995
	-30µg EE – 75 µg <b>gestodène</b>	MINULET® NR	1988
		MONEVA® NR	1988
	-30µg EE – 150 µg <b>désogestrel</b>	CYCLEANE 30® NR	1984
		VARNOLINE® NR	1982
	-20µg EE – 75 µg <b>gestodène</b>	HARMONET® NR	1995
	MELIANE® NR	1995	
	-20µg EE – 150 µg <b>désogestrel</b>	CYCLEANE 20® NR	1991
		MERCILON® NR	1988
	-15µg EE – 60µg <b>gestodène</b>	MELODIA® NR	1999
		MINESSE® NR	1999
Contraceptifs minidosés biphasiques 1ère génération	-30µg EE -1 mg <b>noréthistérone</b> 11j -40µg EE -2mg <b>noréthistérone</b> 10j	MINIPHASE®	1976
Contraceptifs minidosés biphasiques 2ème génération	-30µgEE -150µg <b>levonorgestrel</b> 7j -40µgEE-200µg <b>levonorgestrel</b> 14j	ADEPAL®	1975
Contraceptifs minidosés triphasiques 1ère génération	-35µg EE-0,5mg <b>noréthistérone</b> 7j -35µgEE-0,75mg <b>noréthistérone</b> 7j -35µg EE- 1mg <b>noréthistérone</b> 7j	TRIELLA®	1982
Contraceptifs minidosés triphasiques 2ème génération	-30µg EE-50µg <b>levonorgestrel</b> 7j -40µg EE-75µg <b>levonorgestrel</b> 7j -30µg EE-125µg <b>lévonorgestrel</b> 7j	TRINORDIOL® DAILYgé®	1985 2002
Contraceptifs minidosés triphasiques 3ème génération	-30-40-30 µg EE – 50-75-100µg <b>gestodène</b> -35µg EE – 180-215- 250µg <b>norgestimate</b>	PHAEVA® NR TRIMINULET® NR TRICILEST® NR TRIAFEMI® NR	1988 1988 1989 2003
Contraceptifs divers	-30 µg EE – 3mg <b>drosprénone</b> -35 µg EE – 2mg <b>acétate de cyprotérone</b>	JASMINE® NR DIANE® NR HOLGYEME® NR MINERVA® NR	2002 1987 2003 2003

Légende :

NR= Non remboursé.

Remarque : VARNOLINE CONTINU® contient 21 comprimés blancs avec 30µg EE et 150 µg désogestrel et 7 comprimés vert , contenant 65mg de l'excipient lactose uniquement ,afin de permettre la prise continue  
Même remarque pour MINESSE® et MELODIA® dont la composition comprend 24 comprimés avec l'association et 4 comprimés avec uniquement l'excipient lactose.

Les pilules qui contiennent l'acétate de cyprotérone :DIANE et ses génériques HOLGYEME, MINERVA et EVEPAR ont un effet contraceptif et sont réservées à la femme présentant des signes d'androgénisation :forte acné,hyperséborrhée, hyperpilosité...

Les contraceptifs oestroprogestatifs sont extrêmement efficaces, l'indice de Pearl (IP) qui correspond au nombre de grossesse pour 100 femmes par an est égale à 0,1 ( soit 1 grossesse pour 1000 femmes par an)

**2-3 : Les contre –indications aux oestroprogestatifs :**

*Contre indications absolues (69) :*

- Antécédent d'accident thromboembolique veineux ou artériel
- Antécédent d'accident vasculaire cérébral
- HTA
- Cardiopathie, coronaropathie
- Cancer du sein ou de l'utérus
- Hémorragies génitales
- Affection hépatiques sévères
- Insuffisance rénale chronique
- Hyperlipidémies
- Diabète

*Contre indications relatives :*

- tabagisme modéré
- épilepsie
- obésité
- allaitement en raison du passage dans le lait maternel

### 3° LA CONTRACEPTION PROGESTATIVE :

Le choix d'une contraception progestative simple est motivée par une contre indication aux oestroprogestatifs ; l'utilisation est possible chez la femme à risque cardiovasculaire ou qui allaite car elle ne présente pas d'effets délétères sur la composition du lait ni sur son abondance.

#### **3-1 : Mécanisme d'action (49)**

L'effet contraceptif repose sur un épaissement de la glaire cervicale et une atrophie de l'endomètre. Aux forte doses, les progestatifs induisent un blocage de l'ovulation.

#### **3-2 : Classification chimique : (53)**

Les progestatifs de synthèse dérivés de la 19 nortestostérone ou dérivés 19 norstéroïdes se subdivisent en 2 groupes :

- Le groupe **estrane** qui compte les progestatifs dits de « première génération » : **noréthistérone et lynestrénol**, les premiers à avoir été mis sur le marché dans les années 70.

- Le groupe **gonane** qui inclue les progestatifs dits de « deuxième et troisième génération » apparus un peu plus tard et dont les modifications chimiques sont capables d'exalter l'activité du progestatif et de diminuer certains effets indésirables.

- Les progestatifs de deuxième génération sont le **lévonorgestrel et le norgestrel**.

- Les progestatifs de troisième génération sont le **gestodène, le désogestrel et le norgestimate**.

- **L'acétate de cyprotérone et la drospirénone** occupent une place à part parmi les progestatifs utilisés.

*3-2-1 Les progestatifs microdosés , dérivés de la 19-nortestostérone : les « micropilules » (69)(12)*

Leur efficacité est légèrement inférieure à celle des oestro-progestatifs (IP = 0,85 pour MILLIGYNON et 1 pour MICROVAL) et ils nécessitent une observance rigoureuse : la prise quotidienne doit commencer le premier jour des règles à heure fixe tous les jours sans interruption pendant 28j et sans dépasser un retard de 3h.

Ce sont des contraceptifs composés de progestatif de synthèse de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération. Ils sont tous microdosés.

*Tableau 6 : Classification des contraceptifs progestatifs microdosés(69)(12)*

<b>CLASSE</b>	<b>COMPOSITION</b>	<b>SPECIALITE</b>	<b>AMM</b>
<b>Progestatif de 1<sup>ère</sup> génération</b>	60µg <b>noréthistérone</b>	MILLIGYNON®	1977
<b>Progestatif de 2<sup>ème</sup> génération</b>	30µg <b>lévonorgestrel</b>	MICROVAL®	1978
<b>Progestatif de 3<sup>ème</sup> génération</b>	75µg <b>désogestrel</b>	CERAZETTE®	1999

*Effets indésirables et contre-indications :*

De petites hémorragies imprévisibles (spotting) en cours de cycle et des irrégularités du cycle peuvent apparaître en début de traitement chez 30% des utilisatrices mais qui rentrent dans l'ordre par la suite.

Des manifestations d'hyperoestrogénie due à la persistance de maturation folliculaire sans ovulation sont possibles induisant douleurs mammaires, fibrome, kystes ovariens ou hyperplasie endométriale.

Les pathologies hépatiques sévères ainsi que les cancers hormono-dépendants contre-indiquent leur utilisation.

*3-2-2 les progestatifs normodosés : le traitement de la péri-ménopause (15)*

Ces progestatifs sont utilisés pour permettre de compenser l'insuffisance lutéale qui peut se

manifester à partir de 40 ans (mastodynies, dysménorrhées, irrégularité du cycle) tout en maintenant une efficacité contraceptive. Leur indication majeure est le traitement d'une insuffisance lutéale ou d'une endométriose mais leur utilisation en seconde intention chez la femme qui présente une contre-indication aux oestro-progestatifs est possible.

Ces progestatifs fortement dosés possèdent une efficacité antigonadotrope et une action locale sur l'endomètre et la glaire cervicale.

Les macro-progestatifs sont prescrit, de manière discontinue du 5<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour du cycle et repris après 7 jours d'arrêt au cours desquels surviennent les règles.

Spécialités : dérivés norprégnane : LUTENYL® (acétate de nomégestrol) à 10mg/jour

SURGESTONE®(promégestone) à 0,5mg /jour

dérivés prégnanes : LUTERAN 5 ® (acétate de chlormadinone) 10mg/jour

D'une manière générale, les dérivés prégnanes sont pourvus d'effets androgéniques faibles et présente une bonne innocuité vasculaire et métabolique (12)(55)

Ces progestatifs peuvent provoquer une prise de poids et quelques irrégularités du cycle menstruel.

Les dérivés norstéroïdes ORGAMETRIL® (lynestrénol) PRIMOLUT NOR®

(noréthistérone) et NORLUTEN® ( noréthistérone) qui possédaient les plus forts pouvoir androgéniques et métaboliques lipidiques (diminution du HDL cholestérol, augmentation des TG et du LDL cholestérol) ne sont presque plus utilisés.(12)(1)

Remarques :

D' indication est très rare en France, le progestatif injectable existe et concerne surtout les pays en voie de développement.(12)(1)

La contraception est assurée par une injection intra-musculaire dans la fesse ou dans le bras

tous les 2 mois, les 4 premières fois, puis par une injection tous les trois mois dans les 5 premiers jours de la menstruation.

Spécialité : DEPO PROVERA®( medroxyprogestérone 150mg)

Ce type de contraceptif permet de résoudre les problèmes liés à l'observance du traitement.

L'effet est immédiat et l'efficacité importante (IP=0,3%).

#### 4° LE TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE :

Le THS consiste à substituer des hormones semblables à celles sécréter par le corps à la période du cycle : oestrogènes tout au long du cycle et progestérone, normalement sécrétée en seconde moitié de cycle de l'ovulation jusqu'aux règles suivantes.

Le THS associe un oestrogène naturel ou semi synthétique à un progestatif.

Ce sont principalement les oestrogènes qui sont responsables des effets bénéfiques du THS mais le risque d'hyperplasie de l'endomètre nécessite l' adjonction d'un progestatif au moins 10 jours par cycle( progestérone ou dérivé synthétique pregnane).

En France, les oestrogènes se présentent sous plusieurs formes : gels à appliquer tous les jours sur le corps, timbres cutanés ou patchs à changer 1 ou 2 fois par semaine, comprimés à avaler tous les jours et aérosol nasal.

Il existe également des préparations toutes faites associant dans les mêmes comprimés oestrogène et progestatif et se présentant sous forme de plaquettes comparables à celles des pilules contraceptives.

Les indications du THS (15) sont :

**-La correction des troubles climateriques liés à la ménopause :** bouffées de chaleur, irritabilité, insomnie, syndrome dépressif, troubles des phanères, sécheresse cutanée et vaginale.

**- La prévention de l'ostéoporose.**

#### 4-1 : Composition et principe du THS :

Plusieurs schémas d'administration sont possibles : les protocoles séquentiels et les protocoles combinés.

Les protocoles séquentiels sont les plus souvent employés : (15)

Il faut distinguer :

- **Le traitement séquentiel discontinu** au cours duquel l' oestrogène est prescrit 25jours /mois et qui inclue une fenêtre thérapeutique (le progestatif est inclus au 14<sup>ème</sup> jour pour 10jours).

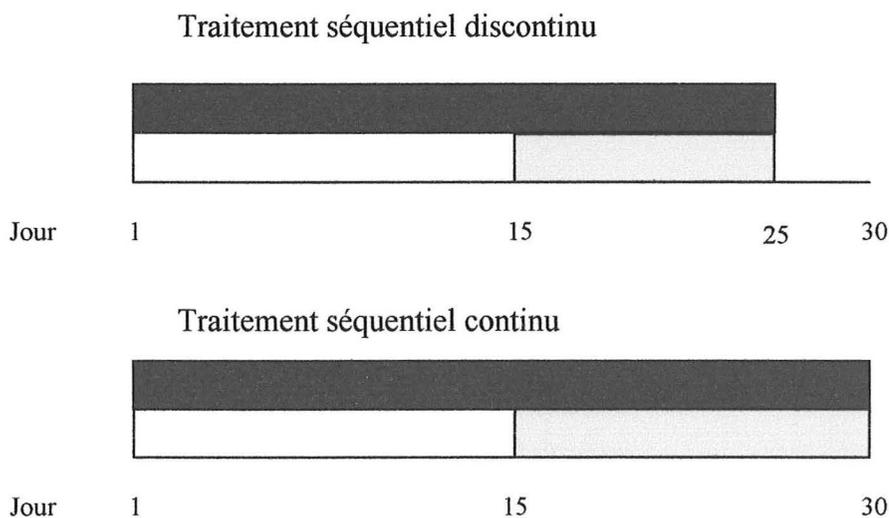
-**Le traitement séquentiel continu** avec une prise oestrogénique les 30 jours du mois sans fenêtre thérapeutique avec introduction du progestatif à partir du 16<sup>ème</sup> jour du cycle).

-**Les protocoles combinés** associent un oestrogène et un progestatif tous les jours sans arrêt et pendant 30 jours.

Le schéma d'administration discontinu permet de garder l'hémorragie de privation survenant pendant la période de fenêtre thérapeutique.

Le schéma continu supprime les règles.

Figure 10 : Les différents types de THS (80)



## Traitement combiné continu



Jour

1

30

### 4-2 : Classification chimique :

Tableau 7 : Classification des oestrogènes du THS (69)(15)

Le 17 bêta-estradiol est l' oestrogène le plus souvent prescrit et utilisé en France.

<b>Les oestrogènes seuls sous forme de comprimés</b>			
ESTREVA®	17 bêta-estradiol	PROGYNOVA®	17 bêta-estradiol
ESTROFEM®	17 bêta-estradiol	PROVAMES®	17 bêta-estradiol
OROMONE®	17 bêta-estradiol	PREMARIN®	oestrogènes conjugués équins
		PHYSIOGYNE®	estriol
<b>Les oestrogènes transdermiques avec 17 bêta-estradiol</b>			
CLIMARA®		ESTRAPATCH®	
ESTRADERM®		FEMSEPT®	
MENOREST®		OESCLIM®	
DERMESTRIL®		SYSTEM®	
DERMESTRIL SEPTEM®		THAIS®	
ESTRADIOL G GAM®		THAISSEPT®	
<b>Les oestrogènes seuls sous forme de gels avec 17 bêta -estradiol</b>			
OESTRODOSE®		DELIDOSE®	
OESTROGEL®		ESTREVA GEL®	
<b>Les oestrogènes seuls sous forme de solution nasale avec 17bêta-estradiol</b>			
AERODIOL®			

Les progestatifs utilisés sont habituellement la progestérone naturelle

(UTROGESTAN®,ESTIMA®) ou son isomère la dydrogestérone (DUPHASTON®), parfois des dérivés progestatifs synthétiques prégnanes .

Tableau 8 : Classification chimique des oestroprogestatifs utilisés dans le THS (69)(15)

<b>Les Estroprogestatifs (association estrogènes progestatifs) sous forme de comprimés</b>					
ACTIVELLE®	17 bêta-estradiol	Noréthistérone	KLIOGEST®	17 bêta-estradiol	Noréthistérone
AVADENE®		Gestodène	TRISEQUENS®		Noréthistérone
CLIMENE®		Acétate de cyprotérone	NAEMIS®		Nomégestrol
CLIMASTON®		Dydrogestérone	CLIMODIENE®	17 bêta-estradiol valérate d'estradiol	Diénogest
DIVINA®		Médroxyprogestérone			
DUOVA®		Médroxyprogestérone			
<b>Les Estroprogestatifs sous forme de patchs</b>					
FEMSEPTCOMBI®	17 bêta-estradiol		Lévonorgestrel		

#### 4-3 : Les contre-indications du THS : (69)

Les contre-indications au THS sont principalement :

- Les antécédents personnels de cancer du sein ou de l'utérus
- Les antécédents personnels thromboemboliques veineux ou artériels
- Les atteintes hépatiques sévères
- Hémorragie génitale sévère non diagnostiquées

Les contre-indication relatives :

- Antécédent thromboembolique
- Cardiopathies emboligènes

D'autres problèmes, sans constituer de réelles contre-indications, nécessitent des précautions d'emploi: les maladies bénignes du sein (mastoses), les fibromes, l'endométriiose, les méningiomes.

Dans le THS comme dans la contraception hormonale, un incident thrombotique est une contre-indication formelle.

Un certain nombre d'études ont été menées afin de mieux comprendre les mécanismes thrombogènes de ces traitements hormonaux.

## **PARTIE C : TRAITEMENTS HORMONAUX CHEZ LA FEMME ET INCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES**

### 1° RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUE CONCERNANT LA CONTRACEPTION ORALE:

Nous savons que le risque de thrombose veineuse est multiplié par 4 à 5 par la seule utilisation des contraceptifs oraux. (37) (64) (66)

Les oestrogènes de synthèse sont les principaux responsables de la survenue d'incidents thromboemboliques veineux et artériels.

En septembre 2001, un rapport publié par l'AFSSAPS établissait les conclusions suivantes d'après plusieurs études épidémiologiques menées en 1995, 1996, 1997 :

L'utilisation de contraceptifs oestroprogestatifs contenant le désogestrel ou le gestodène est associée à un risque d'accident thromboembolique veineux plus élevé que l'utilisation de contraceptif contenant le progestatif lévonorgestrel . L'estimation de ce risque relatif s'élève, suivant les études, entre 1,5 et 2 par rapport au lévonorgestrel soit 10 à 20 cas supplémentaires pour 100000 femmes par an pour les contraceptifs de troisième génération.

Les pilules contraceptives de troisième génération contenant désogestrel et gestodène sont associées à un risque un peu plus important que celles qui contenaient le progestatif lévonorgestrel de deuxième génération.

Plusieurs études épidémiologiques menées depuis ont confirmé cette tendance. (51)(64)(66)

#### **1-1 : Présentation d'une grande étude épidémiologique danoise : (33)**

Il s'agit d'une étude menée au Danemark, publiée en 2002, dans le but d'explorer spécifiquement l'influence des différents types de contraceptifs utilisés aujourd'hui et le risque de développer une thrombose veineuse.

Cette étude tente d'apporter des réponses sur la controverse de ces dernières années relatives aux contraceptifs de troisième génération.

#### *1-1-1 Méthode :*

Les patientes incluses dans l'étude sont des femmes âgées de 15 à 44ans ayant été hospitalisées pour un premier épisode de thrombose veineuse (embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde).

A partir de la banque de donnée du registre national et du questionnaire, au total 987 patientes ont été incluses dans l'étude et 4045 cas ont constitué le groupe contrôle.

#### *1-1-2 Caractéristiques :*

Il a été établi plusieurs groupes dans l'échantillon afin d'étudier l'influence de différents paramètres sur le risque de survenue de thrombose : le type de progestatif et de combinaison utilisé, le dosage en œstrogène et la durée d'utilisation du contraceptif.

1° Quatre groupes ont été classés selon la dose d'œstrogène inclus dans le contraceptif :

- 50 µg d'EE
- 30-40µg EE
- 20µg EE
- Pilule contenant un progestatif seul : l'acétate de chlormadinone

2° Quatre groupes ont été classés selon le type de progestatif utilisé :

- Progestatifs de première génération ( norhétistérone, lynestrénol)
- Progestatifs de seconde génération ( norgestrel, lévonorgestrel)
- Désogestrel
- Gestodène

3° Trois groupes ont été classés selon la durée d'utilisation :

- Depuis moins de 1 an
- De 1 à 5 ans
- Depuis plus de 5 ans

4° Trois groupes ont été classés selon le type de combinaison utilisé :

- Contraceptif de première génération contenant 50µg EE
- Contraceptif de deuxième génération contenant 30-40µg EE
- Contraceptif de troisième génération contenant 20à 40µg d'EE (désogestrel, gestodène)

Les données ont été traitées statistiquement.

### 1-1-3 Résultats :

Tableau 9 : Le risque d'incident thromboembolique veineux et l'utilisation de différents types de contraceptifs : (33)

Combinaisons utilisées :	RR ajustés*	RR corrigés**
- Première génération	4.1	1.5
- Seconde génération	3.6	1(référence)
- Troisième génération	4.0	1.4
<b>Durée d'utilisation</b>		
- Moins de un an	7	
- De un à cinq ans	3.6	
- Plus de cinq ans	3.1	
<b>Dosage en EE :</b>		
- 50µg EE	4.2	1.6
- 30- 40µg EE	3.4	1(référence)
- 20 µg EE	4.3	0.6
- Progestatif seul	2.0	pas de modification par rapport au taux EE

\* les résultats sont ajustés en fonction des facteurs de risques associés : âge, antécédents familiaux de thrombose, diabète, anomalies de la coagulation, tabagisme, indice de masse corporelle.

\*\*pour les combinaisons contraceptives : résultats corrigés par rapport à la durée d'utilisation ; pour le dosage en EE : résultats corrigés par le type de progestatif utilisé et la durée d'utilisation pour le type de progestatif : résultats corrigés par la durée d'utilisation des contraceptif et le dosage en EE.

L'étude a démontré qu'il y avait un risque un peu plus élevé d'incident thromboembolique à l'utilisation d'un contraceptif de troisième génération par rapport à un contraceptif de deuxième génération.

Le risque majeur se situe au cours de la première année d'utilisation (RR=7) et décroît au cours du temps.

Le taux d'EE contenu dans la combinaison, indépendamment du type de progestatif qui lui est

associé, est un élément de risque de thromboembolique : ce risque décroît selon le dosage utilisé avec un risque multiplié par 1.6 pour un taux de 50µg en EE par rapport à 30 ou 40µg d'EE.

Après ajustement des données qui ont pu être influencées par la dose d'œstrogène ou la durée d'utilisation, il a été défini un risque 1,4 fois supérieur pour les contraceptifs combinés de troisième génération sachant que le risque est le plus élevé pour le progestatif désogestrel (1,6 fois supérieur au lévonorgestrel).

Ce résultat est en accord avec d'autres études publiées depuis et estimant une augmentation de risque multipliée par 1.5 à 2 par rapport au lévonorgestrel.(1)(38)(26)

*Tableau 10 : Estimation du risque thromboembolique veineux pour des combinaisons spécifiques qui contiennent un certain dosage d'EE et un certain type de progestatif (33)*

	<b>Estranes</b>	<b>Lévonorgestrel</b>	<b>Désogestrel</b>	<b>Gestodène</b>
<b>50µg EE</b>	3.6	5.3		
<b>30-40 EE</b>	2.5	3.4	<b>5.4</b>	3.5
<b>20µg EE</b>			4.8	2.0

NB : Les estimations ci-dessus n'ont pas été corrigées par la durée d'utilisation des contraceptifs mais cette notion de différence de durée entre utilisatrices de pilules de deuxième et troisième génération est beaucoup moins importante ces dernières années. En effet, les contraceptifs de troisième génération ont été introduits au Danemark il y a 10 ans déjà et par conséquent beaucoup de femmes utilisent ces contraceptifs depuis longtemps.

Le désogestrel est le progestatif de troisième génération qui est à l'origine du plus grand risque.

Dans de nombreux pays incluant le Danemark, les nouvelles pilules de troisième génération ont été perçues, après le début de leur commercialisation, comme présentant moins de risque artériel que les anciennes pilules. A partir de là, de nombreux médecins et gynécologues ont prescrit ces nouvelles pilules aux femmes qui présentaient un terrain à risque cardiovasculaire ce qui a pu influencer les résultats : les personnes qui avaient un épisode thromboembolique étaient des personnes à risque. Cette tendance n'est plus aussi évidente aujourd'hui au

Danemark car, ces dernières années, les médecins ont pu changer leur pratique au vu des nouvelles données épidémiologiques ; par ailleurs, l'étude tient compte des facteurs de risques concernés et a contrôlé les résultats à ce sujet.

#### *1-1-4 Conclusion :*

Cette étude confirme l'utilisation des contraceptifs oraux comme facteur de risque thromboembolique. Ce risque décroît avec le temps, c'est au cours de la première année d'utilisation qu'il est le plus important. On connaissait le risque lié au taux d'EE ; il est ici confirmé mais le rôle des progestatifs de troisième génération, en particulier le désogestrel, est également à prendre en compte. Les pilules de troisième génération présentent un risque thromboembolique veineux plus élevé que les pilules de deuxième génération et, bien que de nombreuses suggestions scientifiques présentaient ces nouvelles pilules comme étant moins risquées sur le plan artériel, leurs effets sur l'hémostase ont été sous estimés.

## 2- MECANISMES THROMBOGENE DES CONTRACEPTIFS OESTROGESTATIFS :

Nous savons que l'EE présente des effets délétères sur le plan artériel et veineux.

Au niveau artériel , il induit une modification du profil lipidique (augmentation des TG, du cholestérol total), une altération de la tolérance au glucose et une augmentation plasmatique de l'angiotensinogène.(52)

Par ailleurs, l'EE perturbe l'équilibre de l'hémostase ; en effet les oestrogènes de synthèse augmentent la synthèse du fibrinogène, des facteurs VII, IX, X de la coagulation par un biais de stimulation hépatique et diminuent la synthèse de l'antithrombine et de la protéine S, cependant les dernières études ont montré l'influence des progestatifs dans cette perturbation.

## **2-1 : Un déséquilibre hémostatique conduisant à l'acquisition d'une résistance à la protéine C : (2)**

L'acquisition d'une résistance à la protéine C est un mécanisme suggéré mais discuté depuis quelques années, notamment au sujet des pilules de troisième génération. (22)

Cependant, une étude récente, menée en France à l'hôpital Georges Pompidou de Paris, apporte une confirmation à ce mécanisme et suggère de nouvelles pistes.

L'étude a été publiée en mai 2004 et son objectif principal était de comparer l'influence de différents types de contraceptifs sur la survenue d'une résistance à la PC et sur les autres variables hémostatiques.

L'étude a inclus 180 patientes et les participantes étaient toutes des femmes en bonne santé n'ayant aucun antécédent personnel d'évènement thrombotique ou cardiovasculaire.

Le recueil des informations concernant leurs habitudes de vies et l'utilisation de leur pilule a été réalisé par questionnaire.

La recherche d'une éventuelle mutation du facteur V Leiden par extraction de l'ADN génomique (technique EDTA) des cellules sanguines a permis d'exclure ce facteur de risque pour ne pas influencer les mesures et n'évaluer que la seule influence des progestatifs sur la possibilité de développer une résistance du facteur V à la PCa.

### *Caractéristiques des patientes :*

Nombre d'utilisatrices de contraceptifs oraux au lévonorgestrel : 23

Nombre d'utilisatrices de contraceptifs au gestodène et au désogestrel : 43

Nombre d'utilisatrices de contraceptifs à la noréthistérone : 9

Nombre d'utilisatrices de contraceptifs contenant l'acétate de cyprotérone : 10

Nombre d'un progestatif contraceptif pregnane: l'acétate de chlormadinone :29

Nombre de non utilisatrices (groupe contrôle) : 66

Les données concernant l'indice de masse corporelle, la tension artérielle, le taux de cholestérol ne montraient pas de différences significatives entre les différents groupes.

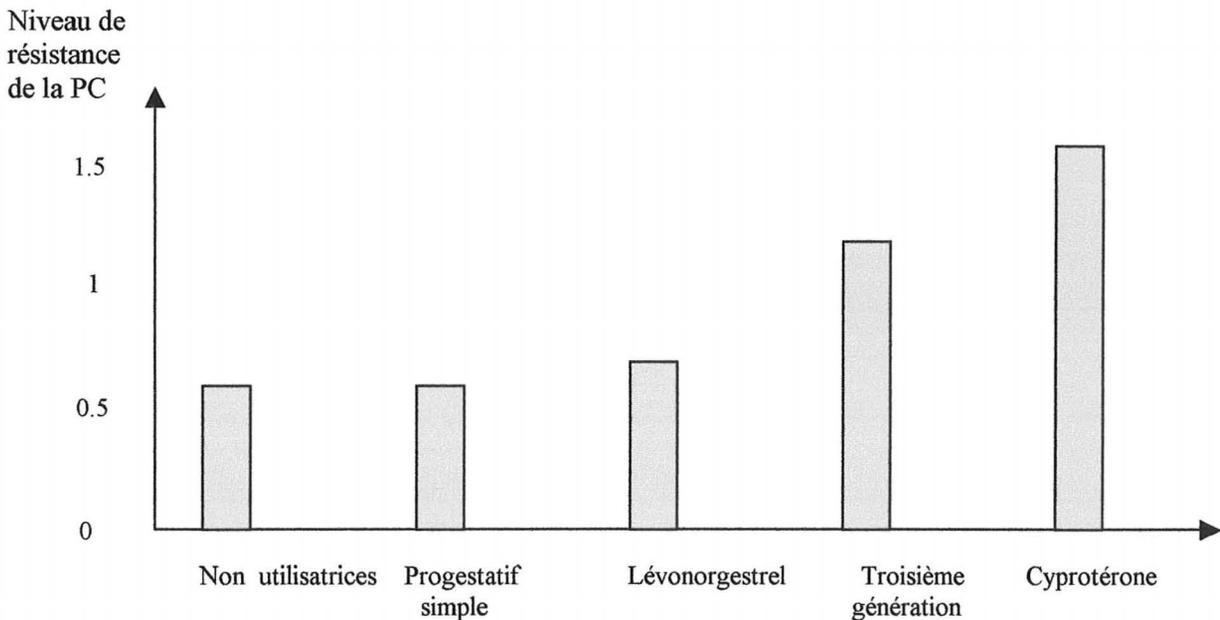
Les différentes variables hémostatiques (FVIII, FVII, AT, PS, fibrinogène et TFPI) ont été dosés par méthode ELISA.

La sensibilité à la protéine C a été mesurée par une méthode standardisée qui a permis la mesure de la sensibilité de la protéine C par la quantification de la génération de thrombine.

Le chiffre final obtenu est le rapport entre la sensibilité de la protéine C des plasmas des sujets inclus et celui de la protéine C des plasmas de la population saine de référence.

*Résultats :*

*Figure 10 : Niveau de résistance de la PCa en fonction du type de progestatif utilisé exprimé par le ratio entre le taux de thrombine générée par le plasma des sujets et celui des plasmas témoins.(2)*



Les femmes qui utilisaient une contraception orale se sont révélées moins sensibles à la protéine C que les femmes qui étaient non utilisatrices ; la différence a été significativement plus prononcée pour les patientes utilisant des contraceptifs de troisième génération par rapport à celles qui utilisaient un contraceptif au lévonorgestrel.

Il apparaît également que les utilisatrices de la pilule DIANE ® (avec acétate de cyprotérone) présenteraient la plus grande résistance à la PCa .

Aucune modification significative n'a été observée pour les femmes qui utilisaient le progestatif seul.

D'autre part, il a été observé une augmentation des concentrations plasmatiques de certains facteurs pro coagulants : FII, FVIII, FVII et Fg et une diminution des concentrations plasmatiques de certains inhibiteurs de la coagulation : PS, AT, TFPI.

*Tableau 11 : Modifications quantitatives des variables hémostatiques sous contraception orale – comparaison des contraceptifs par rapport aux non utilisatrices. (2)*

<b>COMPARAISON DES CONTRACEPTIFS</b>	<b>FACTEUR II</b>	<b>FACTEUR VIII</b>	<b>PROTEINE S</b>	<b>AT</b>	<b>TFPI</b>
<b>Lévonorgestrel</b>	<b>Augmentation de 3%</b>	<b>Augmentation de 5,75%</b>	<b>Diminution de 7,5%</b>	<b>Diminution de 5%</b>	<b>Diminution de 23%</b>
<b>Désogestrel et Gestodène</b>	<b>Augmentation de 8,3%</b>	<b>Augmentation de 9%</b>	<b>Diminution de 13%</b>	<b>Diminution de 5%</b>	<b>Diminution de 36%</b>
<b>Acétate de cyprotérone</b>	<b>Augmentation de 14,5%</b>	<b>Augmentation de 25%</b>	<b>Diminution de 30%</b>	<b>Diminution de 6,3%</b>	<b>Diminution de 42,7%</b>

## **2-2 : Les différences entre contraceptifs de deuxième et troisième génération :**

Les contraceptifs de troisième génération contenant le désogestrel et le gésodène ont montré une augmentation plus prononcée du taux de prothrombine, du taux du facteur VII, une diminution plus importante de la protéine S et du TFPI. Cette constatation s'accorde avec d'autres articles. (66)(26)(51)

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de l'acquisition d'une résistance du facteur V à la protéine C: l'augmentation des taux de facteurs II (prothrombine) et VIII, la diminution de la PS. (2)

L'hyperprothrombinémie réduit la capacité de la PCa à inactiver le facteur V et donc à freiner

la coagulation du plasma. (60)(65) Ceci est dû à une compétition entre la prothrombine et la protéine C pour se fixer sur la prothrombinase, complexe enzymatique stabilisé par le Facteur V.

Autrement dit, la prothrombine en excès inhibe la protéine C activée. (60) (65)

La diminution du taux de PS qui est cofacteur de la PC diminue la quantité de protéine C fonctionnelle. (35)

Le taux du facteur VIII n'agit pas directement sur la protéine C mais provoque un état propice à l'hypercoagulabilité du plasma.(26) (30)

L'hypothèse émise par JL Kemmeren pour expliquer la différence entre contraceptifs de deuxième et contraceptifs de troisième génération est une plus forte stimulation de la voie extrinsèque de la coagulation ; la synthèse hépatique de la prothrombine particulièrement augmentée induit la résistance à la protéine C.

Bien que l'étude ne comptent qu'un petit nombre de patientes, ces résultats coïncident avec d'autres études (64) (65) (66) qui évoquaient l'implication des taux de FII, FVIII et de la PS et les différences entre progestatifs de deuxième et ceux de troisième génération, en particulier dans les modifications de la sensibilité à la PC.

Par ailleurs, le TFPI est une protéine qui inhibe la voie extrinsèque de la coagulation initiée par le facteur tissulaire en se fixant au facteur X empêchant l'activation du facteur VII ; une déficience en TFPI dans le plasma favorise le processus thrombotique par la voie extrinsèque de la coagulation.(27)(2)

Cette diminution a été retrouvée chez l'ensemble des utilisatrices des contraceptifs et de manière plus marquée avec les contraceptifs de troisième génération ; ceci est logique puisque ils n'induisent peu de modifications des LDL par rapport aux autres contraceptifs (20)(effet favorable sur le profil lipidique), or il existe un pool de TFPI lié aux LDL.

### **2-3 : L'influence de la Sex Hormon Binding Globulin**

Deux études suédoises récentes (67) (68) ont démontré que l'accroissement de la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG) est en relation avec l'augmentation du risque de thrombose veineuse par un accroissement de la résistance à la PCa.

Chacun des contraceptifs étudiés contenait la même quantité d'éthinylestradiol (30µg).

L'une d'elle (67) a mesuré une augmentation de 60% de la SHBG pour la combinaison contenant le lévonorgestrel et de 280% (facteur multiplicatif de 4) dans celle qui contenait le désogestrel.

La SHBG est une protéine, synthétisée par le foie, responsable du transport de l'oestradiol dans le sang. Cette hormone augmente parallèlement à la prise d'oestrogène par voie orale, et peut être considérée comme un marqueur d'oestrogénicité.

L'évolution du niveau de SHBG pendant l'utilisation d'un contraceptif est un indicateur de l'effet oestrogénique d'une préparation.

Les progestatifs de troisième génération qui ont un effet oestrogénique nettement plus élevé présentent un accroissement plus important de la SHBG donc une majoration de la résistance à la PCa et un risque majoré de thrombose veineuse.

En conclusion, les progestatifs gestodène ou désogestrel favorisent plus la survenue d'une résistance de la PCa que le lévonorgestrel.

Il faut souligner que les doses des progestatifs utilisés n'ont pas un lien positif avec le risque de thrombose (28) ; en effet, les transformations chimiques utilisées ont permis une meilleure sélectivité et une plus grande puissance d'action.

### *Conclusion :*

Les résultats de l'étude française montre que les effets vasculaires indésirables sont non seulement liés aux oestrogènes de synthèse mais aussi aux progestatifs puisque ceux-ci favorisent la survenue d'une résistance à la protéine C, elle-même liée à l'ensemble des perturbations de l'équilibre hémostatique. A ce niveau, les progestatifs de troisième génération ont montré une perturbation plus importante que les progestatifs de deuxième génération ; l'hyperprothrombinémie, l'élévation du facteur VIII, la diminution de la PS et l'élévation de l'hormone SHBG expliquent ce phénomène.

D'autre part, la diminution du taux plasmatique de TFPI est également un facteur favorisant la thrombose veineuse.

### 3° RESULTATS DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES CONCERNANT LE THS :

#### **3-1 : Les grandes études américaines :**

Deux récentes études américaines ont cherché à savoir si le THS présentait un effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire. Le THS n'exercerait pas d'effet protecteur sur la maladie coronarienne ni sur le risque d'AVC. Il a été mesuré une augmentation du risque d'AVC sous THS chez les femmes saines.

Il a été retrouvé dans chacune de ces études un risque accru de thrombose veineuse.

Voici le résumé de ces études (1)(3)

Tableau 12: Présentation des études américaines sur le THS.(3)

<b>Etude HERS</b>	<b>Etude WHI</b>	<b>Etude ESPRIT</b>
<i>Caractéristiques :</i> 2763 patientes ménopausées incluses et suivies pendant 4 ans (1994-1998) Age moyen 67 ans	<i>Caractéristiques :</i> 16608 femmes ménopausées incluses et suivies pendant 4 ans (1998- 2002) Age moyen 63 ans	<i>Caractéristiques:</i> 1017 femmes ménopausées incluses et suivies pendant 2 ans (1998-2000) Age moyen 57 ans
<i>Traitement :</i>  Oestrogène conjugué équin (0,625mg)et acétate de médroxyprogestérone(2,5mg)	<i>Traitement :</i>  Oestrogène conjugué équin (0 ,625mg) et acétate de médroxyprogestérone (2.5mg)	<i>Traitement :</i>  Oestrogénothérapie oral par valérate d'estradiol (2mg)
<i>Résultats :</i> Augmentation du risque thromboembolique veineux (RR= 2.08)	<i>Résultats :</i> Augmentation du risque thromboembolique veineux (RR= 2.2)	<i>Résultats :</i> Le risque veineux a été augmenté (RR= 1,64)

Les résultats de ces études américaines WHI (Women's Health Initiative) et HERS ( Heart and Estrogen/progestine Replacement Study) doivent tenir compte d'un certain nombre de points à prendre en considération :

Pour plusieurs raisons, on peut penser que les résultats de ces études n'étaient pas représentatifs de la population européenne : les patientes de l'étude WHI comptaient plus de 60 % d'obèses ce qui n'est pas valable pour la France ; deuxième point, on a utilisé au cours de ces deux études un traitement à base d'oestrogènes conjugués équins et de médroxyprogestérone, qui est peu prescrit en France (il n'existe qu'une seule spécialité en France à base d' oestrogènes conjugués équins : PREMARIN® non remboursé )

Dans les deux études, l'observance du traitement n'a pas toujours été rigoureuse (25% d'interruption pour la HERS et 42% pour la WHI au-delà de trois ans de traitement) ; cependant, on estime que le risque est plus élevé les premières années de traitement ; ce sont donc les résultats des premières années qui sont les plus importants. L'âge moyen des

patientes (67 ans pour la HERS et 63 pour la WHI) était assez élevé alors que l'on considère que ces traitements sont plus adaptés au début de la ménopause. L'étude ESPRIT est arrivée à la même conclusion en ayant testé un autre traitement oestrogénique. L'AFSSAPS a depuis publié plusieurs recommandations.

### **3-2 : Les recommandations de l'AFSSAPS : (78)(1)**

Le THS devrait être prescrit à la dose minimale efficace, la plus faible en œstrogène capable d'effacer les symptômes de carence, en cas de troubles climatiques gênants, à des femmes informées qui le souhaitent.

Le THS ne doit pas être prescrit aux femmes asymptomatiques.

L'intérêt du traitement doit être re-évaluer régulièrement (au moins une fois par an avec une réévaluation du rapport bénéfice/risques).

La durée au delà de laquelle les résultats épidémiologiques font défaut est 5 ans, par conséquent L'AFSSAPS recommande une durée d'utilisation de 5 ans.

## **4° MECANISMES THROMBOGENES DES TRAITEMENTS HORMONAUX DE LA MENOPAUSE**

Selon plusieurs études, les mécanismes responsables de l'effet thrombogène du THS sont assez similaires aux contraceptifs. Les oestrogènes naturels utilisés dans le THS (17 bêta-estradiol, estriol, estrane) n'ont pas montré d'effets favorisant la formation de la plaque d'athérosclérose ; cependant, au niveau de l'hémostase, l'étude (7) a montré une augmentation du facteur VII plasmatique durant toute la période ou l'oestrogène pris seul n'est pas contrebalancé par la prise d'un progestatif, et une réduction du niveau de TFPI globale pendant toute la durée du traitement.

Il a été montré (58) une réduction de l'AT et de la PS quelque soit le traitement utilisé et une

augmentation de la résistance à la PCa. (29)

#### **4-1 : Le rôle des oestrogènes conjugués équins :**

Une étude américaine (61) a montré que, parmi les utilisatrices d'un traitement oestrogénique simple, celles qui utilisaient couramment un œstrogène conjugué équin présentaient plus de risque de développer une thrombose que les utilisatrices d'un traitement composé d'œstrogènes estérifiés (OR=1.78) et que l'augmentation de la dose d'œstrogène conjugué équin était directement associée à une augmentation du risque de thrombose veineuse.

L'hypothèse est une stimulation plus importante de la synthèse des facteurs de la coagulation au niveau hépatique à cause d'une affinité plus importante pour les récepteurs hépatique.

Le 17 bêta-estradiol semble être le composant oestrogénique le plus favorable sur le plan cardiovasculaire :

métabolisme lipidique avec une baisse du cholestérol total, du LDL cholestérol, une augmentation du HDL cholestérol sans modification significative des triglycérides , contrairement aux oestrogènes de synthèse ou équins.(61)

Au niveau vasculaire, le 17 bêta-estradiol augmente le débit cardiaque et la vélocité du flux sanguin tout en diminuant les résistances périphériques et la pression artérielle.(18)

#### **4-2 : L' influence de la voie d'administration utilisées dans le THS (55)**

Résultats finaux de l'étude ESTHER présentés au congrès de la ménopause à Buenos Aires en octobre 2005 :

L'étude avait pour but de comparer deux modes d'administration différents du THS, voie orale et voie transdermique, et le risque de survenue d'un incident thromboembolique veineux.

Les résultats ont montré une augmentation du risque de thrombose veineuse quand les oestrogènes sont utilisés par voie orale (RR = 3.5 et IC = 95%) ; pour la voie transdermique, il

n'a pas été trouvé d'augmentation significative du risque de thrombose veineuse (RR=0,9 et IC = 95%). Autrement dit, le risque de thrombose veineuse par la voie orale est environ 3,5 fois plus important que par la voie transdermique (RR= 0.9 et IC=95%) et de plus il n'a pas été observé d'effet dose quelle que soit la voie utilisée.

#### Les nouveaux résultats :

L'étude ESTHER a été prolongée jusqu'en 2004 pour évaluer l'**impact des différents progestatifs** et la voie d'administration des oestrogènes chez les femmes à risque de thrombose (femmes obèses et ayant une anomalie génétique de la coagulation type facteur V Leiden ou mutation de la prothrombine).

Les résultats sont les suivants :

- Par voie transdermique, il existe une différence en fonction du type de progestatif utilisé sur le risque thrombotique.

**La progestérone, les dérivés pregnanes** (acétate de chlormadinone LUTERAN®, médrogestone COLPRONE®) n'induisent pas d'augmentation du risque de thrombose veineuse. **Les dérivés norpregnanes** (nomégestrol LUTENYL®, promégestone SURGESTONE ®) entraînent quant à eux un risque (OR= 3.5) ils augmentent la résistance à la PCa .

Au niveau artériel, la progestérone et les progestatifs sans activité androgénique( dérivés pregnane) n'affectent pas le niveau des triglycérides et ne diminuent pas le HDL cholestérol (18) ; par conséquent ce sont ces dérivés qui sont le plus de sur le plan cardiovasculaire.

L'utilisation de la voie transdermique semble ne pas induire de sur-risque thrombotique pour les femmes obèses ou qui présentent une anomalie de la coagulation, là où la voie orale augmentait ce risque par 3 ou 4 ; il semble que par voie transdermique la résistance à la PCa serait beaucoup moins prononcée que par voie orale. (44)

L'hypothèse émise aujourd'hui est que les oestrogènes utilisés par voie orale stimulent la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation ; or, la diffusion progressive du patch à l'intérieur de l'organisme évite son accumulation au niveau hépatique.

#### **4-3 : L'influence de l'âge : Nouveaux résultats (78)**

Une récente réanalyse de l'étude américaine WHI, montre moins d'accidents coronariens chez les femmes de moins de 60 ans recevant des oestrogènes seuls par rapport au groupe placebo, l'inverse étant observé au-delà de 70 ans.

Par ailleurs, il a été mis en évidence un effet protecteur cardiovasculaire du THS par voie orale si celui-ci est commencé peu après la ménopause (RR= 0.66 (IC=95%) pour les oestrogènes seuls et RR= 0.72 pour les oestroprogestatifs par voie orale).

Ceci suggère que les oestrogènes pourraient avoir un rôle préventif vis à vis du risque cardiovasculaire lorsqu'ils sont pris en début de ménopause avant le développement de la plaque d'athérome. Au contraire, il pourrait avoir un effet aggravant s'il est administré sur des plaques d'athérome déjà constituées (déstabilisation de la plaque).

En effet, l'action des oestrogènes est différente sur les deux temps de la constitution d'une thrombose coronarienne : l'atteinte endothéliale et constitution de la plaque, puis l'apparition du thrombus par fissuration de la plaque. Les oestrogènes naturels auraient plutôt un effet protecteur quant à la constitution de la plaque elle-même, mais favoriseraient la constitution des thrombus. (effets des oestrogènes sur l'hémostase).

#### *Conclusion :*

La femme qui entame un traitement hormonal substitutif doit être informée du sur risque de thrombose. En principe, on devrait déconseiller la prise oestrogènes conjugués équin.

La prise d'oestrogènes naturels aurait un effet bénéfique cardiovasculaire si le traitement est commencé dès le début de la ménopause.

L'utilisation de la progestérone, ou d'un progestatif de synthèse pregnane est plus sûre sur le plan cardiovasculaire.

La voie d'administration extra-digestive apparaît moins risquée que la voie orale .

## PARTIE D : ALTERNATIVES ET SOLUTIONS

### 1°LES CONTRACEPTIFS MICROPROGESTATIFS : (1) (12) (69) (57)

Selon l'AFSSAPS, il est possible d'utiliser une contraception microprogestative dans certaines situations où la contraception oestroprogestative est contre-indiquée.

Les données de la littérature (1) n'ont pas montré d'augmentation du risque cardiovasculaire avec la prise de microprogestatifs (étude cas-témoin de l'OMS) et ont montré qu'en l'absence d'EE la probabilité d'incidence d'une TVP est minime. (les effets sur l'hémostase ne sont pas exclus).

Ils peuvent constituer une alternative à la prescription d'une pilule contraceptive pour les personnes ayant des facteurs de risques cardiovasculaires. Ces contraceptifs peuvent être prescrits dans le post-partum et en cas d'antécédent thrombo-embolique veineux ou artériels.

Les spécialités MILLIGYNON®, MICROVAL®, CERAZETTE® s'administrent en continu, et à heure fixe, le retard de prise ne doit pas excéder 3 heures.

L'efficacité de ces contraceptifs est plus faible que pour les autres préparations (IP= 0,5 %) mais elle reste une méthode efficace si menée avec rigueur.

CEZARETTE®, contraceptif au désogestrel offre par sa grande sélectivité une très bonne efficacité antigonadotrope (IP= 0.14%) et moins d'effets indésirables. Il est souvent prescrit en post-partum.

### 2° UNE NOUVELLE MOLECULE : LA DROSPIRENONE : (23) (59)

Cette pilule oestroprogestative, commercialisée en 2002 sous le nom de JASMINE®, contient une association monophasique composée d'EE 30µg et d'un nouveau progestatif, la drospirénone 3mg.

La formule chimique de la drospirénone ressemble à celle d'un métabolite actif de la spironolactone (cancérone), antagoniste de l'aldostérone.

Les effets pharmacologiques de la drospirénone sont les suivants :

- Un effet progestatif comme la progestérone.
- Un effet antiandrogène (moindre que la cyprotérone) qui induit une diminution de la production d'acné et de l'hyperséborrhée.
- Un effet antialdostérone ou antiminéralocorticoïde (plus faible que la spironolactone) qui réduit les risques de rétention d'eau et la possibilité de prise de poids.

Son efficacité est semblable aux autres pilules.

Le laboratoire Schering rapporte 4 cas de thrombose veineuse et artérielle pour 100000 femmes par an et des déclarations spontanées mondiales rapportent 5 cas pour 100000 femmes par an.

Ce contraceptif présenterait moins de risque de thrombose artérielle et veineuse que les autres contraceptifs et notamment les contraceptifs de troisième génération mais il faut rester prudent.

### 3° LES NOUVELLES VOIES D'ADMINISTRATION DES CONTRACEPTIFS : (57) (72)(25)(19)

#### **3-1 : La voie transdermique illustrée par l'exemple du patch EVRA®**

*Figure 12 :Le patch contraceptif transdermique EVRA®(91)*



Le patch EVRA® libère 150 µg de norelgestromine, principal métabolite du norgestimate et 20µg d'EE par jour dans le sang.

L'efficacité contraceptive du patch est similaire à celle de la contraception orale (IP= 0,01) et des effets indésirables équivalents mais moins fréquents ont été rapportés (tension mammaire, céphalées, prise de poids).

Par cette voie, les effets de pics plasmatiques et l'accumulation au niveau hépatique sont supprimés puisque la libération est progressive ; en évitant l'effet de premier passage digestif, une diminution des troubles du transit telles que nausées et vomissements est observée.

Les échecs de prise liés aux vomissements sont donc diminués.

Ce type de contraceptif est très bien toléré ; on rapporte quelques réactions locales au niveau du site de contact.

Cette voie d'administration a l'avantage de renforcer l'observance du traitement.

Il peut offrir une alternative en terme d'effet sur la thrombose mais pour l'instant les mêmes contre-indications que pour les autres oestroprogestatifs demeurent.

Le patch s'applique pour une semaine ; il sera changé au 8<sup>ème</sup> et au 15<sup>ème</sup> jour du cycle.

#### *Les conseils du pharmacien :*

Il peut être placé sur le bras (face extérieure), l'abdomen, le torse (partie supérieure) ou les fesses.

Il faut appliquer le patch sur une peau propre, sèche et sans pilosité, et immédiatement après l'avoir retiré de son sachet en appuyant dessus pendant quelques seconde pour veiller à une bonne adhésion.

Il est conseillé de changer régulièrement l'endroit de pose pour chaque nouveau patch afin d'éviter les phénomènes d'intolérance locale.

Le patch se renouvelle chaque semaine et les bains, douches ou la pratique de la natation n'altèrent pas son adhérence.

Si toutefois, il se décollait partiellement, il faut essayer de le remettre en place ou bien de remplacer par un nouveau dispositif (dans un délai de 24h) qui servira jusqu'à la fin de la semaine jusqu'à la pose du patch suivant.

Au-delà de 24h, il est nécessaire d'appliquer un nouveau patch qui détermine un nouveau cycle et utiliser une contraception locale pendant les 7 jours suivants.

En cas d'irritation locale, il faut utiliser un nouveau patch à un nouvel emplacement.

### **3-2 : La voie vaginale illustrée par l'exemple de l'anneau vaginal NUVARING® (57)(36)(41)(79)**

*Figure 13: L'anneau vaginal contraceptif NUVARING® (79)*



L'anneau vaginal NUVARING® libère 15 µg d'EE et 120µg d'étonorgestrel métabolite du désogestrel pendant 3 semaines.

Il doit être disposé à l'intérieur du vagin et l'efficacité contraceptive, identique à celle d'une contraception orale, est effective dès la pose.

Sur le plan pharmacodynamique, ce type de contraceptif permet l'absorption transmuqueuse progressive du médicament en supprimant les pics plasmatiques, l'effet de passage digestif qui favorise la survenue des troubles digestifs et l'effet de premier passage hépatique ; il n'y a pas d'accumulation à ce niveau, donc moins de risque de perturbation de l'équilibre hémostatique ; par ailleurs la concentration en EE délivré est faible.

L'incidence des effets secondaires est faible (sauf plus fréquemment vaginite), il est bien toléré.

Une étude sur les effets comparés de NUVARING® et d'un contraceptif oral à base de lévonorgestrel sur l'hémostase a conclu à une modification minimale des variables hémostatiques pour NUVARING®. (34)

*Les conseils du pharmacien :*

L'anneau qui est mis en place par la femme n'occasionne pas de gêne, l'utilisation d'un tampon ou d'un traitement antimycosique n'affecte pas son efficacité. (82)

En cas d'expulsion accidentelle, il faut le replacer immédiatement ; dans un délai dépassant 3h, la protection contraceptive n'est plus assurée.

Ce contraceptif est mis en place pour 3 semaines.

### **3-3 : La voie sous-cutanée illustrée par l'exemple de l'implant contraceptif IMPLANON® (57)(79)(69)**

*Figure 14 : L'implant contraceptif IMPLANON® (79)*



Il s'agit d'un petit bâtonnet cylindrique sous cutané, non biodégradable de 4 cm de long sur 2 mm d'épaisseur. Il diffuse 60 à 70µg /jour d'étonogestrel pendant 3 ans.(diminution progressive)Il est inséré par un professionnel de santé sous la peau, en haut de la face interne du bras entre le 1<sup>er</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle.

Même s'il persiste quelques effets secondaires (acné (15%), prise de poids (15à 37%) saignements moins fréquents (50% au premier trimestre), ou douleurs mammaires (9%), le

dispositif est bien toléré, les cas d'hématomes ou de sensation douloureuses sont très rares (moins de 1% des cas).

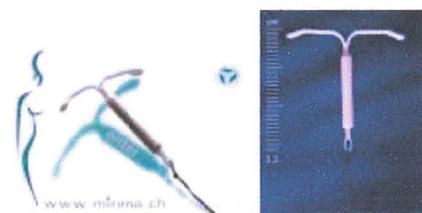
Ce type de contraceptif très efficace (similaire à un contraceptif oral) est indiqué chez la femme pour qui une contraception orale ou la pose d'un stérilet est impossible et qui ne souhaite plus avoir à penser à sa contraception. Il peut être inséré en post-abortum ou en post-partum . il est remboursable à 65% par la sécurité sociale.

La récupération de la fertilité s'effectue dans les 3 mois qui suivent le retrait du dispositif.

La présence seule d'un progestatif sans EE constitue une alternative pour les femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque thromboembolique mais par mesure de précaution les contre-indications demeurent. (1)

### **3-4 : La voie intra-utérine illustré par l'exemple du dispositif MIRENA® :(57) (75) (69)**

*Figure 15 : le dispositif intra utérin MIRENA® (75)*



En France, 15 % des femmes utilisent un dispositif intra-utérin (DIU).

Le DIU MIRENA® est un médicament composé d'une armature de polyéthylène en forme de T entourée d'un réservoir contenant du lévonorgestrel libéré à raison de 20 µg /j pendant 5 ans.

Son efficacité contraceptive est liée à un effet anti-nidatoire (réaction inflammatoire du au dispositif, et action du progestatif) et un épaissement de la glaire cervicale.

Il offre une meilleure efficacité antigonadotrope (IP= 0 ,3%) que le DIU en cuivre (IP= 0,5%)

et une amélioration des effets indésirables en ce qui concerne le volume et la durée des règles qui avaient tendance à être augmentée.

MIRENA® est actuellement commercialisé dans 80 pays et compte plus de 2 millions d'utilisatrices.

L'insertion comme le retrait est effectué par un médecin dans les 7 premiers jours qui suivent le début des règles ; en effet c'est à ce moment là que le col de l'utérus est le plus ouvert ce qui facilite le placement du stérilet.

Des effets indésirables tels que les infections génito-pelviennes (1.6 cas pour 1000 femmes /an) de même que le risque d'expulsion (0.6% ) et de perforation (1,2 cas pour 1000 femmes) sont rares. Il peut se produire des aménorrhées.

D'une manière plus générale, le DIU est une alternative de choix pour les femmes à risque thromboembolique et assure l'avantage certain de résoudre le problème lié à l'observance.

#### *Conclusion :*

Il existe aujourd'hui de nombreuses nouveautés contraceptives. Elles peuvent constituer une alternative pour les femmes à risque cardiovasculaire et offrent une amélioration du confort pour toutes les autres femmes grâce à la diminution du problème lié à l'observance et par la diminution de certains effets indésirables.

## 4° LA PLACE DU PHARMACIEN :(57)(8)(43)

### **4-1 : Le pharmacien et la contraception orale :**

#### *4-1-1 La primo-prescription :*

##### *Conseils associés :*

La première pilule se prend le premier jour des règles puis à la fréquence d'une prise par jour jusqu'à la fin de la plaquette, si possible au même moment de la journée.

Il faut rappeler l'importance de l'observance en essayant de donner des astuces pour que la patiente n'oublie pas de comprimés. On peut l'associer à un rituel de la journée : prendre la pilule par exemple au moment du petit déjeuner ou au moment du brossage des dents.

Rappeler la conduite à tenir en cas d'oubli :

L'heure de prise pour une pilule oestroprogestative n'a pas d'incidence dans la limite d'un décalage de 12h.

Si un oubli est inférieur à 12 h, il faut prendre le comprimé oublié immédiatement et poursuivre la plaquette normalement, la contraception n'est pas modifiée.

Si l'oubli est supérieur à 12h, il faut prendre la pilule oubliée et poursuivre la plaquette en utilisant une méthode de contraception locale dans les 7 jours qui suivent l'oubli et si la plaquette se termine pendant cette période, il faut enchaîner la plaquette suivante sans intervalle libre.

Rappelons que la pilule ne protège pas des maladies sexuellement transmissibles.

En cas de vomissements dans les 2 à 4 heures (temps nécessaire à l'assimilation du comprimé dans l'organisme) qui suivent la prise, il faut reprendre un comprimé et continuer normalement la plaquette.

Il est impératif de respecter le délai sans contraception de 7 jours sans le dépasser. (Perte de l'efficacité contraceptive).

Un suivi médical régulier est indispensable. Il comporte des contrôles de poids, de la tension artérielle, un examen gynécologique annuel. Le bilan métabolique vérifie la glycémie à jeun, le taux de HDL et LDL cholestérol ainsi que les triglycérides dans les 3 à 6 mois qui suivent la première prescription pour vérifier la tolérance du traitement puis une fois par an. (9)

La patiente doit savoir que certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité contraceptive des oestroprogestatifs :

- Les inducteurs enzymatiques augmentent la métabolisation hépatique du contraceptif

et en diminuent la concentration plasmatique tels que les antirétroviraux (ritonavir), antituberculeux (rifampicine), anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), griséofulvine.

- Certains médicaments diminuent l'absorption digestive du contraceptif (ex : la colestyramine).

Il arrive parfois que des petits saignements apparaissent dans les premiers temps de la prise du contraceptif, en général ils disparaissent dans les 2 à 3 mois qui suivent sinon il faut en informer son médecin.

Au moment de l'arrêt de la prise de l'oestroprogestatif à la fin de la plaquette, la patiente redevient féconde naturellement.

#### *La contraception orale et le risque de thrombose :*

Le tabac est fortement déconseillé en raison du risque cardiovasculaire.

Si la patiente doit avoir une intervention chirurgicale suivie d'une immobilisation prolongée, le traitement contraceptif doit être interrompu un mois avant l'intervention et remplacé par un mode de contraception local.

#### *Le voyage de longue durée :*

En cas de voyage de longue durée, il est conseillé de porter un dispositif de contention et de se lever toutes les 2 heures pour se dégourdir les jambes et de boire régulièrement.

#### *4-1-2 Le post-partum :*

Si la femme allaite, les contraceptifs oestroprogestatifs sont contre-indiqués car ils passent dans le lait maternel et provoquent une diminution sensible de la production de lait et de sa teneur énergétique globale (46).

Les progestatifs seuls, utilisés au bout de six semaines n'ont pas d'influence négative sur la

croissance et le développement du nourrisson.

L'utilisation d'une pilule oestroprogestative n'est possible que 4 à 6 semaines après

l'accouchement en raison du risque thromboembolique élevé du post-partum.

Les microprogestatifs peuvent être utilisés pendant l'allaitement et prescrits dès le 3<sup>ème</sup> jour du post-partum .

Le pharmacien doit recommander d'éviter les situations à risques thrombotiques : le voyage de longue durée ou tout autre période d'immobilisation prolongée, le tabac.

#### **4-2 : Le pharmacien et le risque de thrombose :( 8)(43)(81)**

Il a un rôle à jouer dans l'information ainsi que dans la prévention des facteurs de risque de la thrombose veineuse. Il doit conseillé aux patientes de :

-Boire au moins 1,5 à 3 L d'eau par jour

-Pratiquer une activité physique régulière

-Dormir avec le matelas surélevé (10 à 15 cm)

-Eviter l'immobilisation prolongée

-Porter une contention veineuse dans tous les cas ou c'est nécessaire : voyage de longue durée, grossesse, immobilisation prolongée

La contention est la méthode de choix pour améliorer les symptômes de l'insuffisance veineuse ; elle peut s'accompagner d'un traitement veinotonique par voie orale.

( flavonoides à base d'extraits de plantes ou molécules de synthèse ) en cure saisonnière ou en continu ou bien des topiques à base d'extraits végétaux en gel, en crème ou en spray qui décongestionnent et rafraîchissent les jambes. (81)

Il est important d'insister pour une bonne observance du traitement, d'être positif, convainquant et expliquer qu'il est normal que le bas ou la chaussette serre à la cheville et au talon.

*L'intérêt de la contention :*

- Le confort est accru : jambes moins douloureuses et moins lourdes (résorption de l'œdème)
- Il améliore la circulation sanguine (favorise le rétablissement de la coaptation valvulaire comme l'accélération du flux circulatoire)
- Le métabolisme tissulaire est rééquilibré par une meilleure oxygénation

*Il faut éviter : (8)(43)*

- Les stations debout et assise sans bouger de manière prolongée, de rester les jambes croisées
- Le piétinement car il ne favorise pas le retour veineux
- Le port de talons hauts, l'effet "garrot" des jeans, ceintures et gaines trop serrées, l'effet "chaleur" des bottes et des chaussettes
- L'exposition prolongée aux sources de chaleur: soleil, bain trop chaud, sauna, certains chauffages par le sol, l'épilation à la cire chaude

*Il faut conseiller :*

- La pratique d'une activité physique régulière et sans à coup : la marche, le vélo, la natation sont des exercices qui favorisent le fonctionnement de la pompe veineuse
- Des pauses régulières en cas d'immobilisation prolongée (toutes les deux heures) pour marcher un peu et se dégourdir les jambes en faisant quelques pas (les contractions des mollets font en effet pression sur les veines et aident le sang à remonter)
- Les douches froides sur les jambes (du bas vers le haut) en fin de journée
- Le Massage des jambes à l'aide d'une pommade, crème ou gel adapté s'effectue en remontant de la cheville vers le genou ou la cuisse en mouvements rotatifs

*Les limites du conseil :*

Dès l'apparition de varices douloureuses ou d'autres signes telles une atteinte cutanée, il faut orienter la patiente chez le médecin.

## 5° LES ALTERNATIVES AU THS :

A la suite des résultats qui furent publiés aux Etats-Unis sur le THS (et notamment en raison des résultats concernant le risque de cancer du sein), des alternatives existent.

**Le raloxifène** : c'est un modulateur sélectif du récepteur des oestrogènes (SERM), se comportant comme un agoniste des oestrogènes.

Il est indiqué dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post ménopausique.

**Le tibolone**, stéroïde d'action sélective (SAS) est indiqué dans la prise en charge des manifestations climatiques de la ménopause.

**Les phytoestrogènes** permettent d'atténuer les symptômes de la ménopause sans apporter une protection vis à vis de l'ostéoporose.

En ce qui concerne la prise en charge des troubles climatiques et l'ostéoporose d'autres médicaments non hormonaux peuvent par ailleurs être prescrits : ils sont des alternatives au THS.

### **5-1 : Les SERM : le raloxifène (EVISTA®, OPTRUMA®)(5)(34)(46)(9)(21)**

Le raloxifène est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux oestrogènes. Il possède une affinité élevée pour ces récepteurs au niveau desquels il se comporte, selon les tissus, soit comme un agoniste (os, métabolisme lipidique), soit comme un antagoniste (endomètre, sein) permettant une action spécifique suivant l'organe cible.

Au niveau osseux, il réduit la résorption et provoque au niveau métabolique une baisse du cholestérol total et du LDL cholestérol.

Il ne modifie pas l'endomètre ni la structure des tissus mammaires (effet antagoniste au niveau des récepteurs alpha).

Le raloxifène ne corrige pas les symptômes climatiques de la ménopause.

**Indication :**

Il est indiqué dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post ménopausique ; son effet antagoniste sur le développement des tissus mammaires constitue un espoir de protection vis à vis du risque de cancer du sein associé à la prise du THS.

Malheureusement, en ce qui concerne le risque d'évènement thromboembolique, la contre-indication demeure.

L'étude américaine MORE (Multiple Outcomes of Raloxifène Evaluation) dont les résultats ont été publiés en 2004, a été menée sur 7705 femmes ménopausées ayant une ostéoporose dans le but d'évaluer le risque thrombo-embolique mais également le risque de cancer de l'endomètre, de lithiase vésiculaire et de cataracte.(21)

Après un suivi de 3,3 ans, le risque relatif de thrombose veineuse était de 2,1 par rapport au placebo. Par contre, il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'hyperplasie de l'endomètre, ni de lithiase vésiculaire ou de cataracte .

Les modifications du raloxifène sur l'hémostase sont semblables bien que moindre à ceux des oestrogènes : augmentation du facteur VIII ,diminution de l'AT (9) mais n'affecte pas l'activité de la PCa .(5)

Concernant la prise en charge de l'ostéoporose, la médication calcium – vitamine D3, les biphosphonates (acide alendronique, acide étidronique, acide risédronique) et les deux nouvelles molécules commercialisées en 2004 : (48)

- **Le tériparatide (FORSTEO®)** (en injection sous cutanée de 20µg/j) qui nécessite une ordonnance de médicament d'exception

- **Le ranélate de strontium (PROTELOS®)** (sachet de 2g/j)

entrent dans le cadre d'une étude bien spécifique des traitements non hormonaux de l'ostéoporose que nous ne traiterons pas dans cette thèse.

## **5-2 : La tibolone :(46)(63)(79)**

La tibolone possède un profil pharmacologique unique qui pourrait offrir une alternative plus sûre aux traitements substitutifs classiques. Ce médicament a été mis sur le marché en juillet 2000.

Il s'agit d'une hormone stéroïde destinée à corriger les carences hormonales observées au cours de la ménopause.

La structure chimique est proche de celle des progestatifs mais ses divers métabolites ont une action différente :

- 2 métabolites ont une activité oestrogénique (la 3alphaOH-tibolone et la 3 bêta OH-tibolone)
- 1 métabolite (delta-4 isomère de la tibolone) et la tibolone ont une activité progestative et modérément androgénique

Les activités de ces métabolites diffèrent donc suivant les tissus cibles :

- L' action progestative domine au niveau de l'endomètre et des seins
- L' effet oestrogénique domine au niveau des os et des vaisseaux
- L' action androgénique domine au niveau du cerveau

Ce médicament possède donc une triple action :

- Un effet progestatif au niveau de l'utérus et des glandes mammaires suggère un effet protecteur par une diminution de la prolifération cellulaire
- Un effet oestrogénique, traitant les symptômes de la ménopause (bouffée de chaleur, sécheresse vaginale...)
- Une petite activité androgénique à l'origine d'effets positifs sur l'humeur (mais qui peut aussi favoriser la survenue d'une acné ou d'une augmentation de la pilosité)

**Indication :**

La tibolone est indiquée dans la correction des symptômes liés à la ménopause (troubles vasomoteurs, troubles du sommeil, asthénie). (46) (63)

Elle possède un bénéfice sur les tissus mammaires (moindre mastodynie) et sur l'endomètre (absence de saignement).

La tibolone améliore significativement la densité osseuse mais il n'y a pas de preuve de diminution du risque fracturaire.

Les données concernant le risque cardiovasculaire sont très intéressantes chez l'animal :

- La tibolone augmente le flux coronarien médié par les récepteurs oestrogéniques en impliquant la libération de NO chez la brebis
- On a observé un effet anti-athéromateux chez la lapine

Les données concernant le risque cardiaque et thromboembolique sur l'être humain sont les suivantes :

*Tableau 13: Données concernant les effets cardiovasculaires de la tibolone sur l'être humain(46)*

Risque artérielle	Risque veineux
-Une bonne vasomotricité ( augmentation du flux capillaire, diminution des résistances artérielles périphériques )	-L'équilibre de la coagulation n'est pas perturbé par la prise de tibolone , de plus il n'a pas été rapporté de risque veineux
-Une amélioration du travail cardiaque (amélioration de la diastole et de la fraction d'éjection sans doute lié à l'effet androgénique)	-Augmentation discrète de l'activité fibrinolytique (augmentation du plasminogène)
-Pas de modification de la tension artérielle	
-Effet métabolique : diminution des TG mais diminution du « bon » HDL cholestérol	

Le risque artérielle semble faible mais il faut rester prudent.

La tibolone n'augmente pas les thromboses veineuses.

La tibolone dont la résultante semble neutre sur l'athérogénèse apparaît comme une alternative intéressante au THS vis-à-vis du risque de thrombose ; cependant, malgré les effets

vasodilatateurs et anti-athéromateux très intéressants chez l'animal, il faut rester prudent.(46)

En conclusion, les données globales sur l'impact cardiovasculaire ont permis de montrer que le produit était sûr mais il ne faut pas oublier que les pathologies cardiovasculaires sont multifactorielles faisant intervenir des événements extérieurs et la susceptibilité de chacun.

### **5-3 : Les phytoestrogènes :(45)(46)**

Protéines d'origines végétales, les phytoestrogènes ont des effets de type oestrogénique en se liant aux récepteurs des oestrogènes.

Ces dernières années la consommation de phytoestrogènes s'est littéralement envolée passant de 10 % des utilisatrices de plantes médicinales en 1997 à 28% en 2002 avec plus de 50 spécialités commercialisées en France.

#### *Classification :*

Les phytoestrogènes se regroupent en deux catégories suivant leur origine :

- Les isoflavonoïdes que l'on retrouve en majorité dans le soja et certaines légumineuses avec comme molécules principales la daïdzéine et la génistéine, de structure proche du 17béta-estradiol
- Les lignanes que l'on retrouve en majorité dans les graines de lin mais aussi dans les céréales complètes, certains fruits (pomme, cerise) ou légumes (carottes, fenouil)

Les raisons de cet engouement, outre les problèmes évoqués avec la prise du THS, sont les allégations santé des phytoestrogènes :

- Diminution des bouffées de chaleur
- Effet hypolipémiant
- Effet antihypertenseur
- Effet antioxydant, protection de la peau
- Prévention de l'ostéoporose

- Prévention du cancer du sein par un effet antiprolifératif

- Effet neurostimulant et neuroprotecteur

Sur le plan épidémiologique, il existe une incidence moindre des maladies cardio-vasculaires en Asie mais il n'a pas été prouvé qu'une alimentation riche en phytoestrogènes diminue les maladies du cœur.

Sur le plan pharmacocinétique, les phytoestrogènes sont transformés au niveau intestinal en métabolites actifs (genistéine et daidzéine pour le soja)

Sur le plan pharmacodynamique, aux faibles doses ( $<10^{-5}$  M) les phytoestrogènes se fixant aux récepteurs aux oestrogènes ont un effet agoniste. A forte concentration ( $>10^{-5}$ M), ils ont un effet antagoniste oestrogénique et antiprolifératif.

De ce fait, chez la femme en période d'activité génitale, ces substances se comportent comme des antioestrogènes empêchant la fixation sur leurs récepteurs les oestrogènes physiologiques.

Chez la femme ménopausée, les phytoestrogènes agissent comme des oestrogènes faibles comblant quelque peu les déficits oestrogéniques et leur conséquence clinique.

L'analyse des études cliniques concernant les phytoestrogènes et leurs effets sur les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et le cancer du sein, fait ressortir un potentiel thérapeutique très probable sur le traitement des bouffées de chaleurs et sur certains paramètres biologiques (effet hypocholestérolémiant du soja). En revanche, les données prospectives sur la protection osseuse en terme de fracture, de la protection cardiovasculaire clinique en terme d'accidents, de protection vis à vis du cancer du sein, sont insuffisantes pour conclure à un effet bénéfique.

Par ailleurs, il faut être prudent avec la consommation au long cours à forte doses des phytoestrogènes, car les risques thromboemboliques, les risques de cancer du sein et de l'endomètre sont encore mal évalués ; on doit en tenir compte dans la mesure où ce sont des effets connus des oestrogènes.

Une étude italienne menée chez 376 femmes ménopausées non hystérectomisées, traitées par

une préparation à base de soja contenant 150mg d'isoflavones /j, a montré une hyperplasie de l'endomètre (après biopsie à 5ans) chez 3,8% des femmes traitées par rapport au groupe placebo. (45)

*Conclusion :*

Malgré un engouement certain face à une thérapeutique « naturelle », de nombreuses incertitudes demeurent, notamment autour du risque thromboembolique et du cancer du sein ; les femmes doivent faire attention à l'automédication en respectant les posologies conseillées (environ 80mg/j ). Enfin, il faut rappeler que ces produits sont non standardisés et qu'il existe une grande variabilité au niveau de la source de soja (produits fermentés ou pas, saison de la récolte), une variabilité dans les techniques de dosage donc restons prudent !

La prise en charge des bouffées de chaleur modérées est possible avec d'autres médicaments non hormonaux possédant l'AMM (16):

- La bêta-alanine (ABUFENE®), un amino-acide qui s'opposerait à la libération brutale d'histamine, provoquant une inhibition de la vasodilatation périphérique. La posologie de ABUFENE® est de 1 à 3 comprimés par jour sans limitation de durée.
- Le véralipride (AGREAL®) : neuroleptique de la famille des benzamides qui a une action anti-dopaminergique et qui diminue la libération de d'épinéphrine. Ce médicament améliore les bouffées de chaleur vasomotrices associées à des manifestations psychiques car il a une efficacité sur les troubles de l'humeur et l'insomnie. La dose recommandée est de 100mg/j (c'est à dire un comprimé par jour) tous les jours avec une interruption obligatoire de 10 jours/ mois (le traitement induit également une hyperprolactinémie qui régresse pendant les dix jours d'arrêt). C'est un traitement ponctuel des bouffées de chaleur.

## **5-4 : Le rôle du pharmacien**

### *5-4-1 Conseils d'utilisation du THS :(43)(8)*

Il se doit d'informer les patientes sur les risques mais aussi les bénéfices du THS.

Le THS est un traitement médical qui est d'autant plus efficace qu'il est commencé tôt ; il doit être bien suivi (52).

Le suivi médical d'une femme sous THS est très important : il comprend une mammographie tous les deux ans, un frottis tous les 18 à 36 mois, un bilan biologique tous les 5 ans.

L'échographie pelvienne et la densitométrie osseuse sont facultatives.

Si les bouffées de chaleur persistent, elles peuvent être le signe d'un sous dosage oestrogénique; il faut conseiller la prise du médicament le soir si les bouffées sont à prédominance nocturne et en deux prises si les symptômes sont imprévisibles. (52)

### *5-4-2 Conseils hygiéno-diététiques : nutrition face à la ménopause (31)*

Les questions alimentaires doivent être abordées avec prudence.

La ménopause est un tournant, et plusieurs données conditionnent les changements du statut nutritionnel :

- Une prise de poids peut survenir, sous l'effet de nombreux facteurs métaboliques, physiologiques et psychologiques.
- Le risque de maladies cardiovasculaires s'accroît fortement, parallèlement à une modification des lipoprotéines, de la répartition du tissu adipeux et d'une diminution de la tolérance glucidique.
- Le risque de maladie dégénératives (cancer du sein, du colon...) peut justifier des recommandations alimentaires nouvelles.

- La perte de masse osseuse va s'accélérer et il faudra commencer à anticiper.
- Les besoins en fer diminuent du fait de l'arrêt des règles.

D'autres paramètres sont à prendre en considération afin de mieux cerner le contexte nutritionnel et alimentaire ; ainsi, une perte de la féminité, du rôle de femme et une modification de l'image corporelle peuvent favoriser une tendance dépressive et des troubles du comportement alimentaire induits par des régimes intempestifs.

*Il faut conseiller :*

La réduction des apports énergétiques sera d'autant plus efficace qu'elle sera assortie d'une augmentation de l'activité physique. Pour ne pas accentuer la diminution de masse maigre, il faudra cependant maintenir des apports protidiques suffisants.

Afin d'éviter l'apparition de troubles du comportement alimentaire, la restriction alimentaire devra être modérée.

Les choix alimentaires seront orientés vers la prévention cardiovasculaire :

- Réduction des acides gras saturés (graisses animales) au profit des acides gras insaturés, en particulier les acides gras oméga 3.
- Augmentation des apports en fruits et légumes.

Pour la prévention de l'ostéoporose, on maintiendra trois produits laitiers par jour (dont un seul sous forme de fromage) et des protéines pour prévenir la raréfaction osseuse.

La consommation d'alcool doit être modérée compte-tenu de son rôle dans la survenue du cancer du sein.

La réduction des besoins en fer permet de limiter les apports en viande rouge mais aussi lentilles au profit des volailles et des poissons.

L'activité physique sera bénéfique à la fois pour le contrôle du poids, les facteurs de risque cardiovasculaires et la prévention de l'ostéoporose ; la pratique d'une activité physique soutenue (marche à pied ou natation) est conseillée, mais il faut éviter les sports à haut risque

de chute (ex : ski).

L'exposition solaire est la principale source de synthèse de la vitamine D qui favorise l'absorption du calcium, ceci est à prendre en compte notamment chez le sujet âgé.

*Conclusion :*

Il existe aujourd'hui des alternatives au THS cependant il faut rester prudent.

Il existe pour la femme à risque veineux d'autres traitements non hormonaux qui peuvent prendre en charge les symptômes modérés de la ménopause. Le pharmacien va jouer un rôle dans le conseil et l'accompagnement des ces femmes ménopausées tant sur le plan de la prise et de l'observance du traitement, que sur l'aspect hygiéno-diététique qui favorise la protection vis à vis du risque cardiovasculaire.

THESE SOUTENU PAR : Nadia Dubois

TITRE : Bien être de la femme : Contraception, substitution hormonale : quel risque thromboembolique pour la femme ? Le point en 2006.

## CONCLUSION

La thrombose est une pathologie multifactorielle qui fait intervenir de nombreux facteurs de risques extérieurs pouvant être évités mais parfois méconnus tel que les thrombophilies.

Les traitement hormonaux de la femme, qu'ils soient contraceptifs ou substitutifs, sont un facteur de risque de thrombose mais c'est essentiellement la première année d'utilisation que celui-ci est important.

Rappelons que l'incidence de cette pathologie chez la femme jeune et en bonne santé est relativement faible ( 5 à 10 cas pour 100000 femmes).

Les études récentes ont montré qu'il est préférable de commencer une contraception par lévonorgestrel plutôt que par un contraceptif de troisième génération ; pour le THS, c'est l'association 17 bêta-estradiol soit à le progestérone, soit à un dérivé pregnane qui présente le meilleur rapport bénéfice/risque.

Une meilleure compréhension des mécanismes thrombogènes de ces traitements a permis d'une part l'élaboration de nouvelles molécules, d'autre part de nouvelles formes pharmaceutiques à voie d'administration extra-digestive qui offrent une réelle alternative pour les femmes à risque.

Aujourd'hui, la contraception et la substitution hormonale ont tout à fait leur place dans la vie quotidienne des femmes pour leur bien être.

Le pharmacien, en qualité de professionnel de santé, assure pleinement son rôle d'information, de conseil et d'accompagnement des utilisatrices à la fois dans la bonne observance de leur traitement que dans la prévention du risque thrombotique.

observance de leur traitement que dans la prévention du risque thrombotique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 19 avril 2006

LE DOYEN

P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE LA THESE

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Godin".

GODIN-  
D. RIBUOT

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### 1. AFSSAPS .

Nouvelles recommandations de l'AFFSSAPS sur le THS en 2004  
[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)

### 2. Alhenc-Gelas M , Plu-Bureau G , Guillonnet S *et coll*

Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives :

*J. Thromb Haemost* 2004;2 (9) ;1594-1600

### 3. Alouasti Hadidja

Thrombose artérielle et veineuse induite par les THS

*Thèse* 2004

### 4. ANAES

How to choose a method of female contraception? 2004

[www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)

### 5. Azevedo GD, Franco RF, Baggio MS, *et coll*

Effects of raloxifene therapy on the anticoagulant system in postmenopausal women.

*Curr Drug Targets.*; 2003; 4(1): 77-87

### 6. Bartoli MH

Cours d'hématologie 2002

### 7. Bladjbreg EM, Skouzy SO, Andersen LF, Jesperen J.

Effects of different progestin regimens in hormone replacement therapy on blood coagulation factor VII and tissue factor pathway inhibitor.

*Hum Reprod* 2002; 17 (12); 3235-3241

### 8. Bontemps F .

Le conseil à l'officine dans la poche.

*Edition Groupe liaisons SA* 2002

### 9. Boubli L.

Quelle pilule pour quelle femme ?

*Le quotidien du médecin* 2005 ; 7721 ;2-16

### 10. Cosman F *et coll*

Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature.

*Thromb Res.* 2005; 116(1); 1-13.

### 11. Devulder B

Médecine vasculaire

*Edition MASSON* 1998

**12.DOROSZ**

Guide pratique des médicaments 25<sup>ème</sup> édition  
Edition Maloine 2005

**13.Douketis J .**

Hormone replacement therapy and risk for venous thromboembolism: what's new and how do these findings influence clinical practice?  
*Curr Opin Hematol* 2005 ; 12 (5) : 395 –400

**14.Douketis JD, Julian JA, Kearon C**

Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study.  
*J.Thromb Haemost* 2005 ; 3 (5) ; 943- 951

**15. Drapier-Faure E.**

La ménopause  
Précis de gynécologie obstétrique  
Edition Masson 2003

**16. Drapier-Faure E.**

Les traitements non hormonaux des bouffées de chaleur  
[www.menopauseafem.com](http://www.menopauseafem.com) consulté le 12/03/06

**17.Gagneur O.**

Contraception difficile  
[www.insitu.fr](http://www.insitu.fr) consulté le 14/03/06

**18. Garnier LF, Bourges O.**

Risque vasculaire de la ménopause : intérêt du traitement hormonal substitutif  
*La Presse Médicale* 2000 ; 29 (18) ;1013-1018

**19.Geoffrey H. et coll**

Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system  
*Am.J.Obstet.Gynecol* 2001; 98(5); 799-805

**20.Gillmer MDG, Walling MR, Povey SJ.**

The effect on serum lipids and lipoproteins of three combined oral contraceptives containing norgestimate, gestodène and desogestrel  
*Brit.J.Fam.Plann* 1996; 22; 67-71

**21.Grady D et coll.**

Safety and adverse effects associated with raloxifene multiple outcomes of raloxifene evaluation  
*Obst Gynaecol* 2004 ; 104 ; 837-844.

**22.Gris JC, Jamin C, Benifla JL, Quere I, Madelenat P, Mares P**

APC resistance and third generation oral contraceptives  
*Human Reprod* 2001;16 ;(1) ; 3- 8

23. **Heinemann LA, Dinger J**  
Safety of a new oral contraceptive containing drospirénone  
*Drug Saf* 2004 ; 27 (13) ;1001 - 1019
24. **Huber J.**  
Clinical experience with a new norgestimate containing oral contraceptive  
*Int J.Fertil* 1992; *suppl* (1); 47-53
25. **Jansen-Cilag international**  
EVRA® , dispositif transdermique documentation reçu oct 2005
26. **Kemmeren JM, Algra A, Meijers JCM ,Bouma BN , Grobbee DE**  
Effects of second and third generation oral contraceptives and their respective progestagens on the coagulation system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation.  
*Thromb Haemost* 2002; 87 ; 199 –205
27. **Kenneth A.**  
TFPI and venous thrombosis  
*Blood* 2003; 101(11); 4228-4229
- 28 **Klerft C et al**  
Importance of levonorgestrel dose in oral contraception for effects on coagulation  
*Lancet* ; 4; 354; p 832-833 ; sep 1999
- 29 **Kujovich JL.**  
Hormones and pregnancy : thromboembolic risks for women  
*Brit.J.Haematol* ; 126; p 443-454 2004
30. **Legnoni C et coll**  
Venous thromboembolism, oral contraceptives and high prothrombin levels  
*J.Thromb.Haemost* 2003; 1(1); 112-117
31. **Lercef JM.**  
Nutrition à la ménopause  
[www.menopauseafem.com](http://www.menopauseafem.com) consulté le 18/03/06
32. **Lidegaard O et coll**  
Oral contraceptives and thrombosis. From risk estimates to health impact  
*Acta.Obstet.Gynecol.Scand* 1999; 78(2); 142-149
33. **Lidegaard J, Edstrom B, Kreiner S**  
Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five year national case –control study.  
*Contraception* 2002 ;65 ;187-196
34. **LILLY laboratoire**  
Un SERM, le raloxifène (Evista®), dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique  
[www.esculape.com](http://www.esculape.com)

**35. Mackie IJ. et coll**

Protein S levels are lower in women receiving desogestrel containing combined oral contraceptives (COCs) at steady state and on cross-over  
*Brit.J.Haematol* 2001; **113**; 898

**36. Magnúsdóttir EM, Bjarnadóttir RL, Ónundarson PT**

The contraceptive vaginal ring (NUVARING®) and hemostasis : a comparative study  
*Contraception* 2004; **69** ; 461-467

**37. Marcelo P, Gomes V, Setven R, Deitcher MD**

Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy  
*Arch Intern Med* 2004; **164**;1965-1976

**38. Middelsorp S et coll**

Effects on coagulation of levonorgestrel and desogestrel containing low dose oral contraceptives: a cross-over study  
*Thromb Haemost* 2000; **84**(1); 4-8

**39. Mikhail D, Smirnov Safa O, Esmon NL, Esmon CT.**

Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin  
*Blood* 1999; **94**(11); 3839-3846

**40. Moulin M, Coquerel A.**

Pharmacologie connaissances et pratique  
*Edition Masson* 2002

**41. Nancy J. et coll**

Why consider vaginal drug administration ?  
*Fertil.Steril* 2004; **82**(1); 1-12

**42. Novotny WF**

Le TFPI  
*Blood*, 1988 ; **72** ; 2020-2025.

**43. Petit F, Redonnet Ch.**

Education thérapeutique et conseil à l'officine  
*Edition Maloine* 2002

**44. Post MS, et coll**

Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis : a randomized placebo controlled study on postmenopausal women  
*Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol* 2003; **23**(6); 1116

**45. Prescrire Rédaction**

Phytoestrogènes chez les femmes ménopausées  
*Revue Prescrire* ; 2006 ; **26** ; 268

**46. Quereux C, Graesslin O, Jamin C.**

Nouveaux traitements de la ménopause (SERM, tibolone, phytoestrogènes) et risques cardiovasculaires

<http://perso.wanadoo.fr/college-gyneco.cvl> consulté le 17/02/06

**47. Refn H, et coll**

Metabolic changes during treatment with two different progestagens

*Am.J.Obstet.Gynecol* 1990; **163**; 374-377

**48. Ribot C.**

Les nouveaux traitements anaboliques osseux

[www.menopauseafem.com](http://www.menopauseafem.com) consulté le 27/02/06

**49. Ribuot D**

Cours de pharmacologie ;les oestroprogestatifs 2002

**50. Ribuot C**

Cours de physiologie cardiovasculaire 2003

**51. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC , Helmerhorst FM**

Estrogens, progestagens and Thrombosis .

*J.Thromb Haemost* 2003 ;**1**;(7); 1372-1380

**52. Rozenbaum H**

Les oestrogènes

*Edition Médicale* 2001

**53. Rozenbaum H**

Les progestatifs

*Edition Eska* 2002

**54. Samama MM**

Hémorragies et thromboses

Du diagnostic au traitement

*Edition Masson* 2004

**55. Scarabin PY, Canonino M**

résultats de l'étude ESTHER présentée au XIème WORLD CONGRESS ON THE MENOPAUSE , 2005

[www.menopauseafem.com](http://www.menopauseafem.com)

**56. Samuelsson E, Hagg S**

Incidence of venous thromboembolism in young swedish women and possibly preventable cases among combined oral contraceptive users.

*Acta.Obstet. Gynecol .Scand* .2004 ; **83** ; 674-681

**57. Schering J, Pungier V**

La contraception hormonale

*Le Moniteur des pharmacies et des laboratoire* ; 2004 ;**118** ;5-15

**58. Sidemann JJ, Jespersen J, Andersen LF, Skouby SO**

Hormone replacement therapy and hypercoagulability. Results from the Prospective Collaborative Danish Climateric Study.

*BJOG* 2003; **110** (6) ;541- 547

**59. Sitruck –Ware R.**

Pharmacology of different progestogens : the special case of drospirénone

*Climateric* 2005 ; **8 suppl** 3; 4-12

**60. Smirnov MD, Safa O, Esmon NL, Esmon CT**

Inhibition of activated protein C Anticoagulant activity by prothrombin

*Blood* 1999; **94** ; 3839-3846

**61. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN et coll**

Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis

*JAMA* 2004 ; **292** (13) ; 1581-1588

**62. Stephen L, Corson MD**

Norgestimate

*Clin. obstet. Gynecol* 1995; **38**(4); 841-848

**63. Swegle JM, Kelly MW**

Tibolone : a unique version of hormone replacement therapy

*Ann. Pharmacother* 2004; **38** (5) ; 874-881

**64. Tanis P, Rosendaal FR**

Thrombosis during oral contraceptive use

*Sem Vasc Med* 2003; **3**;(1) ; 70-83

**65. Tripodi A, Chantarangkul V, Manuccio P**

Hyperprothrombinemia may result in acquired activated protein C resistance

*Blood* 2000; **96** (9) ; 3295-3296

**66. Van Hylckama A, Rosendaal FR.**

Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis

*J. Thromb Haemost* 2003; **1**; 2186-2190

**67. Van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A, Bremme K.**

Sex Hormon Binding Globulin: a surrogate marker for the prothrombotic effects of combined oral contraceptives

*Am. J. Obstet. Gynecol* 2004; **190**(2); 332-337

**68. Van Vilet HA et coll**

Association between sex hormone binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens

*Hum Reprod* 2005; **20** (2); 563-568

69. **VIDAL Dictionnaire des médicaments**  
*Edition OVP ,2005*

70. [www.biam2.org](http://www.biam2.org) consulté les 15 et 18/03/06

71. [www.caducee.net](http://www.caducee.net) consulté le 12/12/05

72. [www.cngof.asso.fr](http://www.cngof.asso.fr) : consulté le 13/12/2005

73. [www.Esculape.com](http://www.Esculape.com) consulté le 26 et 27/02/06

74. [www.go.to/atherosclerose](http://www.go.to/atherosclerose) consulté le 17/12/05

75. [www.gyneweb.fr](http://www.gyneweb.fr) consulté le 14/03/06

76. [www.insermactualités.com](http://www.insermactualités.com) consulté le 17/01/06

77. [www.med.univ-rennes1.fr](http://www.med.univ-rennes1.fr) consulté le 20/10/05

78. [www.menopauseafem.com](http://www.menopauseafem.com) consulté le 30/03/06

79. [www.organon.fr](http://www.organon.fr) consulté le 28/02/06

80. [www.paris-nord-sftg.com](http://www.paris-nord-sftg.com) consulté le 18/01/06

81. [www.pharmacie.univ-lille2.fr](http://www.pharmacie.univ-lille2.fr) consulté le 29/11/05

82. [www.pharmacorama.com](http://www.pharmacorama.com) consulté le 14/11/05

83. [www.phlebologie.com](http://www.phlebologie.com) consulté le 29/11/05

84. [www-sante.ujf-grenoble.fr](http://www-sante.ujf-grenoble.fr) consulté le 22/01/06

85. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org) consulté le 09/01/06

86. [www.who.int/reproductive-health](http://www.who.int/reproductive-health) consulté le 18/01/06

*Pour les illustrations :*

87. [www.medecineetsante.com](http://www.medecineetsante.com)

88. [www.somawave.com](http://www.somawave.com)

89. [www.medilineplus.gov](http://www.medilineplus.gov)

90. [www.canal-u.education.fr](http://www.canal-u.education.fr)

91. [www.schéring.fr](http://www.schéring.fr)



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



DUBOIS Nadia

Bien être de la femme : Contraception, substitution hormonale : quel risque thromboembolique pour la femme ? Le point en 2006

THESE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
GRENOBLE, ANNEE 2006

---

### **RESUME**

La thrombose, artérielle ou veineuse, est la conséquence du dérèglement de la coagulation sanguine dans une cavité vasculaire.

La contraception orale et le traitement hormonal substitutif font partie des nombreux facteurs de risques de cette maladie.

Les perturbations de l'équilibre de l'hémostase et notamment l'acquisition d'une résistance à la PCa dépendent du type de progestatif utilisé.

Les nouvelles voies d'administration de ces médicaments et les nouvelles molécules qui ont été mises sur le marché vont permettre aux femmes à risques de trouver une solution adaptée. Elles offriront à toutes les autres femmes une amélioration de leur confort parce qu'elles seront libérées de la contrainte liée à la prise quotidienne et de certains effets indésirables.

En tant que professionnel de santé, le pharmacien veille à bien informer et conseiller les utilisatrices tant dans la prévention du risque thrombotique ainsi que dans la bonne utilisation de leur traitement.

---

### **MOTS CLES :**

thrombose, contraception orale, traitement hormonal substitutif, résistance à la PCa.

---

**JURY :** Madame D.Ribuot : Président du jury  
Madame MH.Bartoli : Directeur de thèse  
Madame C.Bonnat : Docteur en pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 7 juin 2006

---