



Année 2018

N°

UNIVERSITÉ DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE

THÈSE d'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

**PAILLIARD TURENNE Morgane**



Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2018



**Étude et réflexion sur l'influence de l'exposition œstrogénique, au court de  
la vie d'une femme en âge de procréer, sur la survenue d'un évènement  
thromboembolique veineux**

Président de Jury :

Professeur SCHMIDT Jeannot

Membres du Jury : Professeur GALLOT Denis

Professeur DUBRAY Claude

Docteur BŒUF GIBOT Sylvaine





UNIVERSITÉ DE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE  
THÈSE d'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

**PAILLIARD TURENNE Morgane**



Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2018



**Étude et réflexion sur l'influence de l'exposition œstrogénique, au court de  
la vie d'une femme en âge de procréer, sur la survenue d'un évènement  
thromboembolique veineux**

Président de Jury :

Professeur SCHMIDT Jeannot

Membres du Jury : Professeur GALLOT Denis  
Professeur DUBRAY Claude  
Docteur BŒUF GIBOT Sylvaine





## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François

◆◆◆◆◆

## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

# **LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

## **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

## **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine

M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire

M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale



## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne  
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale  
Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie  
Nutrition

### MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel  
Mlle GOUMY Carole  
Mme FOGLI Anne  
Mlle GOUAS Laetitia  
M. MARCEAU Geoffroy  
Mme MINET-QUINARD Régine  
M. ROBIN Frédéric  
Mlle VERONESE Lauren  
M. DELMAS Julien  
Mlle MIRAND Andrey  
M. OUCHCHANE Lemlih

Biophysique et Traitement de l'Image  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
Bactériologie  
Bactériologie Virologie  
Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication  
Pharmacologie Médicale  
Pédiatrie  
Immunologie  
Hygiène Hospitalière  
Parasitologie et Mycologie  
Radiologie et Imagerie Médicale  
Hématologie

M. LIBERT Frédéric  
Mlle COSTE Karen  
M. EVRARD Bertrand  
Mlle AUMERAN Claire  
M. POIRIER Philippe  
Mme CASSAGNES Lucie  
M. LEBRETON Aurélien

**MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

## **Remerciements**

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

**Au Professeur SCHMIDT, président du Jury :**

Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Recevez toute ma gratitude pour m'avoir aidée à trouver ce sujet, puis pour votre disponibilité et votre patience à mon égard tout au long de ces derniers mois. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce Jury.



A NOTRE JURY DE THESE

**Au Professeur GALLOT :**

La participation d'une gynécologue-obstétricienne nous semblait essentielle dans ce travail. Votre profession est au cœur du débat depuis de nombreuses années. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

**Au Professeur DUBRAY :**

Le regard d'un pharmacologue nous a paru plus qu'indispensable dans ce travail au cœur d'un débat médicamenteux. Veuillez recevoir ma gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

**Au Docteur BŒUF GIBOT :**

La médecine générale est une discipline directement impliquée dans la prescription des contraceptions au quotidien. Votre présence nous était précieuse afin de pouvoir juger ce travail. Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury.



**A mes parents, à ma famille, à Matthieu,**

Toutes ces personnes sans qui je n'aurais jamais pu arriver jusque-là.

## Table des matières

<b><u>LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT .....</u></b>	<b><u>4</u></b>
<b><u>REMERCIEMENTS.....</u></b>	<b><u>9</u></b>
<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS.....</u></b>	<b><u>12</u></b>
<b><u>I- INTRODUCTION.....</u></b>	<b><u>13</u></b>
<b><u>II- PREAMBULE .....</u></b>	<b><u>15</u></b>
<b><u>III- MATERIELS ET METHODE .....</u></b>	<b><u>18</u></b>
1) TYPE D'ETUDE.....	18
2) OBJECTIF DE L'ETUDE :.....	18
3) LE QUESTIONNAIRE DE RECUEIL DE DONNEES.....	18
4) CRITERES D'INCLUSION :.....	21
5) CRITERES DE NON INCLUSION :.....	21
6) ANALYSE STATISTIQUE :.....	21
<b><u>IV- RESULTATS.....</u></b>	<b><u>23</u></b>
1) RESULTAT DANS LA POPULATION « N=57 » (ANNEXE 1) .....	23
A- L'AGE.....	23
B- L'EXPOSITION GESTROGENIQUE ANTERIEURE .....	24
C- LA NATURE DE L'EVENEMENT THROMBOEMBOLIQUE .....	24
D- PRESENCE D'UNE OU PLUSIEURS SITUATIONS A RISQUE CHRONIQUES.....	25
E- PRESENCE D'UNE OU PLUSIEURS SITUATIONS A RISQUE AIGUES.....	25
F- THROMBOPHILIES HEREDITAIRES.....	26
G- LES ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX .....	26
H- ASSOCIATION DES FACTEURS DE RISQUES.....	27
2) RESULTATS DANS LA POPULATION N=65 (ANNEXE 2) .....	28
<b><u>V- DISCUSSION.....</u></b>	<b><u>29</u></b>
1) FACTEURS MODULANTS LE RISQUE DE MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER.....	29
A- RISQUE GLOBAL LIE A LA COP .....	29
B- ANTECEDENTS FAMILIAUX.....	30
C- FACTEURS DE RISQUE AIGUE MAJORANT LE RISQUE DE MTEV SOUS COP .....	30
D- DUREE D'EXPOSITION.....	31
E- FACTEURS DE RISQUE CHRONIQUES SOUS COP .....	31
F- THROMBOPHILIE HEREDITAIRE.....	33
2) NOMBRE DE FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES : .....	33
3) LIMITES DE L'ETUDE .....	34
<b><u>VI- CONCLUSION.....</u></b>	<b><u>35</u></b>
<b><u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u></b>	<b><u>36</u></b>

<b><u>ANNEXES : .....</u></b>	<b><u>39</u></b>
<b>ANNEXE 1 : TABLEAU COMPARATIF DE LA POPULATION « N=57 ».....</b>	<b>39</b>
<b>ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF DE LA POPULATION « N=65 ».....</b>	<b>40</b>
<b>ANNEXE 3 : RECAPITULATIF DES DONNEES COLLECTEES .....</b>	<b>41</b>
<b><u>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</u></b>	<b><u>42</u></b>

## **Liste des abréviations**

MTEV : *Maladie ThromboEmbolique Veineuse*

COP : *contraception œstroprogestative*

IVG : *Interruption Volontaire de Grossesse*

TVP : *Thrombose Veineuse Profonde*

EP : *Embolie Pulmonaire*

IMC : *Indice de Masse Corporel*

SA : *Semaines d'Aménorrhées*

## I- Introduction

La maladie thromboembolique veineuse est une pathologie fréquente dont l'incidence est estimée à 1,83/1000 année-personnes dans la population générale. Elle concerne principalement la population âgée (75% des MTEV apparaissent chez les plus de 75 ans), mais elle est également présente chez les plus jeunes. Stable dans son incidence jusqu'à 60 ans, la MTEV concerne dans cette population jeune autant les hommes que les femmes (1). Si chez les hommes jeunes, elle est le plus souvent associée à un cancer, à contrario, chez les femmes jeunes, le risque thrombotique veineux est plus fréquemment induit par la contraception ou une grossesse. Il est à noter qu'au-delà de 60 ans, son incidence augmente de manière exponentielle avec l'âge.

Le débat sur les risques liés à la prescription de la contraception œstroprogestative a plus de 50 ans. C'est en effet dans les années 1960, peu de temps après la mise sur le marché des contraceptions œstroprogestatives (COP), que les premiers cas de thromboses veineuses liées à la COP ont été rapportés (2). Cette complication a pris une ampleur « médiatique » considérable à partir de décembre 2012, suite à une plainte déposée, contre l'industrie pharmaceutique et les autorités sanitaires, par une jeune femme de 25 ans convaincue que « sa pilule » avait entraîné son accident vasculaire cérébral. L'étude menée au décours par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé a conclu qu'il existe un risque plus élevé de MTEV avec l'utilisation des COP de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération par rapport au COP de 2<sup>ème</sup> génération (3). Dès lors, la prescription de ces contraceptifs n'est recommandée qu'en 2<sup>ème</sup> intention par la HAS (4).

Nonobstant le risque thromboembolique propre de la contraception œstroprogestative, celui associé à une grossesse mérite tout autant d'attention.

La question de la prévention du risque thromboembolique peut être pris sous plusieurs angles : celui de la prescription de la contraception hormonale et du risque inhérent ; celui du dépistage des facteurs de risque associés, ciblant plus précisément les thrombophilies héréditaires ; celui bien sûr de l'anticoagulation préventive ... Dans tous les cas, la prescription de la COP reste considérée, par la communauté scientifique, nationale et internationale, comme un facteur de risque majeur de la MTEV.

L'expérience dans le service de post-urgences et thérapeutique du CHU de Clermont-Ferrand nous a amené à reconsidérer cette affirmation. En effet, de nombreuses femmes en âge de procréer, hospitalisées dans ce service pour embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde, avaient été exposées pendant des années à une COP, sans constater pour autant la survenue d'un événement thromboembolique veineux. De même, d'autres n'avaient jamais été exposées à une « ambiance d'hyper-œstrogénie ». Nous avons, donc, cherché dans cette étude à remettre en cause le rôle parfois trop « exclusif » donné à la COP dans la survenue d'une MTEV, en analysant différents paramètres classiquement impliqués dans la genèse de la thrombose veineuse.



## **II- Préambule**

La MTEV est la 3<sup>ème</sup> maladie cardiovasculaire. C'est une maladie complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction entre des facteurs de risque environnementaux, des circonstances déclenchantes et des facteurs de risque propres. Elle regroupe deux entités cliniques, l'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP).

Le risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) chez la femme en âge de procréer varie entre moins de 0,2 et 0,6/1000 femmes par an en fonction de l'âge (5). La prise d'une COP induit un risque de MTEV multiplié par 3 à 6 (en fonction des études) par rapport au non utilisatrices. Ce risque est maximal dans la première année, puis perdure jusqu'à l'arrêt de la contraception (6).

L'utilisation de la contraception a beaucoup évolué au cours des années, mais il est estimé que 80% des femmes utiliseront au moins une fois dans leur vie une COP (7). La médiatisation des risques liés aux contraceptifs oraux combinés en décembre 2012 et le plan d'actions des autorités sanitaires qui a suivi, ont conduit à un changement des habitudes des femmes vis-vis de la contraception en France. Depuis, l'utilisation de la COP en France a diminué d'environ 10% chez les femmes utilisatrices d'une contraception, au profit des dispositifs intra-utérins, des implants et des contraceptions orales par micro progestatifs. Ce phénomène est surtout observé chez les 20-29 ans. Ainsi, en 2016, l'utilisation de la pilule œstroprogestative était prédominante chez les 15-24 ans (60%) avec un changement de contraception après 25 ans (souvent après une grossesse) au profit d'une contraception par un DIU ou autre (8).

En France, la contraception hormonale chez les femmes à risque thromboembolique fait appel aux pilules micro progestatives, alors que dans les pays anglo-saxons, ces dernières restent contre-indiquées (7).

Le risque de MTEV lié à une grossesse n'est pas anodin pour autant. L'incidence de la MTEV pendant un tel événement est de l'ordre de 1/1000, soit un risque multiplié par 2 à 5 pendant la grossesse, et par 15 à 35 pendant le post-partum, comparé au risque d'une femme sans contraception ou sans grossesse (9). Ce risque est majeur dans les 3 semaines précédant et suivant l'accouchement, moduler par des facteurs de risque, qui diffèrent entre la grossesse et le post-partum (10).

De nombreuses études ont montré l'influence de l'imprégnation œstrogénique dans la genèse des phénomènes de thrombose, des différents facteurs de risque acquis ou héréditaires, ainsi que de la nature de la molécule progestative associée. Dans ce contexte, une étude

brestoise a recoupé les données de la littérature afin d'identifier le poids des facteurs de risque thromboembolique lié à la COP (7). Ces derniers ont retrouvé que :

- Un facteur de risque transitoire (chirurgicale, médicale, cancer) est présent dans 25% des cas chez les femmes sous COP contre 50% chez les non utilisatrices.
- Le tabac a une influence très controversée dans la littérature.
- Le risque de MTEV lié à la COP augmente avec l'âge : il est multiplié par 3 chez les moins de 30 ans, et par 6 entre 40 et 50 ans.
- Le surpoids augmente le risque de MTEV en cas d'IMC > 25.
- Les voyages de plus de 4 heures augmentent le risque de MTEV le jour même et dans les 8 semaines suivantes, chez la femme, les moins de 30 ans, les gens en surpoids et les utilisatrices de COP.
- Le risque lors de l'utilisation d'une COP est maximal durant la première année de sa prise, et augmente avec la titration en œstrogènes de la COP.
- Le risque dépend du type de progestérone dans la COP : le levonorgestrel (présent dans les COP de 2<sup>ème</sup> génération) est celui qui protège le plus des effets de l'œstrogène. L'effet de la drospérinone (présent dans les COP de 4<sup>ème</sup> génération) est discuté, certains auteurs ayant retrouvé un risque de MTEV comparable au lévonorgestrel.
- Les thrombophilies constitutionnelles multiplient le risque de MTEV par 8. Associé à la COP, chaque thrombophilie a un poids différent. Les plus importants sont ceux liés à la mutation du facteur V (OR= 34,7 ; IC 95 % = 7,8-154), au déficit en antithrombine (OR = 12,6 ; IC 95 % = 1,4-115,8), au déficit en protéine C (OR = 6,3 ; IC 95 % = 1,7-23,9), et au déficit en protéine S (OR=4,9 ; IC 95 % = 1,4-17,1).
- 50% des événements thromboemboliques liés à la grossesse se produisent en pré-partum et 50% en post-partum. Le risque de MTEV est multiplié par 2 à 5 lors d'une grossesse quel que soit le trimestre, et par 15 à 35 dans la période du post-partum, notamment

dans les 3 premières semaines, avec un ratio d'EP de 35% en post-partum et de 15 % durant la grossesse. Plusieurs facteurs modulent ce risque : la présence d'un antécédent personnel ou familiale le multiplie par 25, les mutations des facteurs II ou V le multiplie en moyenne par 7 si elles sont hétérozygotes et par 30 si elles sont homozygotes. Les influences des autres états thrombophiliques sont moins marquées.

### **III- Matériels et méthode**

#### **1) Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective, mono centrique et descriptive de la prise en charge des évènements thromboemboliques veineux observés chez des femmes en âge de procréer, vues en consultation ou prises en charge dans le service Post-Urgences et Thérapeutique du CHU de Clermont Ferrand pour un épisode aigu de MTEV entre 2012 et 2018.

#### **2) Objectif de l'étude :**

L'objectif principal de notre étude portait sur :

- La détermination du pourcentage de femmes prise en charge pour un épisode aigu de MTEV pour lesquelles l'exposition à une COP est retenue comme seul évènement causal.

Les objectifs secondaires de notre étude portaient quant à eux sur :

- L'analyse de trois paramètres potentiellement impliqués dans la genèse d'une MTEV : l'exposition antérieure à une COP, l'existence d'une thrombophilie héréditaire, l'évaluation du risque thromboembolique au moment du diagnostic (exposition hormonale, situations à risque aiguës et situations à risque chroniques de survenue de MTEV).

#### **3) Le questionnaire de recueil de données** (annexe 3)

Les données retranscrites pour l'étude sont issues de la consultation des dossiers archivés des patientes hospitalisées dans le service de Médecine de Post-Urgence et Thérapeutique du CHU Gabriel-Montpied pour un évènement thromboembolique veineux. Nous avons également retranscrit les données des patientes vues en consultation dans ce même service dans le cadre

d'un évènement thromboembolique pris en charge dans un autre hôpital de la région Auvergne. Ces données ont été complétées directement auprès des patientes par contact téléphonique puis saisies sous forme d'un CRF électronique dans le logiciel Epi info (logiciel de statistique dédié à l'épidémiologie développé par les centres pour le contrôle et la prévention des maladies aux États-Unis).

Il comportait les paramètres suivants :

- La date de naissance, la taille et le poids des patientes, le numéro de téléphone. L'IMC et l'âge au moment de la MTEV étaient déduits.
- Le type d'exposition hormonale au moment de la MTEV (contraception, grossesse, post-partum, aucune) et son ancienneté.
- Les différentes contraceptions au cours de leur vie ainsi que la durée de chacune. Pour les durées d'expositions cumulées, nous avons considéré qu'une grossesse correspondait à 12 mois d'expositions (9 mois de grossesse et 3 mois de post-partum). Pour les IVG et les fausses couches, nous avons pris les semaines d'aménorrhées (SA) + 3 mois de post-partum, en considérant 4 SA si ce n'était pas précisé.
- Les antécédents d'évènement(s) thromboembolique(s) veineux personnels et familiaux au 1<sup>er</sup> degré.
- Les antécédents de grossesse(s) à terme(s), fausse(s) couche(s) et IVG(s), avec le nombre, les dates, ainsi que le terme des fausses couches et IVGs.
- La présence d'un ou plusieurs facteur(s) de risque aigu(s) : médicale (hospitalisation, maladie aiguë entraînant une immobilisation/alitement, poussée aiguë d'une maladie inflammatoire chronique...), chirurgicale, voyage de plus de 4 heures dans les 8 dernières semaines ou déplacements répétés, cancer actif ou de moins de 12 mois.

- La présence d'un ou plusieurs facteur(s) de risque chronique(s) : fumeur actif, maladie inflammatoire chronique (entéropathie, SEP...), surpoids (IMC>25), obésité (IMC>30), prise d'un traitement psychotique à risque de MTEV, l'insuffisance respiratoire chronique, âge de plus de 40 ans.
- La présence d'une thrombophilie héréditaire : le bilan de thrombophilie est généralement réalisé au moment du diagnostic ou à distance de la prise des anticoagulants. L'étude étant rétrospective, tout le bilan n'a pas été systématiquement réalisé chez toutes les patientes.

Le syndrome du SAPL : recherche des anticorps anticardioline, lupique, et anti B2GP1.

La recherche de la mutation du facteur V et II : considéré comme positif en cas de mutation hétérozygote ou homozygote.

Le déficit en protéine S : considéré comme positif si le dosage au moment de la MTEV est inférieur à 60%, non reconstrôlé ou contrôlé à distance inférieur à 60% (information du laboratoire : la normal est supérieure à 80%, à descendre à 60% chez la femme jeune, d'autant que la COP peut diminuer ce taux).

Le déficit en protéine C : considéré comme positif si inférieur à 80%, non reconstrôlé ou contrôlé inférieur à 80%.

Le déficit en antithrombine : considéré comme positif si inférieur à 80%, non reconstrôlé ou contrôlé inférieur à 80%.

L'hyper-homocystéinémie : considéré comme positif si très supérieur à 10µmol, non reconstrôlé ou contrôlé très supérieur à 10µmol.

- Le type de MTEV et sa localisation : embolie pulmonaire proximale (tronculaire, lobaire, segmentaire) ou distale (sous segmentaire), ou TVP (proximale ou distale).

#### **4) Critères d'inclusion :**

Femme en âge de procréer, entre 18 et 54 ans, avec un diagnostic d'embolie pulmonaire et/ou de thrombose veineuse profonde, prises en charge entre 2012 et 2018 en hospitalisation ou en consultation dans le service de Post Urgences et Thérapeutique du CHU de Clermont-Ferrand.

#### **5) Critères de non inclusion :**

- Femme ménopausée (9 patientes)
- Aucune recherche de thrombophilie réalisée (2 patientes)
- Aucune exposition œstrogénique antérieure (4 patientes)
- Contact téléphonique impossible (pas de numéro ou mauvais numéro) (6 patientes)
- Patiente décédée (1 patiente)

#### **6) Analyse statistique :**

Nous avons réalisé les analyses statistiques en comparant les femmes qui n'avaient aucune exposition œstrogénique au moment de leur MTEV (22 femmes), à celles qui en avaient une (43 femmes dont 35 sous COP et 8 enceintes ou en post-partum). Dans un premier temps, nous avons analysé les femmes exposées aux œstrogènes par une COP afin d'évaluer l'influence de la COP en elle-même. Dans un second temps, nous avons réalisé les mêmes analyses sur l'ensemble des femmes exposés afin d'évaluer l'influence de l'exposition œstrogénique.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles et par la moyenne  $\pm$  écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. Les comparaisons entre les deux groupes indépendants (COP et non COP) concernant des paramètres de nature quantitative, ont été réalisées par le test t de Student ou par le test de Mann-Whitney si conditions du t-test non respectées. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk et l'homoscédasticité par le test de Fisher-Snedecor. Les comparaisons entre groupes concernant des paramètres qualitatifs

ont été effectuées par le test du Chi<sup>2</sup> ou par le test exact de Fisher. Une analyse de sensibilité a été réalisée en ajoutant, dans le groupe sous influence œstrogénique (COP), les femmes dont la MTEV s'est produite pendant une grossesse ou un post-partum.



## IV- Résultats

Nous avons réalisé l'analyse de nos résultats en deux chapitres. Dans un premier temps nous avons comparé les femmes dont la MTEV était survenue sous COP avec celles qui n'en avaient pas (l'ensemble de ce groupe comportait 57 patientes, « n=57 »). Puis nous avons ajouté au sous-groupe sous COP les 8 femmes dont la MTEV s'était produite lors d'une grossesse ou d'un post-partum, formant le sous-groupe sous influence œstrogénique (l'ensemble de ce groupe comportait 65 patientes, « n=65 »). Les résultats sont présentés sous la forme de pourcentage, de moyenne  $\pm$  écart-type (mean  $\pm$  sd), ou de médiane et intervalle interquartile (p50 [p25 - p75]) exprimés en mois.

### 1) Résultat dans la population « n=57 » (Annexe 1)

Nous rappelons que ce groupe se décompose en un sous-groupe de 35 patientes sous contraception œstroprogestative, et d'un sous-groupe de 22 patientes sans COP au moment de la survenue de l'évènement thromboembolique.

#### a- L'âge

Dans le sous-groupe sous contraception œstroprogestative, la moyenne d'âge est de  $30.8 \pm 9.3$  alors que dans le sous-groupe sans COP elle est de  $40.7 \text{ ans} \pm 7.7 \text{ ans}$  ( $p < 0.001$ ). Ainsi 51.4% des évènements sous COP surviennent avant 30 ans et 63.6% des évènements sans COP surviennent après 40 ans ( $p = 0.004$ ).

	<b>COP + gross+pp (n= 35)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
Age	$30.8 \pm 9.3$	$40.7 \pm 7.7$	<b>p=0.003</b>
< 30 ans	18 (51.4%)	2 (9%)	
30-40 ans	8 (22.9%)	6 (27.3%)	<b>p=0.004</b>
> 40 ans	9 (25.7%)	14 (63.6%)	

Tableau 1 : répartition de l'âge de survenu de MTEV

## **b- L'exposition œstrogénique antérieure**

- L'intervalle entre la première exposition œstrogénique et la MTEV est de 156 mois [36-228] dans le sous-groupe sous COP et de 291 mois [204-348] dans le sous-groupe sans COP ( $p < 0.001$ ).
- La durée d'exposition cumulée aux œstrogènes (avant la survenue de la MTEV) au cours de la vie de ces femmes (incluant contraception, grossesse menée à terme, avec fausse couche ou interrompue volontairement) est de 108 mois [29-212] dans le sous-groupe COP et de 106 mois [51-156] dans le sous-groupe non COP ( $p = 0.82$ ).
- La durée d'exposition œstrogénique liée aux événements conceptuels est significativement moins importante dans le sous-groupe COP que dans le sous-groupe non COP (respectivement, 4 mois [0-24] vs 26 mois [20-39],  $p < 0.001$ ).
- La durée d'exposition œstrogénique liée exclusivement à la COP n'est pas différente statistiquement entre les 2 sous-groupes (COP : 96 mois [24-200], sans COP : 72 mois [36-120],  $p = 0.58$ ).

	<b>COP + gross+pp (n= 35)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
Intervalle entre la 1 <sup>ère</sup> exposition et la MTEV (en mois)	156 [36-228]	290.5 [204-348]	$P < 0.001$
<u>Exposition œstrogénique</u>			
Durée d'exposition cumulée (en mois)	108 [29-212]	105.5 [51-156]	$P = 0.82$
Durée d'exposition liée au grossesse, IVG, FC	4 [0-24]	26 [20-39]	$P < 0.001$
Durée d'exposition liée à la contraception	96 [24-200]	72 [36-120]	$P = 0.58$

Tableau 2 : répartition de l'exposition œstrogénique avant la survenue de MTEV

## **c- La nature de l'évènement thromboembolique**

Notre étude retrouve que les femmes sous COP ne font pas significativement plus d'EP que celle sans COP (respectivement, 94% vs 86%,  $p = 0.36$ ). Ces EP ne sont pas significativement plus grave (EP proximale dans 94% des EP sous COP vs 74%,  $p = 0.09$ ).

	<b>COP + gross+pp (n= 35)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
<u>MTEV :</u>			
Survenue EP	33 (94%)	19 (86%)	<b><math>P = 0.36</math></b>
Localisation proximale	31 (89.7%)	14 (74%)	<b><math>P = 0.09</math></b>

Tableau 3 : répartition du type de MTEV et de la gravité en cas d'EP

#### **d- Présence d'une ou plusieurs situations à risque chroniques**

Notre étude montre que la présence d'au moins un facteur de risque chronique est significativement plus souvent présent dans le sous-groupe avec un évènement thromboembolique sans COP (90.9% vs 51.4%,  $p=0.002$ ). Si l'on considère l'âge supérieur à 40 ans comme une situation à risque chronique à part entière, ces valeurs s'élèvent à 100% dans le sous-groupe non exposé vs 62.9% dans le sous-groupe sous COP ( $p= 0.001$ ).

Le tabac, le surpoids et l'âge supérieur à 40 ans sont les 3 facteurs les plus souvent présents dans les 2 sous-groupes étudiés (respectivement, 28.6%, 29.4% et 25.7% dans la population avec COP ; et 59%, 68.2% et 63.6% dans la population sans COP).

Il existe pour tous ces facteurs de risque une différence significative entre les 2 sous-groupes (respectivement  $p=0.02$  pour le tabac,  $p=0.004$  pour le surpoids et l'âge).

	<b>COP + gross+pp (n= 35)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
<u>Présence d'une situation à risque chronique</u>	18 (51.4%)	20 (91%)	P=0.002
Fumeuse	10 (28.6%)	13 (59%)	P=0.02
Maladie inflammatoire	1 (2.9%)	2 (9%)	P=0.55
Surpoids (IMC >25)	10 (29.4%)	15 (68.2%)	P=0.004
Obésité (IMC >30)	6 (17.7%)	10 (45.5%)	P=0.02
Prise d'un traitement psychotique	2 (5.7%)	4 (18.2%)	P=0.19
Insuffisance respiratoire	2 (5.7%)	1 (4.6%)	P=1

Tableau 4 : répartition des situations à risque chroniques présentent au moment de la MTEV

#### **e- Présence d'une ou plusieurs situations à risque aiguës**

La présence d'une situation à risque aiguë lors d'un évènement thromboembolique est fréquent puisqu'elle apparait dans 47% des évènements thromboemboliques, sans qu'elle soit représentée de manière plus significative dans l'un ou l'autre sous-groupe (COP : 18 cas (51.4%) vs sans COP : 9 cas (40.9%),  $p=0.44$ ).

Les situations à risque aiguës les plus représentées sont les situations à risque médicales (28.6% des MTEV sous COP vs 9.1% dans le sous-groupe sans COP,  $p=0.10$ ). Concernant les voyages de plus de 4h ou réguliers, elles sont présentes dans 18.2% des MTEV sans COP (vs 8.6% dans le sous-groupe sous COP,  $p=0.41$ )

Les cancers sont peu impliqués dans l'apparition d'un évènement thromboembolique dans notre population.

	<b>COP + gross+pp (n= 35)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
<u>Présence d'une situation à risque aiguë</u>	18 (51.4%)	9 (40.9%)	P=0.44
Situation à risque médicale	10 (28.6%)	2 (9.1%)	P=0.1
Situation à risque chirurgicale	4 (11.4%)	2 (9.1%)	P=1
Situation à risque dû à un voyage >4h	3 (8.6%)	4 (18.2%)	P=0.41
Cancer actif ou de moins de 12 mois	1 (2.9%)	1 (4.6%)	P=1

Tableau 5 : répartition des situations à risque aiguës présentes au moment de la MTEV

## **f- Thrombophilies héréditaires**

La présence d'une thrombophilie héréditaire est retrouvée dans 47% des événements thromboemboliques. Mais lorsque l'on ne considère que les femmes qui ont bénéficié d'un bilan complet de thrombophilie (soit n=30), une thrombophilie héréditaire est présente dans 90% des cas, sans différence de répartition entre les 2 sous-groupes.

Dans notre population sous COP, elle est présente dans au moins 51.4% des cas (90% si nous considérons celles ayant reçu un bilan complet). Les plus fréquentes sont les mutations des facteurs V et II (14.3% des femmes sous COP pour les deux mutations), et le déficit en protéine S (20%). Les femmes sans COP au moment de la MTEV ont moins bénéficié d'un bilan complet (45%) que celles qui l'ont fait sous COP (57%) (NS).

	<b>COP + gross+pp (n= 35)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
<u>Présence d'une thrombophilie héréditaire</u>	18 (51.4%)	9 (40.9%)	P=0.44
Présence d'une thrombophilie héréditaire sûre (n=30)	18 (90%)	9 (90%)	P=1
Syndrome du SAPL	1	2	
Hyper homocystéinémie	1	2	
Mutation du facteur V (hétéro ou homozygote)	5	2	
Mutation du facteur II (hétéro ou homozygote)	5	3	
Déficit en protéine S	7	2	
Déficit en protéine C	3	1	
Déficit en antithrombine	1	0	

Tableau 6 : répartition des thrombophilies héréditaires présentes au moment de la MTEV

## **g- Les antécédents personnels et familiaux**

Nous retrouvons la présence d'un ou plusieurs antécédent(s) personnel(s) chez une seule personne dans le sous-groupe COP contre 10 dans le sous-groupe non COP (45.5%) (p<0.001).

Concernant les antécédents familiaux, ils ont été retrouvés chez 6 femmes (17.7%) du sous-groupe sous COP vs 9 (40.9%) sans COP (p=0.06).

	<b>COP + gross+pp (n= 35)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
ATCD familiaux au 1 <sup>er</sup> degré de MTEV	6 (17.7%)	9 (40.9%)	P=0.06
ATCD personnel de MTEV	1 (2.9%)	10 (45.5%)	P<0.001

Tableau 7 : répartition des thrombophilies héréditaires présentent au moment de la MTEV

## **h- Association des facteurs de risques**

La différence de répartition du nombre de facteurs de risque entre les deux sous-groupes (0 ou 1 facteur de risque vs 2 ou plus) n'est pas significative (p=0.08) mais s'en approche (plus de 20% de différence entre les 2), et elle devient significative lorsque l'on considère l'âge de plus de 40 ans comme un facteur de risque (p=0,001).

	<b>COP + gross+pp (n= 35)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
<u>Nombre de facteur de risque associé</u>			
0	4 (11.4%)	0	<b>P=0.28</b>
1	12 (34.3%)	5 (22.7%)	
2	11 (31.4%)	7 (31.8%)	
3	5 (14.3%)	6 (27.3%)	
4	3 (8.6%)	4 (18.2%)	
0 ou 1 facteur de risque	16 (45.7%)	5 (22.7%)	P=0.08
>ou=2 facteurs de risque	19 (54.3%)	17 (77.3%)	
<u>Si âge&gt;40 ans considéré comme un facteur de risque</u>			
0 ou 1 facteur de risque	13 (37.1%)	0	P=0.001
>ou=2 facteurs de risque	22 (62.9%)	22 (100%)	
<u>Associations les plus fréquentes de facteurs de risque</u>			
Rien	4 (11.8 %)	1 (4.6%)	
Surpoids	4 (11.8%)	0	
Thrombophilie héréditaire	3 (8.82%)	1 (4.6%)	
Situation à risque médicale + thrombophilie	3 (8.8%)	0	
Fumeuse + thrombophilie	3 (8.8%)	2 (9.1%)	
Surpoids + thrombophilie	2 (5.9%)	1 (4.6%)	
Situation à risque dû à un voyage >4h	2 (5.9%)	1 (4.6%)	
Fumeuse + surpoids + traitement psychotique	0	3 (13.6%)	
Âge > 40 ans	2 (5.9%)	0	

Tableau 8 : répartition des associations de facteurs de risque de survenu de MTEV

## **2) Résultats dans la population n=65** (Annexe 2)

Nous rappelons que ce groupe se décompose en un sous-groupe de 43 patientes sous exposition œstrogénique (COP, grossesse ou post-partum), et d'un sous-groupe de 22 patientes sans exposition au moment de la survenue de l'événement thromboembolique.

En considérant la population n=65, les résultats retrouvés sont quasi similaires que précédemment, à quelques nuances près :

- La différence d'âge entre les deux sous-groupes est légèrement plus marquée avec 23.3% des femmes du sous-groupe exposé aux œstrogènes ayant plus de 40 ans (25.7% dans la population n=57) contre toujours 63.6% dans le sous-groupe non exposé (p=0.001).
- La différence entre les 2 sous-groupes (exposé/non exposé) sur la durée d'exposition cumulée aux œstrogènes est moins importante (96 mois [17-196] dans le sous-groupe sous œstrogènes vs 105.5 mois [52-156] dans le sous-groupe sans, p=0.35).
- La différence de gravité de la MTEV entre le sous-groupe exposé et non exposé aux œstrogènes est moins importante que dans la population n=57 puisqu'il s'agit d'une EP dans 90.7% dans le sous-groupe sous œstrogènes vs. 86% dans le sous-groupe sans (p=0.68), et qu'elle est proximale dans 89.7% des cas (vs. 74% dans le sous-groupe non exposé, p=0.14).
- Dans cette population de n=65, les situations à risque chroniques sont plus présentes dans le sous-groupe exposé (58.1% vs 51.4% quand n=57) avec une différence portant surtout sur le surpoids (38,1% vs 29,4% quand n=57).
- Concernant les antécédents familiaux, nous n'en avons retrouvé aucun chez les femmes ayant fait une MTEV durant un événement conceptuel (grossesse ou post-partum), ce qui renforce la significativité (14,3% vs 40,9%, p=0.02).

## **V- Discussion**

Notre étude a permis de montrer que l'exposition à une contraception œstroprogestative ne peut être considéré comme le seul facteur de risque de MTEV que dans 6% des cas. Afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux de la littérature, nous nous sommes appuyés sur l'article « risque de la maladie veineuse thromboembolique chez la femme en âge de procréer » réalisée par l'équipe brestoise d'Aurélien Delluc et al (7).

### **1) Facteurs modulants le risque de maladie thromboembolique veineuse chez la femme en âge de procréer.**

#### **a- Risque global lié à la COP**

Alors qu'en 2016, 36.5% des femmes ayant une contraception en France utilisaient une COP (8), notre étude retrouve que 61% de notre population sont sous COP lors de la survenue de la MTEV (66% si l'on prend en compte toute exposition œstrogénique, incluant les grossesses et le post-partum). Cela soutient bien le rôle important de l'exposition œstrogénique dans la survenue d'une MTEV, notamment de l'exposition récente puisque la durée d'exposition cumulée aux œstrogènes est comparable entre les deux groupes. Ces données sont en accord avec la littérature, rapportant que la COP multiplie par 3 à 6 le risque de MTEV, notamment au cours de la première année d'exposition (6). Mais notre étude suggère aussi que la COP est rarement le seul et unique facteur de risque imputable lors d'un événement thromboembolique veineux (seule 2 femmes, soit 6% de la population, ont comme facteur de risque exclusif la mise sous COP). Le registre RIETE et une autre étude brestoise retrouve qu'il y a plus de MTEV idiopathique chez les femmes sous COP (75% vs 46%) (11,12), mais il peut exister un biais d'information de recherche des facteurs de risque aigu associés (voyage, immobilisation prolongées lors d'affections médico-chirurgicales, ...).

Notre étude retrouve que la MTEV se présente sous forme d'une EP dans 94% des cas dans la population sous COP contre 86% pour les non utilisatrices, les autres cas étant des thromboses veineuses profondes. La littérature rapporte des chiffres beaucoup moins important (2 études menées en Europe retrouvent 44% d'EP chez les utilisatrices de COP vs 36% en l'absence de COP) (11,12). Il s'agit probablement des conséquences de notre biais de sélection, tout en soulignant que la différence mesurée en pourcentage entre les 2 groupes est la même.

Contrairement aux données de la littérature, les embolies pulmonaires n'étaient pas plus graves dans notre population sous COP ; ces résultats s'expliquent probablement par le manque de puissance de notre étude. On note toutefois une tendance pour des embolies plus graves sous COP (EP proximales pour 90 % des EP sous COP vs 74% sans COP,  $p= 0.09$ ).

### **b- Antécédents familiaux**

Dans notre étude, les femmes du groupe non COP semblent avoir plus souvent des antécédents familiaux que celles du groupe sous COP. Cependant, nous n'avons pas demandé l'âge de survenue de ces antécédents chez les membres de leur famille ; et ce facteur semble avoir une importance dans la littérature si celui-ci survient avant 45-50 ans, qu'il y ait ou non une thrombophilie repérée (13,14).

Nous n'avons pas retrouvé d'antécédents familiaux chez les femmes ayant fait une MTEV lors des événements conceptuels. Cela amène à penser que ces événements ont peut-être un poids plus important que la COP dans la genèse d'une MTEV. La littérature rapporte que la grossesse multiplierait par 2 à 5 le risque de MTEV (soit quasiment autant que la COP) et que le post-partum multiplierait par 15 à 35 (autant d'évènements en ante- qu'en post-partum, mais la durée du post-partum est plus courte). Ce risque serait d'autant plus augmenté quand il est associé à des antécédents personnels de MTEV, à une thrombophilie héréditaire ou un âge plus avancé (7).

### **c- Facteurs de risque aigu majorant le risque de MTEV sous COP**

Notre étude retrouve que la présence d'une situation à risque aigu est fréquente lors de la survenue d'une MTEV, mais ne retrouve pas de différence significative entre nos deux groupes puisqu'elle est présente dans 51% des cas chez les femmes sous COP contre 41% dans l'autre groupe. Cela s'explique par le fait que les facteurs de risque aigus touchent à part égale nos 2 populations étudiées de malades. Nous retrouvons le plus souvent une situation à risque médicale, telle qu'une hospitalisation ou un alitement lié à une maladie. Quant à la faible incidence des voyages, nous nous interrogeons sur un biais de mémorisation d'un tel événement ; mis à part un voyage particulièrement marquant ou réellement recherché avec insistance le jour de la MTEV, ces interrogations sont souvent non mentionnées dans le dossier source.

Si la littérature retrouve une influence plus importante des facteurs de risque transitoires chez les non utilisatrices de COP (50% vs 25%), effet non retrouvé dans notre étude, cette différence



peut être expliquée par le biais de recrutement concernant notre population, puisque nous n'avons pas inclus les patientes faisant une MTEV et admises dans les autres services (11,12).

Les cancers semblent peu impliqués dans l'apparition d'un évènement thromboembolique dans notre population, mais cela peut s'expliquer par la faible incidence des cancers dans cette tranche d'âge (18-54 ans) (15).

#### **d- Durée d'exposition**

L'intervalle entre la première exposition et la survenue de la MTEV est moins long chez les femmes du groupe COP, ce qui semble cohérent étant donné qu'elles sont plus jeunes. Cela nous permet de mettre l'accent sur le fait que les femmes du groupe non COP ont été exposées plus longtemps à une sur-impregnation œstrogénique, qui de fait ne se suffit plus à elle seule à expliquer l'apparition de la MTEV.

Nous avons pu démontrer que l'accumulation des mois d'exposition aux œstrogènes au cours de la vie n'était pas un facteur de risque en soi dans notre étude. La durée d'exposition aux œstrogènes liés à un évènement conceptuel est moins important dans le groupe COP ; cela peut être dû au fait que les femmes du groupe non COP sont plus âgées et ont donc un cumul potentiel d'évènements conceptuels plus important. Cela nous amène à nous interroger sur le poids de l'exposition liée à la grossesse et au post-partum. Ce poids ne serait-il pas plus important que celui lié à la COP chez ces femmes ?

#### **e- Facteurs de risque chroniques sous COP**

Les situations à risque chroniques entraînent un état pro-thrombotique par eux-mêmes. Notre étude montre qu'un facteur de risque chronique est significativement plus souvent présent dans le groupe réalisant un évènement thromboembolique sans hyperœstrogénie.

##### ➤ Tabac

Dans notre étude, l'influence du tabac semble être bien présente (40% de notre population totale) et ce de manière plus importante dans la population sans COP (59%). Dans la littérature, l'influence du tabac est controversée et semble plus impliqué dans la thrombose artérielle que veineuse (16,17). Dans la MEGA Study, le risque de MTEV est multiplié par 2 chez les fumeuses sans contraception et par 8,8 chez les fumeuses sous COP (18). Notre étude retrouve

moins de fumeuses dans le groupe COP que dans le groupe non COP ; nous pouvons évoquer comme hypothèse la diminution des fumeurs depuis quelques années, notamment chez les plus jeunes, et peut être une bonne sensibilisation au danger de l'association avec le tabac dans la population sous COP. Le baromètre santé 2017 de l'INVS montre bien une diminution chez les jeunes (18-24 ans), notamment chez les femmes de manière progressive depuis l'année 2000 (39.7% en 2000 contre 28.8% en 2017) (19).

➤ L'âge

La littérature montre que le risque thromboembolique augmente avec l'âge, avec ou sans COP, puisque l'incidence sans COP est de 0,3/1000 femmes entre 20 et 30 ans, et de 0,6/1000 entre 45 et 50 ans (20,21). Selon les résultats de la MEGA Study, la COP multiplierait ce risque par 3,1 chez les moins de 30 ans et par 5,8 entre 40 et 50 ans (22). Dans notre étude, les femmes sous COP ont majoritairement moins de 30 ans (53%), alors que dans l'autre groupe elles ont majoritairement plus de 40 ans (63,6%). Cela est en accord avec l'évolution de la contraception en fonction de l'âge (8) et appuie le fait que l'âge supérieur à 40 ans est un facteur de risque indépendant. La différence est encore plus significative lorsque nous analysons la population à 65 patientes incluant les femmes avec un évènement conceptuel ; ces résultats sont cohérents puisqu'en règle générale, les femmes ont des enfants avant 40 ans. Mais étant donné que toutes les femmes de notre étude ont été exposées aux œstrogènes à un moment de leur vie, nos résultats montrent que les femmes du groupe non COP ont « résisté » à l'effet œstrogénique de la COP quand elles étaient plus jeunes. Les femmes du groupe sous COP font leur évènement thromboembolique plus jeune, sous-entendant une susceptibilité plus importante.

➤ Le surpoids

Dans notre étude, le surpoids (IMC>25) concerne quasiment 45% de notre population totale, dont 68% de la population sans COP. La différence entre les 2 groupes peut s'expliquer par la prise de poids avec l'âge. La littérature retrouve que le surpoids associé à la COP est un facteur de risque (23,24) et nos résultats sont en cohérence puisque le surpoids est le seul facteur de risque associé dans 12% des MTEV sous COP contre seulement 4,6% (un seul cas) chez les non COP.

Ce facteur est plus présent dans la population sous influence œstrogénique (intégrant les femmes avec évènement conceptuel), mais cela pourrait alors s'expliquer aussi par la prise de poids souvent temporaire pendant la grossesse.

#### **f- Thrombophilie héréditaire**

Ce facteur de risque est très présent dans notre étude, dans un groupe comme dans l'autre. Il n'est réellement analysable que sur 30 patientes puisque les autres n'ont pas bénéficié du bilan complet de thrombophilie. Sa quasi omniprésence permet de se poser la question de son influence, difficile à déterminer, puisque pour cela il nous faudrait un groupe témoin de femmes sans MTEV avec les mêmes caractéristiques. Est-ce un facteur de risque important ou au contraire ayant peu d'influence ?

Une étude cas-témoins où les témoins sont des femmes sans MTEV a été réalisée. Elle retrouve une influence de la COP associée à la présence d'une thrombophilie héréditaire, plus ou moins importantes en fonction du type de thrombophilie concernée (6). Les thrombophilies les plus à risque sont les mêmes que celles retrouvées dans notre étude (mutation du facteur V et déficit en protéine S).

## **2) Nombre de facteurs de risque associés :**

Il apparaît que dans le groupe sous COP où les femmes sont plus jeunes, il y ait besoin de moins de facteurs de risque associés (donc cumulés) que dans le groupe non COP. Nous nous posons la question d'une plus grande susceptibilité à l'hyperœstrogénie chez les femmes jeunes. Mais les femmes du groupe non COP ont également été jeunes et exposées antérieurement aux œstrogènes ...

Les femmes du groupe COP font leur MTEV plus précocement en âge, en termes de durée d'exposition à la COP et en présence de moins de facteurs de risque associés comparées aux femmes du groupe non COP (qui ne sont pas exemptes d'exposition œstrogénique au cours de leur parcours de vie antérieure). Existerait-il alors une susceptibilité chez certaines femmes, non lié à la COP et aux facteurs de risque classiquement reconnus ?

### **3) Limites de l'étude**

Le recueil de donnée dans notre population a été marqué par plusieurs difficultés pouvant entraîner des biais :

- Biais de mémorisation : un certain nombre de femmes contactées pour leur histoire contraceptive ne se rappelaient pas exactement, soit des dates, soit du nom de leur(s) contraceptif(s), mais nous avons pu par un interrogatoire plus poussé (prise continue ou non du contraceptif oral, ...), déterminer s'il s'agissait d'une COP ou non. De même, nombre d'entre elles ne pouvaient répondre avec certitude de leurs antécédents familiaux.
- Biais de qualité des données disponibles : l'étude étant rétrospective, seules 30 femmes ont bénéficié d'un bilan complet de thrombophilie (20 dans le groupe COP et 10 dans l'autre). Il y a donc 15 femmes dans le groupe COP et 12 dans le groupe non COP qui ont possiblement un facteur de thrombophilie héréditaire.
- Nous pouvons également retrouver un biais de sélection dans notre population car nous avons inclus uniquement les patientes hospitalisées dans le service post urgences. Ne sont donc pas incluses celles ayant eu un diagnostic de MTEV aux urgences et sorties sans hospitalisation, celles hospitalisées dans un autre service ou dans un autre établissement de santé, ou celles dont la MTEV est apparue au cours de l'hospitalisation.
- Nous avons choisi de ne pas prendre en compte l'élévation du facteur VIII comme facteur de thrombophilie à risque puisque ce facteur est également étroitement lié à l'inflammation quasi systématiquement présente lors du diagnostic d'embolie pulmonaire.

Au final, les femmes ayant fait une MTEV sous COP sont plus jeunes, ont moins de facteurs de risque associés, présentent plus fréquemment des mutations sur les facteurs II ou V et un déficit en protéine S. De plus, ces patientes semblent faire des EP plus graves et pourraient avoir une susceptibilité aux œstrogènes plus importante (non expliquée par les facteurs de risque classiques exposant au risque de MTEV). Nos résultats semblent être concordant avec une étude menée sur 3009 femmes (25).

## **VI- Conclusion**

Malgré le « scandale des pilules œstroprogestatives » en 2012, un grand nombre de femmes continuent de recourir à ce moyen de contraception. Comme attendu, notre étude confirme le rôle important de la présence d'une contraception œstroprogestative (COP) dans la survenue d'un évènement thromboembolique chez la femme jeune. Toutefois près d'un tiers des femmes évaluées présentent une MTEV en l'absence d'exposition œstrogénique. De plus, en cas de survenue d'un épisode de MTEV sous COP, la COP est rarement le seul facteur causal, notamment chez les moins de 30 ans. Ces observations suggèrent un caractère souvent « trop exclusif » donné à la COP en termes d'imputabilité de survenue d'une MTEV. Notre étude nous permet également d'éliminer l'hypothèse que la durée d'exposition œstrogénique cumulée dans la vie d'une femme a un rôle favorisant dans l'apparition d'un évènement thromboembolique, et que c'est bien la responsabilité de l'exposition en cours qui est prépondérante.

Nos résultats diffèrent de la littérature quant à l'influence des facteurs de risque les plus reconnus (thrombophilies héréditaires, facteurs de risque aigus et facteurs de risque chroniques) ; ces derniers ne semblent ne pas peser plus dans le groupe avec COP comparé au groupe sans COP. Abstraction faites du biais d'échantillonnage, notre étude a fait ressortir que les femmes ayant fait des MTEV sous COP sont plus jeunes et que la MTEV survient dans un délai plus court par rapport à leur première exposition œstrogénique. Ces éléments nous permettent d'émettre l'hypothèse d'une susceptibilité « particulières » aux œstrogènes de certaines femmes, qui semble prépondérante dans la genèse de l'évènement thromboembolique comparée au poids des autres facteurs de risque classiques.

Forte de ces différents constats, plusieurs questions méritent d'être soulevées : faut-il contre-indiquer définitivement une COP chez les femmes avec MTEV aiguë sans prise de COP mais exposées pendant des années à la prise d'une COP sans complication thromboembolique, quand un facteur de risque aigu a clairement été identifié ? Ne faudrait-il pas réévaluer l'intérêt de l'indication plus large d'une anticoagulation préventive systématique lors de situations à risque chez toutes les femmes prenant une COP ? Ne pourrait-on pas/ ne devrait-on pas proposer en priorité une contraception progestative à toutes les femmes souhaitant une contraception orale ?

Clermont-Ferrand, le 24 septembre 2018

Pierre CLAVELOU  
Doyen – Directeur

Jeannot SCHMIDT  
Président du Jury

UNIVERSITÉ DE MÉDECINE  
Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ de Médecine et des Professions Paramédicales  
BP 38 • 28, Place Henri-Dunant  
63001 Clermont-Ferrand

## **Références Bibliographiques**

1. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue des Maladies Respiratoires*. févr 2012;29(2):254-66.
2. Poulter NR. Risk of fatal pulmonary embolism with oral contraceptives. *The Lancet*. juin 2000;355(9221):2088.
3. Contraceptifs hormonaux combinés (pilules, anneau vaginal et patch) : Position finale du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Contraceptifs-hormonaux-combines-pilules-anneau-vaginal-et-patch-Position-finale-du-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP-Point-d-information>
4. Haute Autorité de santé. 2015;62.
5. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *Journal of Internal Medicine*. août 1992;232(2):155-60.
6. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral Contraceptives and the Risk of Venous Thrombosis. *New England Journal of Medicine*. 17 mai 2001;344(20):1527-35.
7. Delluc A, Moigne EL, Mottier D. Risque de maladie veineuse thromboembolique chez la femme en âge de procréer. *Mise au point*. 2011;17:21.
8. Baromètre santé 2016 - Contraception. 2016;8.
9. Benhamou D, Mignon A, Aya G, Brichant J-F, Bonnin M, Chauleur C, et al. Maladie thromboembolique périopératoire et obstétricale. *Pathologie gynécologique et obstétricale. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. août 2005;24(8):911-20.
10. Nicolini P. La chirurgie conventionnelle a démontré son efficacité dans le traitement d'une varicose à l'origine des plaies chroniques. *Journal des Maladies Vasculaires*. mars 2013;38(2):86.
11. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. mars 2009;101(3):478-82.
12. Le Moigne E, Gueguen C, Delluc A, Novak E, Mottier D, Le Gal G. Récidive après une MVTE survenue sous contraception oestroprogestative : quel risque ? quels facteurs de risque ? *La Revue de Médecine Interne*. déc 2010;31:S382.
13. Bezemer ID, van der Meer FJM, Eikenboom JCJ, Rosendaal FR, Doggen CJM. The Value of Family History as a Risk Indicator for Venous Thrombosis. *Archives of Internal Medicine*. 23 mars 2009;169(6):610.

14. Julen O. Quelle contraception pour la femme à risque de maladie thromboembolique veineuse ? *Revue Médicale Suisse*. 2011;5.
15. Binder-Foucard F, Woronoff A, Delafosse P, Remontet S, Belot A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides. Institut de veille sanitaire; 2013.
16. WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Cardiovascular disease and steroid hormone contraception: report of a WHO scientific group. WHO technical report series: 877*. WHO, 1998.
17. Lidegaard Ø, Edström B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study☆. *Contraception*. mars 2002;65(3):187-96.
18. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJM. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *American Journal of Hematology*. févr 2008;83(2):97-102.
19. Pasquereau A. LA CONSOMMATION DE TABAC EN FRANCE : PREMIERS RÉSULTATS DU BAROMÈTRE SANTÉ 2017 / TOBACCO CONSUMPTION IN FRANCE: PRELIMINARY RESULTS FROM THE 2017 HEALTH BAROMETER. :9.
20. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 13 août 2009;339(aug13 2):b2890-b2890.
21. Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. avr 2007;5(4):692-9.
22. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ*. 13 août 2009;339(aug13 2):b2921-b2921.
23. Sidney S, Petitti DB, Soff GA, Cundiff DL, Tolan KK, Quesenberry CP. Venous thromboembolic disease in users of low-estrogen combined estrogen-progestin oral contraceptives. *Contraception*. juill 2004;70(1):3-10.
24. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 16 déc 1995;346(8990):1575-82.
25. Hugon-Rodin J, Horellou M-H, Conard J, Flaujac C, Gompel A, Plu-Bureau G. First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women: *Medicine*. août 2017;96(34):e7734.
26. Bauer K. Screening for inherited thrombophilia in asymptomatic adults [Internet]. up to date; 2017. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-inherited->

thrombophilia-in-asymptomatic-  
adults?search=embolie%20pulmonaire%20et%20thrombophilie&source=search\_result&selected  
Title=8~150&usage\_type=default&display\_rank=8

27. Chauleur C, Fanget C, Mismetti P. Estimation du risque thrombotique pendant la grossesse et le post-partum. *Journal des Maladies Vasculaires*. mars 2013;86-7.
28. Organization WH. Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization; 1998. 104 p.
29. Siddiqi T, Bauer K, Barbieri R. Contraceptive counseling for women with inherited thrombophilias [Internet]. up to date; 2017. Disponible sur:  
[https://www.uptodate.com/contents/contraceptive-counseling-for-women-with-inherited-thrombophilias?search=embolie%20pulmonaire%20et%20thrombophilie&source=search\\_result&selectedTitle=13~150&usage\\_type=default&display\\_rank=13](https://www.uptodate.com/contents/contraceptive-counseling-for-women-with-inherited-thrombophilias?search=embolie%20pulmonaire%20et%20thrombophilie&source=search_result&selectedTitle=13~150&usage_type=default&display_rank=13)
30. Stanczyk FZ, Mathews BW, Cortessis VK. Does the type of progestin influence the production of clotting factors? *Contraception*. févr 2017;95(2):113-6.
31. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. janv 2016;41(1):154-64.
32. Vlijmen EFW van, Wiewel-Verschueren S, Monster TBM, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1 juill 2016;14(7):1393-403.



## Annexes :

### Annexe 1 : tableau comparatif de la population « n=57 »

	COP + gross+pp (n= 35)	Pas COP (n= 22)	p-value
Age	30.8 ± 9.3	40.7 ± 7.7	<b>P=0.003</b>
< 30 ans	18 (51.4%)	2 (9%)	
30-40 ans	8 (22.9%)	6 (27.3%)	
> 40 ans	9 (25.7%)	14 (63.6%)	
Intervalle entre la 1 <sup>er</sup> exposition et la MTEV (en mois)	156 [36-228]	290.5 [204-348]	P<0.001
<u>Exposition oestrogénique</u>			
Durée d'exposition cumulée (en mois)	108 [29-212]	105.5 [51-156]	P=0.82
Durée d'exposition liée au grossesse, IVG, FC	4 [0-24]	26 [20-39]	P<0.001
Durée d'exposition liée à la contraception	96 [24-200]	72 [36-120]	P=0.58
<u>MTEV :</u>			
Survenue EP	33 (94%)	19 (86%)	<b>P=0.36</b>
Localisation proximale	31 (89.7%)	14 (74%)	<b>P=0.09</b>
<u>Présence d'une situation à risque chronique</u>			
Fumeuse	18 (51.4%)	20 (91%)	P=0.002
Maladie inflammatoire	10 (28.6%)	13 (59%)	P=0.02
Maladie inflammatoire	1 (2.9%)	2 (9%)	P=0.55
Surpoids (IMC >25)	1 (2.9%)	2 (9%)	P=0.55
Obésité (IMC >30)	10 (29.4%)	15 (68.2%)	P=0.004
Obésité (IMC >30)	6 (17.7%)	10 (45.5%)	P=0.02
Prise d'un traitement psychotique	2 (5.7%)	4 (18.2%)	P=0.19
Insuffisance respiratoire	2 (5.7%)	1 (4.6%)	P=1
<u>Présence d'une situation à risque aiguë</u>			
Situation à risque médicale	18 (51.4%)	9 (40.9%)	P=0.44
Situation à risque médicale	10 (28.6%)	2 (9.1%)	P=0.1
Situation à risque chirurgicale	4 (11.4%)	2 (9.1%)	P=1
Situation à risque dû à un voyage >4h	3 (8.6%)	4 (18.2%)	P=0.41
Cancer actif ou de moins de 12 mois	1 (2.9%)	1 (4.6%)	P=1
<u>Présence d'une thrombophilie héréditaire</u>			
Présence d'une thrombophilie héréditaire sûre (n=30)	18 (51.4%)	9 (40.9%)	P=0.44
Présence d'une thrombophilie héréditaire sûre (n=30)	18 (90%)	9 (90%)	P=1
Syndrome du SAPL	1	2	
Hyper homocysteinémie	1	2	
Mutation du facteur V (hétéro ou homozygote)	5	2	
Mutation du facteur II (hétéro ou homozygote)	5	3	
Déficit en protéine S	7	2	
Déficit en protéine C	3	1	
Déficit en antithrombine	1	0	
<u>Nombre de facteur de risque associé</u>			
0	4 (11.4%)	0	
1	12 (34.3%)	5 (22.7%)	
2	11 (31.4%)	7 (31.8%)	<b>P=0.28</b>
3	5 (14.3%)	6 (27.3%)	
4	3 (8.6%)	4 (18.2%)	
0 ou 1 facteur de risque	16 (45.7%)	5 (22.7%)	P=0.08
>ou=2 facteurs de risque	19 (54.3%)	17 (77.3%)	
<u>Association des facteurs de risque les plus fréquentes</u>			
Rien	4 (11.8%)	1 (4.6%)	
Surpoids	4 (11.8%)	0	
Thrombophilie héréditaire	3 (8.82%)	1 (4.6%)	
Situation à risque médicale + thrombophilie	3 (8.8%)	0	
Fumeuse + thrombophilie	3 (8.8%)	2 (9.1%)	
Surpoids + thrombophilie	2 (5.9%)	1 (4.6%)	
Situation à risque dû à un voyage >4h	2 (5.9%)	1 (4.6%)	
Fumeuse + surpoids + traitement psychotique	0	3 (13.6%)	
ATCD familiaux au 1 <sup>er</sup> degré de MTEV	6 (17.7%)	9 (40.9%)	P=0.06
ATCD personnel de MTEV	1 (2.9%)	10 (45.5%)	P<0.001

## Annexe 2 : tableau comparatif de la population « n=65 »

	<b>COP + gross+pp (n= 43)</b>	<b>Pas COP (n= 22)</b>	<b>p-value</b>
Age	30.2 ± 9.0	40.7 ± 7.7	<b>P=0.001</b>
< 30 ans	23 (53%)	2 (9%)	
30-40 ans	10 (23.3%)	6 (27.3%)	
> 40 ans	10 (23.3%)	14 (63.6%)	
Intervalle entre la 1 <sup>er</sup> exposition et la MTEV (en mois)	144 [29-227]	290.5 [204-348]	P<0.001
<u>Exposition oestrogénique</u>			
Durée d'exposition cumulée (en mois)	96 [17-196]	105.5 [51-156]	P=0.35
Durée d'exposition liée au grossesse, IVG, FC	4 [0-16]	26 [20-39]	P<0.001
Durée d'exposition liée à la contraception	79 [14-168]	72 [36-120]	P=0.91
<u>MTEV :</u>			
Survenue EP	39 (90.7%)	19 (86%)	<b>P=0.68</b>
Localisation proximale	35 (89.7%)	14 (74%)	<b>P=0.14</b>
<u>Présence d'une situation à risque chronique</u>			
Fumeuse	25 (58.1%)	20 (91%)	P=0.007
Maladie inflammatoire	12 (27.9%)	13 (59%)	P=0.01
Surpoids (IMC >25)	2 (4.7%)	2 (9%)	P=0.6
Obésité (IMC >30)	16 (38.1%)	15 (68.2%)	P=0.02
Prise d'un traitement psychotique	9 (21.4%)	10 (45.5%)	P=0.046
Insuffisance respiratoire	3 (7%)	4 (18.2%)	P=0.22
	2 (7%)	1 (4.5%)	P=1
<u>Présence d'une situation à risque aiguë</u>			
Situation à risque médicale	19 (44.2%)	9 (40.9%)	P=0.8
Situation à risque chirurgicale	10 (23.3%)	2 (9.1%)	P=0.2
Situation à risque dû à un voyage >4h	5 (11.6%)	2 (9.1%)	P=1
Cancer actif ou de moins de 12 mois	3 (7%)	4 (18.2%)	P=0.22
	2 (4.7%)	1 (4.6%)	P=1
<u>Présence d'une thrombophilie héréditaire</u>			
Présence d'une thrombophilie héréditaire sûre (n=30)	20 (46.5%)	9 (40.9%)	P=0.67
Syndrome du SAPL	18 (87%)	9 (90%)	P=1
Hyper homocysteinémie	2	2	
Mutation du facteur V (hétéro ou homozygote)	1	2	
Mutation du facteur II (hétéro ou homozygote)	5	2	
Déficit en protéine S	6	3	
Déficit en protéine C	8	2	
Déficit en antithrombine	3	1	
	1	0	
<u>Nombre de facteur de risque associé</u>			
0	5 (11.6%)	0	
1	15 (34.9%)	5 (22.7%)	
2	13 (30.2%)	7 (31.8%)	<b>P=0.25</b>
3	6 (14%)	6 (27.3%)	
4	4 (9.3%)	4 (18.2%)	
0 ou 1 facteur de risque	20 (46.5%)	5 (22.7%)	P=0.06
>ou=2 facteurs de risque	23 (53.5%)	17 (77.3%)	
<u>Association des facteurs de risque les plus fréquentes</u>			
Rien	7 (14.3 %)	1 (4.6%)	
Surpoids	5 (11.9%)	0	
Thrombophilie héréditaire	3 (7.1%)	1 (4.6%)	
Situation à risque médicale + thrombophilie	3 (7.1%)	0	
Fumeuse + thrombophilie	3 (7.1%)	2 (9.1%)	
Surpoids + thrombophilie	2 (4.8%)	1 (4.6%)	
Situation à risque dû à un voyage >4h	2 (4.8%)	1 (4.6%)	
Fumeuse + surpoids + traitement psychotique	0	3 (13.6%)	
ATCD familiaux au 1 <sup>er</sup> degré de MTEV	6 (14.3%)	9 (40.9%)	P=0.02
ATCD personnel de MTEV	3 (7%)	10 (45.5%)	P=0.001

### Annexe 3 : Récapitulatif des données collectées

Données personnelles	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Un numéro identifiant.</li> <li>○ Date de naissance, poids, taille.</li> <li>○ IMC et âge au moment de la MTEV déduits.</li> <li>○ N° de téléphone.</li> </ul>
Expositions antérieures à la MTEV	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jusqu'à 5 contraceptions antérieures avec :</li> <li>○ type de contraception (COP, anneau, pilule progestative, implant, stérilet hormonal, stérilet au cuivre, diane 35, ligature des trompes ou autre stérilisation, COP + androgène), le nom, la génération en cas de COP, la date de début, la date de fin.</li> <li>○ Le nombre de grossesse (1grossesse= 12mois expo).</li> <li>○ Le nombre de FC (expo= SA+12).</li> <li>○ Le nombre d'IVG (expo = SA+12).</li> <li>○ Durée d'exposition liée à un événement conceptuel.</li> <li>○ Durée d'exposition liée à la COP.</li> <li>○ Durée d'exposition œstrogénique cumulée.</li> <li>○ Intervalle entre la 1<sup>ère</sup> exposition et la MTEV.</li> </ul>
L'événement thromboembolique	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Date de l'événement.</li> <li>○ Nature de l'événement (EP ou TVP).</li> <li>○ Localisation en cas d'EP (tronculaire, lobaire, segmentaire, sous segmentaire).</li> <li>○ Localisation de la TVP en cas de TVP seule (proximale ou distale).</li> <li>○ Exposition hormonale au moment de la MTEV (COP, progestative, diane 35, association avec androgène, stimulation ovarienne, hormonothérapie, grossesse ou post-partum avec terme).</li> <li>○ Type de contraception si ça en est une.</li> <li>○ Présence d'un facteur de risque chronique (tabac, maladie inflammatoire chronique, IMC&gt;25, IMC&gt;30, traitement psychotique, insuffisance respiratoire chronique).</li> <li>○ Présence d'un facteur de risque aigu (chirurgicale, médicale, voyage de plus de 4h dans les 8 semaines précédentes, cancer &lt; 12 mois)</li> </ul>
Bilan de thrombophilie	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Présence d'une thrombophilie héréditaire (mutation du facteur V ou II homo ou hétérozygote, élévation du facteur VIII, déficit en protéine S, déficit en protéine C, déficit en antithrombine).</li> <li>○ Présence d'un syndrome SAPL.</li> <li>○ Présence d'une hyperhomocystéinémie.</li> <li>○ Antécédent personnel de thrombose veineuse</li> <li>○ Antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de TVP/EP/IDM/AVC</li> <li>○ Thrombophilie familial connue</li> </ul>

(Conseil national de l'ordre des médecins)

## **Serment d'Hippocrate**

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

« En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.

**Auteur :** Morgane PAILLIARD TURENNE

**Nom de la thèse :** Étude et réflexion sur l'influence de l'exposition œstrogénique, au cours de la vie d'une femme en âge de procréer, sur la survenue d'un événement thromboembolique veineux.

**Date de soutenance :** 23 Octobre 2018

**Résumé :**

**Introduction :** La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est un événement rare chez la femme en âge de procréer (0,5/1000 années-femmes) dont les facteurs causaux restent « classiquement » la contraception œstroprogestative (COP), la grossesse et la période du post-partum. Notre expérience dans le service Post-Urgences et Thérapeutique du CHU de Clermont Ferrand interroge sur la réalité de cette affirmation. Ainsi, nombre de femmes admises pour un épisode aigu de MTEV ont été exposées antérieurement et pendant de nombreuses années à une COP sans pour autant connaître une complication thromboembolique veineuse ; d'autres encore n'y avaient jamais été exposées.

**Matériel et Méthode :** Étude observationnelle, rétrospective, mono centrique et descriptive, portant sur 65 femmes en âge de procréer, prises en charge pour un épisode aigu de MTEV dans le service Post-Urgences et Thérapeutique entre 2012 et 2018. L'objectif était d'analyser trois paramètres classiquement impliqués dans la genèse de la MTEV : l'exposition œstrogénique antérieure (COP, grossesse, post-partum), l'existence d'une thrombophilie, et l'évaluation du risque de MTEV au moment de la survenue de l'évènement TEV (exposition œstrogénique, situations à risque aiguës ou chroniques).

**Résultats :** Notre étude retrouve que près des deux tiers des femmes étaient sous COP au moment de leur MTEV, soutenant bien son rôle important dans la survenue d'une thrombose veineuse. Mais pour seulement 11 % d'entre elles, la COP était le seul facteur de risque pouvant être incriminé (5,9% si on considère l'âge supérieur à 40 ans comme un facteur de risque). Ainsi le rôle de la COP est certes important, mais son imputabilité parfois « trop exclusif » pourrait être remise en question. Dans notre série, les femmes avec une MTEV sous COP sont des femmes plus jeunes (moins de 30 ans), qui la font pour un délai d'exposition plus court à la COP (156 mois vs 290 mois d'intervalle entre la 1<sup>ère</sup> exposition et la survenue de la MTEV). La durée d'exposition cumulée à une « ambiance œstrogénique » ne paraît pas influencer la survenue d'une MTEV, même si l'exposition liée à la procréation est significativement moins importante chez ces dernières (4 mois vs 26 mois). Bien que ces facteurs soient impliqués dans près de 50% des MTEV, le poids porté par les thrombophilies héréditaires et les situations à risque aiguës ne semblent pas plus importants lorsque ces éléments sont associés à une COP. L'exposition à des facteurs de risque chroniques, notamment le tabac et le surpoids, est significativement plus présente dans les MTEV sans COP. Enfin 45% des femmes sous COP ont au plus 1 facteur de risque de survenue de MTEV, quand 77% des femmes sans COP ont au moins 2 facteurs de risque de survenue de MTEV (100% si l'âge > 40 ans est pris comme facteur de risque).

**Conclusion :** Le rôle propre de la COP dans la survenue de la MTEV reste indéniable. Il est toutefois rarement isolé, notamment chez les femmes plus jeunes. Une susceptibilité plus importante aux œstrogènes semble être présente chez certaines femmes et semble prépondérante comparée au poids des autres facteurs de risque classiques.

**Mots Clefs :** thromboembolie, contraception, thrombophilie héréditaire, facteurs de risque

**Jury :** président : Monsieur Jeannot SCHIMDT  
Membres : Monsieur Denis GALLOT  
Monsieur Claude DUBRAY  
Madame Sylvaine BŒUF GIBOT

**Adresse de l'auteur :**