



HAL
open science

Mutation des Facteurs II et V Leiden : impact sur le risque thrombotique chez la femme

Lucile Oudin

► **To cite this version:**

Lucile Oudin. Mutation des Facteurs II et V Leiden : impact sur le risque thrombotique chez la femme. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03540938

HAL Id: dumas-03540938

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03540938v1>

Submitted on 24 Jan 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 OCTOBRE 2021

PAR

Mademoiselle OUDIN LUCILE

Née le 30/06/1996 à AVIGNON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Mutation des Facteurs II et V Leiden :
impact sur le risque thrombotique chez la femme**

JURY :

Président : Professeur Laurence CAMOIN

Membres : Docteur Édouard LAMY
Docteur Sacha MEIMOUN

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Laurence Camoin, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail. Ce sujet m'est apparu comme évident lors de mon externat dans le service d'hématologie.

Tout au long de mes études, votre savoir et votre implication m'ont impressionné et je suis honorée de vous compter parmi les membres de mon jury. Veuillez trouver ici ma profonde estime et toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Édouard Lamy, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai beaucoup apprécié la qualité de votre enseignement ainsi que votre gentillesse. Veuillez trouver ici mon profond respect.

A Madame le Docteur Sacha Meimoun, merci d'avoir répondu présente lorsque je t'ai proposé de faire partie de mon jury. Travailler à tes côtés est un plaisir au quotidien, et je suis extrêmement admirative de la femme que tu es tant sur le plan professionnel que personnel. Dévouée pour nos patients, attentive, et gentille mais aussi riche de valeurs qui sont si proches des miennes.

A ma famille,

A mes grands-parents, Mamie Hélène, Papi Georget et Papi Nicolas,

Votre souvenir reste si fort dans ma mémoire, j'aurai tant aimé que vous puissiez assister à ce jour si important.

A Mamie Vinci,

Merci pour tout l'amour que tu me portes et tes mots si doux.

A mes parents,

A maman, pour avoir été la mère la plus formidable au monde. Ces modestes mots ne suffiront pas à exprimer toute ma reconnaissance. Tu m'as transmis la force et le courage pour affronter ces longues études. Ton amour, chaque jour, m'a guidée et m'a permis de m'épanouir pleinement. Je suis si fière d'être ta fille. Je t'aime d'un amour infini. *A papa*, merci pour avoir été ce père si parfait. Même si quand tu liras ces lignes, tu ne cesseras de répéter que non tu n'es pas parfait. A mes yeux, tu nous as apporté à Marine et moi, une vie si belle. Merci de m'avoir transmis l'amour du médical, l'amour d'aider son prochain et l'ambition d'entreprendre. Merci d'être toujours de si bons conseils, et de me donner tant d'amour. Je t'aime si fort.

A ma sœur Marine, mon Mimi, merci d'avoir été une grande sœur si inspirante. Ton perfectionnisme et ta volonté, m'ont toujours donné une direction à prendre. Je n'ai pas eu besoin de chercher très loin, pour avoir un modèle de ce que je souhaitais devenir. Seul Dieu sait si sans toi, je serai devenue aujourd'hui Pharmacien, mais tu as su me montrer toutes tes années d'étude, de quel beau métier il s'agissait. Quelle fierté pour moi de suivre tes pas. Notre complicité sans faille, et notre affection l'une pour l'autre sont un moteur dans ma vie, et une très grande fierté. La famille que nous formons avec Papa et Maman est si importante. Même si la distance géographique s'est installée, et que tes obligations professionnelles nous

empêchent de nous voir aussi souvent que dans le passé, chaque retrouvaille est si intense. Alors à toi, ma sœur, je te dédie ma thèse, à l'image de l'amour que je te porte. Pour toujours.

A Etienne, merci pour tout l'amour que tu portes à ma sœur, et cette gentillesse qui te caractérise.

A mes oncles et tantes,

Patricia, Aline, Christophe et Olivier

A mes cousins et cousines,

Maëva, Enzo, Micka, Alexandre, Camille et mon petit Marceau d'amour

A mes amis,

Alexia, ma Lexou, merci d'avoir pu montrer que les différences n'étaient pas une barrière mais une force. Je t'ai rencontrée en deuxième année, et dès notre première conversation, j'ai su qu'avec toi c'était différent. Je me souviens de ce premier texto « bon courage pour la galénique », le premier d'une très très longue série. On a traversé tellement de moments ensemble, les plus beaux comme les plus difficiles. Même si tu t'es destinée à l'internat, et moi à l'officine, nous avons quand même réussi à maintenir ce lien qui nous unissait. Tu m'as impressionnée dans la préparation de l'internat, et dans le courage d'affronter cette épreuve une seconde fois. Maintenant, la vie d'interne t'attend, et je serai toujours là pour t'épauler. A tous ces souvenirs, ces conversations sans fin par Face Time en deuxième année et ces couchés à pas d'heure, ces voyages, ces fous rires, ces minutes où je t'ai attendue en bas de ton immeuble et à nous tout simplement. Mon chat, pour toujours.

Carla, ma Carlita, il s'est écoulé tant d'années depuis notre rencontre en décembre 1998... 23 ans plus tard, après avoir passé la maternelle, le collège, le lycée et les nombreuses années d'études, nous voilà toujours unies. La vie a été témoin de notre construction au fil du temps. Malgré la distance géographique, et nos études respectives très prenantes, notre amitié a su être plus forte. Je te souhaite de t'épanouir dans ton métier de sage-femme et de trouver les réponses à tes questions, et je serai toujours là pour te conseiller et t'apporter mon soutien dans n'importe quelle circonstance. Les souvenirs sont si riches et nombreux que je ne pourrai tous les énumérer. A tous ces séjours au ski à Megève avec une spéciale dédicace à Sylvain, à cet ascenseur que l'on a cassé, à ce fou rire inoubliable dans ce même ascenseur, aux séjours à la mer chez Annie, à ces Face Time en première année, à toi tout simplement.

Daniel, mon Danou, je pense que tu devais m'inspirer confiance pour que sans que l'on se connaisse, je te prête mon ordinateur qui était coincé dans la pochette... tout est parti d'un rien pour que je te compte encore aujourd'hui parmi mes amis. Tu m'as apporté la preuve, que lorsqu'on veut on peut, et que rien ne peut arrêter quelqu'un qui a de l'ambition. Tu es si généreux et gentil, je sais que tu détestes cet adjectif, mais ce sont mes remerciements, je fais comme je veux ! Tu es super important pour moi, tu sais déjà à quel point. Les années se sont enchaînées, les moments passés ensemble aussi, alors à tous ces souvenirs, ces fous rires, ces potins qui nous animent. Mon ami, pour toujours.

Émeline, même si cela ne nous rajeunit pas, on s'est rencontrée en Seconde à Saint-Jo il y a maintenant 10 ans. Je suis heureuse de te compter encore parmi mes amies. Je te souhaite le meilleur, future consœur.

Julia, Ma juju, tu es la définition que le temps ne définit pas l'intensité de l'amitié. Tout a commencé grâce à un commentaire d'ordonnance sur la coqueluche. Je n'ai pas mis longtemps pour savoir que j'avais rencontré une perle rare, une fille pleine de vie et d'humour. Ma juju, c'est l'optimisme c'est assurer qu'on aura une table alors qu'on a pas réservé en plein Madrid ou qu'on sera à l'heure... avec juju, ça passe, toujours. Merci pour tous ces fous rires, ces moments passés ensemble, ton beau sourire, ces voyages, ces soirées, à cette partie de Time's up que je ne pourrai jamais oublier, à tes talents de pilote pour nous avoir amener partout, et pour être dans ma vie tout simplement. Pour toujours.

Joris, merci pour ces nombreuses années d'amitiés, je te souhaite le meilleur.

Katia, je t'ai rencontrée lors de mon premier jour d'externat en hémato, et s'en est suivi un an de stage où il était évident que l'on était faites pour s'entendre. Passionnées de shopping chez Zara et de restau, on avait toujours de sacrées conversations !!! Tu es vraiment une fille dont la gentillesse n'est plus à prouver et dont l'amitié m'est précieuse... A nos souvenirs et les futurs que l'on créera toutes les deux.

Manon, ma Ninette, merci pour ces années d'amitié. Je t'ai rencontré en deuxième année, à l'automne. Je me souviens de la première fois que je t'ai aperçu avec ton chemisier fétiche. J'étais loin de me douter de ce qui m'attendait, et six ans plus tard, nous voilà toujours main dans la main. Tu es l'une de mes plus belles rencontres, une évidence si rapidement. Tu es à mes yeux, ce symbole de courage, de persévérance et que tout est possible avec de la volonté. Il me faudrait une thèse entière pour relater ici tous les souvenirs qu'on a partagé, puisque chaque jour passé avec toi en est un. Alors à toutes ces conversations dans le froid à 20 mètres de chez toi, à refaire le monde, aux voyages, aux soirées, à l'oreille interne que je t'ai abimée en chantant, à ces confidences, ces fous rires, ces après-midi thèse, à ces textos improbables et tout simplement ces moments de vie où ta présence m'était si chère. Mon repère, mon amie pour la vie.

Nais, merci de cette amitié que tu me portes depuis tant d'années. La vie t'a contrainte à mener certaine bataille bien trop jeune, et tu m'as montré ce qu'était le courage. A tous ces souvenirs partagés, et à ta générosité.

Oriane, mon Oriannette, la vie a été bien généreuse de te mettre sur mon chemin. J'ai mis mon premier pas dans l'amphi de Pharma avec toi. Perdue de vue pour mieux se retrouver quelques semaines plus tard, on ne s'est plus jamais quittée. Je ne peux évoquer notre duo en tant que binôme de TP, alors à toutes ces galères, au point d'équivalence jamais trouvé, à ces tricheries pour avoir le bon poids final, et cette lame de parasito qui a eu raison de toi. Binôme de vie, binôme dans meilleurs moments comme dans les plus difficiles dans les doutes et les difficultés des études. Merci de m'avoir rassurée quand mes douze tours de programme ne semblaient pas suffire... Mais toi et moi, c'est surtout tellement de souvenirs, tellement de moments de vie, on a grandi ensemble, alors à Paris, Madrid, Munich, Saint-Tropez, le ski, nos débriefings des Marseillais, les conversations sans fin à attraper la pneumonie et ces éclats de rire. A ce trio infernal avec Manon qui m'est si précieux.

Samantha, ma Samich, je t'ai aperçue pour la première fois l'année du concours à Sup et puis en quatrième année nos chemins se sont réellement croisés. Très rapidement, je t'ai comptée parmi mes amis, les vrais, ceux qu'on ressent, ceux qu'on a dans la peau. Tu es inspirante, courageuse, drôle avec ce rire si unique et surtout attachante. Je suis heureuse de t'avoir dans ma vie, et je te remercie pour ces moments que l'on a passé ensemble que ce soit à la fac, à l'hôpital pendant l'externat, en voyage, en soirée, lors de nos petits repas hebdomadaires ou lors des sessions shopping. Merci de nous avoir toujours régalié avec tes petits plats. La vie n'a pas toujours été la plus bienveillante avec toi, alors merci de m'avoir appris qu'on pouvait toujours sourire quoiqu'il arrive. Ma copine d'amour, pour toujours.

Maxime, Romain, pour tous ces souvenirs en TP et à la fac...

A Madame Vinay, merci de m'avoir accueillie au sein de votre officine pour la réalisation de mon stage.

A l'équipe de la Pharmacie VINAY, Julie, Sandy, et Yann, merci de m'avoir accueillie dès le premier jour de façon si chaleureuse. Vous m'avez permis d'apprendre mon métier dans de parfaites conditions, ainsi que m'épanouir complètement dans une ambiance de travail plus qu'agréable. Julie pour avoir vérifié mes ordonnances avec Sandy et pour ta gentillesse, Sandy pour avoir fait chaque jour mon précieux café et m'avoir initiée à la musique latine et enfin Yann pour tous ces bons moments passés ensemble.

A l'équipe de la Pharmacie du Parc Dromel, Sacha et Yona, merci de m'avoir donné l'opportunité de ce premier poste en tant qu'adjointe. C'est un réel plaisir de travailler au sein de votre officine, et de pouvoir continuer d'apprendre ce beau métier qu'est le nôtre. Merci de m'avoir fait confiance et de me permettre de m'affirmer chaque jour un peu plus dans ma profession. Vous êtes une source d'inspiration si grande qui me donne tous les jours un peu plus envie de m'installer en tant que titulaire.

A Chloé, nous étions les deux petites nouvelles de la pharmacie, et c'est un réel bonheur de travailler à tes côtés. Merci pour ton sourire chaque jour et cette envie d'apprendre qui te caractérise. A toutes ces conversations à refaire le monde, à ces debriefs aux tiroirs et je te souhaite le meilleur ma belle.

A ma sœur, cette thèse, je te la dédie...

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

PARTIE I : PHYSIOLOGIE – PHYSIOPATHOLOGIE

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

I. <u>L'hémostase primaire</u>.....	3
I.1) <u>Les facteurs de l'hémostase primaire</u>.....	3
I.1.1) <u>La paroi vasculaire</u>	3
I.1.1.a) <i>L'endothélium</i>	3
I.1.1.b) <i>Le sous-endothélium</i>	4
I.1.2) <u>Les plaquettes</u>	4
I.1.2.a) <i>Généralités</i>	4
I.1.2.b) <i>Morphologie</i>	4
I.1.2.c) <i>Composition</i>	5
I.1.3) <u>Le facteur Willebrand</u>	5
I.1.4) <u>Le fibrinogène</u>	6
I.2) <u>Les étapes de l'hémostase primaire</u>	6
I.2.1) <u>Effraction vasculaire</u>	6
I.2.2) <u>Adhésion plaquettaire</u>	6
I.2.3) <u>Activation plaquettaire</u>	6
I.2.3.a) <i>Changements morphologiques</i>	6
I.2.3.b) <i>Synthèse de thromboxane A₂</i>	7
I.2.3.c) <i>Réaction de libération</i>	7
I.2.3.d) <i>Apparition d'une activité procoagulante</i>	7
I.2.4) <u>Agrégation plaquettaire</u>	7
II. <u>La coagulation</u>	8
II.1) <u>Les acteurs de la coagulation</u>.....	8
II.1.1) <u>Les facteurs de coagulation</u>	8
II.1.2) <u>Facteur tissulaire</u>	9
II.1.3) <u>Phospholipides et calcium</u>	10
II.2) <u>Les étapes de la coagulation</u>.....	10
II.2.1) <u>Activation du facteur X</u>	11
II.2.1.a) <i>Voie endogène ou voie intrinsèque</i>	11
II.2.1.b) <i>Voie exogène ou voie extrinsèque</i>	11

II.2.2) <u>Génération de thrombine</u>	12
II.2.3) <u>Formation du caillot de fibrine</u>	12
II.3) <u>Régulation de la coagulation</u>	13
II.3.1) <u>L'antithrombine</u>	14
II.3.2) <u>Le système protéine C/protéine S</u>	14
II.3.3) <u>Héparine cofacteur II</u>	15
II.3.4) <u>Tissue Factor Pathway Inhibitor: TFPI</u>	15
III. <u>La fibrinolyse</u>	15
III.1) <u>Les acteurs de la fibrinolyse</u>	15
III.1.1) <u>Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)</u>	15
III.1.2) <u>Pro-urokinase (u-PA)</u>	15
III.2) <u>Régulation de la fibrinolyse</u>	15
III.2.1) <u>Plasminogene Activator Inhibitor de type 1(PAI)</u> ..	15
III.2.2) <u>L'alpha-2 anti-plasmine</u>	16

PHYSIOPATHOLOGIE : mutation Facteur II/V Leiden

I. <u>Mutation V Leiden</u>	17
I.1) <u>Prévalence</u>	17
I.2) <u>Physiologie du Facteur V</u>	17
I.2.1) <u>Activation du Facteur V en Facteur Va</u>	17
I.2.2) <u>Inactivation du Facteur Va</u>	18
I.3) <u>Physiopathologie</u>	18
I.4) <u>Risque thrombotique</u>	19
I.4.1) <u>Risque thromboembolique veineux</u>	19
I.4.1.a) <u>Étude menée par Vatan et al</u>	19
I.4.1.b) <u>Étude menée par Emmerich et al</u>	20
I.4.1.c) <u>Étude menée par Rosendaal et al</u>	21
I.4.1.d) <u>Étude menée par Benedetto et al</u>	21
I.4.2) <u>Risque artériel</u>	22
I.4.2.a) <u>Infarctus du myocarde</u>	22
I.4.2.b) <u>Accident vasculaire cérébral ischémique</u>	23
I.4.2.c) <u>Insuffisance artérielle des membres inférieurs</u>	23
II. <u>Mutation G20210A</u>	24
II.1) <u>Prévalence</u>	24
II.2) <u>Physiologie du Facteur II</u>	24
II.3) <u>Physiopathologie</u>	24

II.4) <u>Risque thrombotique</u>	25
II.4.1) <u>Risque thromboembolique veineux</u>	25
II.4.1.a) <i>Étude menée par Poort et al</i>	25
II.4.1.b) <i>Étude menée par Benedetto et al</i>	26
II.4.2) <u>Risque artériel</u>	28
II.4.2.a) <i>Infarctus du myocarde</i>	28
II.4.2.b) <i>Accident vasculaire cérébral ischémique</i>	29
II.4.2.c) <i>Insuffisance artérielle des membres inférieurs</i>	30
III. <u>Mutation des Facteur II et V Leiden</u>	30
III.1) <u>Prévalence</u>	30
III.2) <u>Risque thrombotique</u>	30
IV. <u>Demande de bilan de thrombophilie</u>	30
V. <u>Enquête familiale</u>	32
VI. <u>Diagnostic</u>	32
VI.1) <u>Contexte du diagnostic</u>	32
VI.2) <u>Technique</u>	33
VII. <u>Manifestations cliniques</u>	35
VII.1) <u>Thrombose veineuse</u>	35
VII.1.1) <u>Définition</u>	36
VII.1.2) <u>Prévalence</u>	37
VII.1.3) <u>Triade de Virchow</u>	38
VII.1.4) <u>Facteurs de risque de la MTEV</u>	39
VII.2) <u>Thrombose artérielle</u>	40
VII.2.1) <u>Définition</u>	40
VII.2.2) <u>Prévalence</u>	40
VII.2.3) <u>Facteurs de risque</u>	40

PARTIE II : CONTRACEPTION HORMONALE ŒSTRO-PROGESTATIVE

CONTRACEPTION HORMONALE ET RISQUE THROMBOTIQUE

I.	<u>Répartition des différents moyens de contraception</u>	43
II.	<u>Physiologie de la reproduction</u>	43
II.1)	<u>Cycle ovarien</u>	43
II.2)	<u>Les acteurs du cycle ovarien</u>	44
II.2.1)	<u>Les œstrogènes</u>	44
II.2.2)	<u>La progestérone</u>	44
II.2.3)	<u>LH</u> ...	45
II.2.4)	<u>FSH</u> ...	45
II.3)	<u>Les étapes du cycle ovarien</u>	45
II.3.1)	<u>Phase folliculaire</u>	45
II.3.1.a)	<i>Début de la phase folliculaire</i>	45
II.3.1.b)	<i>Fin de la phase folliculaire</i>	46
II.3.2)	<u>Ovulation</u>	47
II.3.3)	<u>Phase lutéale</u>	48
III.	<u>Pharmacologie de la contraception hormonale</u>	49
III.1)	<u>Pilule œstro-progestative</u>	49
III.1.1)	<u>Classification</u>	49
III.1.2)	<u>Tableau récapitulatif</u>	51
III.2)	<u>Anneau vaginal œstro-progestatif</u>	53
III.3)	<u>Patch œstro-progestatif</u>	53
III.4)	<u>Mécanisme d'action</u>	53
III.4.1)	<u>Effet de l'éthinylestradiol</u>	53
III.4.2)	<u>Effet du progestatif</u>	54
III.4.3)	<u>Synergie d'effet</u>	54
III.4.4)	<u>Autres effets</u>	54
III.4.4.a)	<i>Métabolisme glucidique</i>	54
III.4.4.b)	<i>Métabolisme lipidique</i>	54
III.4.4.c)	<i>Sphère cardiovasculaire</i>	55
III.5)	<u>Effets indésirables</u>	55
III.6)	<u>Contre-indications</u>	55
III.6.1)	<u>Contre-indications absolues</u>	55
III.6.2)	<u>Contre-indications relatives</u>	56
III.7)	<u>Interactions médicamenteuses</u>	57

IV. <u>Risque thrombotique associé à la prise de contraception œstroprogestative</u>	58
IV.1) <u>Impact sur le risque de thrombose veineuse</u>	58
IV.1.2) <u>Mécanisme de survenue de la thrombose</u>	58
IV.1.2.a) <u>Impact sur la (SHBG)</u>	58
IV.1.2.b) <u>Impact sur le système d'hémostase</u>	60
IV.1.2.c) <u>Rôle de l'œstrogène</u>	65
IV.1.2.d) <u>Rôle du progestatif</u>	66
IV.1.2.e) <u>Résumé</u>	67
IV.2) <u>Impact sur le risque artériel</u>	68
V. <u>Conclusion</u>	70

CONTRACEPTION HORMONALE ET THROMBOPHILIE

I. <u>Risque thromboembolique</u>	71
I.1) <u>Facteur V</u>	71
I.2) <u>Facteur II</u>	74
I.3) <u>Facteur II + V</u>	76
I.4) <u>Synthèse du risque</u>	77
II. <u>Risque artériel</u>	77
II.1) <u>Facteur V</u>	79
II.2) <u>Facteur II</u>	79
III. <u>Dépistage</u>	79
III.1) <u>Rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS)</u>	79
III.2) <u>Étude économique</u>	80
IV. <u>Règles de prescription</u>	81
V. <u>Prise en charge</u>	81
V.1) <u>Risque associé aux progestatifs</u>	81
V.1.1) <u>Risque thromboembolique</u>	81
V.1.2) <u>Risque artériel</u>	83
V.2) <u>Progestatif et thrombophilie</u>	84
V.3) <u>Moyens pharmacologiques</u>	85
V.3.1) <u>Contraception non hormonale</u>	85
V.3.1.a) <u>Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre</u>	85
V.3.1.b) <u>Préservatif</u>	85

V.3.2) <u>Contraception hormonale</u>	86
V.3.2.a) <u>Pilule</u>	86
V.3.2.b) <u>Implant</u>	86
V.3.2.c) <u>Dispositif intra-utérin (DIU)</u>	86
V.3.3) <u>Pharmacologie</u>	86
V.3.3.a) <u>Microprogestatifs</u>	86
V.3.3.a.1) <u>Mécanisme d'action</u>	86
V.3.3.a.2) <u>Effets secondaires</u>	87
V.3.3.a.3) <u>Contre-indications</u>	87
V.3.3.b) <u>Dispositifs intra-utérin (DIU)</u>	87
V.3.3.b.1) <u>Généralités</u>	87
V.3.3.b.2) <u>Effets secondaires</u>	87
V.3.3.b.3) <u>Contre-indications</u>	87
V.3.4) <u>Stratégie thérapeutique</u>	88

PARTIE III : GROSSESSE

GROSSESSE ET RISQUE THROMBOTIQUE

I. <u>La grossesse</u>	90
I.1) <u>Définition</u>	90
I.2) <u>Synthèse d'hormones</u>	90
I.2.1) <u>Œstrogènes</u>	90
I.2.2) <u>Progestérone</u>	90
II. <u>Modifications de l'hémostase liées à l'état de gestation</u>	91
II.1) <u>Hémostase primaire</u>	91
II.1.1) <u>Les plaquettes</u>	91
II.1.2) <u>Facteur Willebrand</u>	92
II.2) <u>Coagulation</u>	92
II.2.1) <u>Facteurs de coagulation</u>	92
II.2.2) <u>Inhibiteurs de la coagulation</u>	93
II.3) <u>Fibrinolyse</u>	94
II.4) <u>Résumé</u>	94
III. <u>Risque thromboembolique</u>	95
III.1) <u>Épidémiologie</u>	95
III.2) <u>Manifestations de la MTEV</u>	96
III.3) <u>Facteurs de risque de la MTEV</u>	97

III.4) <u>Facteurs de risque clinique de la MTEV</u>	97
III.4.1) <u>Période anténatal</u>	97
III.4.2) <u>Période post-partum</u>	99
III.5) <u>Facteurs de risque biologique de la MTEV</u>	101
III.6) <u>Autres facteurs de risque</u>	102
III.7) <u>Stratification du risque de la MTEV maternelle</u>	102
III.7.1) <u>Risque majeur</u>	102
III.7.2) <u>Risque élevé</u>	103
III.7.3) <u>Risque modéré</u>	103
III.7.4) <u>Risque faible</u>	103
IV. <u>Risque artériel</u>	104
IV.1) <u>Accident vasculaire cérébral</u>	104
IV.1.1) <u>Incidence</u>	104
IV.1.2) <u>Facteurs de risque d'AVC</u>	104
IV.2) <u>Infarctus du myocarde</u>	105
IV.2.1) <u>Incidence</u>	105
IV.2.2) <u>Facteurs de risque d'IDM</u>	105

GROSSESSE ET THROMBOPHILIE

I. <u>Risque thromboembolique veineux</u>	107
I.1) <u>Facteur V</u>	108
I.2) <u>Facteur II</u>	109
I.3) <u>Facteur II + V</u>	110
II. <u>Risque artériel</u>	111
III. <u>Bilan de thrombophilie</u>	111
III.1) <u>Femme enceinte avec une thrombose veineuse profonde</u> 112	
III.2) <u>Femme enceinte ou désirant une grossesse avec ATCD personnels de MTEV</u>	112
III.3) <u>Femme enceinte avec antécédents familiaux de MTEV</u> ..113	
III.4) <u>Diagnostic de thrombophilie</u>	113
IV. <u>Prise en charge</u>	113
IV.1) <u>Thromboprophylaxie</u>	113
IV.1.1) <u>Généralités</u>	113
IV.1.1.a) <u>Moyen mécanique</u>	114
IV.1.1.b) <u>Moyens pharmacologiques</u>	115

IV.1.2) <u>Risque du traitement</u>	117
IV.1.2.a) <u>Pour la mère</u>	117
IV.1.2.b) <u>Pour le fœtus</u>	118
IV.1.2.c) <u>Pour le nouveau-né</u>	118
IV.1.3) <u>Efficacité du traitement</u>	119
IV.1.3.a) <u>Étude rétrospective</u>	119
IV.1.3.b) <u>Étude spécifique chez les patientes mutées</u>	120
IV.1.3.b.1) <u>Période anténatal</u>	120
IV.1.3.b.2) <u>Période post-partum</u>	121
IV.1.3.b.3) <u>Conclusion</u>	121
IV.2) <u>Recommandations</u>	122
IV.2.1) <u>SFAR 2005</u>	123
IV.2.1.a) <u>Risque faible</u>	123
IV.2.1.b) <u>Risque modéré</u>	123
IV.2.1.c) <u>Risque élevé</u>	124
IV.2.1.d) <u>Risque majeur</u>	124
IV.2.2) <u>CHEST 2012</u>	126
IV.3) <u>Score</u>	127
IV.3.1) <u>Score Dargaud ou Score de Lyon</u>	127
IV.3.1.a) <u>Antécédents personnels</u>	127
IV.3.1.b) <u>Marqueurs de thrombophilie</u>	128
IV.3.1.c) <u>Facteurs de risque liés à la grossesse</u>	129
IV.3.1.d) <u>Stratification du risque</u>	129
IV.3.1.e) <u>Efficacité du score</u>	130
IV.3.1.f) <u>Tolérance du score</u>	132
IV.3.2) <u>Score STRATHEGE « méthode Delphi »</u>	133
IV.3.2.a) <u>Antécédents d'évènements thrombotiques</u>	133
IV.3.2.b) <u>Complications vasculaires placentaires</u>	134
IV.3.2.c) <u>Thrombophilie</u>	134
IV.3.2.d) <u>Autres facteurs de risque</u>	134
IV.3.2.e) <u>Stratification du risque</u>	135
IV.3.3) <u>Score GYNEPOLE Marseille</u>	135
IV.3.3.a) <u>Facteurs de risque</u>	135
IV.3.3.b) <u>Thrombophilie</u>	136
IV.3.3.c) <u>Antécédents personnels de MTEV</u>	136
IV.3.3.d) <u>Stratification du risque</u>	136
IV.3.4) <u>Score du RCOG</u>	137
IV.3.4.a) <u>Classification « facteurs de risque »</u>	137
IV.3.4.a.1) <u>Anténatal</u>	137
IV.3.4.a.2) <u>Post-partum</u>	138
IV.3.4.b) <u>Facteurs de risque préexistants</u>	140
IV.3.4.c) <u>Facteurs de risque obstétricaux</u>	141

IV.3.4.d) <u>Facteurs de risque transitoires</u>	141
IV.3.4.e) <u>Stratification du risque</u>	141
IV.3.4.e.1) <u>Anténatal</u>	142
IV.3.4.e.2) <u>Post-partum</u>	142
IV.3.5) <u>Score « classement par groupe de risque »</u>	142
IV.3.5.a) <u>Résultat</u>	143
IV.3.5.b) <u>Discussion</u>	144

PARTIE IV : MENOPAUSE

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) ET RISQUE THROMBOTIQUE

I. <u>Définition</u>	147
I.1) <u>Physiologie de la ménopause</u>	147
I.2) <u>Signes cliniques</u>	148
II. <u>Traitement hormonal de la ménopause (THM)</u>	148
II.1) <u>Mécanisme d'action et d'administration</u>	148
II.1.1) <u>Traitement séquentiel avec règles</u>	149
II.1.2) <u>Traitement combiné sans règles</u>	150
II.2) <u>Classification</u>	150
II.3) <u>Effets indésirables</u>	154
II.3.1) <u>Œstrogènes</u>	154
II.3.2) <u>Progestatif</u>	154
II.4) <u>Contre-indications</u>	155
II.4.1) <u>Contre-indications absolues</u>	155
II.4.2) <u>Contre-indications relatives</u>	155
II.5) <u>Précautions d'emploi</u>	156
III. <u>Risque cardiovasculaire</u>	156
III.1) <u>Influence de la ménopause sur les facteurs de risque cardiovasculaire</u>	156
III.1.1) <u>Métabolisme lipidique</u>	156
III.1.2) <u>Hypertension artérielle</u>	157
III.2) <u>Influence des traitements substitutifs sur les facteurs de risques cardiovasculaires</u>	157
III.2.1) <u>Métabolisme lipidique</u>	157
III.2.2) <u>Hypertension artérielle</u>	157
III.2.3) <u>Syndrome métabolique et diabète de type 2</u>	158

III.2.4) <u>Inflammation et hémostas</u>	158
III.3) <u>Réévaluation des conclusions antérieures</u>	159
III.4) <u>Risque thrombotique</u>	159
III.4.1) <u>Impact de la voie d'administration</u>	159
III.4.2) <u>Impact du progestatif</u>	161
III.4.3) <u>Impact de la durée du traitement</u>	163
III.4.4) <u>Facteurs intrinsèques du patient</u>	163
III.4.4.a) <u>Poids</u>	163
III.4.4.b) <u>Age</u>	163
III.4.5) <u>Risque global</u>	163

TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF (THS) ET THROMBOPHILIE

I. <u>Risque thromboembolique veineux</u>	165
I.1) <u>Facteur V</u>	166
I.2) <u>Facteur II</u>	167
I.3) <u>Facteur II + V</u>	167
II. <u>Risque artériel</u>	167
III. <u>Bilan de thrombophilie</u>	167
IV. <u>Prise en charge</u>	168
IV.1) <u>Traitements hormonaux substitutifs/non substitutifs</u>	168
IV.1.1) <u>Traitement hormonal substitutif</u>	168
IV.1.1.a) <u>Étude du profil de sécurité</u>	168
IV.1.1.b) <u>Spécialités disponibles</u>	170
IV.1.2) <u>Traitement hormonal non substitutif local</u>	171
IV.1.2.a) <u>Étude sur le profil de sécurité</u>	171
IV.1.2.b) <u>Spécialités disponibles</u>	171
IV.2) <u>Alternatives non hormonales à visée symptomatiques</u>	172
IV.2.1) <u>Symptômes vasomoteurs</u>	172
IV.2.1.a) <u>β-alanine (ABUFENE®)</u>	172
IV.2.1.b) <u>Clonidine (CATAPRESSAN®)</u>	172
IV.2.1.c) <u>Antidépresseurs</u>	172
IV.2.1.d) <u>Antiépileptiques</u>	173
IV.2.1.e) <u>Phytothérapie</u>	173
IV.2.1.f) <u>Aromathérapie</u>	174
IV.2.1.g) <u>Homéopathie</u>	174

IV.2.2) <u>Troubles de l'humeur, anxiété et sommeil</u>	174
IV.2.2.a) <u>Antidépresseurs/anxiolytiques/hypnotiques</u>	174
IV.2.2.b) <u>Phytothérapie</u>	175
IV.2.2.c) <u>Aromathérapie</u>	175
IV.2.2.d) <u>Homéopathie</u>	175
IV.2.3) <u>Sécheresse vaginale</u>	176
IV.2.3.a) <u>Hydratants, lubrifiants</u>	176
IV.2.3.b) <u>Phytothérapie</u>	176
IV.2.4) <u>Ostéoporose post-ménopausique</u>	176
IV.2.4.a) <u>Bisphosphonates</u>	176
IV.2.4.b) <u>SERM's</u>	177
IV.2.4.c) <u>Agents anaboliques</u>	177
IV.2.4.d) <u>Anticorps monoclonaux</u>	177
IV.2.4.e) <u>Vitamines et minéraux</u>	177
IV.3) <u>Règles hygiéno-diététiques</u>	178
CONCLUSION	179
BIBLIOGRAPHIE	180
SERMENT DE GALIEN	192

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'une plaquette

Figure 2 : Voie endogène ou intrinsèque de la coagulation

Figure 3 : Voie exogène ou extrinsèque de la coagulation

Figure 4 : Génération de thrombine

Figure 5 : Formation du caillot de fibrine

Figure 6 : Régulation par l'antithrombine

Figure 7 : Régulation par le couple protéine C/S

Figure 8 : Structure du facteur V avant et après

Figure 9 : Physiopathologie du Facteur V

Figure 10 : Physiopathologie du Facteur II

Figures 11-12 : Illustration machine QIAGEN®

Figure 13 : Étapes PCR

Figure 14 : Courbe d'interprétation Facteur V

Figure 15 : Courbe d'interprétation Facteur II

Figure 16 : Formation du caillot

Figure 17 : Complication de la thrombose veineuse profonde (embolie pulmonaire)

Figure 18 : Taux d'incidence annuelle pour 1000 femmes de thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP) en fonction de l'âge

Figure 19 : Répartition des méthodes de contraception utilisées par les femmes de 15 à 49 ans en France en 2018

Figure 20 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Figure 21 : Déroulé du cycle menstruel

Figure 22 : Début de la phase folliculaire

Figure 23 : Conversion des androgènes en œstrogènes

Figure 24 : Fin de la phase folliculaire

Figure 25 : Ovulation

Figure 26 : Phase lutéale

Figure 27 : Fonctionnement monophasique

Figure 28 : Fonctionnement biphasique

Figure 29 : Fonctionnement triphasique

Figure 30 : Effet des progestatifs sur le profil lipidique

Figure 31 : Effet des progestatifs sur la concentration de SHBG

Figure 32 : Corrélation entre les taux de SHBG et la résistance à l'activité de la protéine C

Figure 33 : Schéma décisionnel de prescription

Figure 34 : Taux d'œstrogènes et progestérone au cours de la grossesse

Figure 35 : Distribution des événements thromboemboliques pendant la grossesse et le post-partum

Figure 36 : Facteurs de risque d'AVC pendant la grossesse

Figure 37 : Risque (%) de thrombose en fonction de l'état muté (Gln506) /non muté (Arg 506) et de l'âge gestationnel

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Facteurs plasmatiques de la coagulation

Tableau II : Définitions des fonctions

Tableau III : Risque global et stratifié en fonction des situations en cas de mutation du Facteur V

Tableau IV : Facteur V Leiden et facteur métaboliques : effet sur le risque d'IDM

Tableau V : Facteur V Leiden et tabac : effet sur le risque d'IDM

Tableau VI : Évènements thrombotiques chez les patients

Tableau VII : Risque global et stratifié en fonction des situations en cas de mutation du Facteur II

Tableau VIII : Évènements thrombotiques chez les patients

Tableau IX : Mutation Facteur II et IDM : lien avec le tabac et facteurs métaboliques

Tableau X : Indications de recherche d'un bilan de thrombophilie

Tableau XI : Triade de Virchow

Tableau XII : Facteurs de risque acquis de la MTEV

Tableau XIII : Facteurs de risque artériel

Tableau XIV : Classification des pilules œstroprogestatives

Tableau XV : Effets indésirables

Tableau XVI : Interactions médicamenteuses

Tableau XVII : Modifications de l'hémostase

Tableau XVIII : Impact de la génération sur les facteurs II/VII

Tableau XIX : Impact de la génération sur le facteur V

Tableau XX : Impact des contraceptifs sur les paramètres d'hémostase

Tableau XXI : Risque d'évènement artériel

Tableau XXII : Risque relatif en fonction du taux d'EE

Tableau XXIII : Risque artériel associé à la prise d'une pilule combiné à 30-40 µg d'EE

Tableau XXIV : Risque artériel associé à la prise d'une pilule combiné à 20 µg d'EE

Tableau XXV : Risque absolu et relatif en fonction du type de progestatif

Tableau XXVI : Risque relatif en fonction du type de contraceptif

Tableau XXVII : Risque lié au désogestrel selon l'état de la mutation

Tableau XXVIII : Risque de thromboembolie veineuse selon la présence de la mutation et/ou prise de contraceptif oral

Tableau XXIX : Risque de thrombose veineuse profonde selon la présence de la mutation et/ou prise de contraceptif oral

Tableau XXX : Risque de thrombose veineuse profonde selon la présence de la mutation et/ou prise de contraceptif oral

Tableau XXXI : Risque relatif et absolu de MTEV en fonction du type de thrombophilie

Tableau XXXII : Risque d'AVC chez les femmes, influence de la thrombophilie génétique et utilisation d'un contraceptif oral

Tableau XXXIII : Association entre le facteur V Leiden et la risque d'AVC : effet de la contraception orale

Tableau XXXIV : Odds ratio pour les thromboses veineuses et prise de progestatif

Tableau XXXV : Odds ratio pour les événements artériels et prise de progestatif

Tableau XXXVI : Évolution du facteur Willebrand au cours des périodes pré-gestation, gestation et post-partum

Tableau XXXVII : Évolution des facteurs de coagulation au cours des périodes pré-gestation, gestation et post-partum

Tableau XXXVIII : Évolution des inhibiteurs de coagulation au cours des période pré-gestation, gestation et post-partum

Tableau XXXIX : Évolution des facteurs de fibrinolyse au cours des périodes pré-gestation, gestation et post-partum

Tableau XL : Impact de la grossesse sur l'hémostase

Tableau XLI : Facteurs de risque anténatal

Tableau XLII : Facteurs de risque post-partum

Tableau XLIII : Risqué associé à la thrombophilie biologique

Tableau XLIV : Facteurs de risque d'IDM

Tableau XLV : Risque de MTEV associé à une thrombophilie biologique pendant et après la grossesse

Tableau XLVI : Risque de MTEV associé à une thrombophilie biologique au cours de la grossesse

Tableau XLVII : Pharmacologie des traitements prophylactiques

Tableau XLVIII : Risques associées au traitement

Tableau XLIX : Grades de recommandations

Tableau L : Recommandations SFAR 2005

Tableau LI : Recommandations CHEST 2012

Tableau LII : Score Dargaud 1/2

Tableau LIII : Score Dargaud 2/2

Tableau LIV : Prise en charge en fonction du score

Tableau LV : Score « méthode Delphi » 1/4

Tableau LVI : Score « méthode Delphi » 2/4

Tableau LVII : Score « méthode Delphi » 3/4

Tableau LVIII : Score « méthode Delphi » 4/4

Tableau LIX : Score GYNEPOLE 1/3

Tableau LX : Score GYNEPOLE 2/3

Tableau LXI : Score GYNEPOLE 3/3

Tableau LXII : Score du collège royal 1/3

Tableau LXIII : Score du collège royal 2/3

Tableau LXIV : Score du collège royal 3/3

Tableau LXV : Conduite à tenir en fonction du groupe de risque

Tableau LXVI : Signes cliniques de la ménopause

Tableau LXVII : Classification des traitements hormonaux de substitution et autres non substitutifs

Tableau LXVIII : Effets indésirables des œstrogènes

Tableau LXIX : Contre-indications absolues du THM

Tableau LXX : Comparaison risque voie transdermique/per os

Tableau LXXI : Risque d'évènements thromboemboliques en fonction du profil thérapeutique et génétique

Tableau LXXII : Risque d'évènements thromboemboliques veineux en fonction du statut de la mutation et de la voie d'administration

LISTE DES ABREVIATIONS

A-B

Acide désoxyribonucléique : ADN

Accident vasculaire cérébral : AVC

Activateur tissulaire du plasminogène : PAI-1

Agence Nationale de Sécurité du médicament : ANSM

American College of Chest Physicians: ACCP

Antécédents : ATCD

Anti-vitamine K : AVK

Artériopathie des membres inférieurs : AOMI

Autorisation de mise sur le marché : AMM

C

Centre d'exploration des pathologies hémorragiques et thrombotiques : CEHT

Centre hospitalier universitaire : CHU

Code de santé publique : CSP

Contraceptif oral combiné : COC

Contraceptif oral : CO

Contraceptif de troisième génération : C3G

D

Désogestrel : DSG

Dispositif intra-utérin : DIU

E

Embolie pulmonaire : EP

Éthinylestradiol : EE

F-G

Facteur tissulaire : FT

Facteur Willebrand: vWF

Fécondation in-vitro: FIV

H

Haute Autorité de Santé : HAS

Hétérozygote : HTZ

Héparine de bas poids moléculaire : HBPM

Héparine non fractionnée : HNF

High density lipoprotein: HDL

Homozygote : HMZ

Hypersensibilité : HS

Hypertension artérielle : HTA

I-J-K

Indice de masse corporelle : IMC

Infarctus du myocarde : IDM

Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion : IEC

Inhibiteur de la monoamine oxydase : IMAO

Inhibiteur de la recapture de la sérotonine : ISRS

Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : ISRNa

Intervalle de confiance : IC

L

Levonorgestrel: LNG

Low Density Lipoprotein: LDL

Lupus érythémateux disséminé : LED

M-N

Maladies chroniques inflammatoires de l'intestin : MICI

Maladie thromboembolique veineuse : MTEV

Monoxyde d'azote : NO

Acétate de medroxyprogesterone : MPA

O

Odd ratio : OR

P-Q

Pendant : pdt

Plasminogène tissulaire : t-PA

Polyarthrite rhumatoïde : PAR

Polymerase chain reaction: PCR

Protéine C reactive: CRP

Pro-urokinase: u-PA

R

Retard de croissance intra-utérin : RCIU

S

Semaine d'aménorrhée : SA

Sex Hormon Binding Protein: SHBG

Syndrome des anti-phospholipides : SAPL

T-U

Taux de prothrombine : TP

Temps de céphaline activée : TCA

Thromboembolique veineux : TEV

Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor : TAFI

Thrombopénie induite par l'héparine : TIH

Thrombose veineuse profonde : TVP

Thromboxane A₂: TXA₂

Tissue Factor Pathway Inhibitor: TFPI

Traitement hormonal de la ménopause : THM

Traitement hormonal de substitution : THS

Triglycérides : TG

V-W-X-Y-Z

Very Low-Density Lipoprotein: VLDL

INTRODUCTION

Le contexte d'après-guerre poussa dès 1920 le gouvernement français à mettre en place une politique visant à encourager la natalité.

La femme devient un symbole de fécondité sans aucune possibilité de contraception ni d'avortement ; ce dernier était puni par l'article 317 du Code Pénal de 1810.

Dès les années 50, les scientifiques tentent de mettre au point une pilule contraceptive permettant aux femmes de maîtriser la fécondité et le désir de grossesse. En France, le 15 décembre 1967, la loi Neuwirth légalisait la contraception orale et déclenchait de vives polémiques d'une partie de la population et du monde politique.

L'évolution des mœurs est telle qu'en 1974, tout juste sept années après sa mise sur le marché, la pilule contraceptive est désormais remboursée par la sécurité sociale et comme le souligne Simone Veil à l'assemblée Nationale « ce qu'il faut, c'est faire entrer la contraception dans le droit commun, la dédramatiser, en faire un acte médical comme un autre ». L'apogée de cette transition résultera en la légalisation de l'avortement et la commercialisation sans nécessité de prescription de la pilule du lendemain en pharmacie.

Sans remettre en cause les progrès et la révolution que représente la pilule contraceptive pour les femmes, il ne faut pas sous-estimer les conséquences et les précautions inhérentes à cette prescription.

En effet, le tableau est noirci avec le premier accident thrombotique en 2006 qui rendra Marion Larat à l'âge de 19 ans, hémiplégique et aphasique. En 2012, le lien de cause à effet est établi en faveur de la responsabilité de sa pilule contraceptive notamment dans un contexte de thrombophilie qui lui contre-indique cette dernière.

La vie de la femme est rythmée de la puberté à la ménopause par des fluctuations hormonales. La survenue des règles tout d'abord associée à la notion de fertilité et à cette responsabilité de supporter la contraception et ses risques associés, puis la grossesse et l'état d'hypercoagulabilité qu'elle entraîne. Enfin, le chamboulement lié à la ménopause qui marque la fin de la fertilité associée à la carence œstrogénique et ses nombreux désagréments.

Au vu de l'histoire de Marion et de toutes les femmes dont l'hérédité leur a conféré une thrombophilie, comment doivent-elle être prises en charge et quelles sont les solutions pour pallier cette tendance aux thromboses ?

PARTIE I :
PHYSIOLOGIE -
PHYSIOPATHOLOGIE

PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE (1-4)

Devant une rupture de l'intégrité du réseau vasculaire responsable d'une fuite sanguine, se déclenche une série de processus à la fois cellulaires et biochimiques qui permet d'obturer la brèche vasculaire et contrôler l'hémorragie.

Ce phénomène se nomme l'hémostase qui se définit comme un processus physiologique complexe qui prévient les saignements spontanés, arrête les hémorragies en cas de lésions vasculaires et prévient les thromboses. Il s'agit de l'association de 3 étapes interdépendantes :

- **L'hémostase primaire** : étape d'urgence du contrôle hémorragique qui aboutit à la formation d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc
- **La coagulation** : étape permettant de consolider le thrombus plaquettaire via un réseau de fibrine
- **La fibrinolyse** : réaction enzymatique visant à dégrader le caillot de fibrine

→ L'objectif étant de maintenir le **sang fluide à l'intérieur des vaisseaux**.

I. L'hémostase primaire

I.1) Les facteurs de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire fait intervenir différents acteurs : l'endothélium, le sous endothélium du vaisseau, les plaquettes ainsi que des protéines plasmatiques : le facteur Willebrand (vWF) et le fibrinogène.

I.1.1) La paroi vasculaire

I.1.1.a) L'endothélium

L'endothélium est constitué d'une couche monocellulaire tapissant l'intérieur de tous les vaisseaux ; ces cellules sont arrimées sur une couche de macromolécules qu'elles synthétisent de nature hautement thrombogène : collagène, fibronectine, laminine, vWF, glycosaminoglycane.

Un endothélium sain dénué de toute lésion (endothélium au repos) est dit thromborésistant c'est-à-dire qu'il prévient toute activation plaquettaire.

Cet endothélium est le siège de nombreuses réactions à l'origine de la production de nombreuses molécules telles que le collagène, le facteur tissulaire, la thrombomoduline,

protéines vasoactives (monoxyde d'azote : NO, endothéline...) ainsi que la prostacycline (*antiagrégante et vasodilatatrice*) et thromboxane A₂ (*proagrégante et vasoconstrictrice*).

I.1.1.b) Le sous-endothélium

A la différence de l'endothélium, le sous-endothélium est qualifié de thrombogène, c'est-à-dire qui entraîne l'activation plaquettaire. Ainsi, toute rupture de l'intégrité vasculaire met à nu ce dernier qui au contact du sang va déclencher les processus de l'hémostase.

I.1.2) Les plaquettes

I.1.2.a) Généralités

Les plaquettes sont un acteur clé dans l'hémostase primaire ; elles prennent naissance dans la moelle hématopoïétique à partir de leur précurseur que sont les mégacaryocytes issus eux-mêmes d'une cellule médullaire progénitrice. Ces mégacaryocytes sont de grandes cellules avec à l'intérieur de leur cytoplasme des membranes de démarcation qui délimiteront les futures plaquettes libérées par fragmentation du cytoplasme du mégacaryocyte.

Les plaquettes ont une durée de vie moyenne entre 8 et 10 jours et se verront éliminer par les macrophages du système réticulo-histocytaire. La valeur normale des plaquettes est de 150 à 400 G/L (*valeur identique quel que soit le sexe et l'âge*).

I.1.2.b) Morphologie

Les plaquettes sont des cellules anucléées, ayant une forme de disque à l'état de repos ; cette dernière est délimitée par une membrane plasmique composée de phospholipides et de glycoprotéines fonctionnelles :

- Complexe GpIb/IX
- Récepteur de vWF impliqué dans l'adhésion plaquettaire
- Complexe GpIIb/IIIa récepteur du fibrinogène impliqué dans le processus d'agrégation plaquettaire

I.1.2.c) Composition

Le cytoplasme contient les principaux composés intervenant dans la phase d'agrégation plaquettaire :

- Les granules alpha : présence de protéines d'adhésion (vWF, vitronectine, fibronectine), facteurs de croissance (PDGF) et de protéines de la coagulation et de la fibrinolyse (fibrinogène, facteur V, protéine S)
- Les granules denses : substances proagrégantes et vasoactives intervenant dans le phénomène d'activation plaquettaire (ADP, ATP, Ca^{2+} , sérotonine, histamine...)
- Lysosomes : stockage de diverses enzymes à activité antibactérienne ou protéolytique (phosphatase acide, collagénase, proélastase)

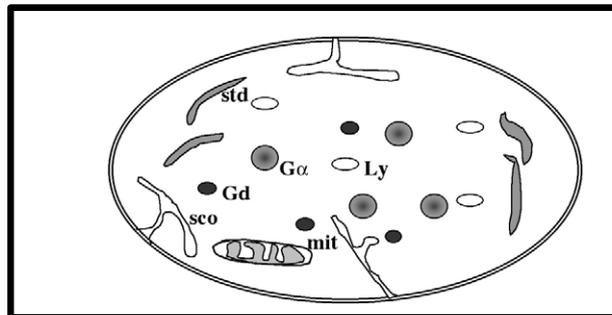


Figure 1 : Schéma d'une plaquette

I.1.3) Le facteur Willebrand

Le facteur Willebrand est une glycoprotéine synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, puis stockée dans les granules alpha plaquettaires.

Il est composé de 15 à 20 multimères dont le poids moléculaire total varie de 500 000 à 20 000 000 Da ; les multimères de haut poids moléculaire sont indispensables à l'activité biologique. Le clivage des multimères étant assuré par la métalloprotéase ADAMTS 13.

Son rôle est double : il intervient dans l'étape d'adhésion aux cellules endothéliales activées grâce au récepteur plaquettaire GpIb/IX ; dans le sang circulant, il est associé au facteur VII coagulant auquel il sert de protéine porteuse.

On note une augmentation du facteur Willebrand dans des périodes de stress, d'exercice physique intense, grossesse et états de détériorations vasculaires.

I.1.4) Le fibrinogène

Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique soluble synthétisée par le foie. Il intervient au cours des processus d'hémostase primaire et l'étape de coagulation ; en effet, il permet la formation des ponts inter plaquettaires formant les agrégats plaquettaires lors de l'hémostase primaire. Pendant l'étape de coagulation, il constitue le substrat final par une transformation en fibrine insoluble via la thrombine.

I.2) Les étapes de l'hémostase primaire

Ses caractéristiques sont une rapidité d'action répondant à un état d'urgence qui permet de former ce thrombus blanc qui se verra par la suite renforcé par le réseau de fibrine lors de l'étape de coagulation.

I.2.1) Effraction vasculaire

La lésion vasculaire se caractérise par une rupture de l'endothélium vasculaire (*tromborésistant*) exposant ainsi le sous-endothélium qui est thrombogène. Cette brèche vasculaire va générer une vasoconstriction permettant de ralentir ou d'arrêter le flux sanguin.

I.2.2) Adhésion plaquettaire

Les plaquettes ne peuvent pas se fixer sur un endothélium sain, cependant lors de la brèche vasculaire, le sous-endothélium est mis à nu et ces dernières vont pouvoir y adhérer par deux mécanismes :

- **Minoritaire** : adhésion directe des plaquettes aux fibres de collagènes sous-endothéliales
- **Majoritaire** : adhésion des plaquettes au sous-endothélium par la liaison entre le facteur Willebrand et la glycoprotéine membranaire GpIb

I.2.3) Activation plaquettaire

Elle survient après l'étape d'adhésion plaquettaire et comporte la succession de 4 phénomènes.

I.2.3.a) Changements morphologiques

Les plaquettes fixées au sous-endothélium perdent leur structure de disque et s'étalent sur la paroi vasculaire ou surface d'adhésion. En résulte le déversement du contenu cytoplasmique

dans le plasma et notamment des substances proagrégantes (fibrinogène...), procoagulantes (vWF...) ou vasomotrices (NO, TXA₂...).

Cette déformation de la membrane permet ainsi l'agrégation plaquettaire lorsque deux plaquettes activées entrent en contact.

I.2.3.b) Synthèse de thromboxane A₂

La plaquette activée libère de nombreuses substances dont l'acide arachidonique qui se verra métabolisé par la phospholipase A₂ afin de générer du thromboxane A₂; celui-ci étant caractérisé par des propriétés proagrégantes et vasoconstrictrices.

I.2.3.c) Réaction de libération

Cette réaction est induite par le thromboxane A₂ et correspond à la phase de synthèse des granules plaquettaires :

- Sérotonine, thromboxane A₂ : substances vasoconstrictrices qui diminuent le diamètre des vaisseaux
- ADP, thromboxane A₂ : recrutement des plaquettes circulantes qui vont s'accoler aux premières

I.2.3.d) Apparition d'une activité procoagulante

Au cours de cette étape se produit un phénomène de « flip-flop » membranaire qui permet aux structures internes de la plaquette de se repositionner. Cette modification permettra en définitive la mise à disposition de la phosphatidylsérine alors disponible pour la fixation des facteurs vitamine K-dépendants à l'origine ainsi d'une amplification du processus de coagulation.

I.2.4) Agrégation plaquettaire

Au niveau de la membrane plaquettaire, le complexe glycoprotéinique IIb/IIIa est indispensable. Au niveau de ce site, le fibrinogène va se fixer sur la membrane pour former avec le calcium des ponts adhésifs inter plaquettaires à l'origine de la formation de l'agrégat (*phénomène actif nécessitant de l'énergie et du calcium*).

Ce dernier correspond à l'agrégat plaquettaire hémostatique qui permettra d'arrêter l'hémorragie mais se verra consolidé par le réseau de fibrine à l'issue de l'étape de coagulation.

II. La coagulation

La coagulation correspond à la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble permettant de consolider le thrombus formé lors de l'étape d'hémostase primaire.

Plusieurs acteurs sont impliqués dans cette étape dont les facteurs plasmatiques (facteurs de coagulation), tissulaire, phospholipides et ions calcium (Ca^{2+}).

II.1) Les acteurs de la coagulation

II.1.1) Les facteurs de la coagulation

Les facteurs de coagulation sont classés d'après une nomenclature internationale selon un chiffre romain ne désignant pas l'ordre dans lequel ils interviennent dans le processus de coagulation.

La plupart des facteurs sont synthétisés par le foie sauf le facteur VIII, ainsi lorsqu'il existera une insuffisance hépatocellulaire quelle que soit son origine (cancer du foie, cirrhose, hépatite virale ou toxique médicamenteuse), il sera observé une diminution globale de l'activité des facteurs de coagulation. De plus, certains de ces facteurs sont dits vitamine K dépendants c'est-à-dire que leur synthèse se voit impacté par cette dernière ; sont concernés les facteurs II, VII, IX, X ainsi que les protéines C et S qui interviennent dans l'inhibition de la coagulation.

Ainsi, en cas de déficit en vitamine K (défaut d'apport alimentaire, prise de médicament anti-vitamine K (AVK), antibiothérapie, diarrhée profuse...), le foie se verra libérer des facteurs de coagulation anormaux appelés PIVKA qui n'ont plus la capacité de se lier aux phospholipides.

<u>Nomenclature internationale</u>	<u>Dénomination usuelle</u>	<u>Lieu de synthèse</u>	<u>Fonction</u>
I	Fibrinogène	Hépatocyte, mégacaryocyte	Substrat
II*	Prothrombine	Hépatocyte	Zymogène
V	Proaccéléline	Hépatocyte	Cofacteur
VII*	Proconvertine	Hépatocyte	Zymogène
VIII	Facteur anti-hémophilique A		Cofacteur
IX*	Facteur anti-hémophilique B	Hépatocyte	Zymogène
X*	Facteur Stuart	Hépatocyte	Zymogène
XI	Plasma thromboplastine antécédent	Hépatocyte	Zymogène
XII	Facteur Hageman	Hépatocyte	Zymogène
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine	Hépatocyte, mégacaryocyte	Zymogène
Prekallikréine	Facteur Fletcher	Hépatocyte	Zymogène
KHPM (kininogène de haut poids moléculaire)	Facteur Fitzgerald	Hépatocyte	Cofacteur

* : facteurs vitamine K dépendant

Tableau I : Facteurs plasmatiques de la coagulation

<u>Substrat</u>	<u>Zymogène</u>	<u>Cofacteur</u>
Molécule subissant une réaction chimique catalysée par une enzyme	Précurseur protéique d'un enzyme	Composé non protéique nécessaire à l'activité biologique d'une protéine (enzyme)

Tableau II : Définitions des fonctions

II.1.2) Facteur tissulaire

Le facteur tissulaire (FT) est une glycoprotéine transmembranaire qui est le principal responsable de l'activation des cascades de la coagulation en cas de brèche vasculaire. Les monocytes et les cellules endothéliales sont les seules cellules en contact direct avec le sang circulant qui synthétisent et expriment le facteur tissulaire quand elles sont stimulées de façon appropriée.

La fixation du facteur VII sur son récepteur, exprimé par les cellules du sous-endothélium mises à nu par la lésion, permet son activation très rapide par des traces de facteur X activé (Xa).

Le complexe FT-VIIa entraîne ensuite l'activation des facteurs IX et X et la formation de thrombine.

II.1.3) Phospholipides et calcium

Les phospholipides constituent une surface catalytique pour l'activation enzymatique des facteurs de coagulation. Ces derniers ont deux sources : plaquettaire et tissulaire.

Le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation exceptée celle du facteur contact. Ils sont inévitables dans certaines des étapes de la coagulation dont la fixation des facteurs vitamine K dépendant, l'activation du facteur XIII, la stabilité du Va et la formation du complexe FT-VIIa.

II.2) Les étapes de la coagulation

Le **processus de coagulation** est un phénomène qui se définit par **4 étapes** :

- Déclenchement de la coagulation par activation du facteur VII
- Activation du facteur X en facteur Xa par la voie endogène et exogène
- Génération de thrombine
- Formation du caillot de fibrine

II.2.1) Activation du facteur X

II.2.1.a) Voie endogène ou voie intrinsèque

Cette voie est marquée par l'activation du système contact qui est l'association du facteur XII, prékallikréine et kinogène de haut poids moléculaire.

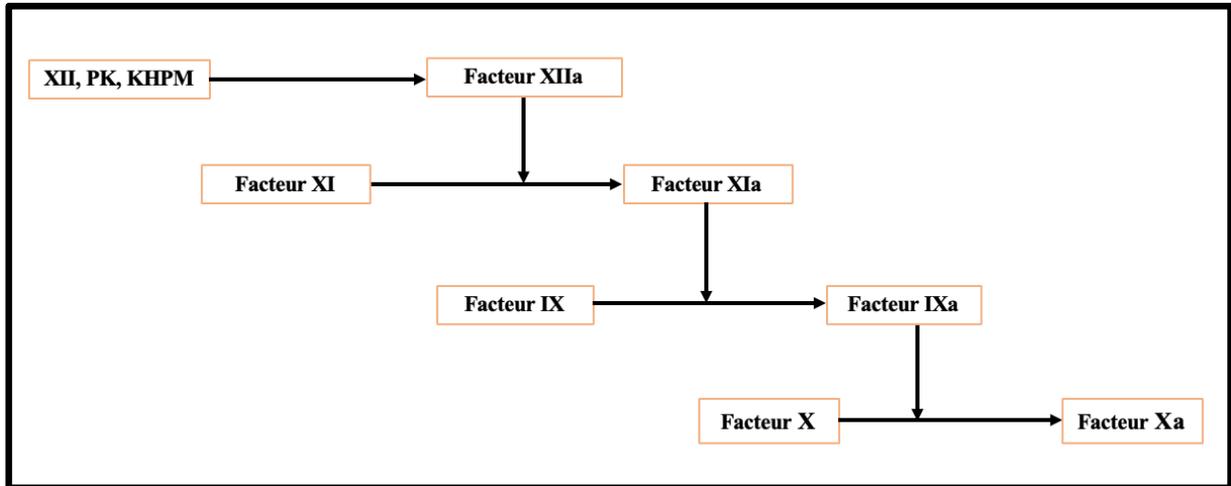


Figure 2 : Voie endogène ou intrinsèque de la coagulation

II.2.1.b) Voie exogène ou voie extrinsèque

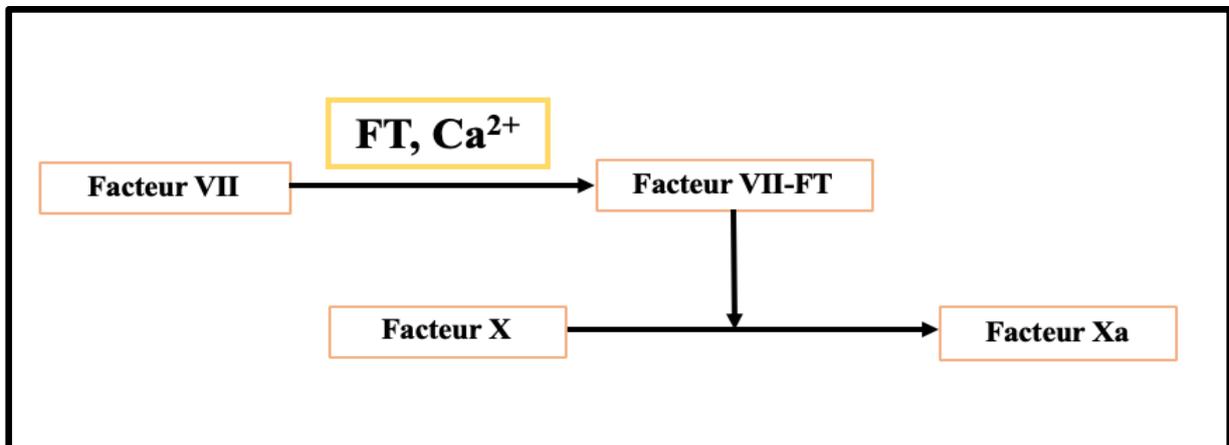


Figure 3 : Voie exogène ou extrinsèque de la coagulation

II.2.2) Génération de thrombine

Les deux schémas précédents mettent donc en évidence l'activation d'un facteur commun : Xa. A partir de ce dernier, du facteur Va, de phospholipides et de calcium va être généré la thrombine à partir de la prothrombine.

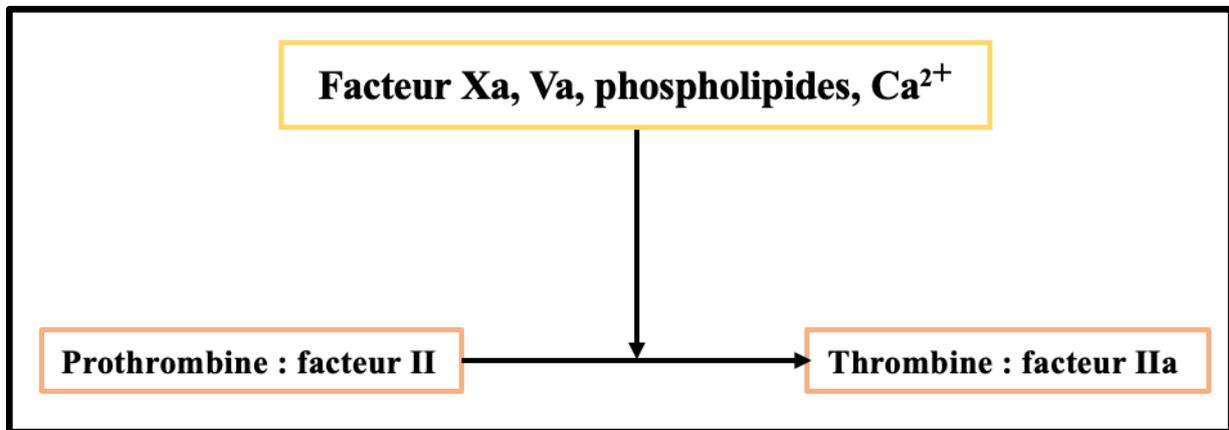


Figure 4 : Génération de thrombine

II.2.3) Formation du caillot de fibrine

La formation du caillot de fibrine est permise par la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Le fibrinogène est composé de plusieurs chaînes polypeptidiques qui seront clivées par la thrombine pour donner des monomères de fibrine. Ces derniers vont s'associer par des liaisons hydrogènes de faible affinité pour donner le caillot de fibrine. Celui-ci est instable et se verra renforcé par des liaisons covalentes grâce au facteur XIIIa (*activé par la thrombine*). Ainsi, polymériseront les monomères de fibrine d'où la génération de fibrine insoluble.

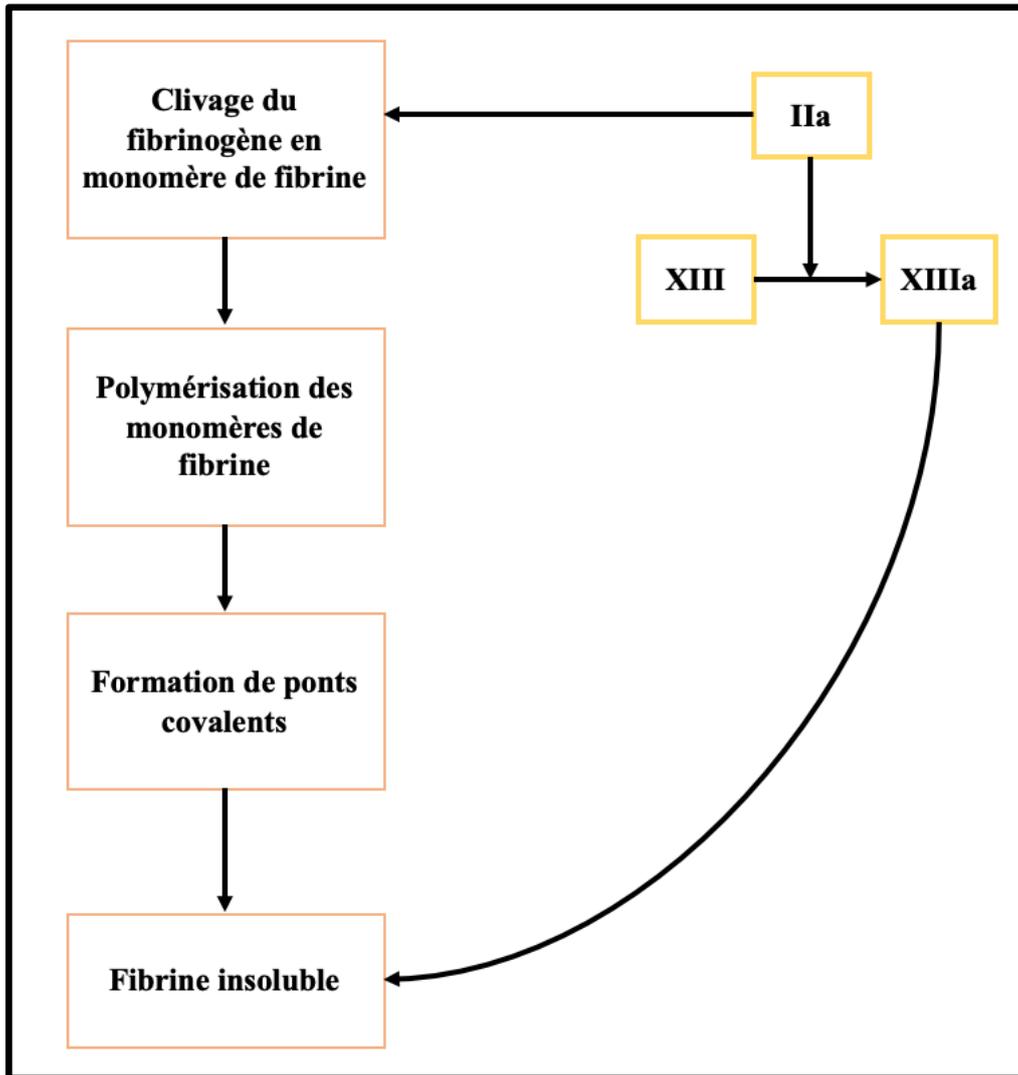


Figure 5 : Formation du caillot de fibrine

II.3) Régulation de la coagulation

Les facteurs de coagulation sont présents en excès dans le sang, ainsi étant donné le caractère auto-catalytique des réactions de coagulation, ces dernières ne cesseraient pas s'il n'existait pas un système puissant de régulation.

II.3.1) L'antithrombine

L'antithrombine est synthétisée au niveau hépatique et inhibe l'ensemble des facteurs de coagulation et notamment les facteurs IIa et Xa.

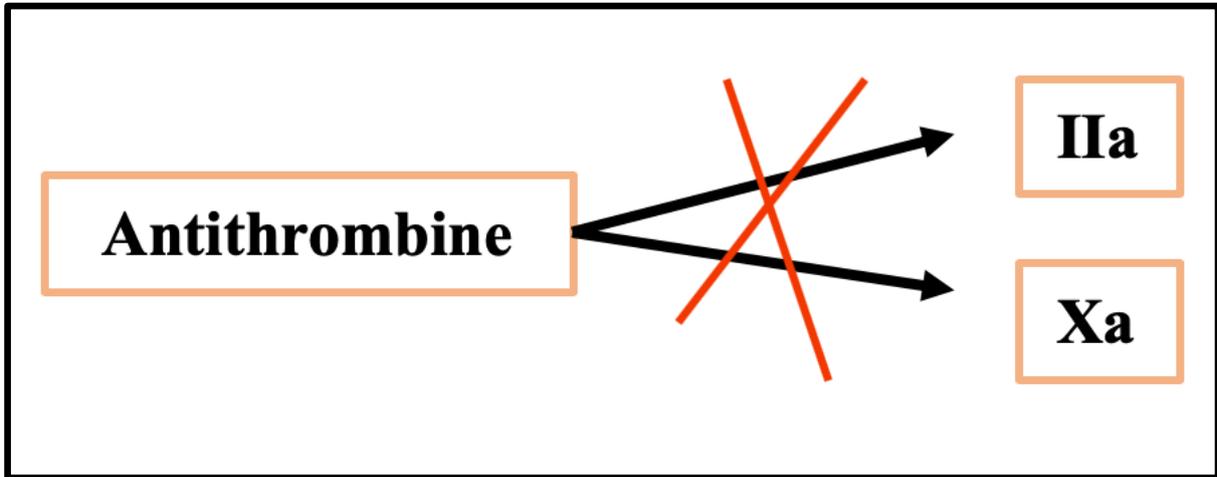


Figure 6 : Régulation par l'antithrombine

II.3.2) Le système protéine C/protéine S

La protéine C est activée par la thrombine liée à la thrombomoduline présente au niveau de l'endothélium en présence de son cofacteur la protéine S ; toutes deux sont des protéines dont la synthèse est vitamine K dépendante. Elle est responsable de l'inhibition sélective des facteurs Va et VIIIa.

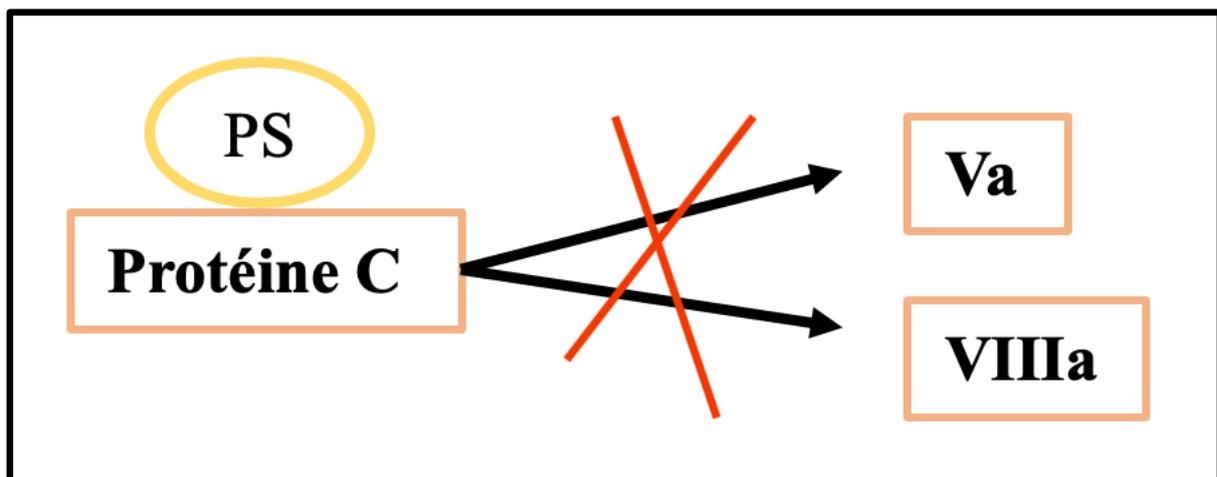


Figure 7 : Régulation par le couple protéine C/S

II.3.3) Héparine cofacteur II

L'héparine cofacteur II est synthétisée par le foie et inhibe de manière spécifique la thrombine.

II.3.4) Tissue Factor Pathway Inhibitor: TFPI

Cet inhibiteur bloque le complexe FT-VIIa, le facteur Xa et bloque ainsi la voie exogène de la coagulation.

III. La fibrinolyse

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine. Le plasminogène est le précurseur inactif de la plasmine ; sa synthèse est effectuée par le foie. La plasmine rend soluble le caillot au travers de multiples scissions protéolytiques. Au cours de cette réaction fibrinolytique vont apparaître des produits de dégradation de la fibrine (D-dimères). Ces derniers sont emportés dans le courant plasmatique et épurés au niveau hépatique par le système macrophagique.

III.1) Les acteurs de la fibrinolyse

III.1.1) Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA)

Il s'agit d'une sérine protéase d'origine endothéliale qui agit sur le plasminogène après adsorption sur la fibrine. Elle voit sa sécrétion vasculaire favorisée par certains stimulus que sont la thrombine, les cytokines pro-inflammatoires, anoxie, acidose, stase...

III.1.2) Pro-urokinase (u-PA)

Il constitue le second activateur du plasminogène, cependant son rôle est moins connu que celui du t-PA.

III.2) Régulation de la fibrinolyse

III.2.1) Plasminogène Activator Inhibitor de type 1 : PAI-1

Il s'agit du principal inhibiteur des activateurs du plasminogène, synthétisé par la cellule endothéliale ; cette glycoprotéine est responsable de l'inhibition du t-PA et l'u-PA par la formation d'un complexe covalent.

Elle est majoritairement localisée dans les granules alpha des plaquettes, et sera libérée lors de l'activation plaquettaire.

III.2.2) L'alpha-2 anti-plasmine

Il s'agit d'une glycoprotéine dont la synthèse est hépatique qui neutralise la plasmine circulante c'est-à-dire non liée à la fibrine.

PHYSIOPATHOLOGIE : MUTATION FACTEUR II ET V LEIDEN

En 1996, l'équipe de Poort découvre qu'il existe une mutation au niveau du gène de la prothrombine notamment chez un groupe de patients qui présentent dans leur histoire familiale des événements thrombotiques non expliqués.⁽⁵⁾

Quant à la mutation du facteur V Leiden, elle est mise en évidence en 1994 à Leyde aux Pays-Bas par le professeur R. Bertina et son équipe.⁽⁶⁾

Cette découverte fait suite à l'identification en 1993 par Dahlback d'une résistance à la protéine C activée.⁽⁷⁾

I. Mutation V Leiden⁽⁸⁾

I.1) Prévalence

La mutation du facteur V Leiden représente **0,7-4%** de la population caucasienne à l'état hétérozygote (HTZ) et **0,02%** à l'état homozygote (HMZ).⁽⁹⁾

Parmi les porteurs de cette mutation, 99% des patients sont hétérozygotes contre 1% qui sont porteurs homozygotes.

I.2) Physiologie du Facteur V

Le facteur V non muté présente **deux caractéristiques** : anticoagulant via un rôle de cofacteur de la protéine C activée dans la dégradation du facteur VIIIa et procoagulant en tant que cofacteur du facteur Xa dans son rôle sur la prothrombine.

I.2.1) Activation du Facteur V en Facteur Va

Le facteur V ne sera un cofacteur du facteur X de façon efficace qu'après plusieurs coupures de la zone de connexion entre la chaîne lourde et la chaîne légère. Ces dernières sont réalisées par la thrombine ou le facteur Xa et sont responsables d'un réarrangement des domaines ; en effet, la zone de connexion n'est plus associée au cofacteur et il est observé une association entre la chaîne lourde et légère via des liaisons non covalentes.

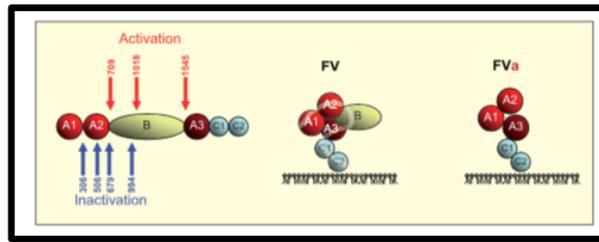


Figure 8 : Structure du facteur V avant et après

I.2.2) Inactivation du Facteur Va

De façon physiologique le facteur Va est inactivé par la protéine C activée via plusieurs arginines : 306, 506, 679 et 994. La première arginine qui sera clivée est la numéro 506 ; cependant, cette inactivation reste partielle, ayant besoin d'une coupure supplémentaire au niveau de l'arginine 306 fortement dépendante de l'activité de la protéine S.

I.3) Physiopathologie

La mutation concerne le facteur V activé de la coagulation avec une arginine qui est remplacée par une glutamine en **position 506 (mutation G1691A)**.

Ainsi, la position 506 étant modifiée, le premier site de clivage disparaît retardant la dégradation du cofacteur procoagulant.

Cette substitution entraîne un phénomène **de résistance à la protéine C**. Cette dernière est une protéine de régulation du processus de coagulation en inhibant les facteurs Va et VIIIa de la coagulation.

Cette mutation est responsable d'une diminution par un **facteur 10** de l'inactivation du facteur Va par la protéine C. Cette dernière n'est plus capable de prolonger le temps de thrombine.⁽¹⁰⁾ Ainsi, les patients porteurs de cette mutation présentent une situation d'hypercoagulabilité par résistance au phénomène de régulation de la coagulation.

La mutation ôtera les propriétés anticoagulantes tout en **conservant** les propriétés procoagulantes du facteur V.

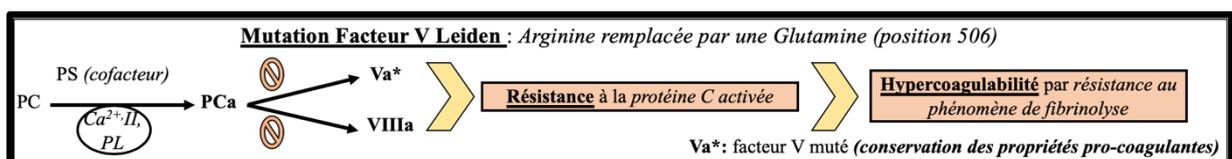


Figure 9 : Physiopathologie du Facteur V

La transmission à la descendance est **autosomique dominante** avec une pénétrance incomplète. La pénétrance étant définie comme « la portion d'individus possédant un génotype donné qui exprime le phénotype correspondant ».

La notion d'incomplète signifie que des individus qui possèdent pourtant le même génotype n'exprimeront pas forcément le même phénotype.⁽¹¹⁾

I.4) Risque thrombotique

I.4.1) Risque thromboembolique veineux

Le risque relatif pour un patient qui est muté au niveau du facteur V de présenter un premier épisode d'évènement thromboembolique veineux (TEV) est de **5** pour les porteurs hétérozygotes et **20-30** pour les porteurs homozygotes.⁽¹⁰⁾

Une autre source affirme que le risque relatif des porteurs hétérozygotes est multiplié par un facteurs **3 à 8** et les patients mutés à l'état homozygote auraient un risque majoré d'un facteur **50 à 80**.⁽⁹⁾

Il s'avère que 20% des personnes qui présentent un accident thromboembolique se révéleront être porteurs de la mutation sur le facteur V et 40 à 50% dans des situations de thrombose récurrente.

Quant au risque de récurrence, il varie selon les études entre 1,1 et 4,1 pour les hétérozygotes et ne peut être estimé quant aux homozygotes même s'il est présumé plus élevé.

1.4.1.a) Étude menée par Vatan et al

Une étude clinicobiologique de type étude d'observation rétrospective a été réalisée entre janvier 1996 et août 1998 sur 100 patients au centre hospitalier universitaire (CHU) de Bordeaux dans les services de médecine interne et cardiovasculaire.

54 femmes et 46 hommes ont été inclus, tous symptomatiques et porteurs de la mutation du facteur V Leiden.

Le but était de connaître l'âge de survenue du premier évènement thrombotique ainsi que les circonstances favorisantes.

L'âge moyen est de 35 ans +/- 13 ans avec un pic entre 30 et 35 ans. Il est connu que 94% des patients étaient porteurs de la mutation à l'état hétérozygote et qu'il n'existe pas de différence de l'âge moyen entre les porteurs homo- et hétérozygotes.

Les patients ayant présenté plus d'un évènement thromboembolique veineux, il a été **relevé** :

- 82 thromboses veineuses
 - 81 thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs
 - 11 thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs
 - 6 thromboses veineuses profondes des membres supérieurs
 - 6 thromboses veineuses superficielles des membres supérieurs
 - 3 thromboses veineuses digestives
- 24 embolies pulmonaires (EP)
- 11 thromboses veineuses et artérielles

Certaines **circonstances** peuvent favoriser la survenue de ces accidents thromboemboliques veineux ; en effet, 55% des femmes de l'étude (30/54) prenaient une contraception oestroprogestative, 15 sur 34 patientes étaient enceintes ou en post-partum.

D'autres situations telles que : chirurgie récente, immobilisation médicale, traumatisme, perfusion veineuse homolatérale, néoplasie évolutive, sclérose de varices ont pu être mises en évidence.

Enfin, certaines mutations associées ont été étudiées dont notamment la mutation du facteur II qui était présente chez 14 patients à l'état hétérozygote. Il est relevé que lorsque ces deux mutations sont associées, l'âge de survenue est plus précoce : 30 ans +/- 12 ans. ⁽¹²⁾

1.4.1.b) Étude menée par Emmerich et al

Il est important de statuer sur l'état hétérozygote ou homozygote de la mutation.

En effet, une étude menée par Emmerich ⁽¹³⁾ s'y est consacrée et a relaté un risque associé à l'homozygotie inférieur au chiffre clé 80 relaté par Rosendaal.⁽¹⁴⁾

Dans le cas présent, il y avait 8 homozygotes sur les 471 patients soit 1,7% et aucun sur les 474 témoins sélectionnés.

Le rapport de cote a pu être estimé à **79.4** (IC 95% → 22-289). Des données plus actuelles estiment un risque beaucoup plus faible aux alentours de 10 (IC 95% → 4,83-20,09).

Cependant, la très faible prévalence nécessite d'être prudent quant à la fiabilité de ces résultats. Cette étude révèle également que les manifestations cliniques en présence d'une telle mutation sont plus en faveur de thromboses veineuses que d'embolies pulmonaires.

1.4.1.c) Étude menée par Rosendaal et al

L'étude menée par Rosendaal⁽¹⁴⁾ indique que la plupart des individus porteurs de la mutation du facteur V à l'état homozygote connaîtront au moins un événement thrombotique au cours de leur vie.

1.4.1.d) Étude menée par Benedetto et al

Benedetto et al a réalisé une méta-analyse portant sur 11 000 cas et 21 000 contrôles afin d'étudier le risque thromboembolique associé à des mutations et notamment au facteur V Leiden.

9081 cas de mutations du facteur V ont été sélectionnés contre 17 513 témoins permettant de confirmer les conclusions du passé et ainsi l'existence d'un risque majoré de survenue d'une thrombose estimé à **4,38** (IC 95% → 3,48-5,51).

Ces affirmations concordant avec les évaluations déjà réalisées par Gohil et al quelques années avant. En effet, cette méta-analyse avait révélé un risque relatif de thrombose associé à la mutation du facteur V de 4,9.

De plus, il existe une différence significative en fonction de l'**âge** du patient ; en effet, le risque avant l'âge de 45 ans est estimé à 5,43 contre 3,71 après cet âge pivot.

L'homozygotie a également été étudié et révèle au travers de 116 cas et 24 témoins, un risque relatif de 11,45 (IC 95% → 6,79-16,19).

	<u>Cas/contrôles</u>		<u>Odd ratio</u>	<u>IC 95%</u>
	<u>Exposé</u>	<u>Non exposé</u>		
Tout confondu	1758/1201	2323/16312	4,38	3,48-5,51
Age				
< 45 ans	1003/436	3911/6228	5,43	4,20-7,03
> 45 ans	716/764	3258/9921	3,71	2,90-4,75
Genre				
Homme	809/545	2997/7324	5,06	3,89-6,59
Femme	939/656	4225/8905	3,82	2,78-5,26
Récurrence				
Oui	305/321	1343/4248	5,81	4,03-8,38
Non	492/321	2496/4248	3,95	2,87-5,43

Histoire familiale				
Oui	90/95	217/1091	9,70	3,96-23,76
Non	121/95	260/1091	9,59	6, 71-13,71

Tableau III : Risque global et stratifié en fonction des situations en cas de mutation du Facteur V

Cette étude permet de confirmer l'influence de la génétique puisque les antécédents familiaux constituent un facteur de risque indépendamment d'une thrombophilie. De plus, si les antécédents familiaux et la mutation sont associés, le risque est majoré.

Ces différentes études **confirment** entre autres **l'augmentation** du risque thromboembolique veineux associé à la mutation du Facteur V.

I.4.2) Risque artériel⁽¹⁵⁾

I.4.2.a) Infarctus du myocarde (IM)

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées : deux démontrent qu'il n'existe pas d'association significative alors qu'une troisième de plus grande ampleur réalisée par Ye et coll (191 études) affirme un risque relatif de 1,17 (IC 95% → 1,08-1,28) de développer une maladie coronarienne chez les patients porteurs d'une mutation sur le facteur V. Ce risque étant significatif.

Une autre étude menée par Rosendaal et al⁽¹⁶⁾ a regroupé 84 cas et 388 témoins. Parmi ces femmes, 10% qui ont présenté un infarctus du myocarde sont mutées facteur V contre 4,1% dans le groupe des témoins.

Le risque relatif dû à l'association entre la survenue de l'infarctus du myocarde et la mutation du facteur V est de **2,4** ; cependant ce risque a été ajusté en tenant compte des facteurs de risque cardiovasculaires de type tabac, diabète, hypercholestérolémie, hypertension artérielle et obésité et il en résulte alors un risque relatif de **4**.

Parmi ces facteurs, deux sont particulièrement prédictifs de l'apparition d'un tel évènement : le tabagisme ainsi que les facteurs de risque métaboliques. Ainsi, il semble judicieux de se demander si la présence de ces facteurs de risque réunis majore la survenue de tels évènements. Si l'on compare des patients mutés qui fument ou présentant des facteurs de risque métaboliques versus des patients non mutés non-fumeurs sans facteurs de risque, le risque relatif est multiplié par un facteur **25 à 32**.

Si chacun des facteurs est regardé indépendamment, il est observé une majoration du risque par **3,5** (IC 95% → 1,1-11,7) en présence de facteurs de risque métaboliques sans mutation, ce qui signifie que la présence de ces derniers prédispose à l'IDM. Mais lorsque la mutation est présente, le risque relatif est de 3,9 (0,7-22,1).

<u>Risque métabolique</u>	<u>Génotype</u>	<u>Patients</u>	<u>Contrôles</u>	<u>RR</u>	<u>IC 95%</u>
Non	Sauvage	21	260	1	-
Non	Muté	4	14	3,5	1,1-11,7
≥ 1	Sauvage	55	108	0,3	3,6-10,9
≥ 1	Muté	4	2	24,8	4,5-194

Tableau IV : Facteur V Leiden et facteurs métaboliques : effet sur le risque d'IDM

En ce qui concerne le tabac, il apparaît que le risque n'est majoré que lorsqu'il existe une association avec la mutation du facteur V (RR= 3,6 IC 95% → 0,9-14,4) puisque chez les patientes mutées non fumeuses, le risque est de 1,1 (IC 95% → 0,1-8,5).

<u>Tabac</u>	<u>Génotype</u>	<u>Patients</u>	<u>Contrôles</u>	<u>RR</u>	<u>IC 95%</u>
Non	Sauvage	21	288	1	-
Non	Muté	1	3	1,1	0,1-8,5
Oui	Sauvage	55	84	9	4,1-15,7
Oui	Muté	7	3	32	7,7-133

Tableau V : Facteur V Leiden et tabac : effet sur le risque d'IDM

1.4.2.b) Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC)

Les deux analyses qui ne montraient pas de lien entre la mutation du facteur V et l'infarctus du myocarde, ne mettent pas non plus en évidence un lien significatif entre cette anomalie génétique et un tel évènement.

Une analyse regroupant 26 études cas-témoins a montré cependant une association cette fois-ci significative avec une hétérogénéité inter études ; si l'étude fautive est exclue, le lien n'est plus significatif.

1.4.2.c) Insuffisance artérielle des membres inférieurs (IAMI)

Les différentes études (Foley et coll, Sampran et coll, Renner et coll, Reny et coll, Mueller et coll, Sofi et coll) n'ont pas montré de différence entre les deux groupes : patients / témoins.

II. Mutation G20210A⁽⁸⁾

II.1) Prévalence

La prévalence de la mutation du facteur II représente **1 à 2 %** de la population caucasienne à l'état hétérozygote et **0,014 à 0,0025%** à l'état homozygote.⁽⁹⁾

II.2) Physiologie du facteur II

Le facteur II ou prothrombine est la dernière sérine protéase dans l'étape de coagulation. Elle devient thrombine grâce notamment à la prothrombinase composée de facteurs Xa, Va, phospholipides et du calcium ; la concentration de prothrombine étant avec l'antithrombine un déterminant majeur de la génération de thrombine. Cette thrombine permettant de transformer le fibrinogène en fibrine.

II.3) Physiopathologie

Il s'agit d'une **mutation d'une guanine en adénine** en position 20210 sur le gène de la prothrombine ou facteur II. Elle se situe en aval de la séquence codante au niveau de la région 3' non traduite c'est-à-dire la zone 3'UTR. Il est important de préciser que l'allèle sauvage est moins efficace quant à la maturation de l'extrémité 3' que l'allèle muté, ce qui signifie qu'il y a un **gain de fonction**.

La mutation rend le clivage et la maturation des ARN messagers plus efficaces, responsable d'une accumulation d'ARNm mature dans le cytoplasme, une majoration de la synthèse protéique et ainsi le taux de facteur II circulant.⁽¹⁷⁾

Elle est ainsi responsable d'une **augmentation plasmatique** des taux de prothrombine.

La prothrombine est le précurseur de la thrombine ; cette dernière est une sérine protéase qui joue un rôle dans le processus de thrombose puisqu'elle est dotée de propriétés procoagulantes, anticoagulantes et anti-fibrinolytiques.

Les patients porteurs de cette mutation ont un facteur II qui garde ses propriétés mais qui majore la sécrétion de thrombine d'où une situation **d'hypercoagulabilité** par une hyper activation de la cascade de coagulation.⁽⁵⁾

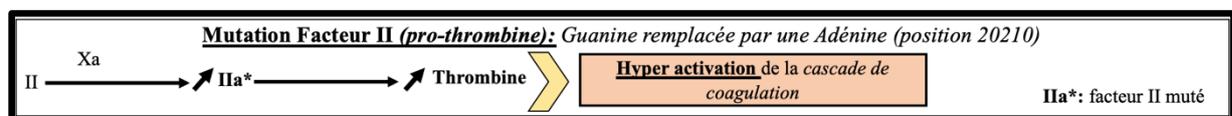


Figure 10 : Physiopathologie du Facteur II

II.4) Risque thrombotique⁽⁵⁾

Une étude rétrospective a été réalisée en incluant 38 patients porteurs de la mutation du facteur II à l'état hétérozygote sur une période de 1997 à 2002.

II.4.1) Risque thromboembolique veineux

II.4.1.a) Étude menée par Poort et al

Le risque relatif de présenter un premier épisode de type thromboembolique veineux est de **3** pour les hétérozygotes. Le risque chez les porteurs homozygotes n'est pas connu ou étudié puisque s'il s'avère que cette cohorte de patients reste rare.

Cette mutation est retrouvée chez 4 à 7% des patients qui ont déjà présenté un évènement thromboembolique veineux.

La récurrence associée à cette anomalie génétique est selon les études soit absente soit associée à un risque relatif d'un facteur 4. Une autre source affirme un risque relatif entre 2 et 3.⁽⁹⁾

Ont été recueillis les évènements thrombotiques chez ces 38 patients :

<u>Patients</u>	<u>Nombre de patients ayant un évènement thrombotique</u>
<u>Thrombose veineuse</u>	
Superficielle isolée	2
Profonde isolée	9
Superficielle et profonde	2
Embolie pulmonaire isolée	2
Embolie pulmonaire et thrombose profonde	4
Thrombose cérébrale	1

Tableau VI : Évènements thrombotiques chez les patients

20 patients sur les 38 de l'étude ont présenté au moins un épisode de thrombose veineuse superficielle et ou profonde +/- avec une embolie pulmonaire. Sur ces 20 patients, 3 ont subi plus d'une thrombose veineuse. L'âge auquel survient le premier évènement est vers 39 ans. Également, 12 cas de situation à risque thrombotique ont été recensés ; notamment, une grossesse, la prise d'une pilule oestroprogestative, l'allaitement ou une situation de post-partum, agénésie de la veine cave inférieure avec situs inversus et un syndrome du défilé thoracobrahial.

La mutation du facteur II ou mutation G20210A est un **facteur de risque** dans la survenue **d'évènement thromboembolique** avec un risque multiplié par 2 à 4 comparé aux sujets sains quel que soit l'âge ou le sexe. En effet, il a été mis en évidence un lien entre l'allèle 20210A et un niveau élevé de prothrombine (taux > 1,15 U/mL). Ce dernier étant en effet un facteur de risque de survenue de thrombose veineuse.⁽¹⁸⁾

En plus de majorer le risque thromboembolique veineux, la mutation du facteur II augmente le **risque de récurrence** de thrombose veineuse. En effet, une étude prospective sur 10 ans a montré un risque de récurrence de 61% (incidence cumulée). Comme évoqué précédemment, 3 des 20 patients qui ont présenté une thrombose veineuse ont connu plus d'un épisode ; ce risque est d'autant plus important si les patients ont eu un premier épisode au niveau profond et proximal.

Dans le cas de la mutation du facteur II, les manifestations cliniques sont **équitablement** des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires.⁽¹³⁾

II.4.1.b) Étude menée par Benedetto et al

Cette méta-analyse réalisée par Benedetto et al s'est basée sur 9134 cas et 17 600 témoins afin d'étudier le risque thromboembolique associée à des mutations et notamment au facteur II.

Le risque relatif associé à la présence d'une telle mutation est de **2,80**. Ces affirmations concordant avec les évaluations déjà réalisées par Gohil et al quelques années avant. (ref : the genetic of venous). En effet, cette méta-analyse avait révélé un risque relatif de thrombose associée à la mutation du facteur II de 3,2.

Comme décrit précédemment dans le cas du facteur V, le risque est majoré lorsque le sujet est âgé de moins de 45 ans. Cependant, cette différence n'est pas autant tranchée que dans le cas précédent.

Contrairement aux études antérieures, l'homozygotie a été étudiée pour le facteur II et a révélé un risque relatif de 6,74 (IC 95% → 2,19-20,72) pour 28 sujets parmi les cas et 4 parmi les témoins.

	<u>Cas/contrôles</u>		<u>Odd ratio</u>	<u>IC 95%</u>
	<u>Exposé</u>	<u>Non exposé</u>		
Tout confondu	1007/807	8127/16799	2,80	2,25-3,48
Age				
< 45 ans	609/362	4329/4331	3,19	2,44-4,17
> 45 ans	383/380	3558/10241	2,57	2,04-3,24
Genre				
Homme	441/366	3343/7487	2,91	2,36-3,58
Femme	561/441	4695/0196	2,99	2,18-3,80
Récurrence				
Oui	239/479	1433/4266	4,38	3,44-5,58
Non	389/479	2626/4266	3,08	2,24-4,22
Histoire familiale				
Oui	39/42	294/1423	4,49	2,39-8,43
Non	60/42	544/1423	3,86	2,38-6,27

Tableau VII : Risque global et stratifié en fonction des situations en cas de mutation du Facteur II

Ces différentes études **confirment** entre autres **l'augmentation** du risque thromboembolique veineux associé à la mutation du Facteur II.

II.4.2) Risque artériel⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾

<u>Patients</u>	<u>Nombre de patients ayant un évènement thrombotique</u>
<u>Thrombose artérielle</u>	
Coronaire isolée	1
Artérielle périphérique et coronaire	1
Cérébrale	2

Tableau VIII : Évènements thrombotiques chez les patients

Quant au **risque artériel**, 4 patients ont présenté un tel évènement que ce soit au niveau coronaire, carotidien, iliofémorale ou cérébral. Cependant, en cas de thrombose artérielle, il était toujours associé des facteurs de risque vasculaires artériels (tabac, néoplasie bronchique, diabète, hypercholestérolémie, surpoids, hypertension...). L'âge moyen de survenue est plus tardif puisqu'il se situe vers 49 ans.

Cependant, le **risque artériel** reste aujourd'hui à l'état **d'hypothèse**. En effet, les différentes études n'ont pas toutes conclu de la même manière. Certaines ont pu montrer qu'il n'existait pas de lien entre la mutation et le risque cardiovasculaire alors que d'autres ont affirmé que les facteurs de risque associés étaient fortement responsables en plus de la mutation, de la survenue d'évènement artériel.⁽¹⁵⁾

II.4.2.a) Infarctus du myocarde (IM)

La méta-analyse de Kim et Becker a montré une association non significative entre la mutation sur le facteur II et l'infarctus du myocarde, même si une étude récente révèle que même en l'absence de facteur de risque, le risque artériel est augmenté en cas de mutation.

Enfin, la méta-analyse de Ye et Coll affirme qu'il existe une association significative entre le facteur II et la maladie coronarienne avec un risque relatif de 1,31 (IC 95% → 1,12-1,52).

Rosendaal et al⁽¹⁹⁾ a réalisé une étude cas témoin ; les facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, obésité, hypertension artérielle, hypercholestérolémie) ont été davantage notifiés chez les cas que chez les témoins. Parmi ces facteurs, 75% de tabac et 58% d'obésité, ce qui en fait les facteurs les plus prépondérants.

5% des patients ayant présenté un IDM sont mutées facteur II contre 1,6% parmi les témoins.

Le risque relatif global de présenter un IDM en étant muté du facteur de la prothrombine est de **4** mais ce risque s'est révélé particulièrement élevé lorsque d'autres facteurs de risque majeurs étaient présents.

Le risque relatif entre l'absence de tabac et de mutation versus la présence de ces deux facteurs est de 43 (IC 95% → 6,7-281).

La même comparaison en la présence de facteurs de risque métaboliques a abouti à un risque relatif de **33,8** (IC 95% → 9,5-209).

Cependant, le risque uniquement associé aux facteurs métaboliques est de 5,3 ainsi la présence de la mutation majore le risque d'IDM par un facteur 6.

<u>Facteur II</u>	<u>Autre facteur de risque</u>	<u>Patients</u>	<u>Contrôles</u>	<u>RR</u>	<u>IC 95%</u>
<u>Tabac</u>					
Sauvage	Non	20	291	1	-
Muté	Non	0	4	0	0-23,2
Sauvage	Oui	55	84	9,3	5,2-16,5
Muté	Oui	4	2	43,3	6,7-281
<u>Facteurs métaboliques</u>					
Sauvage	Non	14	210	1	-
Muté	Non	0	4	0	0-24,5
Sauvage	Oui	61	162	5,3	2,9-9,9
Muté	Oui	4	2	33,8	5,5-209
<u>Global</u>					
Sauvage	-	75	375	1	-
Muté	-	4	6	4	1,1-5,1

Tableau IX : Mutation Facteur II et IDM : lien avec le tabac et facteurs métaboliques

II.4.2.b) Accident vasculaire cérébral ischémique

La méta-analyse de Kim et Becker citée précédemment n'a pas montré d'association significative entre la mutation et la survenue d'un tel événement.

Cependant, si l'analyse est restreinte aux patients de moins de 55 ans alors il existe cette fois-ci une association significative entre la mutation et la survenue d'un infarctus du myocarde et d'un accident vasculaire cérébral avec un odd ratio de 1,66 (IC 95% → 1,13-2,46).

Enfin, la méta-analyse de Casas et coll démontre une association significative selon un odd ratio de 1,44 (IC 95% → 1,11-1,86).

II.4.2.c) Insuffisance artérielle des membres inférieurs (IAMI)

Les différentes études cas-témoins (Renner et coll, Remy et coll, Mueller et coll, Sofi et coll) font cas d'une association significative avec un odd ratio de 1,61 (IC 95% → 1,04-2,49).

III. Mutation des facteurs II et V Leiden

III.1) Prévalence

L'association de ces deux mutations représente **0,1 à 0,3%** de la population.

III.2) Risque thrombotique

Le risque relatif de thrombose lorsque les deux mutations sont présentes à l'état hétérozygote est 2,6 fois plus élevé que lorsque seule la mutation du facteur V est présente à l'état hétérozygote.

Le rapport de côte vis-à-vis du risque de thromboembolie veineuse en cas de **double hétérozygotie** est estimé à 20 (IC 95% → 11,1-36,1).⁽¹³⁾

Le risque relatif de récurrence associé à la double anomalie est de 3 à 9 par rapport à un sujet qui ne présente aucune mutation et 3 comparé à un sujet muté sur le facteur V à l'état hétérozygote.

IV. Demande de bilan de thrombophilie⁽¹⁰⁾

Il existe peu de recommandations quant aux situations où la réalisation d'un bilan de thrombophilie est nécessaire.

C'est pour cela que **3 niveaux de recommandations** existent : bilan recommandé, à discuter et non recommandé.

<u>Bilan recommandé</u>	<u>Bilan à discuter</u>	<u>Bilan non recommandé</u>
MTEV récidivante MTEV < 45 ans Localisation insolite de thrombose (cérébrale, mésentérique, portale)	Sujet symptomatique parent d'un patient index ayant un déficit en protéine C, S, AT, ou une mutation du Facteur V Leiden	Dépistage systématique de la population générale Avant la prescription d'un traitement hormonal Chez le nouveau-né

Complications gestationnelles (2 pertes fœtales précoces minimum restant inexplicées, éclampsie, pré-éclampsie)	Femme symptomatique apparentée au premier degré à un sujet ayant une thrombophilie ou de nombreux antécédents de MTEV, et envisageant une grossesse ou un traitement hormonal Thrombose artérielle chez un sujet jeune sans athérosclérose ni thrombophilie acquise	
---	--	--

Tableau X : Indications de recherche d'un bilan de thrombophilie

Ce bilan de thrombophilie est réalisé dans les conditions idéales à distance de tout évènement thromboembolique veineux ou de prise de traitement anticoagulant.⁽²⁰⁾

Il est recommandé de rechercher la mutation du **facteur II ou V Leiden** en cas de ⁽¹⁷⁾ :

- En cas de premier épisode de MTEV
 - Non provoquée avant l'âge de 50 ou 60 ans
 - Femme en âge de procréer, que l'épisode soit provoqué ou non
- En cas de récurrence de MTEV
 - Récurrence de thrombose veineuse profonde proximale et/ou embolie pulmonaire, dont le premier est survenu avant l'âge de 50 ou 60 ans
 - Toute récurrence de thrombose veineuse distale non provoquée
- En présence d'antécédents personnels de MTEV ou ayant des ATCD familiaux de MTEV chez la femme enceinte

Il est discutabile pour **certains indications** :

- En présence d'une histoire familiale de thrombophilie héréditaire, chez la femme enceinte
- En cas d'antécédents de fausses couches multiples ou de mort fœtale intra-utérine inexplicée, de pré-éclampsie, de syndrome HELLP, d'abruption placentae ou de retard de croissance fœtal, chez la femme enceinte
- En cas d'antécédents familiaux de MTEV chez un parent au premier de degré, ayant une homozygotie ou une double hétérozygotie des mutations des facteurs V et II, chez la femme en âge de procréer, avant la contraception oestroprogestative.

V. Enquête familiale

Cette anomalie étant transmissible à la descendance, elle peut faire l'objet d'une **enquête familiale**. Cependant, cette dernière ne peut qu'être proposée et non pas imposée. Le membre de la famille chez qui l'anomalie est détectée pourra se voir proposer cette enquête aux membres de sa famille.

Les personnes de premier degré seront généralement concernées à savoir le père, la mère, les frères, sœurs et enfants.

Cependant, certains émettent des réserves quant à la réalisation de leur dépistage par l'absence de preuves scientifiques de l'intérêt de mesures préventives chez les sujets sains ainsi que le coût engendré. De plus, la réglementation impose que tout patient subissant un dépistage ait donné son consentement éclairé manuscrit, ainsi que sa prescription et le compte-rendu personnalisé. Cette démarche étant toujours associée à une protection évidente du secret médical.⁽⁷⁾

L'analyse de telles caractéristiques de type génétique doit être réalisée selon la réglementation en vigueur à savoir les articles L-1131-1 du code de la santé publique (CSP).

VI. Diagnostic^(8,21)

VI.1) Contexte du diagnostic

Le diagnostic des mutations des facteurs II et V Leiden est caractérisé de **moléculaire**. Ce dernier touchant aux caractéristiques génétiques du patient, il répond aux règles définies dans le CSP. Il y est précisé que cet examen a pour intérêt : « soit de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de maladie génétique chez une personne qui en présente les symptômes, soit de rechercher, chez une personne asymptomatique, les caractéristiques d'un ou plusieurs gènes susceptibles d'entraîner à terme le développement d'une maladie chez la personne elle-même ou sa descendance ».

Avant d'être réalisé le patient doit être éclairé quant aux conséquences du résultat en terme de traitement potentiel et de pronostic. Le test ne peut être réalisé sans consentement et le patient peut accepter ou refuser d'être informé du résultat. Ce dernier sera remis au médecin prescripteur qui remettra le résultat au patient dans le cadre d'une consultation individuelle.

VI.2) Technique

La première étape consiste en le recueil de l'échantillon sanguin qui est du sang total frais ou congelé non centrifugé prélevé sur EDTA ou citrate puis en l'extraction de l'ADN.



Figures 11-12 : Illustration machine QIAGEN®

Une fois ce dernier récupéré, est réalisé l'analyse du génome via une méthode de **PCR** (*polymerase chain reaction*) **en temps réel** par une technique Taqman® sur Lightcycler®.

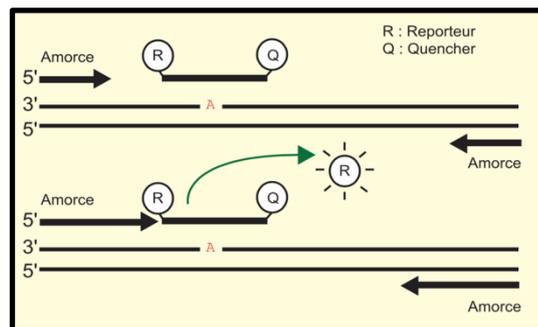


Figure 13 : Étapes PCR

Cette méthode se déroule en **trois temps** : dénaturation de l'ADN (94-98°C), hybridation (50-68°C) et élongation à 72°C.

Les sondes Taqman sont marquées par deux fluorophores : un reporteur en 5' dont la fluorescence est quenchée par le groupement quencher situé en 3'. Cette sonde n'émettant

aucune fluorescence. Deux sondes sont utilisées dont chacune possède un groupement fluorescent spécifique correspondant à chacun des allèles à génotyper.

La sonde va s'hybrider au niveau de la partie d'ADN où est présente la variation à étudier. Lors des cycles de PCR, la taq polymérase ayant une activité 5' nucléase va dégrader les sondes hybridées en libérant ainsi le quencher d'où l'apparition cette fois-ci d'une fluorescence par absence du phénomène de quenching. En cas de mauvaise hybridation des sondes, elles ne seront pas dégradées par la Taq mais seulement déplacées et ne seront toujours pas responsables d'une émission de fluorescence. Ainsi, l'hybridation requise pour que de la fluorescence apparaisse doit être parfaite ; ce qui permet de faire un lien certain entre l'apparition de fluorescence et la présence de l'allèle qui lui est associé.

Des contrôles qualités internes sont ajoutés au cours de la PCR : non muté, mutation hétérozygote (HTZ) et homozygote (HMZ) ainsi que des témoins négatifs.

Les résultats s'interprètent selon des **courbes de fluorescence** ; les gammes de fluorescence utilisées dans le service de biologie moléculaire du Laboratoire d'Hématologie de la Timone sont 533-580 nanomètres et 465-510 nanomètres.

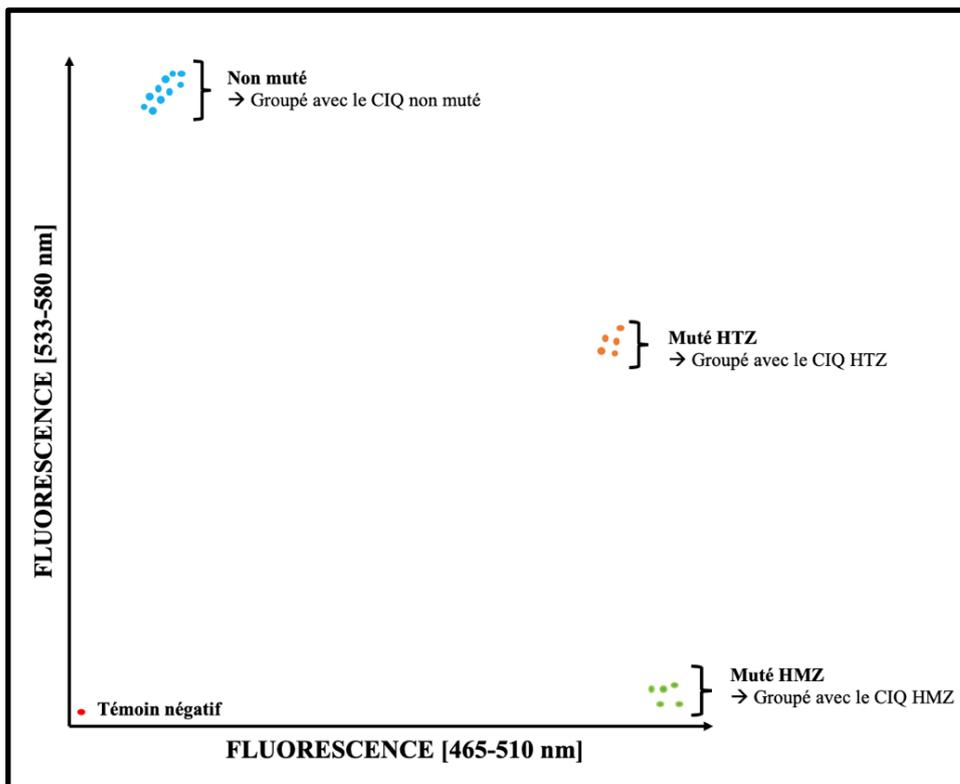


Figure 14 : Courbe d'interprétation Facteur V

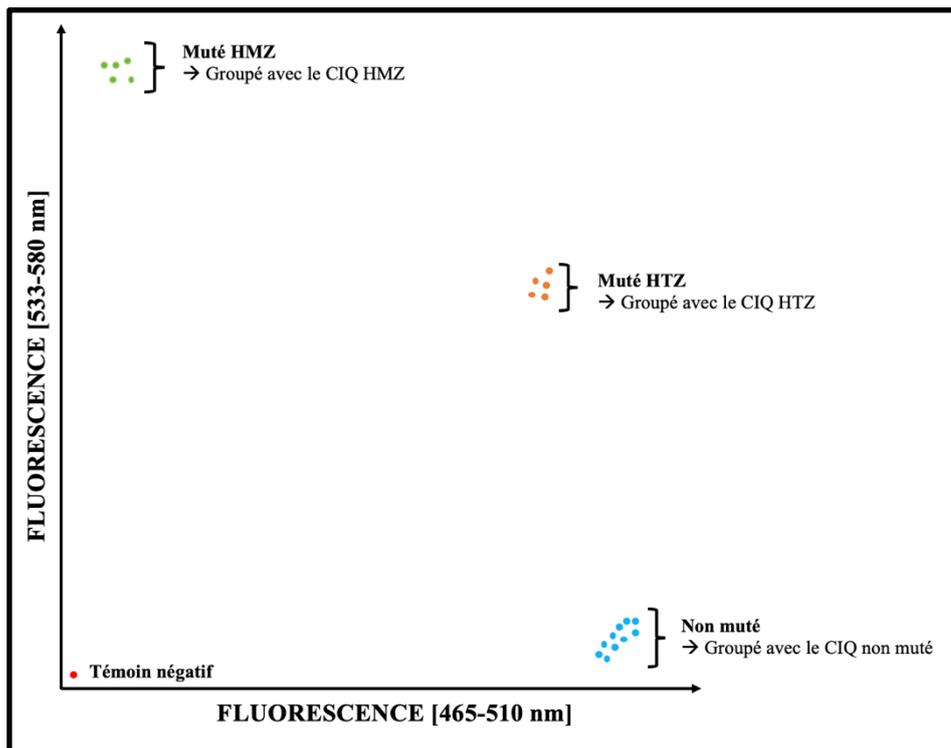


Figure 15 : Courbe d'interprétation Facteur II

VII. Manifestations cliniques

VII.1) Thrombose veineuse ⁽⁷⁾

Cinq facteurs héréditaires sont associés à un **risque thromboembolique veineux** : déficit en antithrombine, déficit en protéine C, protéine S, polymorphisme du facteur II et V Leiden.

Les patients porteurs de la mutation sur le facteur II ou V Leiden ont une **thrombophilie** biologique ; c'est-à-dire la potentielle survenue d'une thrombose veineuse précoce, récidivante ou de siège inhabituel. Également, des situations biologiques caractérisées par une hypercoagulabilité.

De plus, la pathologie veineuse est multifactorielle par la prédisposition génétique ainsi que des situations cliniques ou pharmacologiques favorisantes (âge avancé, chirurgie, immobilisation, obésité, insuffisance veineuse, cancer, prise d'œstrogène...).

La thrombose veineuse résulte de l'activation de la coagulation plasmatique associée à une stase veineuse.

→ Cette partie vise à **étudier** les mécanismes de survenue de la thrombose veineuse, les facteurs de risque ainsi que la symptomatologie.

VII.1.1) Définition (22)(23)(24)

La paroi interne des veines (intima ou endothélium) joue un rôle important dans le maintien de la fluidité et de la circulation du sang. Pour éviter le retour vers la périphérie et rejoindre ainsi le cœur, sont présentent des valvules. Également, un système d'hémostase efficace permet au sang de conserver sa fluidité en situation physiologique ou au contraire de favoriser la formation d'un caillot pour arrêter tout saignement.

Cependant, alors qu'aucun saignement n'est présent, un thrombus peut se former dans une veine et le système d'hémostase peut se révéler inefficace ne permettant pas au caillot d'être résorbé : c'est alors que **la thrombose veineuse** survient.

Il existe deux types de thromboses veineuses :

- **Thrombose veineuse superficielle ou paraphlébite**, sans gravité mais à l'origine de complications locales dermatologiques et d'une gêne fonctionnelle.
- **Thrombose veineuse profonde ou phlébite** survenant au niveau des membres inférieurs ; elle est dite proximale au-dessus du genou et distale en-dessous. Ce type de thrombose étant plus grave.

Les signes cliniques associés étant un œdème, une douleur, et un changement de coloration tégumentaire.

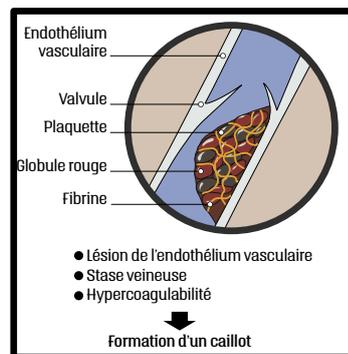


Figure 16 : Formation du caillot

Les thromboses veineuses proximales sont plus symptomatiques avec un risque de migration du caillot jusqu'à l'artère pulmonaire et la survenue d'une **embolie pulmonaire** (engagement du pronostic vital avec risque pulmonaire et cardiaque). Plus rarement, les thromboses peuvent survenir au niveau des membres supérieurs.

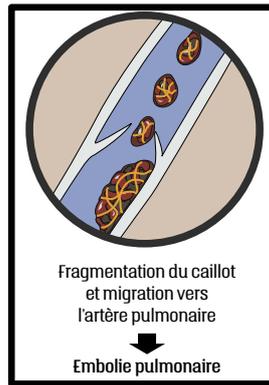


Figure 17 : Complication de la thrombose veineuse profonde (embolie pulmonaire)

VII.1.2) Prévalence⁽²⁵⁾

La thrombose veineuse profonde concerne 1 à 2 personnes pour 1000 personnes par an dans la population générale. Après l'âge de 80 ans, l'incidence augmente avec environ 5 à 10 personnes pour 1000 cas par an.

Un des problèmes ultimes de la thrombose veineuse est sa complication majeure : l'embolie pulmonaire qui survient dans 30% des cas.

Elle est dotée d'une mortalité globale de 5%, 30 jours après l'évènement et 20% à un an. Parallèlement, la thrombose veineuse superficielle n'est responsable d'une mortalité que de 0,5%.

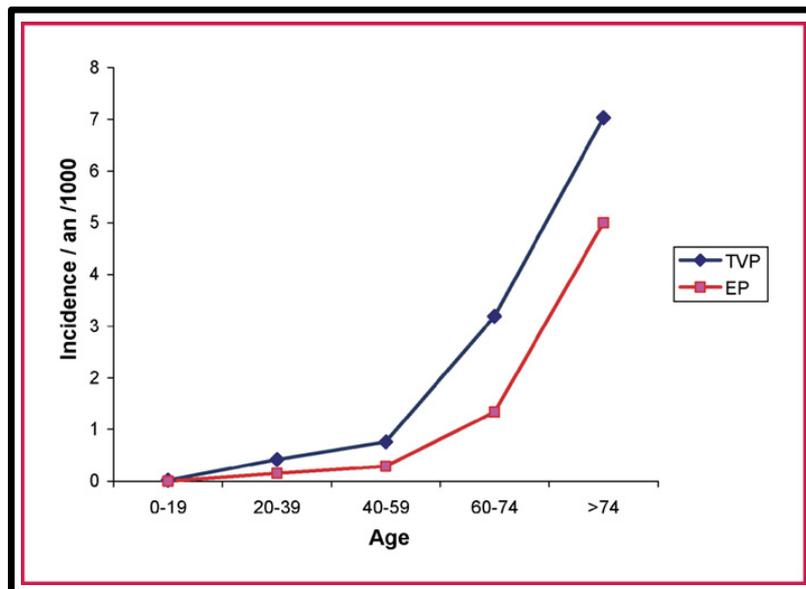


Figure 18 : Taux d'incidence annuelle pour 1000 femmes de thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP) en fonction de l'âge.^{(26) (27)}

VII.1.3) Triade de Virchow⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾

La **triade de Virchow** correspond à l'association de trois facteurs de risque favorisant la thrombose veineuse :

- Variations hémodynamiques (stase, turbulence)
- Dysfonctionnement ou altération de l'endothélium
- Hypercoagulabilité

<u>Stase</u>	<u>Altération de l'endothélium</u>	<u>Hypercoagulabilité</u>
<u>Inclut :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Stase veineuse (alitement, plâtre...) - Turbulences - Sténose mitrale - Varices veineuses - Cancer - Grossesse 	<u>Inclut :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Perforation et dommages (efforts de cisaillement du vaisseau ou en cas d'hypertension) - Contact avec une surface pro coagulante (bactéries, matériel étranger, biomédical, des membranes cellulaires des plaquettes activées, et des membranes des monocytes lors de l'inflammation chronique). 	<u>Facteurs de risque :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperviscosité - Déficience en antithrombine III - Thrombophilie - Syndrome néphrotique - Conséquence de sévères traumatismes physiques ou brûlure - Cancer disséminé - Grossesse tardive - Ethnie - Age - Tabac - Obésité - Hospitalisation - Chirurgie - Maladies infectieuses/inflammatoires

Tableau XI : Triade de Virchow

VII.1.4) Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)⁽²⁹⁾

La mise en évidence de ces facteurs de risque a été établie à partir des données d'études transversales, cas-témoins et d'essais d'évaluation des traitements prophylactiques de la maladie thromboembolique veineuse.

<u>Facteurs de risque majeurs</u>	<u>Facteurs de risque faible ou modérés</u>
<p>Age</p> <p>Fracture de hanche ou de la jambe</p> <p>Chirurgie de la hanche ou du genou</p> <p>Chirurgie générale majeure</p> <p>Polytraumatismes</p> <p>Traumatisme médullaire</p>	<p>Chirurgie arthroscopique</p> <p>Cathéters veineux centraux</p> <p>Chimiothérapie</p> <p>Insuffisance cardiaque congestive, insuffisance respiratoire</p> <p>Traitement hormonal</p> <p>Cancer, syndromes myéloprolifératifs, hémoglobinurie paroxystique nocturne</p> <p>Accident vasculaire cérébral</p> <p>Post-partum</p> <p>Antécédent de maladie veineuse thromboembolique</p> <p>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</p> <p>Immobilisation de plus de 3 jours</p> <p>Chirurgie laparoscopique</p> <p>Obésité</p> <p>Grossesse</p> <p>Varices</p>

Tableau XII : Facteurs de risque acquis de la MTEV

VII.2) Thrombose artérielle

VII.2.1) Définition

Une thrombose artérielle correspond à la formation pathologique d'un **caillot de sang** dans une artère. Ce caillot fait suite à un déséquilibre du processus d'hémostase et peut obstruer partiellement ou totalement le vaisseau.

Il existe plusieurs types de thromboses artérielles en fonction de la localisation :

- **Angine de poitrine ou infarctus du myocarde (IDM)** → en cas d'atteinte au niveau des artères irriguant le muscle cardiaque (artère coronaire)
- **Accident vasculaire cérébral (AVC)** → en cas d'atteinte des artères du cerveau
- **Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)** → en cas d'atteinte des membres inférieurs.

VII.2.2) Prévalence⁽³⁰⁻³²⁾

Il est dénombré 80 000 cas d'infarctus du myocarde par an en France, 140 000 nouveaux cas d'accidents vasculaires cérébraux par an ce qui correspond à un AVC toutes les 4 minutes et enfin les patients atteints d'une AOMI sont estimés sur le sol européen à environ 40 millions.

VII.2.3) Facteurs de risque⁽³³⁾

<u>Facteurs non modifiables</u>	<u>Facteurs modifiables</u>	<u>Facteurs comportementaux et environnementaux</u>
Age Sexe masculin Facteurs héréditaires	Hypercholestérolémie Diabète Hypertension artérielle	Suralimentation/obésité Tabagisme Sédentarité Stress émotionnels répétés Stress psycho-social

Tableau XIII : Facteurs de risque artériel

PARTIE II :
CONTRACEPTION
HORMONALE
ŒSTROPROGESTATIVE

CONTRACEPTION HORMONALE ET RISQUE THROMBOTIQUE

En 1951, aux États-Unis, le Dr Gregory Pincus fonde un centre de recherche en biologie avec pour objectif de travailler sur les hormones sexuelles ; c'est alors cinq années plus tard que la pilule voit le jour. La première combinaison d'œstrogène et de progestatif nommée Enovid® s'est révélée efficace après des essais dans la ville de Porto Rico. Elle ne se verra commercialisée en France qu'en 1967 grâce à la loi Neuwirth.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Cinquante ans plus tard, c'est près de 4 millions de femmes qui utilisent ce moyen de contraception. Cependant, en janvier 2013 l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) déclare l'existence de quatre décès dont l'étiologie est une thrombose veineuse imputable à la prise de DIANE35®. Cette pilule qui est l'association d'éthinylestradiol et d'acétate de cyprotérone n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication contraceptive mais dans la prise en charge de l'acné. Mais, depuis sa commercialisation en 1987, son usage est très souvent détourné à visée contraceptive.⁽³⁶⁾

Seulement 8 mois après son arrêt qui s'avérera n'être qu'une suspension, la pilule DIANE35® et ses génériques sont à nouveau sur le marché assortis de plus de recommandations (*traitement de seconde intention après échec des traitements locaux de l'acné, âge < 30 ans...*).⁽³⁷⁾

Ce « scandale des pilules » a marqué la population féminine qui est aujourd'hui craintive des effets liés à l'utilisation quotidienne mais nécessaire de la pilule oestro-progestative : la proportion des femmes utilisant ce moyen de contraception correspond à environ 30% contre presque 41% en 2010.⁽³⁸⁾

I. Répartition des différents moyens de contraception⁽³⁹⁾

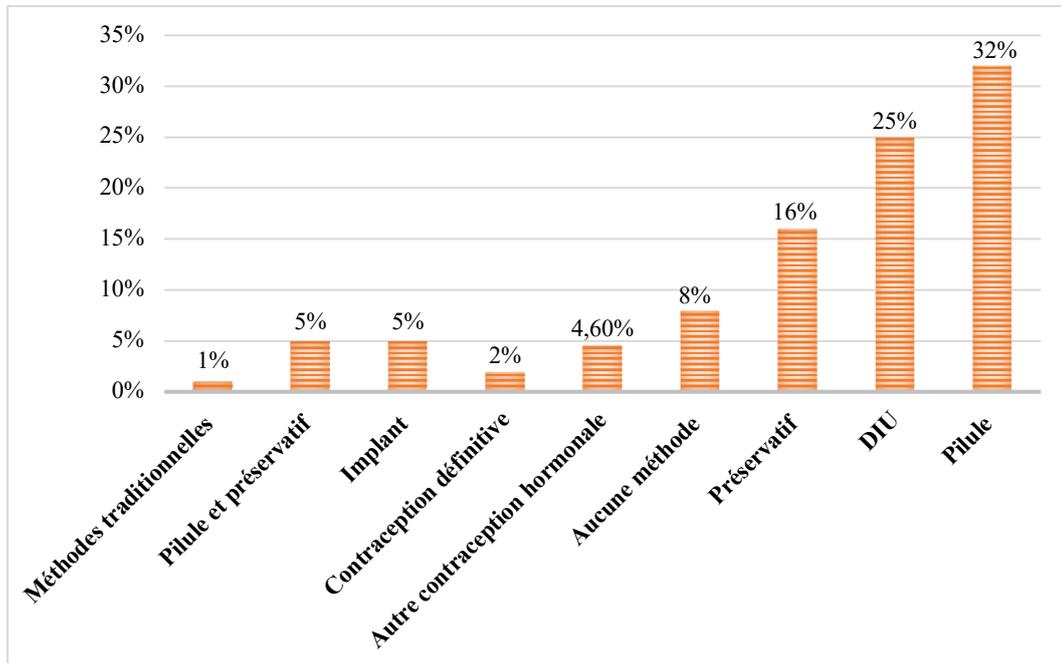


Figure 19 : Répartition des méthodes de contraception utilisées par les femmes de 15 à 49 ans en France en 2018

Ce graphique montre que les deux moyens de contraception les plus utilisés sont les dispositifs intra-utérins (DIU) et la pilule.

II. Physiologie de la reproduction⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

II.1) Cycle ovarien

L'hypothalamus sécrète la Gn-RH, celle-ci régulant la sécrétion hypophysaire de FSH et LH.

L'ovaire est responsable de la production des stéroïdes sexuels : œstrogène et progestérone.

L'hypothalamus, l'hypophyse et l'ovaire sont tous les trois liés par un système de rétrocontrôle.

En effet, les œstrogènes et la progestérone ont la capacité en fonction de l'étape du cycle de stimuler ou au contraire d'inhiber la sécrétion hypothalamo-hypophysaire.

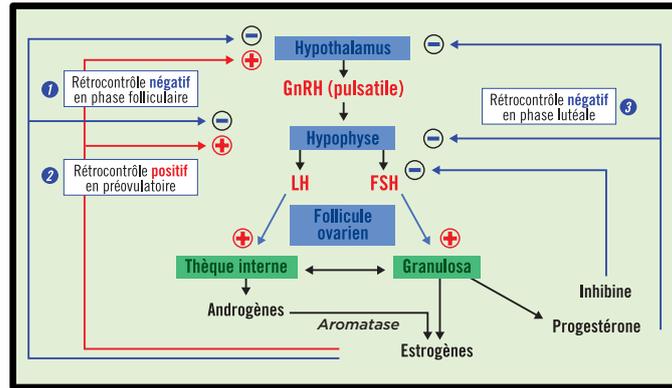


Figure 20 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire

II.2) Les acteurs du cycle ovarien

II.2.1) Les œstrogènes

Leur production est assurée par l'ovaire (granulosa, thèque et corps jaune). Pendant le cycle menstruel, ils sont responsables de :

- La stimulation de la maturation des follicules
- La stimulation de la prolifération de la muqueuse utérine et la sécrétion de glaire cervicale
- Épaississement de la muqueuse du vagin

Lors du processus de fécondation, ils préparent la pénétration des spermatozoïdes dans l'ovocyte.

Et enfin, ils sont responsables d'effets extra-génitaux :

- Stimulation du développement lors de la puberté
- **Augmentation de la coagulabilité du sang**
- Augmentation de la rétention d'eau et de sodium
- Stimulation de l'activité des ostéoblastes (*protection de l'ostéoporose*)
- Réduction des LDL et augmentation des VLDL et HDL (*effet protecteur des œstrogènes sur la sphère cardio-vasculaire*)

II.2.2) La progestérone

Cette hormone progestative est produite par le corps jaune en phase lutéale et son rôle principal est de préparer le tractus vaginal à l'implantation et au développement de l'œuf fécondé ainsi qu'au maintien de la grossesse.

II.2.3) LH

Elle stimule la production d'androgènes (testostérone) par les cellules de la thèque et assure leur transformation en œstrogènes dans la granulosa.

II.2.4) FSH

Elle stimule la production d'œstrogènes par la granulosa en début de phase folliculaire.

II.3) Les étapes du cycle ovarien

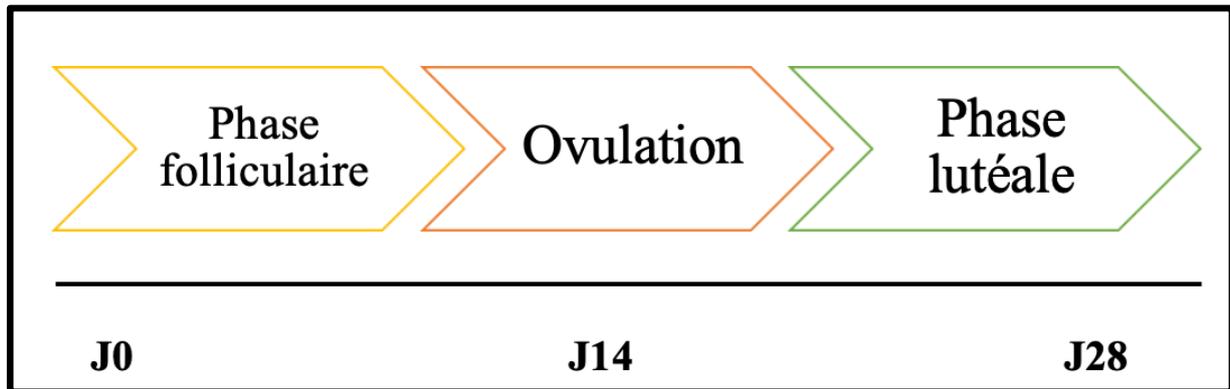


Figure 21 : Déroulé du cycle menstruel

II.3.1) Phase folliculaire

II.3.1.a) Début de la phase folliculaire

Au début du cycle, la concentration de LH est constante avec une légère augmentation de la concentration de FSH.

A ce stade, l'axe hypothalamo-hypophysaire est actif, et va libérer de la GnRH stimulant ainsi la production de FSH. Ne sont présentes à cet instant du cycle que des cellules de la granulosa, les cellules de la thèque étant complètement absentes.

Les cellules de la granulosa se développent petit à petit et vont produire de plus en plus d'œstrogènes ; la concentration de ces dernières va se voir augmenter petit à petit de façon proportionnelle à la quantité de cellules produites.

La production de progestérone est nulle pendant toute la phase folliculaire, ainsi seuls les œstrogènes sont synthétisés.

La GnRH stimule la libération de FSH à l'origine de la croissance des follicules ovariens. Ces derniers vont sécréter des œstrogènes en faible quantité.

Lorsque la FSH se fixe aux récepteurs situés au niveau de la granulosa, se déclenche la différenciation des follicules préantraux en follicules antraux ainsi que le recrutement de certains d'entre eux. Les follicules qui n'ont pas réussi à devenir matures vont disparaître alors que le follicule dominant va sécréter de l'œstradiol stimulant sa propre sécrétion. Par **rétroaction négative** sur l'hypothalamus et l'hypophyse, ces œstrogènes inhibent la libération de FSH et de LH. De plus, l'inhibine sécrétée par les cellules de la granulosa inhibe également l'axe hypothalamo- hypophysaire. Ainsi, les taux de LH et FSH restent bas.

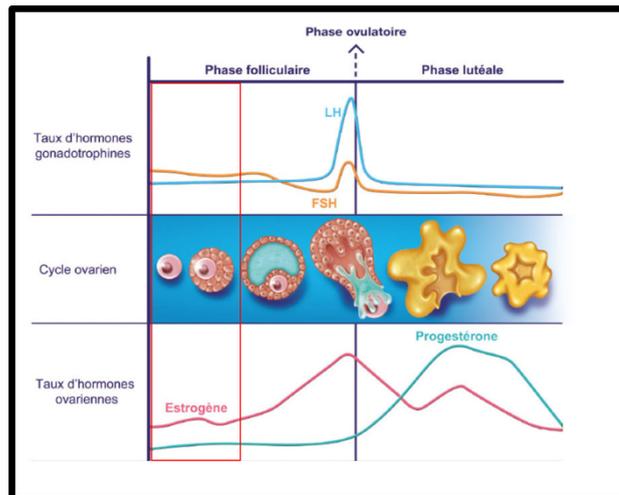


Figure 22 : Début de la phase folliculaire⁽⁴³⁾

II.3.1.b) *Fin de la phase folliculaire*

A la fin de la phase folliculaire, les cellules se sont bien développées et sont parvenues au stade du follicule de De Graaf. De nombreuses cellules folliculaires (granulosa et thèque) sont présentes et vont synthétiser des quantités importantes d'œstrogènes. Leur production est donc assurée par les cellules de la thèque qui se voient stimuler par la LH. Cependant, il y a une étape intermédiaire de transformation des androgènes par la granulosa en œstrogènes puisque les cellules de la thèque ne peuvent pas produire directement les œstrogènes.

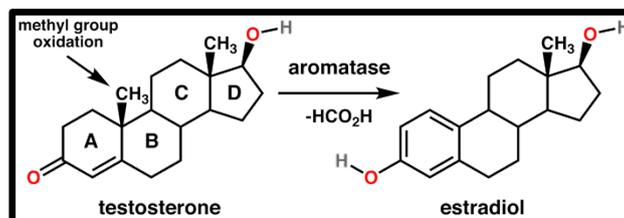


Figure 23 : Conversion des androgènes en œstrogènes⁽⁴⁴⁾

Les cellules de la granulosa fabriquent elles-mêmes les œstrogènes. Ainsi, ces deux sources de production conduisent à une forte élévation de la concentration en œstrogènes à la fin de la phase folliculaire ; la sécrétion de progestérone quant à elle est toujours nulle.

A ce moment du cycle, on passe d'un rétrocontrôle négatif à un **rétrocontrôle positif**. Les œstrogènes, en très grande concentration, vont activer l'axe hypothalamo-hypophysaire.

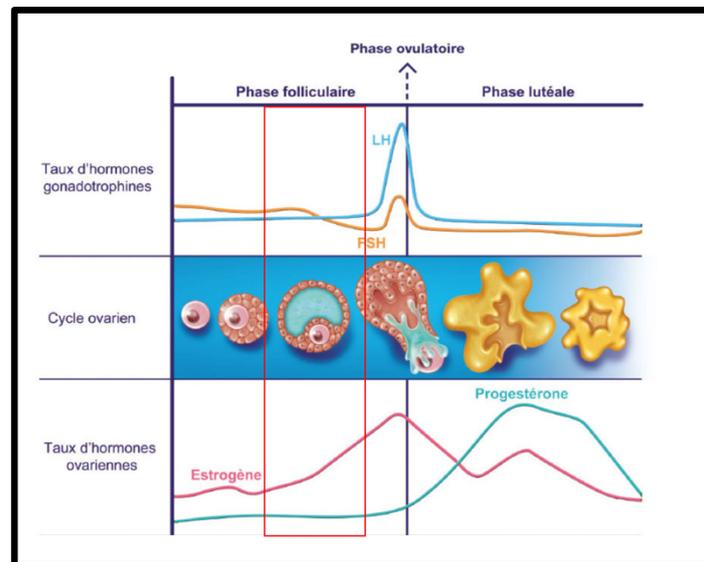


Figure 24 : Fin de la phase folliculaire

II.3.2) Ovulation

Cette forte concentration d'œstrogènes va stimuler la production de FSH et LH à l'origine du « fameux » **pic de LH**. Ce dernier est responsable de l'ovulation donc de l'expulsion de l'ovocyte à ce moment du cycle.

Le pic plasmatique de LH, lié à une augmentation d'activité de Gn-RH hypothalamique permet au follicule de terminer sa maturation. Puis, s'enchaînent la rupture et l'expulsion de l'ovocyte dans la trompe. Cette dernière a lieu entre 35 et 36 heures après le pic de LH.

L'ovulation a lieu de façon physiologique au 14^{ème} jour, avec des variations inter et intra-individuelles. En effet, en fonction des cycles et en fonction des femmes, cette période peut être légèrement décalée. L'ovule va survivre environ 24 heures dans les voies génitales féminines.

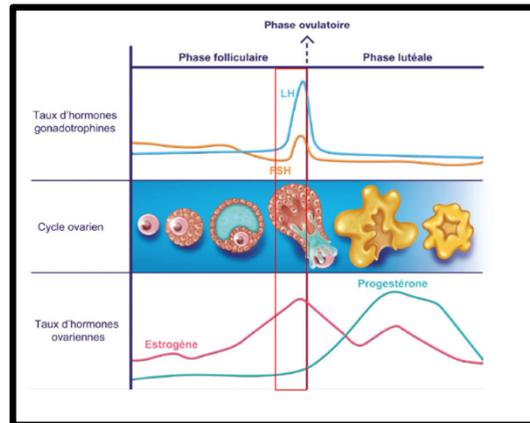


Figure 25 : Ovulation

II.3.3) Phase lutéale

Après l'étape d'ovulation, le follicule se transforme en corps jaune ; celui-ci sécrète via la granulosa de la progestérone, de l'inhibine (rétrocontrôle négatif hypophysaire) et en quantité plus faible de l'œstradiol.

En l'absence de grossesse, le corps jaune se détruit. La chute des sécrétions d'hormones entraîne la menstruation et le recrutement de quelques follicules primaires en perspective du prochain cycle.

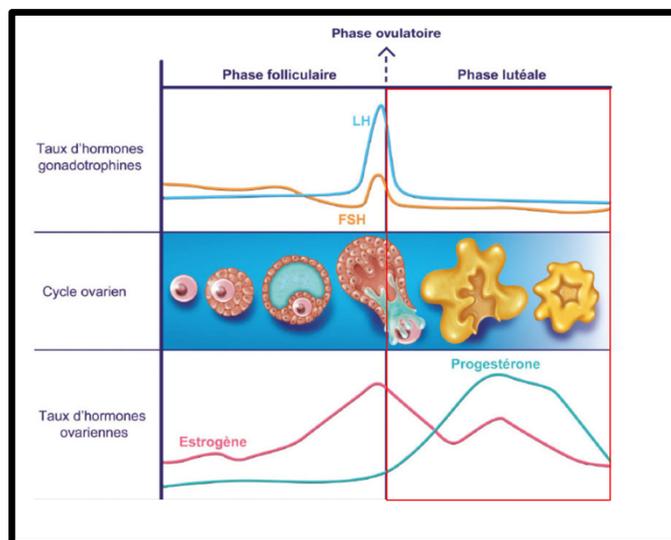


Figure 26 : Phase lutéale

III. Pharmacologie de la contraception hormonale ^(41,42,45,46)

III.1) Pilule œstroprogestative

III.1.1) Classification

Encore appelés contraceptifs oraux combinés (COC), ils contiennent une association d'œstrogènes et de progestatifs. Leur classification repose sur le taux d'œstrogènes, la génération du progestatif et le type d'association.

L'œstrogène le plus utilisé est un œstrogène de synthèse, l'**éthinyloestradiol** à la dose de 15 à 40 µg dans les pilules minidosées et 50 µg dans les pilules normodosées (*absence de spécialité sur le marché*).

Il existe plusieurs progestatifs qui en fonction de celui utilisé va définir la génération de la pilule :

- **1^{ère} génération** : Norethistérone
- **2^{ème} génération** : Norgestrel, lévonorgestrel
- **3^{ème} génération** : Désogestrel, gestodène, norgestimate
- **4^{ème} génération** : Acétate de chlormadinone, drospirénone, dienogest, nomégestrol, norgestimate

Il existe plusieurs types d'associations :

- **Monophasique** : l'œstrogène et le progestatif sont associés tout au long du cycle à dose fixe



Figure 27 : Fonctionnement monophasique

- **Biphasique** : la concentration en œstrogènes et/ou progestatif varie 1 fois au cours des 21 jours de traitement

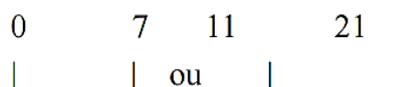


Figure 28 : Fonctionnement biphasique

- **Triphasique** : la concentration en œstrogènes et/ou progestatif varie 2 fois au cours des 21 jours de traitement

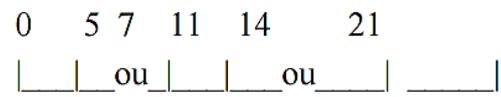


Figure 29 : Fonctionnement triphasique

III.1.2) Tableau récapitulatif des pilules œstro-progestatives (41,47)

<u>DCI</u>	<u>PHASE</u>	<u>SPECIALITES</u>
<u>2^{ème} GENERATION</u>		
EE 30µg + lévonorgestrel 150µg	Monophasique	MINDRIL® , LUDEAL® , OPTIDRIL®
EE 20µg + lévonorgestrel 100µg	Monophasique	LEELO®, OPTILOVA®
EE 30-40µg + lévonorgestrel 150-200µg	Biphasique	ADEPAL®, PACILIA®
EE 30-30-40µg + lévonorgestrel 50-75-125µg	Triphasique	DAILY®, TRINORDIOL®
<u>3^{ème} GENERATION</u>		
EE 30µg + désogestrel 150µg	Monophasique	OPTIDESO30®, VARNOLINE®
EE 30µg + gestodène 75µg	Monophasique	MINULET®, OPTINESSE30®
EE 20µg + gestodène 75µg	Monophasique	HARMONET®, OPTINESSE20®
EE 20µg + désogestrel 150µg	Monophasique	OPTODESO20®, MERCILON®
EE 15µg + gestodène 60µg	Monophasique	MELODIA®, MINESSE®, OPTINESSE15®
EE 30-40µg + gestodène 50-70-100µg	Triphasique	PERLEANE®, TRI-MINULET®
EE 35µg + norgestimate 180-215-250µg	Triphasique	TRIAFEMI®
<u>4^{ème} GENERATION</u>		
EE 30µg + chlormadinone 2mg	Monophasique	BELARA®
EE 30µg + drospirénone 3mg	Monophasique	JASMINE®, DROSPIBEL30®

EE 20µg + drospirénone 3mg	Monophasique	JASMINELLE®, BELANETTE®, IZEANE®
<u>AUTRE</u>		
Estradiol (1,5mg) + nomégestrol	Monophasique	ZOELY®
Valérate d'estradiol (3/2/1 mg) + diénogest	Triphasique	QLAIRA®
EE 35µg + Acétate de cyprotérone	Monophasique	DIANE 35®, EVEPAR®, MINERVA®

Tableau XIV : Classification des pilules œstroprogestatives

III.2) Anneau vaginal œstro-progestatif

Il diffuse quotidiennement un taux constant d'éthinylestradiol de 20 µg/jour et 150 µg/jour d'étonogestrel (métabolite actif du désogestrel). Il s'insère dans le vagin pour une durée d'utilisation de 21 jours avec retrait de l'anneau pendant un intervalle d'une semaine.

Les règles débutent généralement 2 à 3 jours **après la dépose de l'anneau**.

→ Il est commercialisé sous le nom de **NUVARING®**.

III.3) Patch œstro-progestatif

Il s'agit d'un timbre transdermique diffusant quotidiennement un taux constant d'éthinylestradiol dosé à 20 µg et d'un progestatif : norelgestromine dosée à 150 µg qui est métabolisé en norgestrel dont le lévonorgestrel est l'isomère actif.

La posologie est d'un timbre toutes les semaines pendant 3 semaines suivi d'un intervalle d'une semaine. Il est mis en place sur le bas de l'abdomen ou sur une fesse.

Cependant, l'efficacité est équivalente à celle des autres contraceptifs sauf en cas de poids supérieur à 90 kg.

→ Il est commercialisé sous le nom **EVRA®**.

III.4) Mécanisme d'action de la contraception œstro-progestative^(41,42,45)

Le mécanisme d'action se déroule à trois niveaux : axe hypothalamo-hypophysaire, endomètre et glaire cervicale.

III.4.1) Effet de l'éthinylestradiol

L'action principale est anti-gonadotrope c'est-à-dire qu'il y a une activation du feed back négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Cette stimulation du rétrocontrôle négatif entraîne une diminution de la synthèse de LH et FSH d'où **une inhibition du pic ovulatoire** de LH au 14^{ème} jour du cycle.

En résulte une suppression de l'ovulation par **mise au repos de l'axe hypothalamo-hypophysaire**.

Deux autres effets des œstrogènes sont paradoxaux : les œstrogènes sont responsables du maintien de la glaire cervicale favorable aux spermatozoïdes et favorisent la prolifération de l'endomètre. Cependant, l'action anti-gonadotrope est assez puissante pour contrer ces deux propriétés.

III.4.2) Effet du progestatif

Le progestatif renforce l'action sur **l'axe hypothalamo-hypophysaire** :

- Diminution de LH/FSH → empêche le pic de LH
- Atrophie de l'endomètre (antiprolifératif) → permet de compenser l'effet prolifératif des œstrogènes
- Épaississement de la glaire cervicale

III.4.3) Synergie d'effet

Œstrogènes et progestatifs ont une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire d'où une potentialisation de l'effet à l'origine d'une action anti-gonadotrope. De plus, il y a un antagonisme d'effet au niveau de l'endomètre et de la glaire cervicale mais le progestatif et l'atrophie qu'il provoque l'emporte sur l'effet de l'œstrogène.

III.4.4) Autres effets

III.4.4.a) Métabolisme glucidique

Les œstrogènes de synthèse augmentent la **glycémie** et la **tolérance à l'insuline** (mécanisme probable : insulino-résistance...) ; cet effet étant **dose dépendante**. Aux doses contenues dans les pilules combinées, l'effet demeure inconstant.

Les progestatifs de 1^{ère} et de 2^{ème} génération augmentent la **glycémie**, effet **inconstant** pour les pilules de 3^{ème} génération.

III.4.4.b) Métabolisme lipidique

L'éthinylestradiol est responsable :

- Augmentation des triglycérides (TG), HDL-c
- Diminution du LDL-c

Progestatifs	Chol T	HDL	LDL	TG
1 ^{ère} et 2 ^{ème} générations	↓	↓	↓	↑
3 ^{ème} génération	=	= ou ↑	=	↑

Figure 30 : Effet des progestatifs sur le profil lipidique

Les progestatifs de 1^{ère} et 2^{ème} génération ont des effets de **type androgénique** à l'origine :

- Diminution des VLDL-c, HDL-c, LDL-c et cholestérol total
- Augmentation des triglycérides

Les progestatifs de 3^{ème} génération sont **non androgéniques** et ont peu ou pas d'effet.

III.4.4.c) *Sphère cardiovasculaire*

L'éthinylestradiol augmente la synthèse hépatique du **fibrinogène**, des facteurs **VII, IX, X**, et diminue la synthèse de **l'antithrombine III** et de la **protéine S, inhibiteurs de la coagulation**.

Les progestatifs n'ont aucun effet sur le profil de coagulation.

L'éthinylestradiol et les progestatifs de 1^{ère} et 2^e génération augmente la synthèse de **l'angiotensine II** et donc augmentent la pression artérielle.

III.5) Effets indésirables^(41,42,46)

<u>Fréquents</u>	<u>Rares (potentiellement graves)</u>	<u>Autres (rares)</u>	<u>Spécifiques</u>
Nausées, céphalées banales, irritabilité, jambes lourdes, tension mammaire, saignements inter menstruels, oligoménorrhée voire aménorrhée possible (lorsque dose $\leq 20\mu\text{g}$), prise de poids	Accidents thromboemboliques artériels (AVC, IDM...) et veineux (phlébite, embolie pulmonaire)	Trouble de l'équilibre gluco-lipidique, fonction hépatique, déséquilibre d'une hypertension artérielle Acné, séborrhée	Drospirénone : risque d'hyperkaliémie EVRA® : réaction locale allergique au site d'application Tension mammaire plus fréquente Durée des règles un peu plus longue

Tableau XV : Effets indésirables

III.6) Contre-indications^(41,42)

III.6.1) Contre-indications absolues

Il est *contre-indiqué* d'avoir recours à une contraception oestro-progestative en cas de :

- **Risque vasculaire** : thrombophilie biologique, ATCD personnels ou familiaux d'évènements thromboemboliques veineux, affections cardiovasculaires artérielles (IDM, AVC, AOMI), hypertension artérielle (HTA) sévère non équilibrée ou HTA

équilibrée associée à un autre facteur de risque cardiovasculaire, migraine avec aura ou migraine sans aura avec un facteur de risque cardiovasculaire, méningiome, tabagisme important, âge > 35 ans

- Tumeur maligne du sein ou de l'utérus
- Troubles métaboliques : dyslipidémie, diabète mal équilibré ou compliqué de micro ou macro angiopathie
- Troubles hépatiques (hépatite virale active ou cirrhose sévère) et biliaires (ATCD d'ictère cholestatique, lithiase), pancréatite
- Valvulopathie compliquée, trouble du rythme thrombogène
- Maladie auto-immune : lupus, syndrome des anti-phospholipides
- Post-partum : période de 6 semaines après l'accouchement

III.6.2) Contre-indications relatives

Il faut *éviter* de prendre des contraceptifs combinés lorsque :

- Age > 35-40 ans
- Tabagisme < 15 cigarettes et âge > 35 ans
- Migraine sans aura
- Varices importantes
- ATCD psychiatriques
- ATCD gynécologiques : fibromes, mastopathies bénignes
- Troubles métaboliques : diabète insulino-dépendant équilibré ou modéré, obésité sans autre facteur de risque cardiovasculaire
- ATCD familiaux de 1^{er} degré de MTEV < 50-60 ans

III.7) Interactions médicamenteuses^(41,42)

<u>Contre-indiqué</u>	<u>Déconseillé</u>	<u>Précaution d'emploi</u>
Millepertuis	<p><u>Inducteurs enzymatiques</u></p> <p>Anticonvulsivants : phénytoïne, phosphénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate Rifabutine Rifampicine Griséofulvine → Augmentation du métabolisme hépatique</p>	<p><u>Contraceptif d'urgence</u></p> <p>Ullipristal → Risque de <i>diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux</i> contenant un progestatif par <i>liaison aux récepteurs à la progestérone</i> (forte affinité)</p>
	<p><u>Inhibiteurs de protéases</u></p> <p>Ritonavir, nelfinavir, lopinavir, efavirenz, névirapine → Responsable d'une <i>diminution du taux d'œstrogènes</i> d'où un <i>risque de diminution de l'efficacité contraceptive</i></p>	<p><u>Topiques gastro-intestinaux et absorbants</u></p> <p>Charbon activé, charbon végétal, diosmectite, gel d'hydroxyde, aluminium, carbonate de magnésium, monmectite, kaolin lourd... → Risque de <i>diminution de la résorption digestive</i> = espacer de 2h</p>
	<p><u>Psychostimulant</u></p> <p>Modafinil → Risque de <i>diminution de l'efficacité contraceptive</i> pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement</p>	<p>Cas de la drospirénone : majoration du risque d'hyperkaliémie en cas d'association avec d'autres médicaments hyperkaliémants (amiloride, spironolactone, IEC, sartans...)</p>

Tableau XVI : Interactions médicamenteuses

IV. Risque thrombotique associée à la prise de contraception oestroprogestative

IV.1) Impact sur le risque de thrombose veineuse

Le risque thromboembolique veineux est estimé pour une femme non-utilisatrice de contraception orale combinée (COC) à 3 événements pour 10 000 femmes sur une période d'un an. Cependant, dans la population de femmes utilisatrices d'un tel contraceptif, il se révèle être de 7 événements pour 10 000 femmes sur un an.⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾

Une méta-analyse récente a évalué à 3,5 (IC à 95% → 2,9-4,3) le risque relatif veineux par rapport aux femmes qui n'utilisent pas de contraceptif œstroprogestatif.⁽⁵²⁾

IV.1.2) Mécanisme de survenue de la thrombose

Le risque de survenue d'un accident thromboembolique veineux est maximal lors de la première année d'utilisation avec un risque estimé à 4,17 (95% IC → 3,73-4,66) par rapport aux non-utilisatrices. Ce risque est ensuite estimé à 2,76 (95% IC → 2,53-3,02) après quatre années d'utilisation.⁽⁵³⁾

Ce dernier se voit également augmenté en fonction de l'âge de la patiente.⁽⁵⁴⁾

IV.1.2.a) Impact sur la Sex Hormon Binding Globulin (SHBG)⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾

Cette globuline est une glycoprotéine synthétisée par le foie qui se lie aux hormones sexuelles et notamment la testostérone et l'œstradiol. Seules les hormones sexuelles non liées à la SHBG sont dites libres et sont ainsi actives. Ainsi, la biodisponibilité de ces hormones sexuelles est influencée par la concentration de SHBG qui inhibe la fonction de ces hormones.

Il s'avère que la concentration de SHBG est influencée par la concentration en œstrogènes. En effet, il existerait un lien entre le risque de thrombose veineuse profonde et l'effet du COC sur le taux de SHBG.

Les COC contenant du désogestrel ou du gestodène (+30µg EE) entraînent généralement une augmentation moyenne de **200 à 300%**, ce qui représente une majoration beaucoup plus importante que celle observée avec le lévonorgestrel (+30 µg EE) qui est de **50% voire moins**. Les COC contenant 20µg d'EE associé au désogestrel entraîne une augmentation de la SHBG aux alentours des majorations observées pour les associations précédentes.

Dans le cadre des pilules triphasiques associant de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel, il est relevé une augmentation du taux de SHBG de **100%**, lorsque le progestatif est constitué par du gestodène la majoration est de **150%**. Quant à l'association avec du désogestrel, la SHBG se voit majorer à **200%**.

Il est observé une augmentation de la SHBG de **150%** en cas d'association avec du norgestimate, **250 à 300%** en ce qui concerne l'association avec la drospirénone ou le dienogest. Quant à l'acétate de cyprotérone, la majoration du taux est de **300 à 400%**. Dans chacune des associations citées précédemment, la dose d'œstrogène est comprise entre 30 et 35µg.

Deux formes locales ont été développées : un anneau vaginal (association fixe d'EE à 15µg et 120µg etonogestrel) majorant le taux de SHBG de **150%** et un patch (association fixe d'EE à 20µg et 150µg norelgestromine) responsable d'une augmentation de **260%**.

A l'inverse, les progestatifs seuls ne sont pas responsables d'une augmentation de la SHBG mais d'une diminution de cette dernière.

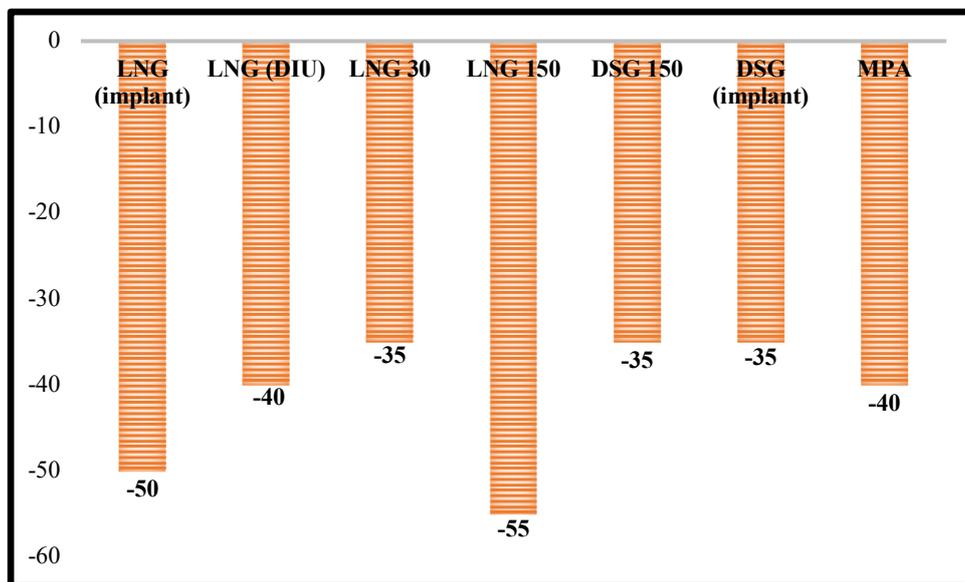


Figure 31 : Effet des progestatifs sur la concentration de SHBG

L'augmentation de la SHBG peut être interprétée comme une **mesure de l'œstrogénicité totale** qui **influe** donc sur le **risque thromboembolique**.

Au vu de l'impact des COC de 3^{ème} génération sur la SHBG, ils semblent être plus œstrogéniques que les COC de 2^{ème} génération. En effet, les pilules contenant de la drospirénone, diénogest, acétate de cyprotérone, +/- norgestimate sont plus œstrogéniques que les COC composées de désogestrel ou gestodène.

Cette étude a également inclus les préparations bi- et tri-phasiques. Les effets sur la SHBG laissent penser que les COC bi- et tri-phasiques sont plus œstrogéniques que les COC monophasiques correspondantes.

Ainsi, les COC monophasiques avec du lévonorgestrel constituent la première intention, suivi d'une COC présentant une œstrogénicité totale la plus faible possible ; par exemple, une préparation monophasique à base de désogestrel ou gestodène.

→ **Le dosage de SHBG pourrait donc prédire le risque thromboembolique veineux.**

IV.1.2.b) Impact sur le système d'hémostase

Les contraceptifs oraux combinés (COC) sont responsables d'un **effet prothrombotique** par une **modification** de certains paramètres de l'hémostase :

<u>Augmentation</u>	<u>Diminution</u>
Fibrinogène	Antithrombine
Facteurs II, VII, IX, X, XII	Facteur V
TAFI (inhibiteur de la fibrinolyse)	Protéine S
	TFPI

Tableau XVII : Modifications de l'hémostase

➤ **Impact sur la protéine C, protéine S et antithrombine (AT), TFPI⁽⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾**

Rappel

La protéine C est une protéine intervenant dans la régulation du phénomène de coagulation activée notamment par son cofacteur la protéine S.

→ ***Inhibition des facteurs V et VIIIa de la coagulation***

L'antithrombine (AT) intervient également dans ce processus de régulation

→ ***Inhibition des facteurs II et Xa de la coagulation***

TFPI intervient également dans le processus de régulation de la coagulation

→ ***Inhibition du complexe FT-VIIa et Xa***

L'utilisation de contraceptifs oraux combinés (COC) provoque des perturbations des voies pro coagulantes, anticoagulantes et fibrinolytiques de la coagulation du sang pouvant être responsables d'une majoration du risque de thrombose veineuse.

Les résultats ont été obtenus suite à une étude dite croisée randomisée contrôlée par cycle.

Cette étude a eu pour objectif de déterminer les effets des COC de deuxième et troisième génération sur différents paramètres.

Elle a été composée de 28 femmes qui ne prenaient initialement pas de contraceptif oral et qui ont eu deux prescriptions :

- COC de deuxième génération : 150 mg lévonorgestrel + 30 µg EE
- COC de troisième génération : 150 mg désogestrel + 30 µg EE

→ Après **deux mois de wash-out**, les patientes ont échangé leur prescription.

Les paramètres anticoagulants déterminés étaient :

- **Antithrombine (AT)**
- Alpha2-macroglobuline (alpha2-M)
- Alpha1-antitrypsine
- **Inhibiteur de la protéine C (PCI)**
- **Protéine C, protéines S totales et libres**
- **Taux de sensibilité de la protéine C activée (APC-sr)**

Au cours de l'utilisation de COC contenant du désogestrel (*3^{ème} génération*), les concentrations plasmatiques d'alpha2-M, d'alpha-antitrypsine, de **PCI et de la protéine C ont augmenté** de manière significative, alors que **l'AT et la protéine S ont diminué** de manière significative.

Dans le cas du COC de deuxième génération, les modifications ont été similaires même si celles concernant l'antithrombine, l'inhibiteur de la protéine C et la protéine S (*légère augmentation*) n'ont pas été significatives.

Comparé au lévonorgestrel, les COC contenant du désogestrel ont provoqué **une diminution significative** de la protéine S totale ainsi que de la protéine S libre et une **résistance plus prononcée de l'activité de la protéine C**.

Cependant, il n'est pas relevé de différence entre les contraceptifs de troisième génération et les contraceptifs à base de drospirénone ou d'acétate de cyprotérone.

Ces observations indiquent que l'activité des voies anticoagulantes dans le plasma des utilisateurs de CO contenant du désogestrel est **plus fortement altérée** que dans le plasma des utilisateurs de CO contenant du lévonorgestrel.

La résistance à la protéine C étant ainsi **plus marquée** pour les contraceptifs de troisième génération plutôt que ceux de seconde génération.

De plus, il y a un **parallèle** entre la **résistance à l'activité de la protéine C** et la concentration de la **SHBG** qui suggère que les contraceptifs ayant une **œstrogénicité totale** plus importante provoque une **altération de l'activité de la protéine C** et **majore le risque thrombotique veineux**.

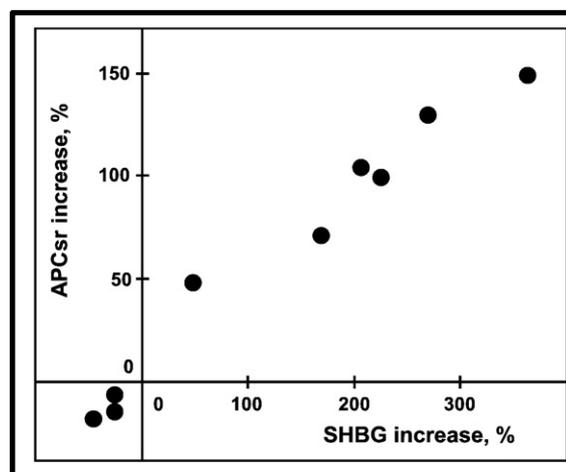


Figure 32 : Corrélation entre les taux de SHBG et la résistance à l'activité de la protéine C

Les tests de résistance à l'activité de la protéine C sont basés sur la génération de thrombine. Les principaux déterminants de ce test sont la prothrombine, la protéine S et le TFPI. Cependant, la prothrombine ne contribue pas de façon pertinente puisqu'elle ne se voit pas modifier en fonction de la génération des progestatifs (3%).

Ainsi, il apparaît comme évident que la protéine S et le TFPI sont les deux déterminants les plus intéressants à étudier et pourraient expliquer ce phénomène de résistance à la protéine C acquise par la prise de pilule.

Comme vu précédemment, la concentration de la protéine S est diminuée lors de l'utilisation de COC et de façon plus marquée lors de la prise de troisième génération par rapport à la seconde génération.

Quant au TFPI, il existe à ce jour peu d'étude mais récemment Van Vliet a rapporté que le taux de TFPI était plus diminué par l'utilisation de drospirénone/acétate de cyprotérone par rapport au lévonorgestrel. De plus, une étude récente a révélé une corrélation des taux de protéine S et TFPI qui laisse supposer une régulation semblable.

Kackger et al a émis l'hypothèse que le TFPI altérerait la fonction anticoagulante de la protéine C en majorant ainsi le potentiel pro coagulant du plasma en favorisant la génération de thrombine ; cette dernière étant moins sensible au contrôle par la protéine C.

Le TFPI inhibe le facteur Xa (voie extrinsèque de la coagulation) qui protège le facteur Va de l'action inhibitrice de la protéine C ; ainsi, si le TFPI est diminué, le facteur V est d'autant plus protégé ce qui concourt également à une forme de résistance à l'activité de la protéine C.

Malgré le peu d'étude, l'hypothèse d'une **diminution du TFPI** semble être **corrélée de façon négative** à l'activité de la protéine C et ainsi concourt à une situation pro-coagulante du plasma des patientes sous contraceptifs œstroprogestatifs ; il semblerait également une altération plus importante de la fonction de cette protéine lors de l'utilisation de la 3^{ème} génération.

➤ **Impact sur les facteurs de coagulation**⁽⁶¹⁾

Cette étude a porté sur 28 femmes utilisant pendant deux cycles un contraceptif de deuxième génération puis après une épuration sur deux cycles menstruels ont eu recours à un contraceptif de troisième génération :

- COC de deuxième génération : 150 mg lévonorgestrel + 30 µg EE
- COC de troisième génération : 150 mg désogestrel + 30 µg EE

Les facteurs II, VII, X et le fibrinogène ont vu leur concentration plasmatique largement augmenté lors de l'utilisation de ces deux types de contraceptifs. Les résultats vis-à-vis du facteurs VIII (augmentation) et du facteur V (diminution) n'ont été significatifs que pour le contraceptif composé par le désogestrel c'est-à-dire celui de 3^{ème} génération.

Comparé au contraceptif composé de lévonorgestrel (LNG), les facteurs II et VII se sont vus davantage majorés par le contraceptif à base de désogestrel (DSG) :

<u>Facteur II</u>		<u>Facteur VII</u>	
LNG : 12%	DSG : 16%	LNG : 12%	DSG : 32%

Tableau XVIII : Impact de la génération sur les facteurs II/VII

Quant au facteur V, il a présenté une diminution plus importante lors de l'utilisation du contraceptif à base de désogestrel :

<u>Facteur V</u>	
LNG : -3%	DSG : -11%

Tableau XIX : Impact de la génération sur le facteur V

En ce qui concerne les marqueurs de coagulation, seul le fragment de prothrombine s'est vu augmenté. En effet, les complexes thrombine-antithrombine ainsi que la fibrine soluble n'ont pas été impactés par l'utilisation des contraceptifs oraux.

Cette étude montre que le lévonorgestrel (représentant la deuxième génération) n'impacte pas de la même manière les facteurs de coagulation que le désogestrel (représentatif de la troisième génération).

→ **L'augmentation des facteurs de coagulation est majorée** lors de l'utilisation des progestatifs de 3^{ème} génération.

➤ **Impact sur l'activité fibrinolytique** ⁽⁵⁹⁾

Il est observé lors de la prise de contraceptifs œstroprogestatifs une augmentation de l'activité fibrinolytique. En effet, il est relevé une diminution de la concentration et de l'activité de l'inhibiteur d'activation du plasminogène (PAI-1), ainsi que l'augmentation des taux d'activateurs du plasminogène (t-PA). Cependant, cette activité que l'on pourrait penser

favorable vis-à-vis du risque thrombotique est contrecarré par l'intervention de TAFI. Ce dernier qui est un inhibiteur de la fibrinolyse voit son taux augmenté lors de la prise de tels contraceptifs.

Cette majoration est d'autant plus importante avec la prise de contraceptif à base de désogestrel (3^{ème} génération) que de lévonorgestrel (2^{ème} génération).

Cependant, il n'existe pas actuellement de preuves réelles que les **modifications du système fibrinolytique affectent le risque thromboembolique veineux.**

IV.1.2.c) Rôle de l'œstrogène⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾

L'œstrogène est clairement responsable de la majoration du risque de thrombose ; celui actuellement utilisé dans la majorité des pilules est un œstrogène de synthèse : **l'éthinylestradiol (EE).**

Ce dernier appartenant à la famille des 17-alpha-éthinyne est puissant, peu métabolisable, a une forte biodisponibilité et une élimination lente (forte rétention tissulaire) et reste responsable de modifications de paramètres de l'hémostase comme démontrées dans les études ci-dessus par notamment une action au niveau de la synthèse hépatique des facteurs de coagulation.

Dans une optique de diminution du risque de thrombose, la dose d'œstrogènes a été diminuée dans les contraceptifs oraux combinés. En effet, la baisse de 100 µg à 50 µg a été associée à une diminution du risque de thrombose veineuse alors qu'il n'a pas été établi un tel résultat pour le passage de 30 µg à 20 µg.

Il semblerait que les nouveaux œstrogènes dits « naturels » : valérate d'estradiol et nomégestrol notamment auraient un impact moins important sur les paramètres hémostatiques. Cependant, aucune données actuelles cliniques ne sont disponibles et ne permettent de confirmer la moindre survenue d'évènements thromboemboliques. Ainsi, il faut appliquer les mêmes principes de précautions vis-à-vis de ces deux contraceptifs.

Enfin, il est important de noter que les formes locales œstroprogestatives (patch transdermique et anneau vaginal) présentent le même risque thrombotique veineux que les formes orales puisque l'œstrogène de synthèse effectuera malgré tout un effet de premier passage hépatique.

IV.1.2.d) Rôle du progestatif

Certes rares, des études cas-témoins portent sur le risque de thrombose chez les femmes ayant recours à des progestatifs (pilules ou injectables). Ces dernières suggèrent que les progestatifs n'augmentent pas ou peu le risque de thrombose veineuse.

Kemmeren et al a démontré les effets favorables du contraceptif progestatif sur les deux marqueurs du risque thromboembolique veineux que sont : SHBG et la sensibilité de l'activité de la protéine C.⁽⁵⁹⁾

Comme vu précédemment, les progestatifs sont associés à une diminution du pourcentage de SHBG.

Cependant, les études citées précédemment font échos d'une différence de risque thrombotique veineux en fonction de la génération du progestatif, n'étant pourtant pas le responsable.

En ce qui concerne les COC de 2^{ème} génération (association avec du LNG), il existe un risque de thrombose veineuse plus important par rapport aux femmes qui n'utilisent pas de COC ; ce sur-risque étant estimé à 2,9 (95% IC → 2,2-3,8).⁽⁵⁴⁾

Ce dernier reste modéré par rapport à celui observé pour les pilules oestro-progestatives de 3^{ème} génération (exemple d'association avec du DSG) qui est estimé à 6,6 (95% IC → 5,6-7,8) et à 2,2 (95% IC → 1,1-4,4) par rapport aux utilisatrices de contraceptif de seconde génération avec un même taux d'EE. ^(54,65)

Pour les contraceptifs de troisième génération contenant notamment du gestodène, le risque de thrombo-embolie est majoré d'un facteur 6,2 (95% IC → 5,6-7,0) par rapport aux non-utilisatrices de COC et d'un facteur 2,1 (95% IC → 1,0-4,4) par rapport aux utilisatrices de contraceptif de deuxième génération.^(54,65)

Cependant, dans les COC de 3^{ème} génération, ceux contenant du norgestimate ont un risque similaire aux patientes qui utilisent de la seconde génération avec un ratio estimé à 1,19 (95% IC → 0,96-1,47).⁽⁵³⁾⁽⁶⁶⁾

De plus, pour les COC avec de la drospirénone, le sur-risque est similaire à celui des autres C3G avec un sur-risque par rapport à la seconde génération de 2,12 (1,68-2,66) et de 6,4 (95% IC → 5,4-7,5) par rapport aux non utilisatrices.⁽⁵⁴⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾

Enfin, pour les COC avec de l'acétate de cyprotérone, le sur-risque thromboembolique veineux par rapport aux femmes qui n'utilisent pas de tels contraceptifs est estimé à 6,8 (95% IC → 4,7-10,0).⁽⁶⁹⁾

L'anneau vaginal (association d'EE et d'étonogestrel = 3^{ème} génération) est responsable d'un sur-risque par rapport aux non-utilisatrices de 6,48 (95% IC → 4,69-8,94) avec une augmentation du taux de SHBG significatif.⁽⁵⁴⁾

Le patch contraceptif (association d'EE et de norgestimate = 3^{ème} génération) est associé à un sur-risque de 7,90 (95% IC → 3,54-17,65) par rapport aux femmes non utilisatrices.⁽⁵⁴⁾

Au fil des générations, les composés développés ont un profil plus androgénique dans une optique d'amélioration du profil de tolérance. Ceux de première et deuxième génération le sont nettement plus que ceux de troisième voire de quatrième avec par exemple l'acétate de cyprotérone reconnu pour ses propriétés anti-androgéniques.

Au fil des générations, le progestatif étant plus puissant, il a permis de diminuer la dose d'œstrogène mais s'est vu également responsable d'une **majoration de la biodisponibilité** de l'éthinylestradiol (EE).

Cette biodisponibilité augmentée est responsable d'une **moindre atténuation de l'effet prothrombotique** de l'œstrogène et **augmente** le **risque thrombotique** de façon plus importante que les contraceptifs de première ou seconde génération.⁽⁶²⁾

IV.1.2.e) Résumé ⁽⁵⁹⁾

	<u>2^{ème} génération</u>	<u>3^{ème} génération</u>
<u>Paramètres de régulation de la coagulation</u>		
Antithrombine (AT)	↑↓	↓
Alpha2-macroglobuline (alpha2-M)	↑	↑
Alpha1-antitrypsine	↑	↑
Inhibiteur protéine C (PCI)	↑	↑
Protéine C	↑	↑
Protéine S (totale/libre)	↓	↓*
<u>Facteurs de coagulation</u>		
Prothrombine	↑	↑*
Fibrinogène	↑	↑*
Facteur V	↓	↓*
Facteur VII	↑	↑
Facteur VIII	↑↓	↑

Facteur X	↑	↑
<u>Paramètres de la fibrinolyse</u>		
t-PA (Ag)	↓	↑
t-PA (activité)	↑	↑
PAI-1 (Ag)	↓	↑
PAI-1 (activité)	↓	↑
TAFI (Ag %)	↑	↑*

* : différence significative entre les contraceptifs de deuxième et troisième génération

Tableau XX : Impact des contraceptifs sur les paramètres d'hémostase

IV.2) Impact sur le risque artériel⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾

L'objectif de cette étude était d'estimer le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ischémique chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés (COC) de différentes doses/génération par rapport aux femmes qui n'utilisent pas ce moyen de contraception.

Les critères de sélection de cette étude globale sont toute étude observationnelle qui traitait de femmes en âge de procréer (18-50 ans) avec comparaison du risque artériel entre les deux populations de femmes citées précédemment.

→ *Ont été inclus 28 publications qui portaient sur 24 études.*

Les résultats sont les suivants :

Les deux outils utilisés sont le rapport de cote (RC) et l'intervalle de confiance (IC) ; ils sont similaires pour les deux populations de femmes vis-à-vis du risque d'infarctus du myocarde ou de l'AVC ischémique.

<u>Femmes non-utilisatrices</u>	<u>IDM (seul)</u>	<u>AVC ischémique (seul)</u>
RC : 1 IC à 95% → de 0,9 à 1,0	RC : 0,9 IC à 95% → de 0,8 à 1,0	RC : 1,0 IC à 95% → de 0,9 à 1,1

Tableau XXI : Risque d'évènement artériel

Ce risque ne montre pas de variation selon la génération de progestatif utilisé.

Cependant, lorsque les auteurs ont stratifié les préparations selon la dose d'œstrogène, le risque augmentait de façon proportionnelle.

En effet, l'étude de cohorte de **Lidegaard** (inclusion de 1 626 158 femmes danoises) a révélé un risque absolu bas mais dépendant du taux d'estrogènes :

COC (dose EE = 20µg)	COC (dose EE = 30-40µg)
Risque relatif (RR) = 0,9-1,7	Risque relatif (RR) = 1,2-2,3

Tableau XXII : Risque relatif en fonction du taux d'EE

Cependant, les pilules normo et minidosées (*[concentration ≤ 50µg]*) semblent être les plus sûres vis-à-vis du risque de thrombose artérielle.

Le risque artériel est estimé à 2-4 évènements pour 10 000 femmes sur une période d'utilisation d'une année.

Ce risque est d'autant plus important que d'autres facteurs de risque sont associés : tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, surcharge pondérale ou âge > 35 ans.

L'évènement artériel est connu des pilules combinées mais reste relativement rare. Contrairement au risque thromboembolique veineux qui diffère selon la génération de la pilule, dans le cas présent, **quelle que soit la génération le risque artériel est le même.**

En effet, une étude de cohorte danoise a suivi des femmes non enceintes de 15 à 49 ans. Les évènements à type d'AVC thrombotiques ou d'infarctus du myocarde ont permis d'évaluer le risque artériel par rapport aux non-usagers d'un tel contraceptif.

Le risque en fonction du **dosage de l'éthinylœstradiol (EE)** a été comparé :

- **Dosage 30-40 µg**

	<u>Accident vasculaire cérébral (AVC)</u>	<u>Infarctus du myocarde (IDM)</u>
Noréthindrone	2,2 (1,5-3,2)	2,3 (1,3-3,9)
Lévonorgestrel	1,7 (1,4-2,0)	2 (1,6-2,5)
Norgestimate	1,5(1,2-1,9)	1,3 (0,9-1,9)
Désogestrel	2,2 (1,8-2,7)	2,1 (1,5-2,8)
Gestodène	1,8 (1,6-2,0)	1,9 (1,6-2,3)
Drospirénone	1,6 (1,2-2,2)	1,7 (1,0-2,6)

Tableau XXIII : Risque artériel associé à la prise d'une pilule combiné à 30-40 µg d'EE

- Dosage 20 µg

	<u>Accident vasculaire cérébral (AVC)</u>	<u>Infarctus du myocarde (IDM)</u>
Désogestrel	1,5 (1,3-1,9)	1,6 (1,1-2,1)
Gestodène	1,7 (1,4-2,1)	1,2 (0,8-1,9)
Drospirénone	0,9 (0,2-3,5)	0,0

Tableau XXIV : Risque artériel associé à la prise d'une pilule combiné à 20 µg d'EE

En ce qui concerne le timbre contraceptif, le risque respectif d'AVC et d'IDM est de 3,2 (0,8-12,6) et 0,0 et pour l'anneau vaginal le risque est de 2,5 (1,4-4,4) et 2,1 (0,7-6,5).

Ce risque artériel absolu est donc très faible d'autant plus si les facteurs de risque cardiovasculaires (*HTA, dyslipidémies, obésité, tabagisme, diabète, âge > 35 ans, ATCD migraine, ATCD familiaux 1^{er} degré d'accidents vasculaires*) ont été pris en compte.

Cependant, le risque relatif est évalué à 0,9 à 1,7 en cas de dosage à 20µg et 1,3 à 2,3 en cas de dosage compris entre 30 et 40 µg. Ce dernier étant relativement identique **quel que soit le progestatif utilisé.**

Ainsi, l'utilisation des pilules œstro-progestatives est associée à un **risque thromboembolique veineux.**

V. Conclusion⁽⁷²⁾

<u>Population de femmes</u>		<u>Risque annuel de MTEV pour 10 000 femmes</u>	<u>Risque relatif vs lévonorgestrel</u>
<u>Absence</u> de CHC (pilule, patch, implant)		2	-
<u>Utilisation</u> d'un CHC avec :	Lévonorgestrel	5-7	Référence
	Norethistérone ou norgestimate	5-7	1
	Etonorgestrel ou norgelstromine	6-12	1-2
	Drospisténone, gestodène, désogestrel	9-12	1,5-2

Tableau XXV : Risque absolu et relatif en fonction du type de progestatif

CONTRACEPTION HORMONALE ET THROMBOPHILIE

Pour rappel, le risque relatif de prise de **contraceptif œstroprogestatif** est de 3,5 par rapport à une population générale féminine non soumise à cette thérapeutique.

Cette partie a pour objectif de comprendre la synergie entre les mutations des facteurs II et V Leiden et le risque thrombotique associé à la prise d'œstroprogestatif.

Le **risque thrombotique** associé à la thrombophilie chez les patientes qui utilisent une contraception œstroprogestative varie selon le type de thrombophilie.

Chaque année, en France, sont relatés **2500 cas** de maladies thromboemboliques veineuses dont 850 cas d'embolie pulmonaire et 20 décès associés à la prise d'une contraception œstroprogestative.⁽⁷²⁾

I. Risque thromboembolique

I.1) Facteur V⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾

Il s'agit d'une étude de cas sur l'interaction entre la contraception combinée et la présence d'un facteur V muté sur le **risque d'évènement thromboembolique**.

2613 femmes non ménopausées ont été incluses avec un premier incident de thrombose veineuse entre 2000 et 2009.

Il a été relevé que 415 femmes sur les 2613 c'est-à-dire 15,9% des patientes étaient mutées du facteur V. De plus, 1810 patientes ou 69,3% des patientes avaient eu recours à une contraception hormonale au moment de l'évènement. Enfin, 47 femmes n'avaient pas de souvenir quant au type de contraceptif utilisé.

Les patientes utilisatrices sont relativement plus jeunes (29,2 ans vs 31,7 ans) et plus maigres (IMC = 23,1 contre 23,8) que les non-utilisatrices.

Le délai entre le début de la prise de contraception et l'épisode de thrombose veineuse est inférieur à 1 an pour 25% des patientes et inférieur à 3 mois chez 10% des patients.

Les résultats montrent qu'il existe un **lien significatif** entre l'utilisation de contraception œstroprogestative chez les patientes mutées et la survenue d'un évènement thromboembolique ; le risque associé étant de 1,37 (IC 95% → 1,06-1,77).

Ce lien est d'autant plus significatif pour la drospirénone (RR= 1,99 ; IC 95% → 1,18-3,38) et l'acétate de cyprotérone (RR = 1,71 ; IC 95% → 1,20-2,45).

A l'inverse, ce lien n'est pas significatif pour les pilules de première, deuxième génération ou lorsque le progestatif utilisé est du norgestimate.

Un sous-groupe a été réalisé en excluant les femmes avec des antécédents de maladie thromboembolique veineuse.

Les résultats ont mené aux mêmes conclusions avec une interaction plus forte pour les pilules de troisième génération, acétate de cyprotérone, drospirénone par rapport à la première, la seconde génération ou norgestimate.

Les risques respectifs sont de 1,68 (IC 95% → 1,04-2,70), 2,91 IC 95% → 1,71-4,95) et 3,22 (IC 95% → 1,54-6,73).

	<u>Odd ratio / non muté</u>	<u>Odd ratio / mutation facteur V</u> <u>Leiden</u>
Contraceptifs 2 ^{ème} génération	3	20-30
Contraceptifs 3 ^{ème} génération	6	30-50

Tableau XXVI : Risque relatif en fonction du type de contraceptif⁽⁷⁶⁾

D'autres sous-groupes ont été mis en place tels que les patients porteurs de la mutation à l'état homozygote ou ceux dont les localisations étaient inhabituelles telles que les veines ovariennes ou splanchniques. Les résultats restant inchangés dans ces deux sous-groupes.

Ainsi, cette étude montre que **selon le type de progestatif utilisé**, le risque relatif vis-à-vis d'un évènement thromboembolique veineux chez une patiente mutée facteur V utilisant une contraception est différent. En effet, le lien est **plus important** pour les pilules de troisième génération contenant de la drospirénone, acétate de cyprotérone par rapport aux pilules de seconde génération.

Une étude cas-témoin (« *leiden thrombophilia study* ») a été réalisée sur un nombre total de 126 femmes avec thrombose veineuse profonde et 156 témoins allant de 15 à 49 ans avec un âge moyen de 34,9 ans. Le risque relatif par rapport aux non-utilisatrices lors de la prise d'une association de 30 microgrammes d'éthinylœstradiol et du désogestrel est de 8,7 (IC 95% → 3,9-19,3).

Le risque relatif est plus faible pour tous les autres contraceptifs oraux allant de 2,2 à 3,8.

Lorsque le progestatif correspond au désogestrel, le risque est majoré par un facteur 2,5. Ce risque étant similaire avec ou sans antécédents familiaux.

Quant à la **mutation du facteur V**, le risque relatif de par l'utilisation du désogestrel est :

Non muté	Mutation facteur V
9,2 (IC → 3,9-21,4)	6 (IC 95% → 1,9-19,00) + risque multiplié par 8 de thrombose veineuse

Tableau XXVII : Risque lié au désogestrel selon l'état de la mutation

Ainsi, le risque des patientes sous contraceptif contenant du désogestrel et présentant la mutation est donc multiplié par 50 par rapport aux femmes recevant le même contraceptif mais dénuées de toute mutation.

Le **risque absolu** de thrombose veineuse sous contraceptif oral (troisième génération) est plus **élevé** chez les patientes qui présentent la mutation du facteur V. Cependant, ce risque reste quand même élevé dans la population non mutée sous troisième génération.

Une étude réalisée en Suède entre 2003 et 2009 de type cas-témoins a inclue 948 patients avec une thromboembolie veineuse et 902 témoins de 18 à 54 ans. Leur ADN a été extrait et étudié. L'association entre la prise d'une contraception orale combinée et la mutation du facteur V présente un rapport de côte à 20,6 (IC 95% → 8,9-58). Cependant, en cas d'utilisation d'un contraceptif **uniquement à base de progestatif**, le rapport de côte est de 5,4 (IC 95% → 2,5-13).

L'association entre une mutation du facteur V et la prise d'une contraception hormonale combinée est une association avec **effet synergique** c'est-à-dire supra-additif. En effet, le risque de développer une MTEV est **5** fois supérieur chez une patiente sous contraceptif sans mutation et **4** fois supérieur chez une patiente mutée mais ne prenant pas de contraceptif oral. En cas de **mutation du facteur V**, une prise d'un progestatif seul semble la thérapeutique la **moins thrombogène**.

L'homozygotie qui conférait un risque thrombotique plus grand que l'hétérozygotie n'a pas pu être étudié chez les patientes qui prenaient un contraceptif oral car aucune n'était homozygote dans le groupe témoin.⁽⁷⁷⁾

I.2) Facteur II

Santamaria et al⁽⁷⁸⁾ évoque l'inclusion dans l'étude de familles porteuses de la mutation G202010A mais indique que le nombre de familles reste malgré tout trop faible pour étudier avec précision l'effet des différents schémas posologiques.

15 femmes sur les 30 sélectionnées qui ont eu recours à un contraceptif de troisième génération ont présenté un épisode thromboembolique veineux.

	<u>TEV* / CO**</u> (n=45)	<u>TEV / pas de CO</u> (n=60)	<u>OR (IC 95%)</u>	<u>OR ajusté</u>
<u>Mutation G202010A</u>				
Non porteur	23 (51,1%)	45 (75%)	Référence	-
Porteur	22 (48,9%)	15 (25%)	2,9 (1,3-6,6)	3 (1,3-6,8)

Tableau XXVIII : Risque de thromboembolie veineuse selon la présence de la mutation et/ou prise de contraceptif oral

TEV* : thromboembolie veineuse

CO** : contraceptif oral

Cela permet d'estimer un risque relatif de 3 (IC 95% → 1,3-6,8) associé à la prise de contraceptif combiné en étant porteur de la mutation du facteur II.

Martinelli et al⁽⁷⁹⁾ a étudié le risque d'évènement thromboembolique chez des patientes ayant déjà eu un tel évènement (thrombose veineuse profonde) et chez des patientes dites en « bonne santé » qui seront considérées comme les témoins.

14 patientes étaient porteuses du facteur II, ce qui représente 9,4% du groupe patient et avaient un risque relatif de thrombose aux alentours de 6. Lorsqu'il y avait une association entre la mutation du facteur II et l'utilisation d'un contraceptif oral, le risque a augmenté et a atteint 16,3 à 20 en comparaison des femmes non porteuses et non utilisatrices.

Cela permet d'affirmer qu'il existe une **interaction multiplicative** entre les facteurs de risque génétique et la prise d'un contraceptif oral.⁽⁷⁹⁾

Enfin, un dernier article⁽⁷⁷⁾ recense deux groupes de patientes : des femmes avec une thrombose veineuse profonde (n=300 femmes) et des femmes en « bonne santé » (650 témoins dont 173 sous contraceptif oral).

Dans le groupe patient, 9,6% sont porteuses hétérozygotes de la mutation contre 3,1% dans le groupe témoin.

	TEV (n=297)	Témoins (n=650)	OR (IC 95%)
Pas de mutation, absence de CO	118	444	1 (référence)
Pas de mutation, prise de CO	86	166	2,4 (1,7-3,5)
Mutation facteur II, absence de CO	11	18	2 (0,8-4,8)
Mutation facteur II, prise de CO	18	2	58,6 (12,8-267) *

Tableau XXIX : Risque de thrombose veineuse profonde selon la présence de la mutation et/ou prise de contraceptif oral

Le risque relatif de base associé à la mutation du facteur II est de 4,7 à titre de rappel et le rapport de cote quant à l'utilisation d'un contraceptif oral est de 2,4 en l'absence de toute mutation.

Comme indiqué dans le tableau ci-dessus, le rapport de cote dans le cas d'une association entre une mutation du facteur II et la prise de contraceptif est de 58,6* soit fortement majoré.

L'association entre la mutation G20210A de la prothrombine et la prise d'une contraception orale a un **effet synergique** et devient responsable d'un passage de risque relatif de MTEV de 3 à 16 c'est-à-dire d'un facteur 5-6.⁽⁷⁶⁾

I.3) Facteur II + V

	TEV (n=297)	Témoins (n=650)	OR (IC 95%)
Pas de mutation, absence de CO	118	444	1 (référence)
Pas de mutation, prise de CO	86	166	2,4 (1,7-3,5)
Mutation facteur II+V absence de CO	1	0	-
Mutation facteur II+V, prise de CO	7	1	86,5 (10,0-747) *

Tableau XXX : Risque de thrombose veineuse profond selon la présence de la mutation et/ou prise de contraceptif oral

Il faut rester prudent quant aux résultats concernant les individus présentant la double mutation. En effet, dans un premier temps l'estimation du risque relatif de thrombose veineuse associé à la mutation des facteurs II et V a été estimée à 45 mais il ne s'agit ici que d'une **approximation** puisqu'il n'est présent qu'un faible nombre de cas.

A nouveau, ce problème est évoqué lorsqu'il faut estimer le risque relatif associé à la présence de la mutation et de la prise d'un contraceptif oral puisqu'il n'y a que 7 patients et 1 témoin qui ont la double mutation. Ce résultat (risque relatif = 86,5) * ne reste alors qu'une **approximation** mais souligne le caractère **additif** de l'interaction.

I.4) Synthèse du risque

<u>Thrombophilie</u>	<u>Risque relatif (RR)</u>				<u>Risque absolu (RA)</u>			
	<u>Non utilisatrices de CHC</u>		<u>Utilisatrices de CHC</u>		<u>Non utilisatrices de CHC</u>		<u>Utilisatrices de CHC</u>	
	OR*	IC	OR	IC	RA**	IC	RA	IC
Absence de thrombophilie	1		3,1	2,2-4,4	2		6,2	4,3-8,8
Facteur V	3,8	2,2-6,4	15,6	8,5-28,1	7,6	4,4-12,8	31,2	17,3-56,3
Facteur II	1,3	0,8-2,2	6,1	0,8-45,6	2,7	1,6-4,5	12,2	1,6-91,3
Facteur V + Facteur II	4	1-16	7,8	1,6-37,4	8,1	2-32	15,7	3,3-74,8

Tableau XXXI : Risque relatif et absolu de MTEV en fonction du type de thrombophilie⁽⁷²⁾

OR* : calculé en prenant comme référence la population de femmes sans thrombophilie connue et n'utilisant pas de contraceptif œstroprogestatif.

RA** : calculé à partir des OR de la méta-analyse de Wu & al⁽⁸⁰⁾ et du risque annuel absolu de MTEV en l'absence de thrombophilie et de prise de contraception œstroprogestative.

II. Risque artériel

Il a été clairement établi que la survenue d'évènement artériel lors de la prise d'une contraception combinée était en partie multifactorielle notamment en cas de tabagisme, hypertension artérielle ou hypercholestérolémie.

Ainsi, la présence d'une thrombophilie biologique constitue un facteur de risque supplémentaire. En effet, le risque de survenue d'accident vasculaire cérébral est plus élevé sous traitement combiné chez les patientes mutées que chez les femmes sans aucuns antécédents génétiques.⁽⁸¹⁾

L'étude menée par Aznar et al⁽⁸²⁾ s'est attelé à comprendre le lien entre le risque d'accident vasculaire cérébral cryptogénique, la présence d'une thrombophilie et la prise de contraceptif combiné.

Les résultats sont les suivants :

	<u>Patients (n= 34)</u>	<u>Contrôles (n=68)</u>	<u>Odd ratio (OR) (IC 95%)</u>
Absence de thrombophilie	29	66	1 (=référence)
Thrombophilie	5	2	5,69 (1,04-31,06)
Mutation facteur V	2	1	4,55 (0,40-52,25)
Mutation facteur II	3	1	6,83 (0,68-68,47)
Absence de thrombophilie Absence de COC	20	58	1 (=référence)
Absence de thrombophilie COC	9	8	3,26 (1,11-9,60)
Thrombophilie Absence de COC	3	2	4,35 (0,68-27,96)
Thrombophilie COC	2	0	14,27 (0,66-309,99)

Tableau XXXII : Risque d'AVC chez les femmes, influence de la thrombophilie génétique et utilisation d'un contraceptif oral

Si l'on ne considère que les femmes, la présence de certains facteurs génétiques à type de thrombophilie constitue ainsi un réel facteur de risque dans l'apparition d'un AVC. En effet, le risque est multiplié par 4,35 (IC 95% → 0,68-27,96) en l'absence de prise de contraceptif chez les porteuses d'une thrombophilie.

Il sera d'autant plus important en cas d'utilisation de ce type de contraceptif chez les patientes mutées puisqu'il est multiplié par un facteur 14,27 (IC 95% → 0,66-309,99).

Cependant, il faut rester prudent quant à ces résultats non significatifs de part un échantillon trop petit.

II.1) Facteur V

Grossman⁽⁸³⁾ dans son étude évoque que le risque d'apparition d'un AVC n'est pas plus élevé en cas de mutation du facteur V et association d'un contraceptif combiné.

L'auteur Slooter⁽⁸⁴⁾ n'évoque pas la même conclusion vis-à-vis de l'implication du facteur V. En effet, le risque d'AVC ischémique est majoré par un facteur 11,2 (IC 95% → 4,3-29) par rapport aux femmes n'étant pas porteuses d'une telle mutation :

	<u>Absence de la mutation</u>	<u>Mutation facteur V Leiden</u>
Absence de contraception	1 (=référence)	0,4 (0,1-19)
Prise d'un contraceptif combiné	2,6 (1,7-4,0)	11,2 (4,3-29,0)

Tableau XXXIII : Association entre le facteur V Leiden et la risque d'AVC : effet de la contraception orale

II.2) Facteur II

Quant au facteur II, il apparaît comme un potentiel facteur de risque dans la population méditerranéenne mais pas anglo-saxonne.

Dans l'étude menée par Slooter⁽⁸⁴⁾, l'échantillon trop petit de patients porteurs de la mutation de la prothrombine n'a pas permis d'étudier les effets combinés entre la mutation, la prise de contraceptif combiné et le risque artériel.

III. Dépistage

III.1) Rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS)⁽⁷²⁾

La Haute Autorité de Santé (HAS) a été saisie en 2013 par le directeur général de la santé quant à l'introduction d'un potentiel bilan de thrombophilie avant la **primo-prescription** de contraception œstroprogestative.

Aucune recommandation basée sur avis d'expert ou modèle économique n'évoque la nécessité de réaliser le dépistage d'une thrombophilie. En effet, selon une modélisation économique, ce dépistage n'éviterait qu'un faible taux d'évènements thromboemboliques veineux à savoir trois cas de MTEV.

De plus, si ce test se révélait positif pourrait générer de l'anxiété et à l'inverse en cas de test négatif, la patiente pourrait se voir rassurer alors qu'elle pourrait quand même présenter des

facteurs de risque ou avoir une thrombophilie non encore identifiée. Également, sont soulevés des freins tels que la potentielle part à régler par le patient, qui dans le cas où cela n'est pas possible n'aurait pas accès à la contraception, le délai entre la réalisation du prélèvement et le rendu du résultat, la nécessité du consentement pour les mineurs ; cela soulève d'ailleurs un paradoxe, puisque l'accès à la contraception pour un mineur peut se faire sans l'accord parental alors que l'exploration des caractéristiques génétiques le nécessite.

Enfin, ce dépistage représenterait un coût non négligeable qui ne pèse pas en faveur de sa réalisation.

Ainsi, un bilan d'hémostase sera prescrit en cas de patiente souhaitant une contraception présentant des **antécédents de maladie thromboembolique veineuse** au premier degré survenus avant l'âge de 50 ou 60 ans.

De manière générale, toute femme qui se verrait prescrire une contraception œstroprogestative, doit être informée des effets indésirables, du risque thrombotique ainsi que des signes d'appel d'une thrombose.

III.2) Étude économique

Dans le cas de patients considérés à haut risque, la recherche par test de laboratoire d'une thrombophilie héréditaire est largement reconnue. Cependant, le fait de rechercher une anomalie « à l'aveugle » avant l'introduction d'une contraception semble encore injustifiée.

Pour vérifier ou au contraire infirmer cette supposition, une étude a été réalisée au Royaume-Uni pour évaluer le **rapport coût efficacité** de ce type de dépistage : avant l'introduction d'une **contraception**, grossesse, traitement hormonal de substitution et chirurgie orthopédique majeure.

Le modèle sélectionné a été une analyse décisionnelle dans lequel ont été rajoutés les données de la méta-analyse, la littérature et les deux études Delphi.

Ont été comparés les rapports **coût-efficacité différentiel** dans le cas du dépistage et en l'absence de dépistage.

En ce qui concerne, le dépistage universel avant la prescription d'un contraceptif, il se relève être la stratégie la moins rentable des quatre sous-groupes de patientes.

La stratégie la plus économique et rentable demeure dans le **dépistage sélectif** chez des patientes présentant des antécédents personnels de thromboembolie veineuse et/ou familiaux.⁽⁸⁵⁾

IV. **Règles de prescription**⁽⁷²⁾

Des règles de prescription sont nécessaires pour que les femmes puissent avoir accès à la contraception tout en minimisant les risques, surtout celui de MTEV.

Avant toute introduction d'une contraception œstroprogestative, il est nécessaire de réaliser un **interrogatoire complet** pour identifier les facteurs de risque cardio-vasculaires et thromboemboliques ; en notifiant que les risques thrombotiques associés aux pilules ne sont pas les mêmes en fonction de celle utilisée.

Il sera nécessaire de réévaluer à chaque nouvelle consultation les facteurs de risque car ils sont soumis à une potentielle évolution au cours du temps.

De plus, est réalisé un bilan biologique qui n'inclut pas forcément la recherche de thrombophilie sauf dans le cas cité précédemment.

Les conclusions des études ont permis d'affirmer que les patientes avec antécédents familiaux de premier degré survenus avant l'âge de 50 ou 60 ans, antécédents personnels ou en cas de thrombophilie avérée auront une **contre-indication** à l'utilisation d'un contraceptif œstroprogestatif.

V. **Prise en charge**

V.1) **Risque associé aux progestatifs**

V.1.1) **Risque thromboembolique**

Dans la constitution d'une pilule œstroprogestative, le progestatif contrebalance plus ou moins l'effet prothrombotique des œstrogènes en fonction de sa génération.

Cette partie a pour but d'évaluer l'impact des progestatifs sur le risque thromboembolique veineux.

Pour se faire, plusieurs études ont été regroupées afin d'estimer le risque de MTEV chez les femmes qui prennent un contraceptif à base de progestatif seul par rapport aux non-utilisatrices. Huit études ont été incluses et ont démontré qu'il n'existait **pas de différence significative** entre les deux populations. En effet, le risque relatif étant compris entre 0,68 et 1,93.

Ensuite, il était nécessaire de savoir si le risque associé aux progestatifs était indépendant de la voie d'administration à savoir la voie orale, injectable et intra-utérine.

Les **risques relatifs** respectifs étant 0,90 (IC 95 → 0,57-1,45), 2,67 (IC 95% → 1,29-5,53) et 0,61 (0,24-1,53).

A noter qu'en ce qui concerne la voie orale, il n'est pas possible d'évaluer une relation entre le risque d'évènement et les différents types de progestatif.

Les voies orales et intra-utérines ne présentent ainsi pas de risque excessif associé alors que la voie injectable est responsable d'un risque d'accident thromboembolique multiplié par 2.

L'innocuité de deux premières voies d'administration peut résider dans la dose qui est inférieure à celle retrouvée dans les contraceptions combinées ainsi que les étapes d'absorption et de métabolisation⁽⁸⁶⁾

En revanche, le risque significatif associé à la voie injectable intramusculaire peut s'expliquer par l'action glucocorticoïde ainsi que la potentielle prise de poids⁽⁸⁷⁾

D'autres documents permettent de soulever le fait que les progestatifs seuls auraient peu, voire pas d'effet sur les paramètres de l'hémostase. En effet, le taux de *sex hormon binding globulin* (SHBG) reste constant ; il en est de même pour les paramètres de coagulation tel que l'antithrombine chez les patients qui reçoivent de l'acétate de chlormadinone, lévonorgestrel, desogestrel ou norgestriénone. De plus, l'acétate de chlormadinone n'est pas associé à une diminution de la protéine C ou S.

Il n'existerait qu'un progestatif, le lynestrénol qui diminuerait l'antithrombine ainsi que les progestatifs à visée androgénique qui diminueraient le taux de SHBG.

<u>TVP</u>	<u>Cas</u>	<u>Contrôle</u>	<u>Odds ratio</u>	
			<u>Brut</u>	<u>Ajusté</u>
Non utilisatrices	635	2288	1,0 (Référence)	1,0 (Référence)
Progestatifs oraux	29	70	1,3 (0,75-2,25)	1,74 (0,76-3,99)
Progestatifs oraux en continu	27	60	1,33 (0,77-2,31)	1,82 (0,79-4,22)
Progestatifs injectables	25	81	1,27 (0,63-2,57)	2,19 (0,66-7,26)

Tableau XXXIV : Odds ratio pour les thromboses veineuses et prise de progestatif

Pour les contraceptifs combinés, il avait été défini qu'en fonction de la génération, le risque n'était pas le même. En effet, les progestatifs de seconde génération sont moins thrombogènes que la troisième génération.

Cependant, au niveau biologique, il n'existe pas de différence significative entre les deux générations de progestatif lorsqu'ils sont utilisés seuls sans les œstrogènes.⁽⁸⁸⁾

V.1.2) Risque artériel

Il existe peu de données, quant au risque artériel lorsque les progestatifs sont utilisés seuls. Ceux ne sont que des informations indirectes des études sur les contraceptifs combinés. Ils auraient moins d'effet sur le chiffre tensionnel lorsqu'ils sont administrés seuls. En revanche, la noréthistérone manque à la règle, puisque par un effet œstrogénique, elle stimule la synthèse d'angiotensinogène.⁽⁸⁸⁾

Une autre étude⁽⁸⁹⁾ a révélé qu'il n'existait pas de lien entre les progestatifs seuls utilisés à visée contraceptive, implant ou dispositif intra-utérin au lévonorgestrel et un risque accru d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde.

En effet, malgré que les progestatifs soient largement utilisés, leur impact sur les maladies cardiovasculaires est mal connu. Une méta-analyse⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾ comprenant six études cas témoins a estimé le risque relatif quant au risque artériel lié à l'utilisation d'un progestatif unique. Celle-ci a révélé qu'il **n'existait pas d'augmentation significative** du risque d'AVC (OR = 0,96 (0,70-1,31) et d'IDM (1,07 (0,62-1,84)). Ce résultat demeurant similaire quelle que soit la voie d'administration.

	<u>Cas</u>	<u>Contrôle</u>	<u>Odds ratio</u>	
			<u>Brut</u>	<u>Ajusté</u>
<u>AVC</u>				
Non utilisatrices	1774	5183	1,0 (Référence)	1,0 (Référence)
Progestatifs oraux	29	70	1,26 (0,78-2,03)	1,01 (0,60-1,69)
Progestatifs oraux en continu	27	60	1,33 (0,80-2,21)	1,07 (0,62-1,86)
Progestatifs injectables	25	81	0,93 (0,58-1,48)	0,89 (0,53-1,49)1,0
<u>IDM</u>				
Non utilisatrices	259	795	1,0 (Référence)	1,0 Référence
Progestatifs oraux	3	7	1,27 (0,31-5,10)	0,87 (0,15-5,01)

Progestatifs oraux en continu	3	6	1,40 (0,34-5,83)	0,98 (0,16-5,97)
Progestatifs injectables	1	7	0,52 (0,06-4,38)	0,66 (0,07-6,00)

Figure XXXV : Odds ratio pour les événements artériels et prise de progestatif

V.2) Progestatif et thrombophilie

Un seul progestatif a été étudié chez les patients atteints de **thrombophilie**, il s'agit de l'acétate de chlormadinone.

Deux groupes de femmes ont été sélectionnés : administration ou non d'acétate de chlormadinone. Ces dernières ne diffèrent pas significativement sauf pour la thrombophilie.

En effet, 204 femmes présentant un risque élevé de thrombose veineuse ont été recrutées. Celles-ci ont été incluses sur la base d'antécédents d'événements thromboemboliques associés à une thrombophilie chez 24% des femmes traitées et 26% des femmes non traitées. Cet événement étant survenu le plus souvent lorsque les patientes étaient sous contraceptif combiné au moment de la thrombose.

Une faible proportion a été incluse en raison d'une thrombose veineuse sévère voire fatale chez un membre de la famille au premier degré.

Quant à la thrombophilie, 64 femmes étaient porteuses de la mutation du facteur V Leiden, 12 portaient une mutation combinée des facteurs II et V et le reste présentaient les autres types de déficits constitutionnels ou acquis.

Au cours du suivi, 9 épisodes de thromboses ont été relevés : trois chez des patientes sous acétate de chlormadinone et six chez des patientes ne prenant aucun traitement.

Ainsi, le risque relatif d'événement thromboembolique associé à la prise de chlormadinone n'est **pas significatif** (RR = 0,8 (IC 95% → 0,2-3,9)).⁽⁹²⁾

D'autres progestatifs tels que le lévonorgestrel ou le désogestrel même s'il n'existe pas de résultat sur le risque de thromboembolie veineuse semblent ne pas modifier les paramètres de coagulation.⁽⁹³⁾

V.3) Moyens pharmacologiques

Les études précédentes permettent de montrer la **sécurité d'emploi** des progestatifs sur le risque thromboembolique veineux. Cependant, vis-à-vis du risque artériel il n'y a pas d'études sur le risque associé à la pilule progestative en cas d'antécédent artériel.⁽⁸⁸⁾

Ainsi, sont préconisées chez les patientes présentant un risque de thrombophilie élevée ou des antécédents thromboemboliques, les **progestatifs sous forme orale ou intra-utérine**. La forme injectable étant assimilée au même risque que les contraceptifs combinés.⁽⁸⁶⁾

V.3.1) Contraception non hormonale⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾

V.3.1.a) Dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre

Le DIU au **cuivre** (UT 380[®], Mona Lisa[®]) est un **dispositif contraceptif** en forme de T inséré dans l'utérus.

Le cuivre agit sur les spermatozoïdes les empêchant de parvenir jusqu'aux trompes et ne permet pas à l'œuf fécondé de s'implanter dans l'utérus. Il est mis en place pour une durée de 4 à 5 ans voire 10 ans selon les dispositifs.

V.3.1.b) Préservatif

- **Masculin** : contraception locale
- **Féminin** : dispositif intra-vaginal constitué d'une gaine en nitrile ou en polyuréthane munie d'un anneau souple aux deux extrémités ; il constitue également une contraception locale.

L'indice de Pearl est un indice théorique qui permet d'estimer l'efficacité théorique des méthodes contraceptives. Il est égal au pourcentage de grossesses accidentelles sur un an d'utilisation de la méthode contraceptive de façon optimale.⁽⁹⁶⁾

Il est important de noter que la contraception locale masculine et féminine présentent respectivement un indice de 2% et 5% ; ce taux reste ainsi élevé face aux autres méthodes :

- DIU au cuivre : 0,6%
- DIU au lévonorgestrel : 0,2%
- Pilule progestative : 1% (lévonorgestrel) ; 0,3% (désogestrel)
- Implant : 0,05%

La patiente doit alors être informée du plus grand risque de grossesse associé à ce choix de contraception.

En effet, le risque de grossesse non désirée en utilisant un préservatif est multiplié par 60. (97)

V.3.2) Contraception hormonale⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾

V.3.2.a) Pilule

Les pilules constituées uniquement de progestatif sont des **microprogestatifs** :

- **Lévonorgestrel 30 µg (MICROVAL[®])** : très peu prescrite à cause du remboursement du désogestrel (sous sa forme remboursée), ainsi que la faible tolérance à l'oubli qui n'est que de 3h.
- **Désogestrel 75 µg (CERAZETTE[®], OPTIMIZETTE[®]...)** : celle-ci présente une meilleure tolérance à l'oubli puisqu'elle est de 12h.

→ Ces deux spécialités sont prises pendant **28 jours en continu.**

V.3.2.b) Implant

L'implant composé d'**Etonorgestrel 68 mg** (métabolite actif du désogestrel, NEXPLANON[®]) est placé au niveau de la face interne du bras non dominant sous le sillon entre le biceps et le triceps dans le plan sous cutané. La pose et le retrait sont réalisés sous anesthésie locale. Il est efficace pendant 3 ans.

V.3.2.c) Dispositif intra-utérin (DIU)

Le DIU hormonal est composé de **lévonorgestrel** dosé à 13.5, 19.5 ou 52 mg (JAYDESS*[®], KYLEENA[®], MIRENA[®]) est un **dispositif contraceptif** en T inséré dans l'utérus. Le progestatif permet d'épaissir les sécrétions du col qui empêchent les spermatozoïdes de passer. Son efficacité est comprise entre 3 et 5 ans.

* : réservé aux femmes primipares, ayant un seul enfant ou disposant d'un petit utérus

V.3.3) Pharmacologie⁽⁹⁵⁾

V.3.3.a) Microprogestatifs

V.3.3.a.1) Mécanisme d'action

L'action contraceptive est **périphérique** avec une modification de la glaire cervicale, endométriale, motilité tubaire et une action **centrale** anti gonadotrope. Cependant, cette dernière est inconstante pour le désogestrel et absente pour le lévonorgestrel.

V.3.3.a.2) Effets secondaires

Les effets secondaires principaux sont des **cycles perturbés** avec des métrorragies, spotting, aménorrhées ainsi que l'apparition de kystes fonctionnels.

V.3.3.a.3) Contre-indications

Ils sont contre-indiqués en cas d'hémorragie génitale non expliquée, affection hépatique sévère, évènement thromboembolique veineux **en cours**, allergie, association avec un inducteur enzymatique et cancers hormonodépendants.

V.3.3.b) Dispositifs intra-utérin (DIU)

V.3.3.b.1) Généralités

Avant la pose du stérilet, un examen clinique à type de toucher vaginal est nécessaire. Cette dernière a lieu pendant les règles ou à tout moment dans les sept jours suivant le début des règles pour que le col soit ouvert.

Un contrôle est nécessaire 1 à 3 mois après la pose puis tous les ans.

V.3.3.b.2) Effets secondaires

Les effets secondaires sont un malaise vagal pendant la pose, perforation utérine pendant la pose, salpingite, perturbation du cycle, mobilisation du DIU plus ou moins douloureuse, crampes utérines, grossesse extra-utérine, expulsion du stérilet et dysménorrhée.

V.3.3.b.3) Contre-indications

Ils sont **contre-indiqués** en cas de :

- Grossesse en cours ou soupçonnée
- Corticothérapie au long court ou à forte dose
- Saignements non explorés ou non expliqués
- Malformations utérines
- Salpingite actuelle ou inférieure à 3 mois
- Cervicite purulente
- Valvulopathie cardiaque compliquée
- Maladie de Wilson et antécédent de grossesse extra-utérine (DIU cuivre)
- Cancer du sein, accident thromboembolique évolutif avec traitement anticoagulant (DIU au lévonorgestrel)

Certains **motifs** imposent un retrait tels qu'une grossesse, saignements excessifs, mauvaise tolérance et céphalées.

V.3.4) Stratégie thérapeutique

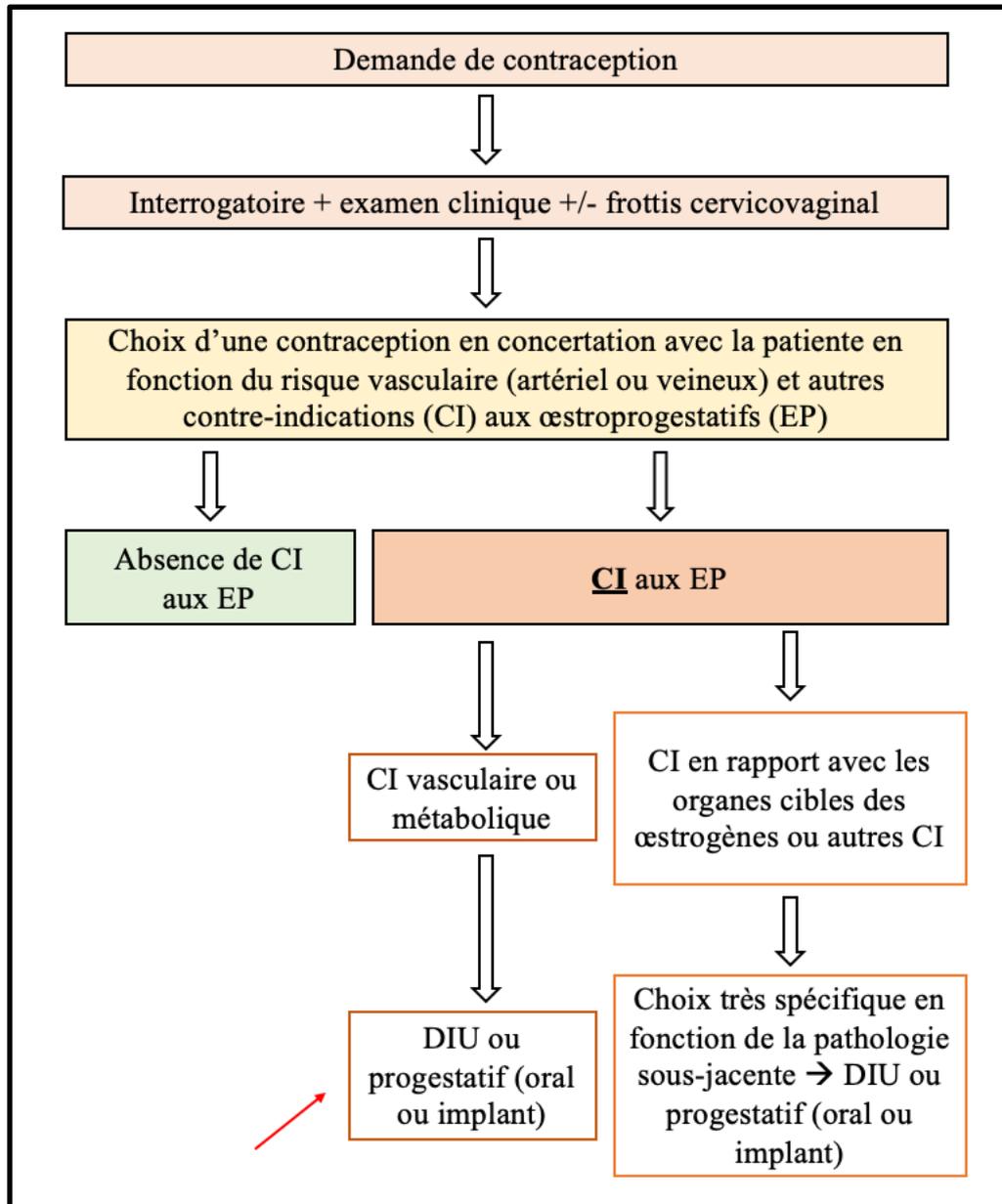


Figure 33 : Schéma décisionnel de prescription⁽⁹⁸⁾

PARTIE III : GROSSESSE

GROSSESSE ET RISQUE THROMBOTIQUE

I. La grossesse ⁽⁴⁰⁾⁽⁹⁹⁾⁽¹⁰⁰⁾

I.1) Définition

La grossesse ou état de gestation se définit par une étape de **fécondation** qui est la rencontre entre un gamète mâle (spermatozoïde) et un gamète femelle (ovocyte). Elle survient après la phase lutéale en cas de rapport sexuel non protégé.

La durée d'une grossesse normale est de 9 mois ou **41 semaines d'aménorrhée (SA)** c'est-à-dire 41 semaines après la date des dernières règles.

I.2) Synthèse d'hormones

I.2.1) Œstrogènes

Les œstrogènes dont l'œstradiol, l'œstrone, et l'œstriol sont synthétisés durant la grossesse par le placenta avec un ordre croissant pour atteindre un taux de 110 mg/mL en fin de gestation.

Ils jouent un rôle dans la circulation sanguine urétero-placentaire ainsi que dans les modifications physiologiques des muscles lisses utérins.

I.2.2) Progestérone

En cas de fécondation, le corps jaune va persister et intervenir dans les 3 premiers mois de la grossesse, il sera alors nommé corps jaune gestatif ou corps jaune de grossesse.

La progestérone sera synthétisée à partir de précurseurs du cholestérol par les ovaires (corps jaune) puis par le placenta lorsque le corps jaune disparaît pour lui passer le relais.

En effet, le corps jaune est stimulé par les hormones du placenta c'est-à-dire la β -HCG ce qui lui permet de maintenir la sécrétion de progestérone.

Cependant, le placenta ne dispose pas des enzymes nécessaires pour synthétiser des androgènes ainsi à partir du stérol sera synthétisé de la prégnénolone et enfin de la progestérone.

La progestérone voit son taux augmenter au cours de la grossesse pour être au terme de 130 mg/mL.

Elle joue un rôle dans la réduction du tonus utérin **évitant les contractions du myomètre**, muscles lisses du système gastro-intestinal, rénal ou pulmonaire avec une diminution du tonus de l'estomac, de la motilité intestinale et du tonus vasculaire.

Mais, elle est surtout indispensable au **maintien de l'implantation de l'œuf** dans l'utérus en préparant la muqueuse utérine à la nidation et en empêchant une nouvelle fécondation par épaissement de la glaire cervicale.

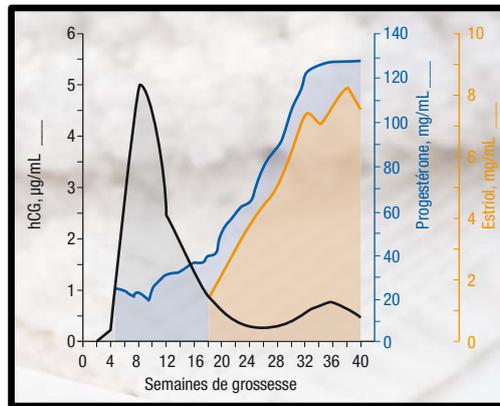


Figure 34 : Taux d'œstrogènes et progestérone au cours de la grossesse

II. Modifications de l'hémostase liées à l'état de gestation⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾⁽¹⁰³⁾⁽¹⁰⁴⁾

De façon physiologique, lors de la grossesse pour palier au risque hémorragique, l'ensemble des mécanismes de l'hémostase sont modifiés, ce qui expose en contrepartie à un risque de **complications thromboemboliques veineuses**.

II.1) Hémostase primaire

II.1.1) Les plaquettes

Taux plaquettes : 150-400 G/L

Il apparaît lors du second trimestre une **thrombopénie modérée** (*variation de 8-15% entre le 5^{ème} mois de grossesse et le terme*) à l'origine d'une thrombopénie gestationnelle bénigne. Cette dernière est **caractérisée par** :

- Un chiffre de plaquettes normal avant la grossesse
- Une correction spontanée après l'accouchement
- L'absence de thrombopénie néonatale

Cependant, cette thrombopénie n'est pas responsable d'un risque hémorragique ni pour le fœtus ni pour la mère.

La physiopathologie de cette diminution plaquettaire s'explique par **deux principaux mécanismes** :

- Une dilution par augmentation du volume plasmatique
- Une activation plaquettaire qui voit un pic au cours du 3^{ème} trimestre lié à une coagulation intravasculaire disséminée ou CIVD physiologique ; cette dernière est responsable d'une destruction des plaquettes qui sera compensée en partie par une production accrue avec augmentation du volume des plaquettes.

Le taux de plaquettes se normalise relativement rapidement après l'accouchement.

II.1.2) Facteur Willebrand

Facteur Willebrand : 0,6-1,4 UI/ml

Dès le premier trimestre, le facteur Willebrand voit son taux augmenter pouvant aller jusqu'à 3 fois la valeur normale. Cette élévation se produit de façon précoce à partir de 10-11 semaines d'aménorrhée (SA) avec des taux à 34-35 SA correspondant à ceux du terme.

Ce taux se normalise deux semaines après l'accouchement.

	<u>Hors grossesse</u>	<u>Grossesse</u>	<u>Post-partum</u>
Facteur Willebrand		x 3	↑

Tableau XXXVI : Évolution du facteur Willebrand au cours des périodes pré-gestation, gestation et post-partum

II.2) Coagulation

II.2.1) Facteurs de coagulation

L'ensemble des facteurs de coagulation vont augmenter pendant la période de gestation et notamment le fibrinogène et le facteur VIII. Ces derniers voient leur taux augmenter de façon progressive au cours de la grossesse. En effet, leur taux sont majorés par un facteur 2.

De plus, les facteurs VII et X sont augmentés pouvant aller jusqu'à 120 voire 180% de leur taux de base. En ce qui concerne les facteurs V et II, ils ne varient pas pendant la grossesse.

Enfin, il est observé une diminution du facteur XI entre 20 et 30% avec une chute pouvant aller jusqu'à 40% de la normale.

	<u>Hors grossesse</u>	<u>Grossesse</u>	<u>Post-partum</u>
Fibrinogène (g/L)	2-4	5-6	
Facteur II (mg/L)	100	Stable	Normalisation en 3 à 6 semaines
Facteur V (mg/L)	10	Stable	
Facteur VII (mg/L)	0,5	↑ 120-180%	
Facteur VIII (mg/L)	0,1-0,2	x 2	
Facteur X (mg/L)	3		
Facteur XI (mg/L)	15	↓ 20-30%	
Facteur XIII (mg/L)	20	Stable - ↑ - ↓	

Tableau XXXVII : Évolution des facteurs de coagulation au cours des périodes pré-gestation, gestation et post-partum

II.2.2) Inhibiteurs de la coagulation

Les inhibiteurs impactés par l'état de gestation sont **l'antithrombine et la protéine S**. L'antithrombine ne subit pas l'influence des hormones même si son taux est diminué de 15% dans les dernières semaines de gestation avec une normalisation entre 7 et 10 jours.

La protéine C n'évolue pas de la même façon selon la période gestationnelle. En effet, son taux est augmenté au second trimestre puis diminué pendant le 3^{ème} pour être finalement à nouveau augmenté dans le post-partum immédiat.

Quant à la protéine S, le taux s'effondre pendant la grossesse : physiologiquement, elle est généralement supérieure à 60% pouvant pendant la gestation se retrouver aux environs de 40% voire 20% au moment de l'accouchement. En effet, le taux de protéine S est **hormono-dépendante** ainsi fortement influencée par l'état de gestation.

Le taux de protéine S se normalise 2 mois après le post-partum voire plus longtemps en cas d'allaitement.

	<u>Hors grossesse</u>	<u>Grossesse</u>		<u>Post-partum</u>
Antithrombine (mg/l)	230-330	↓ 15% (<i>fin de grossesse</i>)		
Protéine C (mg/L)	4-5	↑ 2 ^{ème} T	↓ 3 ^{ème} T	↑
Protéine S (ng/L ou nmol/L)	15-30 ou 210-420	↓ 50% (<i>terme</i>)		↓ pdt 2 mois

Tableau XXXVIII : Évolution des inhibiteurs de coagulation au cours des périodes pré-gestation, gestation et post-partum

II.3) Fibrinolyse

La fibrinolyse est également impactée par la grossesse avec une diminution progressive pour être au minimum au cours du 3^{ème} trimestre. En effet, le tPA (activateur tissulaire du plasminogène) est diminué et le PAI-1 (inhibiteur du plasminogène) est augmenté. Une des spécificités de la grossesse réside aussi de la sécrétion de PAI-2 par le placenta responsable également de la sécrétion d'urokinase. Cette sécrétion vient compenser de façon partielle la baisse de t-PA.

En résulte, un état d'hypofibrinolyse favorisant l'augmentation des D-dimères. Ces derniers voient leur taux augmenter ; en effet, physiologiquement inférieur à 200 ou 300 ng/ml, lors de la gestation au premier trimestre, ils sont de 300 ng/ml, puis 600 ng/ml au second trimestre et enfin 900 au cours du 3^{ème} trimestre. Le taux D-dimères connaîtra un pic au moment de l'accouchement qui peut persister jusqu'à 48h après le post-partum.

	<u>Hors grossesse</u>	<u>Grossesse</u>	<u>Post-partum</u>
D-dimères (ng/mL)	<500	1000-1200	↑ pdt 3 heures

Tableau XXXIX : Évolution des facteurs de fibrinolyse au cours des périodes pré-gestation, gestation et post-partum

II.4) Résumé

<u>Paramètre d'hémostase</u>	<u>1^{er} trimestre</u>	<u>2^{ème} trimestre</u>	<u>3^{ème} trimestre</u>
Fibrinogène (g/L)	3,7	4,4	5,4
Facteur II	125	125	115
Facteur V	93	85	85
Facteur VII	111	150	171
Facteur VIII	122	141	212
Facteur Willebrand	133	167	376
Facteur X	103	115	127
Facteur XI	93	77	56
Antithrombine	102	107	106
Protéine C	92	106	101
Protéine S libre	26	17	12
Plaquettes	275	256	246

Tableau XL : Impact de la grossesse sur l'hémostase

Le déficit en protéine S associé à l'augmentation des facteurs VIII, IX, X ainsi que le facteur Willebrand est responsable d'un phénomène acquis de la grossesse : **résistance à la protéine C**.

→ L'ensemble de ces variations concourt à augmenter de façon significative **le risque thrombotique**.

III. Risque thromboembolique⁽¹⁰⁵⁾

Lors de la grossesse et en post-partum, la **triade de Virchow** se met en place. En effet, les trois phénomènes qui mènent à la thrombose veineuse sont impactés :

- Effraction vasculaire au moment de l'accouchement
- Hypercoagulabilité physiologique
- Stase veineuse → conséquence d'un mauvais retour veineux au niveau des membres inférieurs causé par la compression de l'utérus (réduction du flux de 50%)

Cependant, cette activation du système de coagulation est nécessaire au trophoblaste pour assurer sa propre croissance. Néanmoins, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une des complications liées à cette activation du système d'hémostase.

III.1) Épidémiologie⁽¹⁰⁶⁾

La maladie thromboembolique veineuse constitue encore une complication des plus fréquentes de la grossesse pouvant survenir en anténatal c'est-à-dire avant la naissance de l'enfant ou en post-partum c'est-à-dire après l'accouchement.

Ce risque est estimé à 2,2 pour 1000 grossesses, ce qui représente un risque 2 à 5 fois supérieur d'une femme du même âge qui n'est pas enceinte.^(107,108)

Chaque année en France, 5 à 10 décès surviennent chez les femmes enceintes ou accouchées suite à une embolie pulmonaire dont un tiers pourraient être évités.⁽¹⁰⁹⁾

Ce risque n'est pas le même en fonction des périodes de la grossesse. En effet, il reste majoré pendant la grossesse et jusqu'à six semaines en post-partum restant supérieur au dernier trimestre de grossesse et pendant les trois semaines suivant l'accouchement.^(110,111)

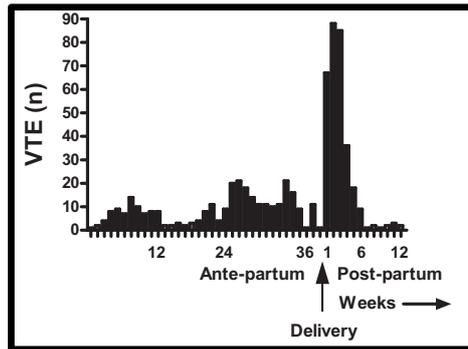


Figure 35 : Distribution des événements thromboemboliques pendant la grossesse et le post-partum⁽¹¹²⁾

III.2) Manifestations de la maladie thromboembolique veineuse⁽¹⁰⁶⁾

Lors de la grossesse, 80% des événements thromboemboliques correspondent à des **thromboses veineuses proximales** ilio-fémorales au niveau du côté gauche.

Le membre inférieur gauche est le plus vulnérable à cause de la compression de la veine iliaque primitive gauche par l'artère iliaque primitive droite et l'utérus gravide.

Les **embolies pulmonaires** s'observeront plus fréquemment en période du post-partum. En effet, entre 2007 et 2009, ont été déclarés douze cas d'embolies pulmonaires fatales ce qui confère un taux de mortalité de 1,3 pour 100 000 naissances.

L'augmentation du risque thrombotique est maximale pendant le post-partum immédiat et jusqu'à 6 semaines après.

Ce **risque** thrombotique est **multifactoriel** : correction rapide de la thrombopénie, accentuation du déficit en protéine S avec persistance d'un taux élevé du facteur Willebrand et fibrinogène. Les taux des facteurs de coagulation se normalisent en 3 voire 6 semaines en moyenne ainsi que l'hypofibrinolyse de fin de grossesse seulement 30 minutes après la délivrance.

La grossesse seule multiplierait le risque de thrombose veineuse par un **facteur 5.**⁽¹¹³⁾

III.3) Facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse préexistants ⁽¹¹⁴⁾

- Age > 35 ans (OR = 1,5)
- Poids > 80 kg (OR = 4,5)
- Antécédents familiaux de thrombose (OR = 5)
- Antécédents personnels de thrombose veineuse profonde ou superficielle (OR=10)

III.4) Facteurs de risque clinique de la maladie thromboembolique veineuse ⁽¹¹⁵⁾

Une étude cas-contrôles a révélé que les facteurs de risque de présenter une thrombose profonde ou une embolie pulmonaire étaient significativement différents en fonction de la période anténatal ou post-partum.

Les contrôles ont été sélectionnés dans un seul établissement hospitalier alors que les cas ont été recueillis dans 18 hôpitaux différents.

III.4.1) Période anténatal

<u>Facteur de risque</u>	<u>Cas (n=268 (%))</u>	<u>Contrôle (n=1229 (%))</u>
<u>AGE</u>		
17-24	17,2	13,5
25-29 (=référence)	31	29,9
30-34	30,2	32,1
35-54	21,6	24,6
<u>PARITE</u>		
0	56	48,3
1	28	33,4
2+	16	18,3
<u>TABAGISME</u>		
0 (=référence)	81	86,7
1-4	3,4	3,5
4-9	6	4,6

10-30	9,7	5,2
<u>PRISE DE POIDS</u>		
< 7kg	14,6	10,7
Référence	72,4	75,7
>21 kg	7,5	10,7
Donnée absente	5,6	4,4
<u>PREECLAMPSIE/RCIU</u>		
Pas de pré-éclampsie	93,7	94,1
Pas de RCIU (=référence)		
Pré-éclampsie/pas de RCIU	2,6	3,9
Pas de pré-éclampsie/RCIU	2,6	1,1
Pré-éclampsie/RCIU	1,1	0,8
<u>DIABETE GESTATIONNEL</u>		
Oui (référence = non)	1,5	1,1
<u>RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES</u>		
Oui (référence = non)	1,5	2
<u>IMC (anté-partum) /IMMOBILISATION</u>		
<25/pas d'immobilisation	53	68,2
>25/pas d'immobilisation	38,4	30,8
<25/immobilisation	4,5	0,8
>25/immobilisation	4,1	0,2
<u>METHODE DE CONCEPTION</u>		
Spontané/enfant unique (=référence)	88,4	96,5
Spontané/jumeaux	4,1	1,6
FIV/enfant unique	4,9	1,4
FIV/jumeaux	2,6	0,5

*RCIU : retard de croissance intra-utérin

*FIV : fécondation in-vitro

Tableau XLI : Facteurs de risque anténatal

La période anténatale est caractérisée par la prédominance de trois **facteurs de risque** qui sont : un traitement antirétroviral, un faible gain de poids maternel ainsi que la consommation de tabac. Cette dernière étant dose dépendante.

Le facteur d'immobilisation a été étudié et n'a pas toujours été incriminé. En effet, une étude de Carr et al, n'a pas retenu un repos au lit supérieur à 3 semaines comme un facteur de risque alors qu'une plus petite étude sur un échantillon plus mince a montré une augmentation certes non significative du risque de thrombose veineuse lorsque la femme enceinte est alitée.

L'étude ci-contre constate que 80% des femmes ayant eu une thrombose veineuse en prénatal ont présenté l'événement pendant les 4 premières semaines d'immobilisation et 54% des femmes qui ont été victime d'une thrombose veineuse en post-partum avaient eu une période d'immobilisation d'au moins 4 semaines. Cette affirmation qui ne reste qu'une constatation renforce l'idée qu'une immobilisation constitue un fort facteur de risque. D'autant plus, si cette immobilisation est associée à une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère au cours de la grossesse. Cette association aurait un risque **multiplicatif** sur le risque thromboembolique veineux.

III.4.2) Période post-partum

<u>Facteur de risque</u>	<u>Cas (n=29 (%))</u>	<u>Contrôle (n=1229 (%))</u>
<u>AGE</u>		
17-24	21	13,5
25-29 (=référence)	32	29,9
30-34	27,5	32,1
35-54	19,6	24,6
<u>PARITE</u>		
0	50,2	48,3
1	26,1	33,4
2+	23,7	18,3
<u>TABAGISME</u>		
0 (=référence)	73,5	86,7
1-4	5,2	3,5
4-9	7,2	4,6
10-30	14,1	5,2

<u>PRISE DE POIDS</u>		
< 7kg	11	9,2
Référence	63,6	75,7
>21 kg	16,8	10,7
Donnée absente	8,6	4,4
<u>PREECLAMPSIE/RCIU</u>		
Pas de pré-éclampsie/pas de RCIU (=référence)	77,3	94,1
Pré-éclampsie/pas de RCIU	14,4	3,9
Pas de pré-éclampsie/RCIU	4,1	1,1
Pré-éclampsie/RCIU	4,1	0,8
<u>DIABETE GESTATIONNEL</u>		
Oui (référence = non)	1	1,1
<u>RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES</u>		
Oui (référence = non)	4,1	2
<u>IMC (anté-partum) /IMMOBILISATION</u>		
<25/pas d'immobilisation	40,9	68,2
>25/pas d'immobilisation	50,2	30,8
<25/immobilisation	4,8	0,8
>25/immobilisation	4,1	0,2
<u>METHODE DE CONCEPTION</u>		
Spontané/enfant unique (=référence)	94,8	96,5
Spontané/jumeaux	2,4	1,6
FIV/enfant unique	2,4	1,4
FIV/jumeaux	0,3	0,5
<u>MODE DE DELIVRANCE/INFECTION POST-PARTUM</u>		
Vaginal/pas d'infection (=référence)	52,2	80,2
Césarienne planifiée/ pas d'infection	8,6	9,1

Césarienne aigüe / pas d'infection	25,8	9,5
Vaginal / infection	4,8	0,4
Césarienne / infection	8,6	0,7
<u>SAIGNEMENT POST-PARTUM/CHIRURGIE POST-PARTUM</u>		
<1000 mL/pas de chirurgie (=référence)	79,4	95,6
>1000 mL/ pas d'infection	12	3,1
< 1000 mL/ chirurgie	1,7	0,8
>1000 mL/chirurgie	6,9	0,5

Tableau XLII : Facteurs de risque post-partum

La période du post-partum est marquée par certains facteurs de risque tels que le tabagisme, la pré-éclampsie, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), la complication du travail ou de la césarienne, une infection ou chirurgie. Cependant, le tabagisme ici n'est pas dose dépendante. En terme d'infection, il est relevé que le risque est plus important lorsqu'elle survient après un accouchement par voie basse par rapport à n'importe quel type de césarienne, qu'elle soit en urgence ou programmée.

Enfin, lors d'un saignement important (> 1000 mL), une ré intervention pour motif hémorragique représente un facteur de risque de thrombose veineuse puisque associé au traumatisme tissulaire de l'accouchement, le saignement sévère peut entraîner une coagulopathie susceptible de déclencher la coagulation.

III.5) Facteurs de risque biologique de maladie thromboembolique veineuse⁽¹⁰⁶⁾

Associé à ces facteurs cliniques, il existe une prédisposition biologique à présenter de tels évènements. Cette prédisposition biologique résulte d'anomalies biologiques de la coagulation.

Il existe deux types d'anomalies :

- **Constitutionnelles** : déficit en antithrombine, déficit en protéine C, déficit protéine S, **résistance à la protéine C activée ou facteur V Leiden, mutation G20210A du gène prothrombine**
- **Acquise** : syndrome des anti-phospholipides

Il existe un risque différent en fonction de l'affection touchant la patiente et plusieurs études ont été divergentes notamment sur le risque lié au déficit en antithrombine jugé à haut risque d'après le consensus national et international dont notamment *l'American College of Chest Physician (2008)*⁽¹¹⁶⁾ alors que dans les recommandations de *l'ACCP de 2012*⁽¹¹⁷⁾, le risque le plus élevé est réservé à la mutation homozygote du facteur V Leiden ou la mutation sur le gène de la prothrombine. Cette recommandation étant le résultat d'une méta-analyse de 2006.⁽¹¹⁸⁾

Thrombophilie biologique	Grossesse (%)	Anténatal (%)	Postpartum (%)
Déficit AT, PC, PS	4,1 (1,7-8,3)	1,2 (0,3-4,2)	3 (1,3-6,7)
Déficit AT type I	15-50	0-40	11-28
Facteur V Leiden HTZ	2,1 (0,7-4,9)	0,4 (0,1-2,4)	1,7 (0,7-4,3)
Facteur II G20210A HTZ	2,3 (0,8-5,3)	0,5 (0,1-2,6)	1,9 (0,7-4,7)
Facteur V Leiden HMZ ou anomalie combinée II+V	1,8-5,8	0,5	1-10

Tableau XLIII : risque associé à la thrombophilie biologique ⁽¹¹⁹⁾

*AT** : antithrombine ; *PC** : protéine C ; *PS** : protéine S ; *HTZ* : hétérozygote ; *HMZ* : homozygote

III.6) Autres facteurs de risque

L'existence d'antécédents familiaux de maladies thromboemboliques veineuses augmente par un facteur 3 voire 4 le risque, indépendamment de la présence ou non d'une thrombophilie biologique. ⁽¹²⁰⁾

Il existe pour les **trois premiers degrés familiaux** ⁽¹²⁰⁾ à savoir :

- Premier degré : parents, enfants
- Deuxième degré : petits-enfants, grands-parents, frères, sœurs
- Troisième degré : oncles, tantes, nièces, neveux

III.7) Stratification du risque de MTEV maternelle⁽¹⁰⁹⁾

III.7.1) Risque majeur

- Malades traités définitivement par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie
- Déficit en antithrombine symptomatique (évalué au cas par cas selon notamment les antécédents familiaux)
- Syndrome des anti-phospholipides (SAPL)

III.7.2) Risque élevé

- Antécédents de MTEV, sans facteur déclenchant, avec ou sans facteurs biologiques de risque
- Facteurs biologiques asymptomatiques dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale
 - **Statut hétérozygote pour le déficit en protéine S ou C**
 - **Statut homozygote pour le facteur V Leiden**
 - **Statut homozygote pour l'allèle G20210A du gène du facteur II**
 - **Anomalies combinées**

III.7.3) Risque modéré

- Antécédent de MTEV, avec facteur déclenchant et sans facteurs biologiques de risque
- Facteurs biologiques de risque asymptomatiques dépistés dans le cadre d'une MTEV familiale :
 - **Statut hétérozygote pour le facteur V Leiden**
 - **Statut hétérozygote pour l'allèle 20210A du gène du facteur II**
- Facteurs de risque (clinique) :
 - Césarienne (en urgence ++)
 - Age > 35 ans
 - Un ou plusieurs facteurs prédisposants cliniques : obésité (IMC >30 ou poids > 80kg), varices, HTA
 - Un ou plusieurs facteurs prédisposants obstétricaux : multiparité > 4, pré-éclampsie, allègement prolongé
 - Maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI, infection...)

III.7.4) Risque faible

- Age < 35 ans
- Sans autre facteur de risque associé

IV. Risque artériel

IV.1) Accident vasculaire cérébral (AVC)

IV.1.1) Incidence⁽¹²¹⁾

L'incidence d'un tel évènement est estimée entre 11 et 26 accidents pour 100 000 grossesses. La période du post-partum étant la période la plus à risque au cours des 6 semaines post-partum.

IV.1.2) Facteurs de risque d'AVC ⁽¹²²⁾⁽¹²³⁾

La grossesse et le post-partum sont associés à un risque accru d'accident vasculaire cérébral et d'hémorragie intracérébrale. Les jeunes femmes enceintes peuvent présenter des facteurs de risque prédisposant à la survenue de tels évènements.

En effet, l'hypertension (6,1 IC 95% → 3,5-8,1), le diabète, la cardiovalvulopathie (13,2 IC 95% → 10,2-17), les troubles de la coagulation (thrombocytopénie = 6 IC 95% → 1,5-24,1), la drépanocytose (9,1 IC 95% → 3,7-22,2), le lupus (15,2 IC 95% → 7,4-31,2), l'abus de tabac, les migraines (16,9 IC 95% → 9,7-29,5), la **thrombophilie** (6 IC 95% → 1,5-24,1) majorent ce risque.

Au niveau de l'hypertension, celle-ci peut être préexistante, gestationnelle ou associée à une pré-éclampsie ou éclampsie.

En comparaison aux femmes qui ne présentent pas d'hypertension pendant la grossesse, le risque est majoré par un facteur 6 à 9 en cas d'hypertension.

De plus, les complications liées à la grossesse, le travail et le mode d'accouchement sont également responsables d'un risque accru d'accident cérébral.

Les modifications physiologiques de la grossesse telles qu'une résistance à la protéine C, S et l'hypercoagulabilité associée à la chirurgie favorisent la formation de caillots. Mais également, la diminution des facteurs anti thrombotiques, la stase veineuse et la diminution du volume sanguin après l'accouchement sont impliqués.

Enfin, un âge supérieur à 35 ans multiplie le risque par 2 et l'ethnie afro-américaine par 1,5.

Etiologies of ischemic stroke	Preeclampsia/eclampsia (%)	CNS vasculopathy (%)	Arterial dissection (%)	TTP/DIC (%)	Thrombophilia (%)	Amniotic fluid embolism (%)	Cardioembolic (%)	Atherosclerosis (lacune) (%)	Ref.
Kittner <i>et al.</i> , n (%) (total n = 17)	4 (24)	3 (18)	1 (6)	1 (6)	–	–	–	–	[1]
Sharshar <i>et al.</i> , n (%) (total n = 15)	7 (47)	1 (7)	1 (7)	–	1 (7)	1 (7)	–	–	[8]
Jaigobin <i>et al.</i> , n (%) (total n = 21)	6 (29)	–	1 (5)	–	5 (24)	–	4 (19)	–	[11]
Jeng <i>et al.</i> , n (%) (total = 27)	1 (4)	–	–	–	10 (37)	–	9 (33)	–	[20]
Liang <i>et al.</i> , n (%) (total n = 11)	2 (18)	–	–	–	–	1 (9)	4 (36)	1 (9)	[12]

DIC: Disseminated intravascular coagulation; TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura.

Figure 36 : Facteurs de risque d'AVC pendant la grossesse

Ainsi, les **femmes les plus à risque** sont celles qui présentent une anémie, thrombocytopénie, hémorragie du post-partum (1,8 IC 95% → 1,2-2,8), transfusion (10,3 IC 95 → 7,1-15,1), troubles et infections liquidiennes, électrolytique, acido-basiques et infections du post-partum (25 IC 95% → 18,3-34,0).

IV.2) Infarctus du myocarde (IDM)⁽¹²⁴⁾

IV.2.1) Incidence

L'incidence d'un infarctus du myocarde lié à la grossesse est de 3 à 10 accouchements pour 100 000 accouchements. Le risque relatif est ainsi de 6,2 (IC 95% → 3-9,4).

IV.2.2) Facteurs de risque d'IDM

Le risque augmente avec l'âge avec 30,2 évènements pour 100 000 accouchements à partir de 35-40 ans. Influe également l'origine ethnique avec une majoration du risque pour les femmes noires avec 11,4 infarctus pour 100 000 accouchements par rapport aux femmes blanches où sont recensés 7,6 évènements pour 100 000 accouchements.

Les femmes blanches de plus de 35 ans ont un risque relatif multiplié par 5 par rapport aux femmes blanches plus jeunes. Cependant, le risque le plus élevé concerne les femmes enceintes noires de plus de 35 ans qui ont un risque relatif de 8 par rapport aux femmes blanches de moins de 35 ans.

Des pathologies sont également associées telles que : la **thrombophilie** (OR = 22,3 IC 95% → 8,3-61,1), hypertension (11,7 IC 95% → 6,9-21,2), le tabagisme (6,2 IC 95 → 4,1-9,5), l'anémie (2 IC 95 → 1,3-3,2), le diabète (3,2 IC 95% → 1,5-6,9) et la migraine (4,2 IC 95% → 1).

Il n'existe pas de cas d'infarctus du myocarde chez les patientes avec lupus ou drépanocytose.

Enfin, en ce qui concerne les complications pendant la grossesse, elles majorent également le risque : pré-éclampsie (1,6 IC 95% → 1-2,5), hémorragie (2,1 IC 95% → 1,1-3,9), transfusion (7,4 IC 95% → 3,3), infections post-partum (12,5 IC 95% → 1,0-5,9) et déséquilibre hydro-électrolytique (10,9 IC 95% → 6,3-18,9).

Des facteurs ont été significatifs comme l'âge, l'hypertension, la **thrombophilie**, le diabète, le tabagisme, la transfusion, infection post-partum contrairement à l'ethnie, l'anémie, la pré-éclampsie, l'hémorragie du post-partum.

<u>Facteur de risque</u>	<u>Odd ratio (IC → 95%)</u>
<u>Age</u>	
<20	1
20-24	1,9 (0,5-7,7)
25-29	3,3 (0,9-11,3)
30-34	6,7 (2,0-22,2)
35-39	16,0 (4,9-51,7)
≥40	15,2 (4,2-54,8)
<u>Ethnie</u>	
Blanc (référence)	1
Noir	1,4 (0,9-2,3)
Hispanique	0,8 (0,5-1,3)
<u>Condition médicale</u>	
Hypertension	21,7 (6,8-69,1)
Thrombophilie	25,6 (9,2-71,2)
Anémie	1,6 (0,9-2,9)
Diabète sucré	3,6 (1,5-8,3)
Tabac	8,4 (5,4-12,9)
<u>Complications grossesse ou délivrance</u>	
Pré-éclampsie	0,1 (0,0-0,6)
Hémorragie post-partum	1,8 (0,8-3,8)
Transfusion	5,1 (2,0-12,7)
Infection post-partum	3,2 (1,2-10,1)

Tableau XLIV : Facteurs de risque d'IDM

GROSSESSE ET THROMBOPHILIE

Comme évoqué précédemment, l'état de gestation ainsi que la période du post-partum sont associés à un risque thrombotique majoré. Il convient d'étudier ce même risque chez les patientes qui en plus d'être enceintes sont porteuses d'une mutation du ou des facteurs II/V Leiden.

I. Risque thromboembolique veineux

Le risque d'évènement thromboembolique veineux est de façon significative augmenté chez la femme enceinte qui présente une thrombophilie constitutionnelle. En fonction du type de ce dernière, de son état hétéro- ou homozygote, isolée ou combinée, le risque demeure différent⁽¹²⁵⁾

<u>Thrombophilie biologique</u>	<u>Grossesse (IC 95%)</u>	<u>Anténatal (IC 95%)</u>	<u>Postpartum (IC 95%)</u>
Facteur V HTZ	2,1 (0,7-4,9)	0,4 (0,1-2,4)	1,7 (0,7-4,3)
Facteur II HTZ	2,3 (0,8-5,3)	0,5 (0,1-2,6)	1,9 (0,7-4,7)
Facteur V HMZ ou Facteur II + V	1,8-15,8	0,5	1-10

Tableau XLV : Risque de MTEV associé à une thrombophilie biologique pendant et après la grossesse⁽¹²⁶⁾

<u>Thrombophilie biologique</u>	<u>Odd ratio (IC 95%)</u>
Facteur V HMZ	34,4 (9,86-120,05)
Facteur V HTZ	8,32 (5,44-12,70)
Facteur II HMZ	26,36 (1,24-559,29)
Facteur II HTZ	6,80 (2,46-18,77)

Tableau XLVI : Risque de MTEV associé à une thrombophilie biologique au cours de la grossesse⁽¹¹⁸⁾

I.1) Facteur V

Le présent article fait cas d'une étude réalisée par Bokarewa et al ⁽¹²⁷⁾ portant sur 70 femmes âgées de 18 à 47 ans. Après étude de chacun de leur génotype, il en ressort que 46% d'entre elles sont mutées sur le facteur V.

Ainsi, deux sous-groupes sont constitués avec d'une part les femmes mutées au nombre de 32 dont 2 homozygotes et 38 femmes non mutées.

Au cours de leur première grossesse, un épisode thromboembolique veineux a été retrouvé chez 23 patients mutées (72%) contre 18 du groupe non muté (47%) avec un risque relatif de 3,41 (IC 95% → 2,07-6,18).

Le risque relatif de récurrence est plus élevé chez les patientes porteuses de la mutation puisqu'il existe chez 10 patientes sur 32 contre 4 patientes sur 38 ; en découle un risque relatif de 3,86 (IC 95% → 2,01-7,39).

En ce qui concerne les patientes mutées, a été étudié le risque de thrombose en fonction de l'âge de gestation. Le risque est plus élevé en début de grossesse jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée (11/32 contre 6/38) ou en post-partum après l'accouchement (8/32 contre 4/38). Cette différence entre les deux groupes est particulièrement marquée chez les femmes qui présentent l'évènement thrombotique au cours de leur deuxième grossesse ou plus.

En revanche, la fréquence d'évènement thromboembolique n'est pas significativement différente au cours des deuxième et troisième trimestre entre les deux groupes.

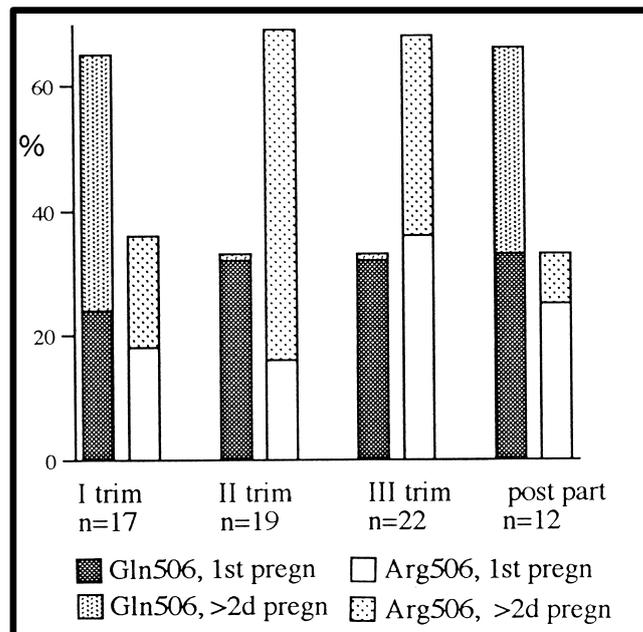


Figure 37 : Risque (%) de thrombose en fonction de l'état muté (Gln506)/non muté (Arg 506) et de l'âge gestationnel

Une autre étude réalisée par Hallk et al ⁽¹²⁸⁾ a inclus 15 patientes qui avaient présenté au cours de leur grossesse ou en post-partum des épisodes thrombotiques. Sept de ces patientes se révèlent être positives au test de résistance à la protéine C et ainsi sont porteuses de la mutation sur le facteur V ; 6 patientes sont hétérozygotes contre 1 patient homozygote.

Tout patient qui présente cette mutation a également présenté un **épisode de thrombose veineuse** sauf 1 patient qui a présenté un évènement artériel :

- Thrombose veineuse profonde : 2 patients
- Embolie pulmonaire : 4 patients

Cette étude montre ainsi une forte incidence de la mutation du facteur V Leiden dans le groupe de patientes sélectionnées sur la base d'un évènement thrombotique par rapport à la population non enceinte à faible risque.

Gerhardt et al ⁽¹²⁹⁾ s'est penché également sur des patientes qui avaient présenté au cours de la grossesse ou en post-partum une thromboembolie veineuse. Parmi ces dernières, 43,7% étaient porteuses de la mutation sur le facteur V contre 7,7% dans le groupe des femmes du même âge non mutées.

Le risque relatif de présenter un tel évènement dans le groupe positif vis-à-vis de la mutation est de 9,4 (IC 95% → 5,1-16,9) et un **risque absolu de 0,2%**.

Dizon-townson ⁽¹³⁰⁾ révèle qu'une étude réalisée sur 407 femmes, 14 se sont révélées être porteuses de la mutation sur le facteur V. Parmi ces dernières, 4 ont présenté un évènement thrombotique ce qui correspond à 28% d'entre elles. Ce pourcentage s'oppose à celui observé dans cette même population obstétricale qui est normalement inférieur à 1%.

I.2) Facteur II

Sur les 116 patientes porteuses de la mutation uniquement sur le facteur II, 82 (50 cas index et 32 membres de la famille) ont présenté au moins une grossesse dont un total de 93 grossesses menées à termes sans utilisation de prophylaxie.

Aucune de ces patientes ne présentaient d'antécédent thrombotique avant la grossesse. Douze patientes ont présenté un premier épisode de thrombose veineuse dont 4 pendant la période antépartum (dont 2 grossesses gémellaires) et 8 en post-partum.

Quatre ont connu cet épisode pendant leur première grossesse, 5 pendant leur deuxième grossesse, 2 pendant la troisième grossesse et 1 pendant la quatrième grossesse.

Deux patientes seront victimes en plus d'une embolie pulmonaire.

Sur ces 12 patientes, 7 présenteront à nouveau un tel épisode caractérisé de récidivant 2 à 11 ans plus tard.⁽¹³¹⁾

Une autre étude⁽¹²⁹⁾ a estimé le risque relatif de présenter un évènement thrombotique pour les patientes enceintes porteuses de la mutation du facteur II. Pour se faire, deux groupes ont été établis ; un premier composé de 116 femmes qui ont déjà présenté un évènement de ce type pendant la grossesse ou le post-partum et 233 femmes du même âge en tant que témoin.

Sur ces 116 femmes, 16,9% sont mutées sur le facteur II contre 1,3% dans l'autre groupe. Le risque relatif est alors de 15,2 (IC 95% → 4,2-52,6) et **absolu 0,5%**.

I.3) Facteur II + V

Dans le groupe des 47 femmes qui présentent la mutation combinée, 84 grossesses ont été menées à terme sans prophylaxie. 15 évènements thromboemboliques ont été relevés chez 11 femmes avec 4 femmes qui ont présentés deux épisodes.

L'âge moyen de survenue de ce premier épisode est 24-25 ans avec des âges extrêmes entre 18 et 35 ans.

Cette thrombose est survenue en antépartum pour 6 femmes dont 3 au premier trimestre de la grossesse (une ayant eu recours à un traitement par œstradiol ce qui a majoré le risque) et 3 au second trimestre. Neuf femmes présenteront un évènement thrombotique au cours du post-partum.

Sur les 47 femmes du groupe, 9 ont eu une thrombose pendant leur première grossesse avec 7 femmes qui avant cette période étaient asymptomatiques et 2 qui avaient déjà un ATCD thrombotique. Les autres femmes ont présenté l'épisode thrombotique pendant la deuxième, troisième voire quatrième grossesse.

En comparaison, sur les 34 femmes indexées, 66 grossesses ont été abouties sans utilisation d'une prophylaxie. 14 d'entre elles ont présentés un évènement thrombotique dont 6 pendant la grossesse et 8 en post-partum.

Enfin, dans le groupe des membres de la famille, 18 grossesses menées à terme sans prophylaxie sont relevées dont 1 responsable d'un évènement thromboembolique en post-partum.

Il n'existe pas de différence significative entre ces deux derniers groupes.

Parmi les 10 femmes dont l'évènement est survenu pendant la grossesse, 5 présentent une récurrence de thrombose 6 à 31 ans plus tard avec un facteur de risque tel qu'un traitement œstroprogestatif ou un avortement spontané. De plus, chez une patiente qui était asymptomatique, est survenue une thrombose veineuse superficielle au cours de sa quatrième

grossesse puis une thrombose veineuse profonde pendant le post-partum ainsi qu'une récurrence 15 ans plus tard.

Le risque thromboembolique veineux pendant la grossesse est plus élevé chez les femmes avec une mutation combinée que celles qui ne présentent que la mutation sur le facteur II. Le risque relatif étant de 2,9 (IC 95% → 1,4-5,9).

Les femmes qui n'avaient aucun antécédent de TEV présentent un risque moins élevé que celles qui ont eu un épisode thrombotique avant la grossesse (13,5% contre 50%).⁽¹³¹⁾

Le **risque absolu** de présenter un tel événement pendant la grossesse ou le post-partum chez les porteuses de la mutation combinée est de **4,6%**.⁽¹²⁹⁾

Seule la présence d'une mutation, qu'elle soit hétérozygote, homozygote ou combinée ne peut parfois expliquer l'origine de la thrombose. En effet, il est évident que la plupart des femmes qui seront victimes d'un événement thromboembolique veineux présentaient en plus de la thrombophilie héréditaire, un **autre facteur de risque prothrombotique** (contraceptif oral combiné, cancer, traitement hormonal substitutif, chirurgie, immobilisation, pathologie, infection, toxicomanie...) en plus du risque associé à l'état de gestation.⁽¹³²⁾

II. Risque artériel

Aucune étude dans la littérature n'a démontré un lien entre l'existence d'une thrombophilie et le risque artériel.

III. Bilan de thrombophilie

Avant la réalisation du dépistage de thrombophilie, la patiente doit être informée des conséquences d'un résultat, qu'il soit positif ou négatif ainsi que les répercussions sur les membres de sa famille.⁽¹²⁶⁾

Il n'est pas nécessaire de réaliser systématiquement un tel dépistage des facteurs de risque biologiques chez toutes les femmes enceintes. En effet, ce dernier ne se révèle pertinent qu'en présence de patientes présentant des **antécédents personnels ou familiaux (1^{er} degré) d'événements thromboemboliques veineux**.

Cependant, pour être considérés, ces antécédents doivent être **documentés** soit par les examens réalisés au moment de l'événement ou s'il existe des séquelles.

En pratique, les cliniciens qualifieront des patientes « à risque » après avoir récupéré des informations lors d'un interrogatoire « complet et précis » avec l'ajout ou non d'un arbre généalogique.⁽¹⁰⁹⁾

III.1) Femme enceinte avec une thrombose veineuse profonde⁽¹⁰⁹⁾

Dans un tel contexte, tous les facteurs de risque biologiques peuvent être responsables de la survenue d'un tel évènement.

Seront recherchés notamment la mutation sur **le facteur V ou II Leiden** en première intention ainsi que les autres déficits constitutionnels.

III.2) Femme enceinte ou désirant une grossesse avec ATCD personnels de MTEV⁽¹⁰⁹⁾

La survenue d'un tel évènement peut évoquer une potentielle thrombophilie. Lorsqu'il est évoqué la notion d'antécédent personnel qui à titre de rappel doit être documenté, il s'agit surtout des **thromboses veineuses profondes** :

- Survenant en l'absence de tout facteur déclenchant (plâtre...)
- Dans un territoire inhabituel (membre supérieur...)
- Récidivante ou survenant dans des territoires différents
- Particulière gravité

S'il existe en plus un contexte de MTEV au niveau familial, la recherche d'une éventuelle thrombophilie paraît d'autant plus pertinente.

Dans le cas où la patiente est enceinte, les examens de recherche sont les mêmes que ceux réalisés chez une patiente présentant une thrombose veineuse profonde. En revanche, si la patiente n'est pas enceinte, il faut noter qu'une potentielle résistance à la protéine C activée pourrait être induite par la prise d'œstroprogestatif et doit engendrer la recherche systématique d'un facteur V Leiden par biologie moléculaire.

III.3) Femme enceinte avec ATCD familiaux de MTEV⁽¹⁰⁹⁾

Les antécédents familiaux ne concernent que les ascendants, descendants et membres du premier degré ; la thrombose veineuse profonde étant l'antécédent familial le plus évocateur :

- Survenant en l'absence de tout facteur déclenchant (plâtre...)
- Dans un territoire inhabituel (membre supérieur...)
- Récidivante ou survenant dans des territoires différents
- Particulière gravité

Les antécédents familiaux pris en compte sont ceux qui surviennent uniquement **avant l'âge de 45 ans** en dehors d'un contexte néoplasique ou d'un syndrome myéloprolifératif.

En cas de **MTEV familiale sans diagnostic étiologique**, ne seront demandés que les facteurs de risque biologiques génétiques : Facteur II ou V Leiden et autres...

En cas **d'anomalie héréditaire connue dans la famille**, les examens des facteurs de risque biologique (**mutation facteur II/V Leiden...**) ne seront proposés uniquement à la femme enceinte.

III.4) Diagnostic de thrombophilie⁽¹³³⁾

Pour qu'une femme enceinte soit qualifiée de **thrombophile**, il faut :

- **Histoire personnelle et/ou familiale** documentée de MTEV avec thromboses récidivantes, ou survenant avant 45 ans ou à des localisations inhabituelles
- ET**
- **Au moins un facteur de risque génétique** : déficit en antithrombine, en protéine C, S, facteur II G20210A ou V Leiden.

IV. Prise en charge

IV.1) Thromboprophylaxie

IV.1.1) Généralités

Il existe un large panel de solutions thérapeutiques qui ont déjà été utilisées chez la femme enceinte.

Plusieurs familles pharmacologiques ont été étudiées : héparines, anti-vitamine K (AVK), anticoagulants oraux directs, fondaparinux, danaparoiïde et aspirine.

IV.1.1.a) Moyen mécanique⁽¹³⁴⁾⁽¹³⁵⁾

Aucune étude actuelle n'est disponible quant à l'efficacité des bas de contention utilisés seuls pendant la grossesse.

Ils peuvent être utilisés seuls dans le cas de faible risque ou en association avec un moyen pharmacologique en situation de risque élevé. Il s'agit d'une recommandation de grade D.

Il existe différentes classes de **contention veineuse** :

- **Classe 1** (10-15 mmHg) : douleurs modérées, varicosités
- **Classe 2** (15-20 mmHg) : fortes douleurs, varices, traitement au long cours d'œdèmes veineux, lymphœdèmes, **grossesse ou post-partum**
- **Classe 3** (20-36 mmHg) : varices > 3mm, phase aiguë d'œdèmes veineux, thromboses veineuses profondes, traitement au long cours d'ulcères cicatrisés, troubles trophiques, lymphœdèmes, syndrome post-thrombotique, **grossesse ou post-partum en cas d'affection chronique associée**
- **Classe 4** (> 36 mmHg) : ulcères ouverts et cicatrisés, phase aiguë des troubles trophiques ou lymphœdèmes graves

La contention veineuse ne doit pas être utilisée en cas d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) avec indice de pression systolique < 0,6, micro-angiopathie diabétique évoluée, phlébite bleue douloureuse et thrombose septique.

IV.1.1.b) Moyens pharmacologiques⁽⁹⁵⁾

<u>DCI</u>	<u>Principes</u>	<u>Mécanisme d'action</u>	<u>Effets indésirables</u>	<u>Contre-indications/interactions médicamenteuses (IAM)</u>	<u>Suivi</u>
<u>Héparine Non Fractionnée (HNF)</u>		Activation de l'antithrombine III	- Manifestations hémorragiques	- Manifestations ou maladies hémorragiques liées à des troubles de l'hémostase	<u>Surveillance</u> des plaquettes tous les 3 jours pendant 1 mois → surveiller TIH
Héparine sodique	-	<u>Inactivation</u> indirecte : facteur IIa	- Ostéoporose (surtout si utilisation prolongée chez la femme enceinte)	- ATCD de TIH type II sous HNF ou HBPM	
Héparinate de calcium	Calciparine®	et Xa	- Élévations transaminases et gammaGT	- Lésion organique pouvant saigner	<u>Surveillance clinique</u> des saignements
			- Thrombopénie induite à l'héparine (TIH)	- Allergie	
			- Idem HNF	- Dissection aortique	
<u>Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)</u>		<u>Inactivation</u> du facteur Xa et faible action sur le facteur IIa	- Idem HNF	- Idem HNF	Idem HNF
Tinzaparine	Innohep®		- Hyperkaliémie et insuffisance surrénalienne aiguë	- Insuffisance rénale terminale	
Enoxaparine	Lovenox®				
Dalteparine	Fragmine®				
Nadroparine	Fraxiparine®				

Tableau XLVII : Pharmacologie des traitements prophylactiques

Le danaparoïde sodique (Orgaran®) n'est réservé qu'aux situations de thrombopénie induite par l'héparine en première intention. Il présente l'avantage de ne pas passer la barrière foeto-placentaire et d'avoir une faible réactivité croisée.

Enfin, le fondaparinux (Arixtra®, inhibiteur du Xa) ainsi que les anticoagulants oraux (dabigatran/Pradaxa®, inhibiteur du IIa, rivaroxaban/Xarelto®, apixaban/Eliquis®, inhibiteur du Xa) ne seront pas développés puisque non utilisés chez la femme enceinte ou pendant le post-partum.

IV.1.2) Risque du traitement⁽¹⁰⁴⁾⁽¹⁰⁹⁾⁽¹¹⁷⁾⁽¹³⁶⁾

IV.1.2.a) Pour la mère

Les risques du traitement pour la mère sont constitués par les saignements, la thrombopénie induite par l'héparine (TIH) et l'ostéoporose.

Tout d'abord, les héparines non fractionnées sont responsables d'un saignement dans 2% des cas généralement dans des situations de surdosage. La grossesse pourrait être responsable d'un allongement de la durée d'action de l'héparine et ainsi d'un risque d'hémorragie de la délivrance augmenté ; pour se faire, l'héparine doit être arrêtée au moins 24h avant un accouchement programmé.

Une étude de cohorte réalisée chez 77 femmes qui ont mené 100 grossesses a révélé un taux de saignements anté-partum à hauteur de 1,1%. Ce dernier concorde avec le taux de saignement couramment associé à ce type d'héparine.

Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) n'ont pas été responsables d'hémorragies majeures au cours de la grossesse. L'incidence des femmes enceintes qui ont eu recours à ce type d'héparine et qui saignent est faible ; en effet, une revue systématique de 64 études a estimé ce risque global (anté-, post-natal et hématome) à 1,98%.

L'héparine peut entraîner une réaction immunologique et être responsable d'une thrombopénie ; il faut noter la différence entre une thrombopénie « précoce, bénigne et transitoire » existant au début du traitement par HNF. Celle-ci doit être suspectée lorsque le chiffre plaquettaire diminue de 50% entre le 5 et le 21^{ème} jour avec un pic au 10^{ème} jour.

Le risque de survenue de TIH est plus élevé lors de l'utilisation des HNF plutôt que des HBPM.

Enfin, l'ostéoporose est un effet indésirable de la prise d'héparine avec l'apparition de fractures notamment vertébrales. Les héparines non fractionnées peuvent entraîner une diminution de la synthèse osseuse avec augmentation de la résorption. Une étude a tenté d'estimer le risque associé à une utilisation pendant 1 mois.

En effet, dans 2-3% de la population, des fractures vertébrales symptomatiques ont été retrouvées ainsi qu'une diminution de 30% de la densité osseuse.

En ce qui concerne les héparines de bas poids moléculaires, l'incidence de telles fractures sont plus rares. Les quelques cas ont été reliés à l'existence de facteurs de susceptibilité individuelle.

Des réactions cutanées à type d'ecchymoses, urticaire, lésion érythémateuse, nécrose peuvent survenir après l'utilisation d'HNF mais l'incidence reste inconnue mais plus élevée que lorsque les HBPM sont utilisées.

Les **héparines de bas poids moléculaires** seront **préférées** aux héparines non fractionnées de part, une plus grande durée de vie d'où une façon plus maniable de les utiliser, une meilleure relation effet-dose, une diminution des effets indésirables, une diminution du risque d'ostéoporose et de la survenue de thrombopénie induite à l'héparine (grade 1B).

IV.1.2.b) Pour le fœtus

Les héparines non fractionnées ont montré leur innocuité fœtale puisqu'il n'y a pas de passage de la barrière foetoplacentaire.

Enfin, le danaparoïde (orgaran®) n'a pas de passage foetoplacentaire mais n'a d'indication que dans le cas d'une thrombopénie induite à l'héparine en 1^{ère} intention.

Au vu des complications fœtales, ne sont **pas recommandés** le fondaparinux (2C), les anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) (1C) contrairement aux HBPM.

IV.1.2.c) Pour le nouveau-né

Les héparines non fractionnées ont pu démontrer leur innocuité néonatale. Elles peuvent être utilisées pendant l'allaitement car il n'y a pas de passage dans le lait (molécule de haut poids moléculaire chargée négativement).

Les héparines de bas poids moléculaires ne passent pas non plus dans le lait maternel, ce qui les autorise pendant la période d'allaitement maternel. D'autres sources révèlent une légère excrétion dans le lait, cependant, la faible biodisponibilité de l'héparine par voie orale vient sécuriser la prescription pendant l'allaitement.

Le danaparoïde présente un passage très faible mais étant peu absorbé par le tractus gastro-intestinal, il est peu probable que l'enfant subisse un effet anticoagulant.

Ne sont pas compatibles avec l'allaitement : fondaparinux (2C), anticoagulants oraux (1C) et sont **compatibles** : HBPM (1B), danaparoïde (1B) et aspirine à faible dose (2C).

IV.1.3) Efficacité du traitement par HBPM⁽¹³⁷⁾

IV.1.3.a) Étude rétrospective

Une étude multicentrique (7 centres d'hématologie) rétrospective de décembre 2019 a porté sur l'utilisation des HBPM pendant la grossesse chez des patientes qui en recevaient dans un but de prophylaxie.

Quatre groupes ont pu être identifiés :

- ATCD personnels de TEV (A)
- Perte fœtale précoce (B)
- Procréation par FIV (C)
- ATCD familiaux de TEV, thrombophilie ou autres raisons (D)

Seule l'étude des groupes A et D sera réalisée dans cette partie. Les patientes ont été suivies jusqu'à 6 semaines après le post-partum afin d'étudier l'efficacité et l'innocuité du traitement vis-à-vis du risque thrombotique et hémorragique. L'étude a porté sur 818 femmes dont 76 dans le groupe A et 165 dans le groupe D.

Les résultats vis-à-vis des risques évoqués sont les suivants :

	<u>Groupe A</u>	<u>Groupe D</u>
VTE	4	6
Saignement*	1	1

* : aucun saignement majeur n'a été relevé, il s'agit de saignements non majeurs.

Tableau XLVIII : Risques associés au traitement

Dans le groupe A, l'utilisation des HBPM pendant la grossesse et le post-partum a été largement documentée et soutenue par les directives actuelles. Il s'agit du groupe qui a reçu les doses les plus élevées d'HBPM. En effet, il existe une corrélation entre les antécédents personnels et une forte dose d'anticoagulation. Cependant, la dose et le risque de saignements ne semblent pas être liés.

L'anticoagulation par l'héparine a été **efficace** puisque seulement 4 événements thrombotiques ont été relevés dont 1 en post-partum sans aucun événement fatal.

Dans le groupe D, les antécédents familiaux indépendamment de la thrombophilie sont une indication quant au recours à l'héparine. Cependant son utilisation nécessite une stratification des femmes en fonction de leur niveau de risque de thrombophilie, et la présence ou l'absence d'antécédents familiaux.

IV.1.3.b) Étude spécifique chez les patientes mutées

Une étude s'est penchée sur l'efficacité du traitement à base d'HBPM. Pour se faire, ont été incluses 10 femmes qui portent la mutation sur le facteur V Leiden. Elles ont reçu après consentement une thromboprophylaxie par HBPM pendant la grossesse et le post-partum. L'âge moyen est de 32,8 ans (26 à 43 ans).

Dans seulement 2 cas, la mutation sur le facteur V Leiden était connue alors que dans les 8 autres cas, le dépistage a eu lieu pendant la grossesse à des termes différents. La mutation sur le facteur V Leiden est **l'unique anomalie de ces patientes**.

L'héparine est administrée dès le diagnostic et correspond à une injection sous-cutanée **d'énoxaparine 40 mg par jour**. A cette injection, était associée une contention veineuse.

Pour servir de référence, un écho-doppler veineux des membres inférieurs a été réalisé avant le début du traitement.

La surveillance du traitement consistait en un contrôle deux fois par semaine des plaquettes pendant les 3 premières semaines, puis une fois par mois avec la mesure de l'activité anti-Xa chaque semaine pendant les 3 premières semaines puis une fois par mois. Également, un dosage des marqueurs de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse avec le TCA, TP et le dosage du fibrinogène.

L'héparine a été poursuivie jusqu'à 24h avant l'accouchement et reprise pendant le post-partum pendant au moins 6 semaines.

IV.1.3.b.1) Période anténatal

Au cours de ces grossesses, aucun évènement qu'il soit thrombotique ou hémorragique n'a été relevé.

Une des patientes a présenté une intolérance locale à l'injection, aucun cas de TIH n'a été relevé, et les tests de coagulation (TP, TCA, dosage fibrinogène) sont normaux.

Deux patientes qui ont reçu le traitement pendant plus de 9 mois ont bénéficié d'une ostéodensitométrie normale.

Dans 8 cas, l'injection quotidienne de 40 mg d'énoxaparine a permis d'atteindre une activité anti-Xa efficace. Les 2 cas restants étaient des patientes homozygotes qui au terme de la 36 et 38 SA ont nécessité une adaptation de la posologie du traitement à raison de 2 injections de 40 mg par jour.

En ce qui concerne l'accouchement, 2 femmes ont accouché par césarienne sous anesthésie générale à leur demande et les 8 autres femmes ont pu bénéficier d'un accouchement par voie basse après maturation cervicale dont 7 avec péridurale.

Il n'a été relevé aucune hémorragie lors du travail ou de la délivrance ; les pertes étant normales c'est-à-dire inférieures à 500 ml. De même, aucun nouveau-né n'a présenté de manifestation de type hémorragique.

IV.1.3.b.2) Période post-partum

En ce qui concerne le post-partum, la reprise de l'HBPM a été effectuée 6h après l'accouchement à demi-dose. Au bout de 24h, la dose utilisée était celle préalablement administrée pendant la grossesse. Cette poursuite de l'HBPM a duré entre 6 et 12 semaines en fonction du profil des patientes.

IV.1.3.b.3) Conclusion

Il n'existe à ce jour aucun consensus relatif à la posologie et au moment d'introduction de l'HBPM. Dans cette étude, en anténatal la posologie était pour rappel de 40 mg par jour d'énoxaparine.

En ce qui concerne le post-partum, 2 groupes de patientes ont pu être distingués :

- Absence d'antécédents thromboemboliques personnels et mutation à l'état HTZ : 40 mg d'énoxaparine pendant 6 semaines voire 8 semaines si mutation à l'état HMZ.
- En cas d'antécédents thrombotiques veineux : HBPM à dose curative c'est-à-dire 2x 40 mg par jour d'énoxaparine pendant les 4 premières semaines post-partum puis relais par la même héparine mais à dose préventive pendant minimum 4 semaines (cette période peut être augmentée jusqu'à 8 semaines en cas d'accidents récidivants et/ou sévère ou de mutation HMZ).

Ces deux schémas ont permis **d'éviter la survenue de thrombose** pendant ces deux périodes à risque.

L'héparine calcique a longtemps été la **référence** dans la thromboprophylaxie du fait de son absence de passage transplacentaire. Cependant, le risque thrombotique chez la femme enceinte, lorsqu'il existe de façon majorée, est présent pendant un grand laps de temps ce qui rend l'administration de l'héparine calcique compliquée puisqu'elle est injectée deux fois par jour.

C'est ainsi que **l'HBPM se place de façon pertinente dans la prise en charge**. En effet, elle a l'avantage grâce à seulement une injection quotidienne, d'obtenir une activité anti thrombotique efficace (demi-vie d'élimination 3-4 fois supérieure). De plus, les chaînes courtes qui la composent empêchent un allongement du TCA d'où des manifestations hémorragiques moindre et une surveillance biologique plus légère.

De plus comme précisé précédemment, les HBPM majorent moins le risque d'ostéoporose et de TIH.

IV.2) Recommandations

Dans la littérature, il existe **différents grades de recommandations** en fonction du niveau de preuve.

<u>Niveau de preuve</u>	<u>Grade des recommandations</u>
1 : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyses d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées	A
2 : essais comparatifs randomisés de faible puissance, essais contrôlés non randomisés bien conduits, essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple)	B
3 : étude cas-témoins	C
4 : essais contrôlés présentant des biais, études rétrospectives et cas cliniques, études épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)	C
Pas de niveau de preuve	D

Tableau XLIX : Grades de recommandations

IV.2.1) SFAR 2005⁽¹³³⁾⁽¹³⁶⁾⁽¹³⁸⁾

IV.2.1.a) Risque faible

- Aucun facteur de risque connu
- Ou présence de < 3 facteurs de risque suivants :
- Age > 35 ans
- Obésité (IMC > 30 ou poids > 80 kg)
- Varices
- HTA
- Facteurs obstétricaux :
- Césarienne
- Multiparité > 4
- Pré-éclampsie
- Alitement strict prolongé
- Hémorragie du post-partum, ...
- Maladie thrombogène sous-jacente (syndrome néphrotique, MICI "Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin " en poussée, infection intercurrente systématique...)

IV.2.1.b) Risque modéré

- Antécédent de MTEV avec facteur déclenchant temporaire lors de l'épisode antérieur
- Antécédent de MTEV avec facteur biologique de risque (autres que ceux cités ci-dessus)
- Présence d'un des facteurs biologiques de risque, asymptomatique et dépisté dans le cadre d'une MTEV familiale, surtout si :
 - Déficit en AT (antithrombine III), SAPL
 - Mutation homozygote isolée G 20210A du facteur II ; ou la mutation Q 506 du facteur V (mutation Leiden)
 - Anomalies hétérozygotes combinées (surtout mutation G 20210A + Leiden hétérozygote)
- Césarienne en urgence
- Césarienne et chirurgie pelvienne majeure associée
- Présence de > 3 facteurs de risque faible

IV.2.1.c) Risque élevé

- Antécédent de MTEV sans facteur de risque retrouvé
- Antécédent de MTEV associé à l'un des facteurs biologiques de risque suivants :
 - Déficit en AT, SAPL (syndrome des anticorps phospholipides)
 - Mutation homozygote isolée 20210A ou FV (facteur V) de Leiden
 - Anomalies hétérozygotes combinées (surtout mutation 20210A + Leiden hétérozygote)
- Antécédent de MTEV lors d'une grossesse antérieure ou au cours d'un traitement œstrogénique

IV.2.1.d) Risque majeur

- Antécédents de MTEV multiples
- Malades traitées au long cours par anticoagulants avant la grossesse pour un épisode de MTEV en rapport avec une thrombophilie

<u>Risque</u>	<u>Prise en charge</u>	
	<u>Pendant la grossesse</u>	<u>Post-partum</u>
<u>FAIBLE</u>	Absence de traitement anticoagulant	Absence de traitement anticoagulant Contention veineuse
<u>MODERE</u>	Absence de traitement anticoagulant systématique Contention veineuse	Traitement préventif par HBPM à forte dose 6-8 semaines <i>(possibilité de réduire la dose/durée du traitement si le risque est estimé moins important)</i> Contention veineuse
<u>ELEVE</u>	Traitement préventif par HBPM forte dose au troisième trimestre ou toute la grossesse (si présence de facteurs de risque surajoutés) Contention veineuse	Traitement préventif par HBPM forte dose 6-8 semaines Contention veineuse
<u>MAJEUR</u>	Traitement curatif par HNF au premier trimestre puis HBPM au deuxième et troisième trimestre Contention veineuse	AVK 3 mois minimum Contention veineuse

Tableau L : Recommandations SFAR 2005

IV.2.2) CHEST 2012 (117)(136)

<u>Prévention</u>	<u>Prise en charge</u>		<u>Grade</u>
<u>Prévention TEV chez femme enceinte avec un antécédent de TVP ou EP</u>			
Si TEV antérieure	-	Prophylaxie par HBPM ou AVK pendant 6 semaines post-partum	2B
Si faible risque de TEV récurrente (1 seul épisode associé à un facteur de risque transitoire non lié à la grossesse ou prise de contraceptif combiné)	Vigilance clinique anténatal	-	2C
Si risque modéré ou élevé de TEV récurrente (TEV simple non provoqué, lié à la grossesse ou à la prise de contraceptif combiné, plusieurs TEV provoquées)	Prophylaxie antépartum HBPM	-	2C
Si prise d'AVK	HBPM en relais	Reprise de l'AVK en post-partum	2C
<u>Prévention TEV chez femme enceinte avec thrombophilie et aucun antécédent de TEV</u>			
Facteur II/V HMZ + ATCD familiaux	HBPM antépartum	HBPM ou AVK post-partum 6 semaines	2B
Autre thrombophilie + ATCD familiaux	Surveillance clinique antépartum	HBPM ou AVK post-partum 6 semaines	2C
Facteur II/V HMZ + absence d'ATCD familiaux	Surveillance clinique antépartum	HBPM ou AVK post-partum 6 semaines	2B
Autre thrombophilie + absence d'ATCD familiaux	Surveillance clinique antépartum	Surveillance clinique postpartum	2C

Tableau LI : Recommandations CHEST 2012

IV.3) Score

Un score est proposé et utilisé en pré-conceptionnel, début de la grossesse et post-natal associant des facteurs de risque à la fois clinique et biologique.

IV.3.1) Score Dargaud ou Score de Lyon ⁽¹³⁹⁾⁽¹⁴⁰⁾

Cette étude est un prolongement de l'étude déjà réalisée en 2005 sur le Score Dargaud. La différence entre les deux réside dans l'exclusion des patientes qui présentent un haut risque pour lesquelles des recommandations officielles ont été publiées (SAPL, utilisation d'une anticoagulation à long terme et déficit en antithrombine).

Cette étude multicentrique a évalué de façon prospective une stratégie de prophylaxie selon un score de risque lors de grossesse de femmes à risque d'évènement thromboembolique veineux élevé.

Ont été incluses 286 patientes dont 183 avec des antécédents personnels et 191 avec un marqueur positif de thrombophilie. Ce score est basé sur trois critères principaux.

IV.3.1.a) Antécédents personnels

Chez les patientes qui présentaient des antécédents personnels, il était évoqué des accidents tels qu'une embolie pulmonaire massive avec hypotension ou choc cardiogénique, thrombose veineuse cérébrale, thromboembolie veineuse spontanée ou pendant la grossesse. Sachant que les évènements pendant la grossesse sont à fort risque de récurrence.

Ce score est quand même ainsi pondéré par la gravité de l'accident thrombotique après la prise en compte des facteurs de risque dit transitoires puisque présent au cours du mois avant l'évènement.

Parmi ces facteurs, il est **retrouvé** :

- Traumatisme
- Immobilisation prolongée
- Intervention chirurgicale
- Repos au lit > 4j

Si aucun de ces facteurs n'est présent, la thromboembolie veineuse sera considérée comme **spontanée**.

<u>Antécédent personnel</u>	<u>Points</u>
MTEV pendant une grossesse antérieure	6
Thrombose veineuse cérébrale	6
Embolie pulmonaire	6
MTEV avant l'âge de 16 ans	6
EP ou TVP proximale ambulatoire ou liée aux œstrogènes	3
EP ou TVP proximale avec facteur déclenchant	2
TVP distale ambulatoire ou liée aux œstrogènes	2
TVP distale avec facteur déclenchant	1
Antécédents de thrombose récidivante	3
Thrombose veineuse résiduelle	3
Thrombose < 2 ans	2

Tableau LII : score Dargaud 1/2

IV.3.1.b) Marqueurs de thrombophilie

Dans le cas où les patientes n'avaient pas déjà eu recours à un dépistage des marqueurs de thrombophilie, un bilan leur a été prescrit pour connaître leur statut.

Dans le cas où les marqueurs se sont révélés être positifs, deux niveaux de risque sont à distinguer :

- Élevé : mutation combinée, statut homozygote
- Faible : statut hétérozygote

<u>Marqueur thrombophilie</u>	<u>Points</u>
Déficits combinés, mutation HMZ	3
Déficit PC, PS, V Leiden, II G20210A HTZ	1

Tableau LIII : score Dargaud 2/2

En cas d'existence d'antécédents familiaux, il faut que ces derniers soient significatifs c'est-à-dire des thromboembolies veineuses non provoquées, induites par les œstrogènes ou la grossesse, ou une thrombose récurrente chez la famille au premier degré.

Ces antécédents engagent **1 point** dans le score.

IV.3.1.c) Facteurs de risque liés à la grossesse

Ceux sont des facteurs de risque liés à l'état de gestation ou à la patiente tels que :

- Age > 35 ans → **1 point**
- Obésité (IMC > 30) → **1 point**
- Immobilisation prolongée : repos au lit > 4j, repos orthopédique avec plâtre ou attelle, trajet en avion > 8h → **2 points**
- Grossesse gémellaire → **1 point**

IV.3.1.d) Stratification du risque

Il existe **trois niveaux de risque** :

- Score > 6
- Score 3-5
- Score < 3

En fonction du score, la prise en charge de la patiente demeure différente :

Score	<3	3-5	>6
Anténatal	Pas HPBM*	HBPM au 3 ^{ème} trimestre	HBPM pendant la grossesse
Post-partum	HBPM : - Voie vaginale : 6 semaines - Césarienne : 8 semaines**		
+ Contention veineuse classe II			

Tableau LIV : Prise en charge en fonction du score

IV.3.1.e) Efficacité du score

Le but de cette étude résidait dans l'évaluation de l'efficacité de ce score c'est-à-dire de la survenue de thromboses veineuses avec prophylaxie décidée selon le score.

Pour rappel, 286 femmes ont été incluses dans l'étude avec une moyenne d'âge de 31 ans et un IMC moyen d'environ 24.

Il faut noter que 53 patientes étaient âgées de plus de 35 ans, 29 souffraient d'obésité, 40 consommaient du tabac et 7 avaient une grossesse gémellaire.

Il est possible de diviser les résultats en **deux groupes** :

- **Score > 3**

177 patientes ont présenté ce score, il a donc été décidé l'introduction d'une héparine anté-natal et post-partum.

Sur ces 177 patientes, 174 ont eu recours à de l'énoxaparine à 40 mg/24h en sous-cutané et 3 en raison d'une obésité morbide ont eu besoin d'une dose intermédiaire à 60mg/24h en sous-cutané.

Ce score peut se distinguer en deux catégories à savoir compris entre 3 et 5, ce qui a été le cas de 108 patientes qui recevront de l'héparine seulement au troisième trimestre et un score >6, qui concerne 69 patientes nécessitant de l'héparine avant le dernier trimestre.

- **Score < 3**

109 patientes sont concernées par ce score et ne recevront ainsi aucune héparine en anténatal.

En ce qui concerne la période anténatale, l'introduction de l'héparine « parfaite » n'est pas connue d'autant qu'il n'existe pas de preuve importante de l'intérêt de prescrire de l'héparine pendant les 40 semaines de grossesse.

Tout en n'oubliant pas que le risque au troisième trimestre reste le plus élevé et que l'embolie pulmonaire fatale est plus fréquente pendant ce trimestre ainsi qu'en post-partum.

Toute patiente quel que soit le score auront de l'héparine en post-partum pendant 6 semaines en cas d'accouchement vaginal et 8 semaines en cas de césarienne. L'utilisation de l'héparine pendant 8 semaines lors d'une césarienne se justifie par un risque de thrombose veineuse accrue lors d'un accouchement chirurgical.

Associé à cela, une contention veineuse de classe II est requise. Dans la présente étude, cinq patientes n'ont pas respecté les recommandations relatives à la contention.

Au cours de l'étude, ont été recueillis **3 évènements thrombotiques** dont 1 en anténatal et 2 en post-partum :

Le premier cas concerne une patiente âgée de 29 ans qui ne présente aucun antécédent de TEV et porteuse d'une mutation sur le facteur V à l'état HTZ.

Elle a été victime d'une TVP proximale de la jambe gauche que l'on peut relier à un alitement fréquent à partir du 8^{ème} mois de grossesse et n'a reçu aucune héparine en anténatal.

Le second cas est au sujet d'une femme obèse âgée de 40 ans, mutée HTZ du facteur V avec antécédent personnel. Elle a reçu 60 mg/24H d'énoxaparine au troisième trimestre et 6 semaines après l'accouchement.

Elle a présenté une TVP à 7 semaines post-partum, 5 jours après l'arrêt de l'héparine.

Enfin, le dernier cas relate l'histoire d'une femme avec antécédent de thrombose veineuse profonde proximale spontanée avec séquelles post-thrombotiques. Elle est porteuse de la mutation sur le facteur V à l'état HTZ.

Il lui a été administré 40 mg/24 d'énoxaparine en sous-cutané pendant la grossesse et 6 semaines après l'accouchement.

Elle présentera à J+49 de l'accouchement soit 6 jours après l'arrêt de l'héparine, une thrombose veineuse profonde.

Ainsi, dans cette étude, il a été relevé un faible taux d'évènements thromboemboliques (0,7%).

Quant à la récurrence, sans utilisation d'une quelconque prophylaxie, le taux de récurrence est de 5 à 6% alors qu'il est inférieur à 2% lorsqu'une héparine a été utilisée.

Ce score est associé à une excellente applicabilité clinique.

Une étude prospective⁽¹⁴¹⁾ a étudié la sécurité de ce score au travers de 445 femmes à risque thromboembolique veineux qui ont mené 542 grossesses.

L'âge moyen des patientes étaient 33 ans ± 4,8 ans avec 132 patientes dont l'âge est supérieur à 35 ans. Il faut noter que 53 patientes étaient en situation d'obésité.

269 patientes présentent un antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse, 299 ont un marqueur de thrombophilie positif et 131 patientes présentent les deux.

Les patientes ont été classées en **3 groupes** et ont reçu des prises en charge différentes :

- Groupe 1 « haut risque » : 134 patientes (30,1%)
→ HBPM anténatal et post-partum
- Groupe 2 « risque intermédiaire » : 153 patientes (34,4%)
→ HBPM au 3^{ème} trimestre + post-partum
- Groupe 3 « faible risque » : 158 patientes (35,5%)
→ HBPM post-partum

A été ajouté également une contention veineuse de classe II en prénatal et post-partum.

Au cours du suivi de l'étude, 2 patientes ont présenté une thrombose veineuse profonde distale en anténatal (0,45%) et 4 patientes ont eu une thrombose veineuse profonde en post-partum (0,89%) dont 3 après l'arrêt de 6 semaines de prophylaxie.

Ainsi, cela **confirme** que le score de Lyon présente une **efficacité** et une **tolérance** compatibles avec une **application en clinique**.

IV.3.1.f) Tolérance du score

S'il convient d'étudier l'efficacité, il est aussi pertinent d'évoquer les risques associés à ce score.

Une patiente a présenté une hémorragie grave du post-partum mais elle ne recevait pas d'héparine au moment de cet évènement.

En revanche, aucun cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ou d'ostéoporose n'a été relaté.

Enfin, deux patientes ont présenté une éruption de type urticaire dont les symptômes allergiques ont disparu après le retrait de l'énoxaparine et remplacement par la tinzaparine à 4500 UI/jour.

IV.3.2) Score STRATHEGE « méthode Delphi »⁽¹⁴²⁾⁽¹⁴³⁾

Le score a été obtenu grâce à l'utilisation de la méthode Delphi ; cette dernière a pour but de rassembler des avis d'expert dans un domaine bien précis.

Pour se faire a été réuni, un groupe multidisciplinaire d'anesthésistes, d'obstétriciens, pharmacologues, hématologues, médecins consultants, angiologues et experts en médecine vasculaire.

Une liste de facteurs de risque a été réalisée grâce aux données de la littérature, puis chaque expert a évalué l'intensité de chaque facteur de risque.

Ensuite, ces facteurs ont été réévalués suite aux avis des experts avec proposition des différentes stratégies thérapeutiques.

Ainsi, a pu être recueilli un **consensus** sur la prise en charge de ces femmes enceintes à risque thrombotique.

IV.3.2.a) Antécédents d'évènement thrombotiques

Sont distingués les évènements thromboemboliques des évènements artériels :

SCORE « METHODE DELPHI »	
<u>Antécédents d'évènements thromboemboliques</u>	
Plusieurs évènements thromboemboliques (incluant un thrombose veineuse profonde proximale ou embolie pulmonaire à ou utilisation d'anticoagulants à long terme)	12
Un seul évènement thromboembolique	
Avec facteur déclenchant	-2
Pendant la grossesse, post-partum ou prise d'œstroprogestatif	+1
Embolie pulmonaire ou thrombose veineuse profonde proximale	5
Thrombose veineuse profonde distale	2
Évènement thromboembolique : idiopathique, multiple, sévère (antécédent au premier degré)	2
Histoire familiale : évènement thromboembolique non sévère (thrombose veineuse profonde distale, facteur déclenchant ou > 60 ans)	0
<u>Antécédents d'évènements thrombotiques artériels</u>	
AVC, vascularite, embolisme artériel, athéromatose symptomatique	0/A*

Tableau LV : Score « méthode Delphi » 1/4

IV.3.2.b) Complications vasculaires placentaires

Complications vasculaire placentaires	
Perte fœtale intra-utérine	+2/A
Fausses couches récurrentes (≥3) ou une seule perte ≥ 9 semaines	0/A
Pré-éclampsie, HELPP syndrome, avortement placentaire	+1/A
Retard de croissance intra-utérin	+2/A

Tableau LVI : Score « méthode Delphi » 2/4

IV.3.2.c) Thrombophilie

Thrombophilie	
Déficit en antithrombine	10
Déficit protéine S, protéine C	4
Facteur V Leiden/Facteur II 20210A HTZ	3
Facteur V Leiden/Facteur II 20210A HMZ	5
Facteur V Leiden et Facteur II 20210A HTZ (combiné)	4
Haute concentration facteur VIII	0
Hyperhomocystéinémie	0/B*
Lupus/ anticorps anti-phospholipides +/- complications vasculaires	9/A
Lupus/ anticorps anti-phospholipides + thrombose artérielle ou veineuse	12

Tableau LVII : Score « méthode Delphi » 3/4

IV.3.2.d) Autre facteurs de risque

Autre facteurs de risque	
Multiparité > 3, varicosités, âge > 35 ans, obésité, séquelles post-thrombotiques, lupus érythémateux disséminé sans anticoagulant lupique	0

Tableau LVIII : Score « méthode Delphi » 4/4

A* : aspirine à faible dose en l'absence de traitement par HBPM à dose curative dès le début de la grossesse

B** : acide folique

IV.3.2.e) Stratification du risque

Score = 1-3 → HBPM post-partum pendant 6 semaines

Score = 4 → HBPM au troisième trimestre + post-partum

Score = 5-11 → HBPM anténatal + postpartum

Score ≥12 → HBPM (ajustement de la dose)

Quel que soit le score, si la patiente présente au moins un facteur de risque positif, le port d'une **contention veineuse** est recommandé avant et après l'accouchement.

IV.3.3) Score GYNEPOLE Marseille

Ce score est utilisé dans le Gynépole à Marseille depuis Septembre 2012.

IV.3.3.a) Facteurs de risque

<u>Facteurs de risque</u>	
Age > 35 ans	1
Multiparité > 4	1
IMC > 30	1
Tabac > 10 cigarettes / jour	1
Grossesse multiple	1
Varices	1
Hypertension artérielle	1
Retard de croissance intra-utérin	1
Pré-éclampsie	1
Drépanocytose HTZ	1
Maladie inflammatoire de l'intestin	1
Syndrome néphrotique	1
Lupus érythémateux aigu disséminé	1
Hémorragie du post-partum > 500 ml	1
HTT d'hémostase, embolisation, ligatures	3
Sepsis	2
Immobilisation > 1 semaine	2
ATCD familiaux (1 ^{er} degré) de MTEV sans facteurs de risque	3
Césarienne en urgence	2

Tableau LIX : Score GYNEPOLE 1/3

IV.3.3.b) Thrombophilie

Thrombophilies	
Syndrome des antiphospholipides	6
Déficit antithrombine, mutation HMZ, mutation combinée	3
Thrombophilie avec ATCD familiaux de MTEV	3
Déficit en protéine C, S	1
Facteur V Leiden HTZ, Facteur II G20210A HTZ	1

Tableau LX : Score GYNEPOLE 2/3

IV.3.3.c) Antécédents personnels de maladies thromboemboliques veineuses

Antécédents personnels de MTEV	
Thrombose veineuse profonde spontanée ou induite par les œstrogènes	6
MTEV grossesse antérieure, thrombose veineuse cérébrale, embolie pulmonaire massive	6
MTEV pendant l'enfance, MTEV multiple	6
Thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire avec facteur de risque transitoire	3

Tableau LXI : Score GYNEPOLE 3/3

IV.3.3.d) Stratification du risque

Score = 0 → pas de contention

Score = 1-2 → chaussette de contention type 2

Score = 3-5 → chaussettes de contention type 2 + HBPM pendant 6 semaines en post-partum

Score ≥6 → chaussettes de contention type 2 + HBPM pendant la grossesse 6 semaine (grossesse) et en post-partum

IV.3.4) Score « collège royal des obstétriciens et gynécologues/RCOG »⁽¹⁴⁴⁾⁽¹⁴⁵⁾

Le collège royal a émis des recommandations en fonction de facteurs de risque ou en fonction du score associé.

D'abord, il sera détaillé la prise en charge selon les facteurs de risque puis selon le score.

IV.3.4.a) Classification « facteurs de risque »

IV.3.4.a.1) Anténatal

- **HAUT RISQUE** : tout évènement thromboembolique antérieur sauf un seul évènement relié à une chirurgie majeure

Prophylaxie par HBPM nécessaire

- **RISQUE INTERMEDIAIRE**
 - Admission à l'hôpital
 - Évènement unique thromboembolique relié à une chirurgie majeure
 - Thrombophilie (haut risque → déficit en antithrombine, protéine C ou S/ **composée ou HMZ facteur II/V**) + absence d'évènement thromboembolique
 - Comorbidités médicales, cancer, problème cardiaque, maladie inflammatoire de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde, syndrome néphrotique, diabète type 1 avec néphropathie, drépanocytose, utilisateur de drogue par voie intraveineuse
 - Toute procédure chirurgicale
 - Syndrome d'hyperstimulation ovarienne (premier trimestre)

Prophylaxie par HBPM à considérer

- **RISQUE FAIBLE**
 - Obésité (IMC > 30)
 - Age > 35 ans
 - Parité ≥ 3
 - Fumeuse
 - Grosses varicosités
 - Pré-éclampsie
 - Immobilisation, douleur ceinture pelvienne avec mobilité réduite

- Histoire familiale avec évènement thromboembolique non provoqué ou provoqué par les œstrogènes (premier degré)
- Thrombophilie (faible risque → **facteur II ou V Leiden hétérozygote**)
- Grossesse multiple
- Fécondation in-vitro, procréation médicalement assistée
- Facteurs de risque transitoire : déshydratation, hyperemesis, infection systémique, long trajet

4 ou + facteurs de risque : prophylaxie par HBPM à partir du premier trimestre

3 facteurs de risque : prophylaxie à partir de 28 SA

RISQUE PLUS FAIBLE / < 3 facteurs de risque : repos et éviter la déshydratation

IV.3.4.a.2) Post-partum

- **HAUT RISQUE**

- Tout évènement thromboembolique
- Toute personne nécessitant une HBPM
- Thrombophilie (haut risque → déficit en antithrombine, protéine C ou S/ **composée ou HMZ facteur II/V**)
- Thrombophilie faible risque (faible risque → **facteur II ou V Leiden hétérozygote**) + histoire familiale

Prophylaxie par HBPM au moins 6 semaines

- **RISQUE INTERMEDIAIRE**

- Césarienne
- IMC > 40
- Admission hôpital prolongée (≥3 jours) ou réadmission dans le post-partum
- Toute procédure chirurgicale dans le post-partum sauf réparation immédiate du périnée
- Comorbidités médicales, cancer, problème cardiaque, maladie inflammatoire de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde, syndrome néphrotique, diabète type 1 avec néphropathie, drépanocytose, utilisateur de drogue par voie intraveineuse

Prophylaxie par HBPM au moins 10 jours (*NB* : si persistance ou + de 3 facteurs de risque → considérer une extension de la prophylaxie)

- **RISQUE FAIBLE**

- Obésité (IMC > 30)
- Age > 35 ans
- Parité ≥ 3
- Fumeuse
- Césarienne électorive
- Histoire familiale d'évènement thromboembolique
- Thrombophilie (faible risque \rightarrow **facteur II ou V Leiden hétérozygote**)
- Grosses varicosités
- Infection systémique
- Immobilité, douleur ceinture pelvienne avec mobilité réduite, trajet longue durée
- Pré-éclampsie
- Grossesse multiple
- Accouchement prématuré (<37 SA)
- Mort-né
- Délivrance cavité moyenne/rotation enfant bassin
- Travail prolongé (> 24 heures)
- Hémorragie de la délivrance > 1 litre ou transfusion sanguine

2 ou + facteurs de risque : prise en charge conforme au risque intermédiaire

RISQUE PLUS FAIBLE/< 2 facteurs de risque : repos et éviter la déshydratation

Un code couleur classe le risque en **trois catégories** :

- Haut risque
- Risque intermédiaire
- Risque plus faible

IV.3.4.b) Facteurs de risque préexistants

Facteurs de risque préexistants	
Thrombose veineuse antérieure	4
Thrombose veineuse antérieure provoquée par une chirurgie majeure	3
Thrombophilie à haut risque (déficit en antithrombine, protéine C ou S/ composée ou HMZ facteur II/V)	3
Cancer, problème cardiaque, LED, PAR, syndrome néphrotique, diabète type 1 avec néphropathie, drépanocytose	3
Histoire familiale avec thrombose veineuse non provoquée ou provoquée par les œstrogènes	1
Thrombophilie faible risque (mutation facteur II G20210A et facteur V Leiden)	1*
Age > 35 ans	1
Obésité	1 ou 2**
Parité ≥ 3	1
Tabagisme	1
Varices	1

* : si la thrombophilie à faible risque est présente chez une femme avec une histoire de thrombose veineuse au premier degré, la prophylaxie en post-partum doit être continuée pendant 6 semaines.

** : 1 → IMC >30 ; 2 → IMC >40

Tableau LXII : Score du collège royal 1/3

IV.3.4.c) Facteurs de risque obstétricaux

<u>Facteurs de risque obstétricaux</u>	
Pré-éclampsie	1
Assistance à la reproduction, fécondation in vitro	1
Grossesse multiple	1
Césarienne	2
Césarienne élective	1
Délivrance cavité moyenne/rotation enfant bassin	1
Travail prolongé (>24 heures)	1
Hémorragie du post-partum (> 1L ou transfusion)	1
Prématurée < 37 SA	1
Mort-né(e)	1

Tableau LXIII : Score du collège royal 2/3

IV.3.4.d) Facteurs de risque transitoires

<u>Facteurs de risque transitoires</u>	
Procédure chirurgicale anténatale ou post-partum (sauf réparation du périnée, appendicectomie ou stérilisation du post-partum)	3
Hyperemesis	3
Hyperstimulation ovarienne (premier trimestre uniquement)	4
Infection systémique	1
Immobilisation, déshydratation	1

Tableau LXIV : score du collège royal 3/3

IV.3.4.e) Stratification du risque

La prophylaxie est réalisée grâce à une **héparine de bas poids moléculaire (HBPM)** qui est dosée en fonction du poids. Plusieurs héparines peuvent être utilisées : enoxaparine, dalteparine et tinzaparine.

- Poids < 50 kg → 20 mg enoxaparine/2500 unités dalteparine/3500 unités tinzaparine par jour

- Poids 50–90 kg → 40 mg enoxaparine/5000 unités dalteparine/4500 unités tinzaparine par jour
- Poids 91–130 kg → 60 mg enoxaparine/7500 unités dalteparine/7000 unités tinzaparine par jour
- Poids 131–170 kg → 80 mg enoxaparine/10000 unités dalteparine/9000 unités tinzaparine par jour
- Poids > 170 kg → 0.6 mg/kg/jour enoxaparine/ 75 u/kg/jour dalteparine/ 75 u/kg/jour tinzaparine

IV.3.4.e.1) Anténatal

Score ≥ 4 → prophylaxie depuis le premier trimestre

Score = 3 → prophylaxie depuis 28 SA

Admission à l'hôpital ou prolongement ≥ 3 jours → prophylaxie

IV.3.4.e.2) Post-partum

Score ≥2 → prophylaxie pendant au moins 10 jours

Réadmission pendant le post-partum → prophylaxie

IV.3.5) Score « classement par groupe de risque »⁽¹⁴⁶⁾

Cette étude nommée **EThIG** (Efficacy of thromboprophylaxis as an intervention during gravidity) a évalué la faisabilité d'un score afin de prévenir la thrombose veineuse chez la femme enceinte à risque.

Trois groupes ont été constitués :

- **Groupe 1 « faible risque »** : thrombophilie sans thrombose veineuse antérieure, thrombose veineuse antérieure secondaire (non associé à une thrombophilie, grossesse ou contraception orale), femmes avec plus de 2 facteurs de risque, femmes asymptomatiques avec les anticorps anti-phospholipides
→ 225 patientes
- **Groupe 2 « haut risque »** : thrombose veineuse antérieure avec **thrombophilie**, thrombose veineuse antérieure idiopathique, thrombose veineuse antérieure pendant la grossesse ou contraception orale, thrombose veineuse secondaire récurrente, déficit en

antithrombine type I et II sans thrombose veineuse antérieure, histoire clinique avec plus de grossesses avec pertes fœtales et syndrome des anti-phospholipides

→ 469 patientes

- **Groupe 3 « très haut risque »** : déficit en antithrombine et thrombose veineuse antérieure, syndrome des anti-phospholipides et thromboembolisme veineux ou artériel**, utilisation d'anticoagulant au long terme, thrombose veineuse aiguë pendant la grossesse après le jour 11

→ 116 patientes

Pour chaque groupe correspond une prise en charge :

	<u>Groupe 1</u>	<u>Groupe 2</u>	<u>Groupe 3</u>
<u>Prise en charge</u>	Surveillance clinique et absence de prophylaxie anténatale* Daltéparine 50-100 UI/kg/jour en post-partum pendant 2 semaines * : sauf si présence de plusieurs facteurs de risque	Daltéparine 50-100 UI/kg/jour jusqu'à 6 semaines post-partum ** : ajout d'aspirine 100 mg (12-36 SA)	Daltéparine 100-150 UI/kg/jour jusqu'à 6 semaines post-partum ou jusqu'au switch par un anti-vitamine K (AVK)

Tableau LXV : conduite à tenir en fonction du groupe de risque

IV.3.5.a) Résultats

- **Mode de délivrance** : 61% ont accouché par voie basse, 34,4% par césarienne et 4,6% ont eu recours à la voie instrumentale
- **Facteurs de risque** : thrombophilie héréditaire (75,4%), antécédents (60,1%), antécédents familiaux (31,4%).
Les antécédents les plus fréquents étant présents dans le groupe 3 (89,7%) et 2 (72,3%) puisqu'ils ne constituent que 19,6% du groupe 1.
- **Prescription de l'héparine** : 1,7% des prescriptions ont eu lieu avant la conception, 93,2% pendant la grossesse et 5% en post-partum
- **Début de l'héparine pendant la grossesse** :
 - Groupe 1 : début 17-24 SA
 - Groupe 2 : début 14,5 SA
 - Groupe 3 : début 16 SA

- **Dose héparine :**
 - Groupe 1 : $66,2 \pm 22,5$ UI/kg → 68,9% ont reçu 5000 UI/jour
 - Groupe 2 : $76,8 \pm 24,1$ UI/kg → 68,9% ont reçu 5000 UI/jour
 - Groupe 3 : 120 ± 49 UI/kg → 39,7% ont reçu 5000 UI/2x/jour et 85,3% ont reçu entre 5000 et 10000 UI/jour
- **Observance du traitement :** elle est estimée à 89,7% et considérée comme élevée à très élevée
- **Évènements thromboemboliques :** thrombose veineuse symptomatique survenue chez 5 patientes :
 - Groupe 1 : 0
 - Groupe 2 : 3 (2 anténatal et 1 post-partum)
 - Groupe 3 : 2 en post-partum

Il faut noter que 4 patientes sur 5 ont une **anomalie thrombophilique**, ont souffert d'un épisode antérieur ou un SAPL positif dans le groupe à très haut risque.

- **Effets indésirables :**
 - Saignements : graves dans 24 cas, aucun saignement mortel, cliniquement pertinent dans 102 cas, 9 cas avec un possible lien de cause à effet avec la daltéparine et 85 cas d'hémorragies mineures (hématome au site d'injection, gingivorragies, épistaxis, saignement vaginal mineur, hémorragie sous-conjonctivale, hématome scléral).
 - Thrombocytopénie : 18 cas dont aucun cas de thrombopénie induite par l'héparine (TIH)
 - Ostéoporose : 1 cas

IV.3.5.b) Discussion

Cette **étude prospective** montre que l'utilisation d'une telle stratégie de prophylaxie selon une stratification du risque est pertinente. Il en résulte un faible taux **d'évènements thromboemboliques veineux**.

De plus, les schémas thérapeutiques et critères de risque sont cohérents avec les dernières recommandations de l'ACCP (American College of Chest Physicians).

Il existe d'autres scores⁽¹⁴⁷⁾⁽¹⁴⁸⁾ évoqués dans la littérature, les parties précédentes ne sont pas exhaustives. A titre d'information, les médecins du Centre d'Exploration des pathologies Hémorragiques et Thrombotiques (CEHT) de la Timone à Marseille utilisent plusieurs de ces

scores dont celui de Lyon, Gynépole, Strathege et du Collège Royal des Obstétriciens et Gynécologistes.

PARTIE IV : MENOPAUSE

TRAITEMENT HORMONAL DE SUBSTITUTION (THS) ET RISQUE THROMBOTIQUE

I. Définition⁽¹⁴⁹⁾

Processus touchant les femmes de *48 à 55 ans* se caractérisant par une **absence** de règles supérieure à **12 mois**.

I.1) Physiologie de la ménopause

Les ovaires vont cesser de manière plus ou moins progressive la production d'hormones féminines c'est à dire les œstrogènes et la progestérone.

Les ovaires n'ont plus la capacité d'ovuler régulièrement et ainsi ne peuvent plus produire l'hormone lutéale à savoir la **progestérone**. L'équilibre de production des hormones est favorable aux œstrogènes.

L'état de **pré-ménopause** se caractérise donc par une hyperœstrogénie et une insuffisance lutéale pouvant durer de quelques mois à quelques années.

Ensuite, les ovaires ne pourront plus du tout produire d'œstrogènes, c'est alors l'état de **ménopause**.

Elle serait due à un épuisement du capital folliculaire ainsi que des problèmes survenant avec l'âge de troubles de la régulation hormonale dont résulte une perturbation de la maturation cyclique des follicules.

I.2) Signes cliniques

La ménopause est responsable de troubles neurovégétatifs ainsi que de troubles liés à la carence en œstrogènes.

Les signes se distinguent en deux catégories :

<u>Troubles directs</u> → <u>Altération</u> de la qualité de vie	<u>Troubles progressifs</u> → <u>Altération</u> de la santé
Insomnie, bouffée de chaleur Fatigue Transpiration Trouble humeur, trouble libido	Ostéoporose post-ménopausique* Maladies cardiovasculaires**

Tableau LXVI: Signes cliniques de la ménopause

Ostéoporose* : perte du capital osseux → complications graves et invalidantes (*tassements vertébraux + fractures spontanées*)

Maladies cardiovasculaires** :

Modifications métaboliques : ↑ LDL-c (**athérogène**) / ↓ HDL-c → athérosclérose ++ ;
augmentation de l'activité des facteurs VII, antithrombine

Modifications vasculaires : augmentation rigidité artérielle

II. Traitement hormonal de la ménopause (THM)

Mis au point en 1965, les traitements hormonaux de substitution ne seront réellement utilisés qu'à partir des années 1980.

II.1) Mécanisme d'action et d'administration⁽¹⁵⁰⁾

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) est représenté par une prise d'œstrogènes associés ou non à de la progestérone. L'apport de ces deux hormones vient compenser le déficit observé lors de la **ménopause**.

Cependant, au-delà de la correction des troubles ménopausiques, le progestatif est ici pour préserver l'endomètre du risque de cancer (*risque augmenté par l'administration d'œstrogènes*) et doit ainsi être administré pendant au moins 10 jours. Cette association à la progestérone est

ainsi obligatoire sauf pour les patientes ayant subi une hystérectomie c'est-à-dire une ablation de l'utérus. Ces dernières se verront administrer uniquement un traitement œstrogénique.

L'œstrogène permet de supprimer les bouffées de chaleur, de réduire l'asthénie, les troubles dépressifs, d'améliorer les troubles de l'atrophie vaginale, mictionnels et cutanés. Ces traitements sont également indiqués en tant que prophylaxie de l'ostéoporose post-ménopausique (*si taux estradiol > 60 ng/mL*).

La biodisponibilité varie en fonction des patientes ce qui nécessite une adaptation de posologie en fonction des signes cliniques :

- Mastodynie, gonflement, irritation → **surdosage**
- Réapparition des bouffées de chaleur, asthénie, sécheresse vaginale → **sous-dosage**

II.1.1) Traitement séquentiel avec règles

→ Indispensable de prévenir la patiente de la réapparition des règles

➤ Schéma sur mesure

Ce schéma correspond à un intervalle d'arrêt de 5 à 6 jours ; en effet l'œstrogène est pris du 1^{er} au 25^{ème} jour du mois puis le progestatif est administré les 12 derniers jours.

Si des migraines menstruelles sont présentes ou en cas de récurrence des troubles (*en cas d'arrêt du traitement*), il sera convenu d'un traitement continu à savoir une prise d'œstrogènes tous les jours avec le progestatif associé les 12 ou 14 derniers jours.

➤ Schéma prêt à l'emploi

Ce type d'administration requiert l'utilisation **d'associations fixes** d'œstrogène et de progestatif. L'administration peut se faire en continu (28 jours), discontinu (21 jours) ou par la pose de patches toutes les semaines. Concernant les patches, les deux premiers sont œstrogéniques et les deux derniers sont une association œstroprogestative.

II.1.2) Traitement combiné sans règles

→ Fondé sur une **prise continue ou semi-continue** de progestatif et d'œstrogène ; l'absence de règles étant expliquée par l'atrophie de l'endomètre causée par le traitement.

➤ Schéma sur mesure

Peuvent être associés l'œstrogène ainsi que le progestatif du 1^{er} au 25^{ème} jour du mois ou alors de manière ininterrompue. Cependant, il est également possible de prendre l'œstrogène en continu en arrêtant le progestatif pendant 3 jours.

➤ Schéma prêt à l'emploi

Il s'agit d'une association classique d'œstrogène et de progestatif au quotidien avec une dose variable d'œstrogène au cours du mois.

II.2) Classification ⁽¹⁵¹⁾⁽¹⁵²⁾⁽¹⁵³⁾

L'œstrogène le plus utilisé est un œstrogène de synthèse : **17-β-estradiol** qui est chimiquement et biologiquement équivalent à l'œstradiol humain. **L'estriol** sera également utilisé.

Quant aux progestatifs, ils sont divisés en deux familles :

- **Progestérone naturelle** et son isomère : dydrogestérone
- **Derivés pregnanes et 19-norprégnanes** : acétate de médroxyprogestérone, acétate de chlormadinone, acétate de médrogestone, acétate de cyprotérone, acétate de nomégestrol, promégestone.

La **tibolone** n'est pas considérée comme substitutive mais il s'agit d'une hormone synthétique de la famille des dérivés 19-nortestostérone présentant une action œstrogénique, progestative ou androgénique après métabolisation. Elle présente le même profil de sécurité et de tolérance que les traitements substitutifs.

Les **œstrogènes seuls ou en associations aux progestatifs** ont une AMM dans la prise en charge des troubles climatiques et autres manifestations ainsi que la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique sauf *l'estriol** dont l'AMM ne concerne que la correction des symptômes liés à la carence en œstrogènes.

En revanche, la **tibolone** ne dispose d'une AMM uniquement pour prendre en charge les troubles climatiques chez les patientes ménopausées depuis plus d'un an.

En ce qui concerne les **traitements locaux**, leur AMM est destinée à la sécheresse vaginale dans le cas de vulvovaginites atrophiques liées à la carence en œstrogènes.

<u>DCI</u>	<u>Spécialité</u>	<u>Forme</u>
<u>Œstrogènes (voie orale)</u>		
17-β-estradiol	ESTRADIOL G®, OROMONE®, PROVAMES®	Comprimé
<i>Estriol</i> *	PHYSIOGINE®	Comprimé
<u>Œstrogènes (voie percutanée/transdermique)</u>		
17-β-estradiol	DELIDOSE®, ESTREVA®, OESTRODOSE®	Gel
Estradiol	DERMESTRIL®, ESTRAPATCH®, OESCLIM®,	Patch transdermique
<u>Associations œstro-progestatives</u>		
Estradiol + cyprotérone	CLIMENE®	Comprimé
Estradiol + diénogest	CLIMODIENE® → <i>arrêt commercialisation</i> 14/03/19	Comprimé
Estradiol + drospirénone	ANGELIQ®	Comprimé
Estradiol + dydrogéstérone	CLIMASTON®	Comprimé
Estradiol + gestodène	AVADENE®	Comprimé
Estradiol + lévonorgestrel	FEMSEPTIVO®	Patch transdermique
Estradiol + médroxyprogestérone	DIVINA®	Comprimé
Estradiol + nomégestrol	NAEMIS®	Comprimé
Estradiol + noréthistérone	NOVOFEMME®, ACTIVELLE®	Comprimé
<u>Progestatifs</u>		
Chlormadinone	LUTERAN®	Comprimé
Dihydrogéstérone	DUPHASTON®	Comprimé

Médrogestone	COLPRONE®		Comprimé
Nomégestrol	LUTENYL®		Comprimé
Progestérone	UTROGESTRAN®		Capsule orale/vaginale
Promégestone	SURGESTONE®		Comprimé
<u>Traitements locaux non substitutifs</u>			
Estriol	GYDRELLE®, TROPHICREME®		Crème vaginale
Estriol	PHYSIOGINE®		Ovule vaginale
Estriol + progestérone + lactobacillus	TROPHIGYL®		Gélule vaginale
Promestriène	COLPOTROPHINE®		Capsule vaginale
<u>Traitement hormonal non substitutif</u>			
Tibolone	LIVIAL®		Comprimé

Tableau LXXVII : Classification des traitements hormonaux de substitution et autres non substitutifs

II.3) Effets indésirables (153)(154)

II.3.1) Œstrogènes

Les effets fréquemment observés lors de la prise d'œstrogène quelle que soit la forme sont les signes **d'hypo ou d'hyper-œstrogénie** :

<u>Hyper-œstrogénie</u>	<u>Hypo-œstrogénie</u>
Mastodynie	Bouffées de chaleur
Sensation de gonflement	Sueurs nocturnes
Œdème	Asthénie
Prise de poids	Insomnie
Règles abondantes (métorragies)	Tendance dépressive
Jambes lourdes	Sécheresse vaginale
Nausées, vomissements	Sécheresse cutanée
Anxiété, nervosité, irritabilité	Aménorrhée
	Céphalées, migraines

Tableau LXVIII : Effets indésirables des œstrogènes

II.3.2) Progestatif

Les progestatifs font l'objet d'une bonne tolérance au niveau digestif. Cependant, la progestérone naturelle peut engendrer des nausées, vertiges, somnolences.

De plus, sont observées une irrégularité menstruelle, une atrophie de l'endomètre ainsi qu'une prise de poids.

II.4) Contre-indications⁽¹⁵³⁾

II.4.1) Contre-indications absolues

<u>Œstrogènes</u>	<u>Progestatifs</u>
Cancer du sein ou ATCD de cancer du sein Cancer de l'endomètre Tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées Hémorragie génitale non diagnostiquée Accident thromboembolique (récent ou en évolution) de type artériel (angor, IDM, AVC) ou veineux (TVP, EP) Porphyrie Affection hépatique sévère Tumeur hypophysaire Hypertension artérielle grave Hyperlipidémie sévère HS à l'un des composants du THM	<u>Maladie thromboembolique</u> Hémorragie génitale non diagnostiquée Atteinte hépatique sévère <i>Chlormadinone, nomégestrol</i> * : en cas d'ATCD de méningiome

Tableau LXIX : Contre-indications absolues du THM

II.4.2) Contre-indications relatives

Sont définies en tant que **contre-indications relatives** :

- Cardiopathie emboligène
- ATCD familiaux de cancer du sein ou de l'endomètre
- ATCD d'hyperplasie
- Mastopathies évolutives, micro-calcifications groupées
- Mastoses proliférantes atypiques
- Endométriose sévère et/ou étendue
- Fibrome utérin
- Lupus érythémateux aigu disséminé
- Migraines ou céphalées importantes

II.5) Précautions d'emploi ⁽¹⁵³⁾

Une **attention particulière** sera nécessaire pour les patients présentant :

- Hypertension artérielle
- Hypertriglycéridémie
- Obésité
- Diabète compliqué
- Tabagisme

III. Risque cardio-vasculaire ⁽¹⁵⁵⁾

III.1) Influence de la ménopause sur les facteurs de risque cardiovasculaire

La majorité des événements cardio-vasculaires peuvent être justifiés par l'existence de facteurs de prédisposition dit facteurs de risque. L'étude Interheart⁽¹⁵⁶⁾ a permis de démontrer l'existence de ces derniers : dyslipidémies, hypertension artérielle (HTA), tabagisme, stress, diabète, obésité, sédentarité, une alimentation pauvre en fruits et légumes, une consommation excessive d'alcool.

III.1.1) Métabolisme lipidique

Il est connu que les femmes présentent lors de leur période d'activité sexuelle, un profil lipidique plus en faveur d'une protection cardiovasculaire contrairement aux hommes du même âge. En effet, elles présentent des taux inférieurs de LDL-c et supérieurs de HDL-c. Lors de la ménopause, le profil lipidique se modifie devenant plus athérogène que précédemment. En effet, il est noté une augmentation des taux de LDL-c et de triglycérides et une chute du taux de HDL-c.

Ainsi, les œstrogènes sont responsables d'un **contrôle des lipoprotéines** par leur effet au niveau hépatique.

III.1.2) Hypertension artérielle

Il a été émis l'hypothèse que les œstrogènes endogènes pourraient impacter la tension artérielle de la patiente par un effet sur l'endothélium et les cellules musculaires lisses.

III.1.3) Syndrome métabolique et diabète de type 2

L'état ménopausique est responsable d'une potentielle obésité de type androïde associée à une insulino-résistance. Cette tendance peut donc favoriser l'apparition d'un syndrome métabolique et d'un diabète de type 2.

III.2) Influence des traitements substitutifs sur les facteurs de risque cardiovasculaire

III.2.1) Métabolisme lipidique

Chez la femme en période de ménopause, le fait de lui administrer des œstrogènes, plus ou moins des progestatifs va impacter la synthèse hépatique des lipoprotéines et leur clairance. Cette influence sera différente en fonction de la dose, type et voie d'administration du traitement.

Il est observé après la prise d'œstrogènes per os : une diminution des taux de LDL-c et une élévation du HDL-c et des triglycérides.

En revanche, l'administration d'œstrogènes par voie transdermique du fait de l'absence de passage hépatique auront un impact moins marqué.

Cependant, même si le profil lipidique s'améliore avec l'administration d'un tel traitement, il n'existe actuellement pas de **preuve d'un bénéfice vasculaire.**

III.2.2) Hypertension artérielle

Malgré l'hypothèse de l'effet potentiel des œstrogènes sur les chiffres tensionnels, les différentes études menées n'ont pas montré de modification ou du moins non significative de la tension artérielle suite à l'administration d'un traitement œstroprogestatif quelle que soit la voie d'administration.

III.2.3) Syndrome métabolique et diabète de type 2

Les œstrogènes permettent d'anticiper par l'activation de leur récepteur alpha, le développement d'un trop plein d'adipocytes notamment au niveau viscéral. Ils favorisent une bonne sensibilité à l'insuline et ont un effet positif au niveau du pancréas endocrine en favorisant la sécrétion d'insuline.

Les études WHI et HERS⁽¹⁵⁷⁾⁽¹⁵⁸⁾ ont pu démontrer et de façon significative une **diminution** de 35% de la **résistance à l'insuline** et 21% du **risque de diabète de type 2** sous traitement œstroprogestatif comparativement à l'administration d'un placebo.

III.2.4) Inflammation et hémostasie

A l'inverse, les œstrogènes per os sont responsables via un effet de premier passage hépatique d'une aggravation du profil inflammatoire et thrombotique du patient. En effet, sont relevés des taux de protéine C réactive (PCR) augmentés, et une **augmentation claire du risque thromboembolique.**

Même si ce n'est qu'à l'état d'hypothèse, la voie transdermique aurait un impact moins délétère sur ces deux profils.

Une étude⁽¹⁵⁹⁾ a été menée sur 415 femmes ménopausées âgées de 45 à 64 ans qui ont été incluses dans un des trois groupes suivants :

- Œstrogène voie orale + progestatif
- Œstrogène par voie transdermique + progestatif
- Aucun traitement

Les variables de l'hémostasie ont été étudiées avant l'étude et après une période de 6 mois.

L'administration par la voie orale est responsable d'une augmentation du fragment de prothrombine, une diminution de l'activité de l'antithrombine, du t-PA (plasminogène tissulaire), de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et d'une augmentation de la capacité fibrinolytique globale. En revanche, la voie transdermique n'est associée à aucune de ces modifications hémostatiques.

Ainsi, il en revient que les œstrogènes par voie orale peuvent **altérer l'équilibre entre les facteurs procoagulants et les mécanismes anti thrombotiques** alors que les patches transdermiques ne semblent avoir que peu d'effet sur l'hémostasie.

III.3) Réévaluation des conclusions antérieures

Les deux études HERS et WHI ont établi une majoration du risque cardiovasculaire avec une augmentation du risque d'événement coronarien aigu et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Ainsi, aucun bénéfice sur le plan cardiovasculaire n'était démontré quant à la prise d'un traitement hormonal substitutif (THS).

Cependant, à postériori ces études et leurs caractéristiques ont été réévaluées permettant de modérer cette position tranchée.

III.4) Risque thrombotique

III.4.1) Impact de la voie d'administration

La voie d'administration influence notamment le risque **thrombotique veineux** c'est-à-dire l'incidence de survenue de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire. Ce risque étant maximal au cours de la première année de traitement.

L'étude WHI a montré une augmentation significative du risque thromboembolique (RR = 2,11 ; IC à 95% → 1,58-2,82).

Cette conclusion a été confirmée par l'étude française ESTHER qui a mis en évidence un risque similaire mais qui diffère selon la voie d'administration. En effet, le risque lors de la prise d'œstrogènes per os est de 3,5 alors que la voie transdermique est de 0,9.

L'étude ESTHER⁽¹⁶⁰⁾ (estrogen and thromboembolism risk study) est une étude cas témoins. Elle a été réalisée en France entre 1998 et 2006 dans 8 centres hospitaliers ainsi que dans la population générale chez des femmes ménopausées entre 45 et 70 ans.

Deux paramètres ont été étudiés : étude de la voie d'administration ainsi que l'impact des œstrogènes sur le processus thrombotique en fonction de la voie d'administration.

Tout d'abord, en 2003 les œstrogènes transdermiques et per os ont fait l'objet d'un comparatif :

<u>Traitement</u>	<u>Odd ratio (IC → 95%)</u>
Absence de traitement	1,0
<u>Œstrogène transdermique</u>	1,1 (0,8-1,8)
Œstrogène seul	0,8 (0,4-1,8)
Œstrogène + progestatif micronisé	0,6 (0,3-1,2)
Œstrogène + pregnane	0,8 (0,4-1,6)
Œstrogène + norpregnane	3,1 (1,7-5,9)
<u>Œstrogène per os</u>	4,5 (2,6-7,5)
Œstrogène seul	3,7 (0,8-16,9)
Œstrogène + progestatif micronisé	NA
Œstrogène + pregnane	2,9 (1,4-5,9)
Œstrogène + norpregnane	9,3 (3,1-28,4)
Œstrogène + nortestostérone	5,6 (1,6-16,2)

Tableau LXX : Comparaison risque voie transdermique/per os

Cela a permis de conclure que **l'influence du progestatif** n'est présente qu'en cas de voie transdermique puisque la voie per os présente un **risque augmenté** quel que soit le progestatif utilisé.

Puis, il a été relevé seulement pour la voie per os un effet de passage hépatique des œstrogènes ; en effet, une concentration élevée d'hormones dans les hépatocytes peuvent modifier la synthèse hépatique et altérer les paramètres de l'hémostase d'où un effet sur le processus thrombotique. De plus, il a été remarqué une activation du processus de la coagulation avec notamment toujours pour la voie per os une résistance à la protéine C activée d'où une situation d'hypercoagulabilité.

Enfin, la méta-analyse menée par Renoux et al. a également démontré l'implication de la voie orale et l'absence de risque associé à la voie transdermique.

De récentes études, l'étude Esther et E3N confirment que la voie transdermique n'est pas associée à ce risque thromboembolique veineux sauf si les œstrogènes sont associés aux **dérivés norpregnanes**.

Le **risque artériel** est également impacté par la différence de voie d'administration. En effet, il est majoré par l'utilisation de la voie per os et de la voie transdermique particulièrement dosée c'est-à-dire au-delà de 50 microgrammes. En revanche, la voie transdermique de dose faible ou moyenne associé ou non à un progestatif n'augmente pas le risque d'accident vasculaire cérébral (RR = 0,76, IC à 95% → 0,47-1,22).

III.4.2) Impact du progestatif⁽¹⁶¹⁾

Les femmes hystérectomisées peuvent se voir administrer un traitement uniquement à base d'œstrogènes. Ainsi dans l'étude WHI, cette population n'a pas présenté ce sur-risque coronarien. En effet, les progestatifs peuvent diminuer ou annuler les effets positifs des œstrogènes.

De façon globale, indépendamment du progestatif utilisé, le risque d'évènement thromboembolique veineux est multiplié par 2 comparé à l'utilisation d'une monothérapie à base d'œstrogènes.⁽¹⁶²⁾

Des femmes âgées entre 45 à 70 ans entre 1999 et 2005 ont été incluses dans cette étude multicentrique cas-témoins. Le rapport de côte entre les utilisateurs de traitements substitutifs oraux et transdermiques contre les non-utilisateurs étaient de façon respective 4,2 et 0,9.

Cependant, il n'existe pas d'association significative entre le risque d'évènement thromboembolique et de **dérivé micronisé de la progestérone ou pregnane**. Les risques étant respectivement de 0,3 à 1,9 et 0,4 à 2,3. Il n'existe pas ou peu d'effet sur la coagulation puisqu'il n'y a pas eu de modification significative du fragment de prothrombine.

Par exemple, l'acétate de chlormadinone (dérivé du pregnane) n'a pas ou peu d'effet sur la coagulation sanguine et la fibrinolyse.

En revanche en ce qui concerne les **dérivés du norpregnane**, le risque retrouvé est multiplié par un facteur 4 puisque celui-ci est estimé à 1,5 à 10.

Van Baal et al⁽¹⁶³⁾ & Post et al ont réalisé une étude sur l'effet de la trimégone qui est un dérivé du norpregnane, la dydrogestérone (ou les deux) associés à une oestrogénothérapie par voie orale. Il a été retrouvé des effets délétères sur la coagulation sans différence significative selon le sous-groupe de progestatif.

Ils sont responsables d'un état prothrombotique, d'une diminution du flux sanguin, d'une altération de la paroi vasculaire ainsi qu'une stase veineuse⁽¹⁶⁴⁾ via l'activation de leur récepteur à la progestérone.

De plus, une étude transversale a étudié à nouveau l'impact du progestatif utilisé ; 108 femmes ménopausées en bonne santé ont été incluses dans l'étude. Les femmes porteuses d'une mutation du facteur II ou V Leiden ont été exclues.

Trois groupes ont été constitués :

- Groupe 1 (n=40) : pas d'administration de traitement
- Groupe 2 (n=30) : administration d'œstrogènes transdermiques et de progestérone micronisée
- Groupe 3 (n=38) : administration d'œstrogènes transdermiques et de dérivés norpregnane

Cette étude a pour but d'étudier l'impact de l'activation de la protéine C sur le potentiel de thrombine endogène.

Les résultats montrent qu'il n'y a aucune modification significative de la sensibilité à l'activation de la protéine C dans le groupe 2 c'est-à-dire qui ont reçu la progestérone micronisée. En revanche, dans le groupe 3 (administration de dérivés de la norpregnane), il est noté une diminution de la sensibilité à l'activation de la protéine C par rapport aux non-utilisateurs (p=0,003) ou le groupe ayant eu recours à de la progestérone micronisée (p=0,004). Également, la concentration en fragments de prothrombine est supérieure chez les patients avec les œstrogènes transdermiques et les dérivés du norpregnane (groupe 2) par rapport aux non-utilisateurs (p=0,004).

Les autres paramètres de l'hémostase n'ayant pas connu au cours de cette étude une modification significative.

Ainsi, cette étude permet d'établir un lien entre les dérivés du norpregnane et une résistance à la protéine C ainsi qu'une activation de la coagulation sanguine⁽¹⁶⁵⁾.

Ainsi, la **voie d'administration** (per os vs transdermique) ainsi que le **type de progestatif** utilisé (progestérone micronisée ou norpregnane) sont deux facteurs déterminants dans l'apparition d'un **risque thrombotique**.⁽¹⁶⁶⁾

III.4.3) Impact de la durée du traitement ⁽¹⁶⁷⁾

Le risque thromboembolique veineux est augmenté pendant la première année d'utilisation. En effet, lors des six premiers mois le risque relatif est estimé à 4,6 puis 3 de six à douze mois après la première utilisation.

Au-delà, le risque est similaire à la population générale avec un risque multiplié par 1,1.

III.4.4) Facteurs intrinsèques du patient

III.4.4.a) Poids ⁽¹⁶⁸⁾

Le poids et notamment l'indice de masse corporelle (IMC) influe sur le risque associé à la prise d'un tel traitement. En effet, une étude a comparé la prise de THS contre la prise d'un THS chez des patientes en surpoids. Il en est ressorti que les femmes en surpoids ont un risque multiplié par 3,8 et celles en situation d'obésité un risque multiplié par 5,67. Ces résultats concernant la prise par la voie orale puisque le poids de la patiente n'est pas un facteur impactant le risque quant à la voie transdermique ⁽¹⁷⁴⁾.

III.4.4.b) Age ⁽¹⁶⁹⁾

En effet, dans ces deux études (HERS et WHI), l'âge d'inclusion était après 60 ans et donc après une longue période de carence œstrogénique ; si ces études sont regardées de plus près, il est établi que les femmes qui ont reçu le traitement de façon plus précoce c'est-à-dire dix ans après la ménopause, ne **présentent pas de risque vasculaire augmenté**. Cependant, au-delà de 60 ans voire de 70 ans, il apparaît associé au traitement, une majoration du risque cardiovasculaire.

Cette différence majeure fait alors apparaître une notion clé : la **fenêtre d'opportunité**.

En effet, le risque est multiplié par 4,28 dans la tranche 60-69 ans et 7,46 dans la tranche 70-79 ans.

III.4.5) Risque global

Une étude⁽¹⁷⁰⁾ a été menée en confrontant **deux groupes** :

- Le premier constitué par des patientes recevant un placebo
- Un second où les patientes reçoivent 0,625 mg/jour d'œstrogène équin et 2,5 mg/jour de médroxyprogestérone à raison d'un comprimé par jour

Le suivi des patientes a duré 5 ans et demi, celui-ci devant être interrompu devant le nombre affolant de cancer du sein chez les patientes traitées. Cependant, lors de ce suivi ont pu être mis

en évidence, une augmentation du **risque artériel** avec la survenue de 212 cas et ainsi une majoration du risque à 1,41(1,07-1,85). Cet excès de risque n'était pas présent lors de la première année de traitement mais est apparu au cours de la seconde année et a persisté jusqu'à la fin du suivi.

De plus, le **risque veineux** a également été majoré à 2,13 (1,19-3,25) avec l'apparition de 101 cas d'embolies pulmonaires au cours de l'essai.

De plus, plusieurs études⁽¹⁷¹⁾ sur le **risque thromboembolique veineux** ont été menées malgré des limites quant à la taille de l'échantillon notamment. Il a pu être mis en évidence une augmentation du risque d'évènement veineux 2 à 3 fois plus important que la population féminine sans traitement avec un risque relatif égal à 2,6.

Influe également la dose d'œstrogènes avec un risque multiplié par deux en cas d'utilisation de forte dose.

Il y aurait un ou deux cas supplémentaires d'évènements thromboemboliques veineux sur 10 000 femmes par an sous traitement substitutif.

TRAITEMENT HORMONAL DE SUBSTITUTION (THS) ET THROMBOPHILIE

I. Risque thromboembolique veineux

Les traitements hormonaux substitutifs (THS) sont associés à un risque thrombotique majoré lorsque les femmes présentent une thrombophilie de type mutation des facteur II et/ou V Leiden.⁽¹⁷²⁾

Une étude cas-témoins⁽¹⁷³⁾ a été réalisée initialement à partir de 103 femmes âgées de 45 à 64 ans admises à l'hôpital pour un premier épisode de thrombose veineuse ou d'embolie pulmonaire.

Les témoins sont constitués par des patientes du même hôpital mais qui n'ont aucun rapport avec une quelconque thrombose veineuse ou une prise de THS.

Sont exclues les patientes avec antécédents d'AVC, d'IDM, tumeur maligne, femme enceinte, femmes ayant subi un intervention chirurgicale nécessitant une chirurgie ou une immobilisation dans les 6 semaines avant l'admission à l'étude.

Enfin, pour certaines patientes, le profil génétique a été réalisé vis-à-vis des deux mutations les plus connues : mutation facteur II ou V Leiden. En effet, 77 des 80 femmes parmi les cas et 163 parmi les 171 témoins.

De façon globale, parmi les patientes, 51% avaient au moment de l'évènement thrombotique une prise de THS contre 24% dans le groupe des témoins, ce qui confère un risque relatif **multiplié par 3** (IC 95% → 18-58).

Une mutation pro thrombotique était présente chez 23% des femmes ayant présenté une thrombose (toutes à l'état HTZ) contre 7% parmi les témoins (toutes à l'état HTZ) ; cela a permis d'estimer un risque relatif **multiplié par 4** (IC 95% → 17-85).

Sur 18 cas de thromboses avec mutation, 8 patientes étaient sous THS dont 5 qui recevaient ce traitement depuis moins d'un an.

En effet, le risque associé la première année de traitement est **multiplié par 3** contre 2 les années suivantes.

Même si cette étude n'a pu estimer que des risques relatifs, il est connu que la thrombose présente un fort gradient d'âge et donc que ce risque même relatif et non absolu est à **prendre en considération.**

I.1) Facteur V

Dans l'étude citée précédemment⁽¹⁷³⁾, la présence du facteur V Leiden est associée à un risque thrombotique **multiplié par 4** (IC 95% → 1,6-10,2).

L'association entre le port de la mutation du facteur V Leiden et la prise de THS entraîne un risque relatif d'évènements thromboemboliques **multiplié par 15** (31-76,7) ; ce risque étant supérieur à la somme des effets séparés des deux facteurs de risque.

<u>Facteur V</u>	<u>THS</u>	<u>Patients</u>	<u>Contrôles</u>	<u>Odd ratio ou RR</u>	<u>IC 95%</u>
-	-	30	116	1	-
+	-	8	8	3,9	1,3-11,2
-	+	31	37	3,2	1,7-6
+	+	8	2	15,5	3,1-76,7

Tableau LXXI : Risque d'évènements thromboemboliques en fonction du profil thérapeutique et génétique

Une autre étude cas-témoins⁽¹⁷⁴⁾ a été réalisée auprès de femmes avec une coronaropathie qui participaient à deux autres essais :

- Étude HERS (heart, estrogen, progestin, substitution)
- Essai ERS

La mutation du facteur V Leiden a été retrouvée dans 8 des 48 cas de thromboses veineuses (16,7%) contre 7 sur les 112 témoins (6,3%) ce qui correspond à un **risque relatif égal de 3,3** (IC 95% → 1,1-9,8).

Chez les patientes non mutées, le risque associé à la prise de THS est de 3,7 (IC95% = 1,4-9,4). Ainsi, le risque est majoré lorsqu'il y a association de ces deux facteurs de risque puisque chez les patientes qui présentaient la mutation et traitées par THS, le **risque a été multiplié par un facteur 6** (IC 95% → 0,6-53,9).

Les deux groupes extrêmes ont été comparées, à savoir les patientes mutées sous THS et les patientes ayant l'allèle sauvage ne prenant pas de THS, le rapport de côte entre les deux groupes étant de **14,1** (IC 95% → 2,7-72,4).

L'incidence absolue a été estimée à **154 évènements thrombotiques** pour 1000 femmes par an contre 2 évènements pour 1000 femmes par an dans les groupes des patientes sous placebo et sans mutation.

I.2) Facteur II

Dans l'étude citée précédemment⁽¹⁷³⁾, la présence du facteur II est associée à un risque thrombotique **multiplié par 2** (IC 95% → 0,2-30,3).

Seulement 4 femmes étaient mutées du facteur II et aucune ne prenaient de THS, ce qui n'a pas permis d'estimer de façon significative le risque associé à la prise de THS avec présence de cette mutation.

I.3) Facteur II + V

Dans l'étude citée précédemment⁽¹⁷³⁾, la combinaison des facteurs mutés est associée à un risque thrombotique **multiplié par 11** (IC 95% → 27-44).

II. Risque artériel

Aucune étude dans la littérature n'a démontré un lien entre l'existence d'une thrombophilie et le risque artériel.

III. Bilan de thrombophilie⁽¹⁷⁶⁾

La recherche d'une éventuelle thrombophilie n'est pas nécessaire dans toutes les situations à l'introduction d'un traitement hormonal de substitution. A ce jour, il n'existe aucune recommandation quant au dépistage massif lors de la première ordonnance ou renouvellement du THS.

Les études cout-efficacité concernant ce potentiel dépistage indique que ce dernier n'est pertinent qu'en cas **d'antécédents personnels ou familiaux** de thrombose veineuse.

Qu'une anomalie soit révélée ou non, un antécédent familial de premier degré non provoqué est une contre-indication à la prise d'un THS par voie orale de même qu'en cas d'antécédent personnel.

Ainsi, le dépistage reste malgré tout discutable puisque seule l'existence d'un antécédent familial ou personnel suffit à contre-indiquer le recours aux THS.

IV. Prise en charge

IV.1) Traitements hormonaux substitutifs/non substitutifs

IV.1.1) Traitement hormonal substitutif (voie transdermique)

IV.1.1.a) Étude du profil de sécurité

Une étude⁽¹⁷⁷⁾ cas-témoins regroupant 235 cas (dont 128 embolies pulmonaires et 197 thromboses veineuses profondes) et 554 témoins a été réalisée.

Tous les patients ont été génotypés vis-à-vis des mutations des facteurs II et V Leiden. Il est relevé l'existence de seulement 2 cas qui présentent la combinaison des deux mutations.

La plupart des utilisateurs des THS ont eu recours au 17-β-oestradiol et deux seulement ont utilisé des œstrogènes conjugués équins dont aucun chez les témoins.

Environ 1/5 des cas et moins de 10% des témoins utilisent la voie orale contre 1/4 des patients et 1/3 des témoins recourant à la voie transdermique.

Comme évoqué dans les parties précédentes, le risque relatif ajusté de survenue d'une thromboembolie veineuse est majoré chez utilisateurs de la voie orale par un facteur 4,1 (IC 95% → 2,4-7,1) contrairement aux utilisateurs de la voie transdermique (RR = 1,2 ; IC95% → 0,8-1,8).

Ainsi, il est pertinent de se demander comment se place la voie transdermique chez les femmes qui présentent des mutations pro-thrombotiques qui leur confèrent un risque d'évènement majoré par un facteur 4,1 (IC95% → 2,3-7,4).

L'usage concomitant de la voie orale et la présence d'une telle mutation est associé un **risque relatif multiplié par 25,5** (IC95% → 6,9-95) par rapport aux femmes sans traitement et avec l'allèle sauvage.

Cependant, les femmes avec la mutation thrombotique et recevant l'œstrogène transdermique présentent le **même risque** que si elles ne recevaient pas d'hormonothérapie c'est-à-dire seulement le risque associé à la mutation soit respectivement un risque de 4,4 (IC 95% → 2,2-9,9) et 4,1 (IC95% → 2,3-7,4).

Il faut cependant s'intéresser au **risque associé en fonction du type de mutation** et de **voie d'administration** :

<u>Type de mutation</u>		+	-
<u>Facteur V</u>			
	Pas de THS	2,6 (1,3-5,4)	1,0
	Voie orale	16,4 (4,3-62,2)	3,9 (2,3-6,7)
	Voie transdermique	4,6 (1,6-13,8)	1,1 (0,8-1,7)
<u>Facteur II</u>			
	Pas de THS	6,4 (2,5-16,5)	1,0
	Voie orale	-	4,4 (2,7-7,5)
	Voie transdermique	3,3 (1,1-10,2)	1,2 (0,8-1,8)

Tableau LXXII : Risque d'évènements thromboemboliques veineux en fonction du statut de la mutation et de la voie d'administration

Ainsi, comparé aux non-utilisateurs porteurs de la mutation du facteur V, le risque associé à un tel évènement est multiplié par 6,3 (IC95% → 1,4-27,6) pour la voie orale et 1,8 (IC95% → 0,5-6,3) pour la voie transdermique.

En ce qui concerne la mutation du facteur II, seule la comparaison pour la voie transdermique a pu être réalisée car aucun témoin n'était muté facteur II sous traitement oral ; le risque associé est multiplié par 0,5 (IC95% → 0,1-2,2).

Les deux seuls patients qui présentaient les deux mutations n'ont pas permis d'estimer le risque associé à ce statut.

L'œstrogène par voie transdermique **ne confère pas un risque supplémentaire** aux femmes mutées. Cependant, la sécurité de ces traitements doit être confirmée par des études randomisées mais elles semblent être une alternative à la voie orale pour ces patientes prothrombotiques.

Normalement, ces dispositifs sont à réserver aux patientes sans antécédents de thrombophilie ou avec un antécédent non documenté ; cependant, si les traitements non hormonaux se révèlent inefficaces, une association œstrogène et progestérone naturelle peut être autorisée⁽¹⁷²⁾

Il est recommandé de l'utiliser à la **dose la plus faible disponible**.⁽¹⁷⁸⁾

IV.1.1.b) *Spécialités disponibles* ⁽¹⁵²⁾

Pour rappel, il existe plusieurs spécialités dont la forme galénique est le patch transdermique à savoir :

- **Estradiol** : DERMESTRIL®, ESTRAPATCH®, OESCLIM®

Chez les **femmes non hystérectomisées**, un progestatif doit être ajouté pour s'opposer au développement d'une hyperplasie endométriale induite par l'estrogène.

Ces patchs transdermiques sont **contre-indiqués de façon absolue** en cas d'accident thromboembolique veineux en évolution, artériel, cancer du sein, utérus, ovaire, hémorragies génitales, atteinte hépatique sévère, hypersensibilité à l'un des composants, lupus.

La présence d'une cardiopathie emboligène et d'un antécédent thromboembolique veineux récent constituent les **contre-indications relatives**.

- DERMESTRIL®

La posologie est individuelle, adaptée par le médecin en fonction des signes de **surdosage** (tensions seins, sensation de gonflement, irritabilité) et **sous-dosage** (persistance des bouffées de chaleur, sécheresse vaginale...).

Il faut renouveler le patch tous les 3 à 4 jours, la prise peut se faire en continue ou en discontinue pendant 24-28 jours et un arrêt pendant 2 à 7 jours.

- ESTRAPATCH®

La posologie est individuelle, adaptée par le médecin en fonction des signes de **surdosage** (tensions seins, sensation de gonflement, irritabilité) et **sous-dosage** (persistance des bouffées de chaleur, sécheresse vaginale...).

Il doit être renouvelé tous les 7 jours avec une prise en continue ou discontinue pendant 21 jours et pause thérapeutique pendant 7 jours.

- OESCLIM®

La posologie est individuelle, adaptée par le médecin en fonction des signes de **surdosage** (tensions seins, sensation de gonflement, irritabilité) et **sous-dosage** (persistance des bouffées de chaleur, sécheresse vaginale...).

Il faut renouveler le patch tous les 3 à 4 jours, la prise peut se faire en continue ou en discontinue pendant 24-28 jours et un arrêt pendant 2 à 7 jours.

- **Estradiol + lévonorgestrel** : FEMSEPTEVO®

Ce patch nécessite un changement toutes les semaines.

IV.1.2) Traitement hormonal non substitutif local

IV.1.2.a) Étude sur le profil de sécurité

La littérature est pauvre en ce qui concerne la sécurité d'utilisation des traitements locaux vaginaux hormonaux dans le cadre de la ménopause.

Une étude⁽¹⁷⁹⁾ a mené à la conclusion que le traitement local de l'atrophie vaginale n'était **pas associé aux mêmes risques** que le traitement substitutif par voie systémique.

De plus, une équipe de chercheurs⁽¹⁸⁰⁾ a suivi des femmes ménopausées entre 1982 et 2010 ayant eu recours à des thérapies hormonales par voie locale (ovule). Il n'a été relevé **aucune hausse** « d'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébrale, embolie pulmonaire... » par rapport aux femmes ne recevant aucun traitement. Cette observation peut s'expliquer par la présence d'œstrogènes à faible dose qui par leur mécanisme d'action local n'ont une absorption systémique que minime.

IV.1.2.b) Spécialités disponibles⁽¹⁸¹⁾⁽¹⁸²⁾⁽¹⁸³⁾⁽¹⁸⁴⁾

- **Estriol** (PHYSIOGINE®) : ovule vaginale

La posologie recommandée est d'un ovule par jour jusqu'à la disparition des symptômes (environ 3 semaines). En entretien, la posologie sera d'un ovule 2 fois par semaine.

Des effets indésirables tels qu'une tension douloureuse dans les seins ou une abondance de la glaire cervicale sont le signe d'un surdosage.

- **Estriol** (GYDRELLE®, TROPHICREME®) : crème vaginale

La posologie correspond à une application 1 fois par jour pendant 1 semaine puis 1 application tous les 2 jours pendant 3 semaines.

Des effets indésirables tels qu'une tension douloureuse dans les seins ou une abondance de la glaire cervicale sont le signe d'un surdosage.

- **Estriol/progestérone/lactobacillus** (TROPHIGYL®) : gélule vaginale

Il est recommandé d'utiliser une gélule matin et soir pendant 3 semaines puis 1 gélule par jour pendant la durée indiquée par le médecin.

Il peut exister dans de rares cas une tension des seins.

- **Promestriène** (COLPOTROPHINE®) : capsule vaginale

Il faut prendre une capsule matin et soir pendant 20 jour par mois. Les effets associés à la prise peuvent être une irritation, démangeaison locale ainsi qu'une réaction allergique.

IV.2) Alternatives non hormonales à visée symptomatique⁽⁹⁵⁾⁽¹⁵³⁾⁽¹⁸⁵⁾⁽¹⁸⁶⁾⁽¹⁸⁷⁾⁽¹⁸⁸⁾

IV.2.1) Symptômes vasomoteurs

IV.2.1.a) β -alanine (ABUFENE®)

Il s'agit d'un acide aminé, spécialité non hormonale ayant l'AMM dans le cadre des « **traitements des bouffées de chaleur de la ménopause** » malgré qu'elle ne soit pas remboursée.

La posologie recommandée est de 1 à 2 comprimés par jour voire 3 si nécessaire en 1 à 3 prises au cours des repas pendant des périodes de 5 à 10 jours jusqu'à la disparition des symptômes. Les prises peuvent être renouvelées en cas de réapparition de la symptomatologie.

Ce traitement peut être utilisé au long cours et présente une sécurité d'emploi puisqu'il ne présente aucune contre-indication et **peu d'effets indésirables** (fourmillements passagers, éruption cutanée, démangeaisons classées comme des évènements indésirables rares).

IV.2.1.b) Clonidine (CATAPRESSAN®)

Cette molécule, de la famille des antihypertenseurs centraux, connue pour son activité anti hypertensive **ne dispose pas d'une AMM** dans le cadre de la ménopause.

Elle ne doit **pas être utilisée** en cas d'hypersensibilité, bradyaryhtmie, et en cas d'état dépressif. Son profil de tolérance de type sécheresse buccale, somnolence, constipation, dépression, trouble du sommeil, hypotension orthostatique, sensation vertigineuse et asthénie sont responsables d'une **faible utilisation**.

IV.2.1.c) Antidépresseurs

Deux familles pharmacologiques peuvent être utilisées : **Antidépresseurs ISRS** (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) / **ISRSNA** (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline) de type venlafaxine (EFFEXOR®), paroxétine (DEROXAT®), fluoxétine (PROZAC®), et citalopram (SEROPRAM®).

Ils ne **disposent pas d'une AMM** dans la prise en charge des troubles climatiques mais sembleraient les diminuer. En ce qui concerne, la venlafaxine, une étude ⁽¹⁸⁹⁾ a permis d'établir la dose dans la cadre de la ménopause à savoir commencer à 37,5mg puis augmenter jusqu'à 75 mg/jour.

Il n'est **pas recommandé** de les utiliser en cas d'hypersensibilité ou d'association avec des traitements inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) en rapport avec le risque de survenue du syndrome sérotoninergique.

Cependant, à nouveau un profil pharmacologique à type de somnolence, insomnie, vertige, céphalée, trouble de la vision, trouble digestif **limite son utilisation**.

IV.2.1.d) Antiépileptiques

Deux molécules à visée antiépileptique peuvent être utilisées : gabapentine (NEURONTIN®) et la prégabaline (LYRICA®). Elles permettent de limiter l'apparition de bouffées de chaleur même si elles ne **disposent d'aucune AMM** dans cette indication.

Il ne faut **pas les utiliser** en cas d'hypersensibilité.

Des **effets notables** tels que des étourdissements, des céphalées disparaissant dans les 2 à 4 semaines ainsi que des pensées suicidaires ont été relevées lors de leur utilisation.

IV.2.1.e) Phytothérapie

- **Actée à grappes noires** (*Actea acemosa*) : permet de lutter contre les bouffées de chaleur et la sudation excessive

Elle existe sous **différentes formes galéniques** : extrait normalisé (comprimé de 20mg, 1 à 2 comprimés par jour 2 fois par jour), teinture (0,4-2 mL par jour), rhizome et racine séchée (jusque 40 mg par jour) et décoction (porter à ébullition 40 mg de racine de rhizome séchés dans 150 mL d'eau, à filtrer avant de boire)

Les effets apparaissent au bout de 4 à 6 semaines et l'utilisation de cette plante peut entraîner certains **effets indésirables** tels que : des problèmes gastro-intestinaux, maux de tête, étourdissements, sensation de jambes lourdes, prise de poids et spasmes.

- **Sauge** (*Salva officinalis*) : permet de prendre en charge les bouffées de chaleur

Elle existe sous **différentes formes galéniques** : feuilles séchées (1-3 g infusées pendant 5 à 10 minutes dans 150 mL d'eau bouillante, 3 fois par jour), teinture (25 gouttes 3 fois par jour), extrait liquide (1 à 3 mL, 3 fois par jour) et extrait sec (180 à 360 mg 3 fois par jour).

Il faut rester vigilant à l'usage prolongé de l'extrait alcoolique de sauge qui peut à terme présenter une neurotoxicité et induire des convulsions ; ainsi, elle est déconseillée chez le patient épileptique.

IV.2.1.f) Aromathérapie

Les huiles essentielles sont **contre-indiquées** chez le patient épileptique, asthmatique ou allergique aux molécules aromatiques.

Permettent de lutter contre les bouffées de chaleur :

- Huile essentielle de **saugé sclarée** (*Salvia sclarea*)
- Huile essentielle de **camomille romaine** (*Chamaemelum nobile*)
- Huile essentielle de **menthe poivrée** (*Mentha piperita*)

IV.2.1.g) Homéopathie

- **Sanguinaria canadensis 5CH** : congestion du visage s'accompagne d'une sensation de picotements au niveau des pommettes et des oreilles
- **Belladonna 5 CH** : rougeur du visage, une accélération du rythme cardiaque et des sueurs profuses
- **Glonoinum 5 CH** : si la rougeur du visage et l'accélération du rythme cardiaque s'accompagnent de céphalées et/ou de striction thoracique
- **Sulfur 5 CH** : une intolérance à la chaleur avec un besoin d'air frais impératif, et des bouffées de chaleur avec acouphènes et vertiges.
- **ACTHEANE®**⁽¹⁹⁰⁾ (Actea racemosa 4CH, Arnica montana 4CH, Glonoinum 4CH, Lachesis mutus 5CH et Sanguinaria canadensis 4CH) :

1 comprimé à sucer 2 à 4 fois par 24 heures, à répartir en fonction de l'intensité des symptômes. Ce médicament peut également être pris la nuit si besoin. Il faudra ensuite diminuer le nombre de prises journalières avec l'amélioration et cesser dès la disparition des symptômes.

Ce médicament permettrait de « diminuer de 37% les bouffées de chaleur au bout de 12 semaines soit 21,5% de plus qu'avec un placebo ».

IV.2.2) Troubles de l'humeur, anxiété et sommeil

IV.2.2.a) Antidépresseurs/anxiolytiques/hypnotiques

Peuvent être proposées des **molécules antidépressives sérotoninergiques** comme la fluoxétine, venlafaxine, paroxétine, citalopram, escitalopram... ainsi que des **benzodiazépines** à visée hypnotique et/ou anxiolytique.

IV.2.2.b) Phytothérapie

- **Aubépine** (*Crataegus monogyna*) : elle permet de lutter contre l'anxiété et l'insomnie. La posologie recommandée est d'une cuillère à café de feuilles hachées dans 150 mL d'eau bouillante à raison de 3 ou 4 tasses par jour.

- **Valériane** (*Valeriana officinalis*): elle permet de prendre en charge l'insomnie. Elle existe sous **différentes formes galéniques** : racine séchée (2-3g infusée pendant 5-10 minutes dans 150 mL d'eau bouillante, 30 à 60 minutes avant le coucher), teinture (4-6 mL, 30 à 60 minutes avant le coucher), extrait normalisé (400-600 mg, 30 à 60 minutes avant le coucher).

Des **effets indésirables** de type gastro-intestinaux ont pu être relevés. Il faut rester vigilant quant à la propriété sédatrice de la valériane et ne pas l'utiliser avant de conduire ou manipuler des outils dangereux.

- **Actée à grappes noires** (*Actea acemosa*)

IV.2.2.c) Aromathérapie

Les huiles essentielles sont **contre-indiquées** chez le patient épileptique, asthmatique ou allergique aux molécules aromatiques.

Permettent de limiter les symptômes d'anxiété :

- Huile essentielle de **saugé sclarée** (*Salvia sclarea*)
- Huile essentielle de **camomille romaine** (*Chamaemelum nobile*)
- Huile essentielle de **citron** (*Citrus lemon*)
- Huile essentielle de **thym** (*Thymus vulgaris*)
- Huile essentielle de **géranium** (*Perlargonium*)
- Huile essentielle de **lavande** (*Lavandula*)

IV.2.2.d) Homéopathie

- **Lachesis mutus 15 CH** : quand l'humeur est « sombre et changeante » et que des bouffées de chaleur avec « battements » dans la tête se font sentir,
- **Sepia 15 CH** : chez les femmes irritables, pessimistes, découragées, ayant tendance à la constipation et aux troubles digestifs, avec pesanteur pelvienne, peau sèche et sécheresse vaginale
- **Actea racemosa 15 CH** : soulager les troubles de l'humeur et les insomnies et lorsque la ménopause est souvent accompagnée de céphalées

IV.2.3) Sécheresse vaginale

IV.2.3.a) Hydratants, lubrifiants

Dans le cadre d'une sécheresse vaginale légère, il faut tout d'abord hydrater grâce notamment à de l'**acide hyaluronique** (MUCOGYNE®...) qui permet de donner à la muqueuse vulvo-vaginale à nouveau une sensation de souplesse et d'hydratation. Il est possible de l'utiliser 3 à 4 fois par semaine comme hydratant et avant les rapports sexuels comme lubrifiant.

Il est également possible d'avoir recours à des **lubrifiants intimes** (MONASENS®, SENSILUBE®...) avant les rapports sexuels si la femme ménopausée souffre de dyspareunie d'intromission et de douleurs post-coïtales.

Ils seront appliqués sur la muqueuse externe et à l'entrée du vagin.

Ils constituent la première intention lorsque des symptômes de ce type apparaissent ; s'ils se révèlent insuffisant, des traitements locaux œstrogéniques pourront être utilisés.

IV.2.3.b) Phytothérapie

- **Huile de Millepertuis** (*Hypericum perforatum*) : usage externe et interne

IV.2.4) Ostéoporose post-ménopausique

IV.2.4.a) Bisphosphonates

Cette famille pharmacologique agit par inhibition de l'activité ostéoclastique permettant une diminution de la résorption osseuse.

Peuvent être prescrits : acide alendronique (FOSAMAX®), risédronate (ACTONEL®) et l'acide zolédronique (ACLASTA®).

Au niveau du mode de prise, l'acide alendronique et le risédronate sont associés à une **prise hebdomadaire** à jeun avec un grand verre d'eau peu minéralisée sans s'allonger dans la demi-heure qui suit (risque de lésion œsophagienne). Il ne faut pas prendre simultanément de café, thé, jus d'orange, antiacide, produits riches en calcium qui peuvent altérer leur absorption.

Ils sont **contre-indiqués** en cas d'hypocalcémie, antécédents d'œsophagite et insuffisance rénale sévère.

Les **effets indésirables** associés étant un syndrome pseudo-grippal, une ostéonécrose mandibulaire, une œsophagite et une hypocalcémie.

IV.2.4.b) SERMs

Cette famille représentée par le raxolifène (EVISTA®) agit comme un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes. Il ne peut **pas être conseillé** aux patients qui présentent la mutation puisque contre-indiqué en cas d'antécédents d'évènements thromboemboliques.

IV.2.4.c) Agents anaboliques

Ils sont représentés par le ranélate de strontium (PROTELOS®) et le tériparatide (FORSTEO®) qui font partis de la famille des hormones parathyroïdiennes et analogues.

Le premier agent anabolique cité **ne peut être délivré** aux patientes qui présentent la mutation puisqu'il est contre-indiqué en cas d'antécédents d'évènements thrombo-emboliques.

En revanche, le tériparatide correspond à de la parathormone recombinante et mime ses actions physiologiques : stimulation de la formation osseuse par action directe sur les ostéoblastes, augmentation indirecte de l'absorption intestinale de calcium, réabsorption tubulaire de calcium et l'excrétion rénale de phosphate.

La posologie recommandée est d'une **injection en sous-cutanée par jour**.

Il est **contre-indiqué** en cas d'antécédents d'irradiation ou d'insuffisance rénale sévère. Ses **effets indésirables** sont un syndrome pseudo-grippal ainsi qu'une potentielle réaction au site d'injection.

IV.2.4.d) Anticorps monoclonaux

Cette famille est représentée par le désonumab (PROLIA®), anticorps monoclonal ciblant le ligand du RANK : RANK-L ; ce dernier étant inhibiteur des ostéoclastes. Il s'y fixe avec une forte affinité de façon spécifique et empêche le ligand de se fixer sur son récepteur.

La posologie est d'une **injection en sous-cutané de façon semestrielle**.

Il est **contre-indiqué** en cas d'hypocalcémie et **responsable** d'une ostéonécrose mandibulaire.

IV.2.4.e) Vitamines et minéraux

Il est possible d'associer la prise de vitamine D3 avec du calcium (OROCALD3®, CALPEROSD3®) ou du cholécalciférol et du calcium (ZYMADUO®).

La vitamine D exerce une action nucléaire en modulant la transcription des gènes, notamment la protéine responsable de l'absorption du calcium ainsi que celles impliquées dans la minéralisation de l'os.

Cette association est **contre-indiquée** en cas d'hypersensibilité, d'hyper calciurie, hypercalcémie et lithiase calcique. Un **effet indésirable** possible réside dans le surdosage.

IV.3) Règles hygiéno-diététiques⁽¹⁹¹⁾

- Il faut **arrêter le tabac** et les boissons alcoolisées doivent être **limitées**.
- Un régime **pauvre** en graisse et en sucre d'absorption rapide, **riche** en légumes verts, crudités, poisson et comportant 1 à 2 fruits/jour est conseillé
- Un apport suffisant en **calcium et vitamine D** est également recommandé : la quantité de calcium est de 1000 à 1200 mg/j, en privilégiant la prise alimentaire avec 3 produits laitiers par jour et/ou une eau riche en calcium (*Hépar, Courmayeur*).
- Pour la vitamine D, une **exposition au soleil** de 15 à 30 minutes par jour peut suffire mais l'absorption cutanée diminue avec l'âge et compte tenu de la fréquence des déficits en vitamine D, un apport médicamenteux (*voir partie IV.2.4.e*) peut être nécessaire surtout en hiver.
- Une **activité physique régulière** est préconisée : 30 à 45 minutes de marche rapide, 3 à 4 fois par semaine ou 2-3h d'exercice physique/semaine. Elle permet de limiter les risques de maladies cardio-vasculaires, les cancers, l'ostéoporose et la prise de poids. Elle permet le maintien des muscles qui sont aussi un facteur de prévention des fractures et des chutes.

CONCLUSION

Le risque thrombotique associé à la mutation des Facteurs II et V Leiden n'est plus à démontrer comme le confirment de nombreuses études scientifiques.

Les femmes porteuses de cette mutation génétique verront leur parcours hormonal modifié tout au long de leur vie.

Dès la puberté, au moment du contrôle de la fertilité lors des premiers rapports sexuels, le statut de thrombophile leur contre-indique l'usage de la pilule œstroprogestative. Leur contraception pourra être assurée par une pilule progestative ou un dispositif intra-utérin (*progestatif/cuivre*).

La grossesse est à l'origine d'une hypercoagulabilité physiologique permettant de limiter le risque hémorragique lors de la délivrance majorant le risque thrombotique de la femme thrombophile.

De nombreuses recommandations existent ainsi que des scores clinico-biologiques qui permettent d'évaluer le risque thrombotique de la patiente et de décider de l'instauration ou non d'une thromboprophylaxie anté et/ou post-partum. La notion de grossesse évoquant la transmission d'un patrimoine génétique, il sera nécessaire d'explorer les enfants pour connaître leur statut vis-à-vis de la mutation et assurer une prise en charge optimale.

Enfin, à l'aube de la cinquantaine, la femme tourne la page de sa fertilité, notamment avec la chute des œstrogènes qui peut être responsable de symptômes notamment climateriques.

La patiente thrombophile peut se voir prescrire des traitements hormonaux substitutifs avec une réévaluation annuelle de la balance bénéfice-risque. Ces derniers ne seront utilisés que sous forme transdermique ou cutanée dont la sécurité vis-à-vis du risque thrombotique a été démontrée. Il existe également des traitements symptomatiques, ou des alternatives thérapeutiques pouvant être utilisées seuls ou en association.

Ainsi, ce travail a permis de retracer le parcours de la femme mutée des facteurs II ou V Leiden aux différents âges marquant de sa vie, et de statuer sur les possibilités thérapeutiques qui s'offrent à elles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Oudin M. Gestion des traitements anti-thrombotiques en odontologie [Internet]. 2018 [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01695147/document>
2. Camoin L. Hématologie 2ème année de Pharmacie. 2015.
3. Cambus DJ. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE.
4. de Revel T. Physiologie de l'hémostase The Normal Haemostatic Process. :11.
5. Granel B, Morange P-E, Serratrice J, Ene N, Cremades S, Swiader L, et al. Mutation G20210A du gène de la prothrombine à l'état hétérozygote et pathologies associées. /data/revues/02488663/v0024i05/02008135/ [Internet]. [cité 26 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/15123>
6. Thrombophilie par mutation du facteur V. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 26 juin 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Thrombophilie_par_mutation_du_facteur_V&oldid=152192188
7. I- Les différents types de thrombophilie. :17.
8. Freyburger G, Labrousse S. Facteur V Leiden (VL) et Résistance à la Protéine C activée (PCA), Facteur II Leiden (G20210 G>A), aspects physiopathologiques et stratégies diagnostiques. 2007;15.
9. Labtest - Facteur V Leiden et Mutation G20210/A du gène de la Prothrombine [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.labtestsonline.fr/tests/PT20210.html?mode=print>
10. Roux A, Sanchez O, Meyer G. Quel bilan de thrombophilie chez un patient atteint de maladie veineuse thromboembolique ? Réanimation. 1 juin 2008;17(4):355-62.
11. Pénétrance. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=P%C3%A9n%C3%A9trance&oldid=155164631>
12. Vatan R, Delpue K, Vergnes C, Constans J, Le Bougeant P, Nurden P, et al. Étude clinicobiologique de 100 patients symptomatiques porteurs de la mutation Leiden du facteur V. Rev Médecine Interne. 1 mai 2000;21(5):465-6.
13. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. Thromb Haemost. sept 2001;86(3):809-16.
14. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). Blood. 15 mars 1995;85(6):1504-8.
15. Netgen. Thrombophilies héréditaires : rôle dans la pathologie artérielle [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 27 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-97/31991>
16. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Longstreth WT, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. Blood. 15 avr 1997;89(8):2817-21.
17. biologie_anomalie_hemostase_t7_mutations_fii_et_fv_-_rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_348.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08-10_14-55-5_348.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/biologie_anomalie_hemostase_t7_mutations_fii_et_fv_-_rapport_devaluation_2011-08-10_14-55-5_348.pdf)

18. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 15 nov 1996;88(10):3698-703.
19. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Raghunathan TE, Vos HL. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1 sept 1997;90(5):1747-50.
20. Pernod G, Biron-Andreani C, Gal GL, Trillot N, Wahl D. POUR EN SAVOIR PLUS : 2012;2.
21. Chevalier myriam, Saut N, Morange P-E. GENES FACTEURS II ET V : MUTATIONS G20210A ET R506Q. 2019.
22. AboutKidsHealth [Internet]. [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=2534&language=French>
23. Thrombose veineuse (Phlébite) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/thrombose-veineuse-phlebite>
24. TEKNETZIAN M, BLANC A. La thrombose veineuse profonde - Le Moniteur des Pharmacies n° 3230 du 16/06/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3230/la-thrombose-veineuse-profonde.html>
25. thrombose_veineuse_arce.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/thrombose_veineuse_arce.pdf
26. Plu-Bureau G, Horellou M-H, Gompel A, Conard J. Contraception hormonale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? Et laquelle ? /data/revues/12979589/00360004/08000921/ [Internet]. 5 mai 2008 [cité 2 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/158789>
27. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost*. mai 2000;83(5):657-60.
28. Triade de Virchow. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Triade_de_Virchow&oldid=155238292
29. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev Mal Respir*. févr 2012;29(2):254-66.
30. Infarctus du myocarde [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infarctus-myocarde>
31. VIDAL - Artériopathie des membres inférieurs - La maladie [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1472/arteriopathie_des_membres_inferieurs/la_maladie/
32. Fréquence | Fondation pour la Recherche sur les AVC [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.fondation-recherche-avc.org/fr/%C3%A9quence>
33. Risque de thrombose artérielle [Internet]. [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.agir-thrombose.fr/situations-a-risque/risque-de-thrombose-arterielle>
34. Invention de la pilule contraceptive - 1956 - 8mars.info [Internet]. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <http://8mars.info/invention-de-la-pilule-contraceptive>
35. Contraception : les 50 ans de la légalisation de la pilule [Internet]. Franceinfo. 2017

- [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/contraception/la-pilule-et-ses-risques/contraception-les-50-ans-de-la-legalisation-de-la-pilule_2361969.html
36. CABUT S, SANTI P. Le « scandale Diane 35 », antiacnéique détourné en pilule. 28 janv 2013 [cité 21 févr 2019]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sante/article/2013/01/28/le-scandale-diane-35-antiacneique-detourne-en-pilule_1815006_1651302.html
37. Le médicament anti-acné Diane 35 de nouveau autorisé [Internet]. 2014 [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/01/14/21857-medicament-anti-acne-diane-35-nouveau-autorise>
38. Retour sur l’histoire de la pilule contraceptive en France [Internet]. Teva santé. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.teva-sante.fr/actualite/retour-sur-lhistoire-de-la-pilule-contraceptive-en-france/>
39. • Méthodes de contraception des Françaises de 15 à 49 ans 2018 | Statistique [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/507653/repartition-methodes-contraception-femmes-france/>
40. LORTET S. Reproduction, contraception, ménopause et grossesse, 4ème année de Pharmacie. 2017.
41. BINIGUIER E, BLANC A. Pilule et contraception d’urgence orale cas pratiques - Le Moniteur des Pharmacies n° 3145 du 06/10/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 17 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3145/pilule-et-contraception-d-urgence-orale-cas-pratiques.html>
42. Le moniteur des pharmacies. LA CONTRACEPTION HORMONALE - Le Moniteur des Pharmacies n° 2974 du 16/03/2013 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 17 févr 2019]; Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2974/la-contraception-hormonale.html>
43. SOLIGNAC C. Qu’est ce qu’un fibrome utérin? [Internet]. ActionFibrome. [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.actionfibrome.fr/fibrome-definition/>
44. Aromatase. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 17 févr 2019]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Aromatase&oldid=155748160>
45. GUARRIGUE P. Hormones sexuelles, 4ème année de Pharmacie. 2017.
46. DUCROS C. La contraception à l’officine. 2018.
47. contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf [Internet]. [cité 9 mars 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptis_oraux_3_g_fiche_bum.pdf
48. Roach REJ, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. Cochrane Fertility Regulation Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 27 août 2015 [cité 22 févr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011054.pub2>
49. Gronier-Gouvernel H, Robin G. Risques cardiovasculaires de la contraception orale estro-progestative : au-delà de la polémique.... Gynécologie Obstétrique Fertil. 1 mars 2014;42(3):174-81.
50. Vlieg A van H, 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:b2921.
51. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 1 févr 2013;27(1):25-34.

52. Stegeman BH, Bastos M de, Rosendaal FR, Vlieg A van H, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 12 sept 2013;347:f5298.
53. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 13 août 2009;339:b2890.
54. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 25 oct 2011;343:d6423.
55. Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(6):482-90.
56. Raps M, Helmerhorst F, Fleischer K, Thomassen S, Rosendaal F, Rosing J, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for the thrombotic risk of hormonal contraceptives. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):992-7.
57. Rosing J, Tans G, Nicolaes G a. F, Thomassen MCLGD, Oerle RV, DerPloeg PMENV, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol*. 1997;97(1):233-8.
58. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. juill 2000;84(1):15-21.
59. Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of Estrogen-Induced Venous Thromboembolism. *Thromb Res*. 1 juill 2010;126(1):5-11.
60. Vliet H a. a. MV, Bertina RM, Dahm AEA, Rosendaal FR, Rosing J, Sandset PM, et al. Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2008;6(2):346-51.
61. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost*. juill 2000;84(1):4-8.
62. coc-*risque-Acad-1.pdf* [Internet]. [cité 10 mars 2019]. Disponible sur: [http://www.automesure.com/library/pdf/coc-*risque-Acad-1.pdf*](http://www.automesure.com/library/pdf/coc-<i>risque-Acad-1.pdf</i>)
63. Gronier-Gouvernel H, Robin G. Risques cardiovasculaires de la contraception orale estro-progestative : au-delà de la polémique.... *Gynécologie Obstétrique Fertil*. mars 2014;42(3):174-81.
64. Sitruk-Ware R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil Steril*. 1 nov 2016;106(6):1289-94.
65. Jick H, Jick SS, Myers MW, Vasilakis C, Gurewich V. Risk of idiopathic cardiovascular death and rionfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *The Lancet*. 16 déc 1995;346(8990):1589-93.
66. Ziller M, Ziller V, Haas G, Rex J, Kostev K. Risk of venous thrombosis in users of hormonal contraceptives in German gynaecological practices: a patient database analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 1 févr 2014;289(2):413-9.
67. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ*. 21 avr 2011;342:d2139.
68. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 21 avr 2011;342:d2151.

69. Vlieg A van H, 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:b2921.
70. Questions- réponses pilule contraceptive. 2013;7.
71. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception. *N Engl J Med*. 14 juin 2012;366(24):2257-66.
72. Haute Autorité de santé. 2015;20.
73. Hugon-Rodin J, Horellou M-H, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G. Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2018;118(5):922-8.
74. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet Lond Engl*. 16 déc 1995;346(8990):1593-6.
75. Bergendal A, Persson I, Odeberg J, Sundström A, Holmström M, Schulman S, et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. *Obstet Gynecol*. sept 2014;124(3):600-9.
76. Appert-Flory A, Fischer F, Toulon P. Contraception orale estroprogestative et thrombophilie - Oral contraceptives and risk of venous thrombosis. 2005;4.
77. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, Cosmi B, Lunghi B, Bernardi F, et al. Venous thromboembolism in young women. Role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur Heart J*. 1 juin 2002;23(12):984-90.
78. Santamaria A, Mateo J, Oliver A, Menendez B, Souto JC, Borrell M, et al. Risk of thrombosis associated with oral contraceptives of women from 97 families with inherited thrombophilia: high risk of thrombosis in carriers of the G20210A mutation of the prothrombin gene. *Haematologica*. 1 janv 2001;86(9):965-71.
79. Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mars 1999;19(3):700-3.
80. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe GDO, Clark P, Greaves M, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess Winch Engl*. avr 2006;10(11):1-110.
81. Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, Del Zotto E, Archetti S, Giossi A, et al. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2007;78(3):271-6.
82. Aznar J, Mira Y, Vayá A, Corella D, Ferrando F, Villa P, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost*. mai 2004;91(5):1031-4.
83. Grossmann R, Geisen U, Merati G, Müllges W, Schambeck CM, Walter U, et al. Genetic risk factors in young adults with « cryptogenic » ischemic cerebrovascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. oct 2002;13(7):583-90.
84. Slooter AJC, Rosendaal FR, Tanis BC, Kemmeren JM, Graaf YVD, Algra A. Prothrombotic conditions, oral contraceptives, and the risk of ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2005;3(6):1213-7.
85. Wu O, Robertson L, Twaddle S, Lowe G, Clark P, Walker I, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol*. oct 2005;131(1):80-90.
86. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only

- contraception: a meta-analysis [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <https://dash.harvard.edu/handle/1/10466005>
87. Bouchard P, Spira A, Ville Y, Conard J, Sitruk-Ware R. Contraception orale et risque vasculaire. *Bull Académie Natl Médecine*. févr 2013;197(2):485-502.
 88. Madelenat P, Koskas M. Mise au point sur la contraception progestative. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 nov 2008;37(7):637-60.
 89. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):678-700.
 90. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard J-C, Scarabin P-Y, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke*. avr 2009;40(4):1059-62.
 91. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Scarabin P-Y, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. avr 2011;96(4):1169-74.
 92. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou M-H, Pelissier C, Thalabard J-C. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1 déc 2004;70(6):437-41.
 93. Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet Lond Engl*. 6 nov 1999;354(9190):1610-1.
 94. Julen O. Quelle contraception pour la femme à risque de maladie thromboembolique veineuse ? *Rev Médicale Suisse*. 2011;5.
 95. Chevallier benjamin. Mes médicaments de secours. Vernazobres-Gregio. 2019.
 96. Efficacité des moyens contraceptifs [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs>
 97. van Vlijmen EFW, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood*. 25 août 2011;118(8):2055-61; quiz 2375.
 98. VIDAL - Contraception - Prise en charge [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1626/contraception/prise_en_charge/
 99. Armessen C, Faure S. La physiologie de la grossesse. *Actual Pharm*. 1 juin 2009;48(486):10.
 100. Le corps jaune : quel rôle en période de conception ? - Magicmaman.com [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.magicmaman.com/,le-corps-jaune-quel-role-en-periode-de-conception,3308314.asp>
 101. Leblanc R-M. Hémostase et grossesse. *Option/Bio*. 1 juill 2015;26(530):20-1.
 102. Docteur TIFAOUI N. Dépistage et prise en charge de pathologies hématologiques préexistantes à la grossesse. 2017.
 103. Boyer-Neumann C. Hématologie physiologique de la grossesse. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2012;2012(439, Part 2):16-8.
 104. Dargaud Y, Rugeri L. Particularités de l'hémostase chez la femme enceinte et maniement des antithrombotiques. *Prat En Anesth Réanimation*. 1 déc 2009;13(6):404-10.
 105. Chauleur C, Gris J-C, Seffert P, Mismetti P. Actualités sur les facteurs de risque et la prévention des complications thrombotiques de la grossesse. */data/revues/12979589/v40i5/S1297958912000422/* [Internet]. 24 mai 2012 [cité 10 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/717217>
 106. Horellou M-H, Plu-Bureau G, Lepercq J. Maladie thrombo-embolique veineuse et grossesse. *Wwwem-Premiumcomdatarevues02488663v36i3S024886631401011X* [Internet].

19 févr 2015 [cité 21 mars 2019]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.lama.univ-amu.fr/article/957161/>

107. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 15 nov 2005;143(10):697.
108. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293780502452X>
109. Thrombophilie_grossesse_long.pdf [Internet]. [cité 21 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Thrombophilie_grossesse_%20long.pdf
110. Virkus RA, Løkkegaard ECL, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. *Thromb Haemost.* 2011;106(08):304-9.
111. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period | NEJM [Internet]. [cité 22 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1311485>
112. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2008;198(2):233.e1-7.
113. Unger HW, Bhaskar S, Mahmood T. Venous thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 1 nov 2018;28(11):360-5.
114. Émile C. Thrombophilie et grossesse. *Option/Bio.* 1 juin 2011;22(456):20-1.
115. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(6):905-12.
116. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 1 juin 2008;133(6, Supplement):844S-886S.
117. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 1 févr 2012;141(2, Supplement):e691S-e736S.
118. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-96.
119. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top Guideline No. 37a) [Internet]. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>
120. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Parental history and venous thromboembolism: a nationwide study of age-specific and sex-specific familial risks in Sweden. *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):64-70.
121. Davie CA, O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 mars 2008;79(3):240-5.
122. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol.* sept 2005;106(3):509-16.
123. Tate J, Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. *Womens Health Lond Engl.* mai 2011;7(3):363-74.
124. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation.* 28 mars 2006;113(12):1564-71.
125. Risque de thrombose lié à la grossesse chez les femmes porteuses d'une mutation hétérozygote du facteur V Leiden, du facteur II ou de leur association [Internet]. Académie

nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2004 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/risque-de-thrombose-lie-a-la-grossesse-chez-les-femmes-porteuses-dune-mutation-heterozygote-du-facteur-v-leiden-du-facteur-ii-ou-de-leur-association/>

126. Thrombosis and Embolism during Pregnancy and the Puerperium, Reducing the Risk (Green-top Guideline No. 37a) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>

127. Bokarewa M, Bremme K, Blombäck M. Arg506–Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol.* 1996;92(2):473-8.

128. Hallak M, Senderowicz J, Cassel A, Shapira C, Aghai E, Auslender R, et al. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1 avr 1997;176(4):889-93.

129. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 10 févr 2000;342(6):374-80.

130. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Jang H, Varner MW, Ward K. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol.* avr 1997;176(4):883-6.

131. Samama M-M, Rached RA, Horellou M-H, Aquilanti S, Mathieux VG, Plu-Bureau G, et al. Pregnancy-associated venous thromboembolism (VTE) in combined heterozygous factor V Leiden (FVL) and prothrombin (FII) 20210 A mutation and in heterozygous FII single gene mutation alone. *Br J Haematol.* oct 2003;123(2):327-34.

132. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* août 1999;106(8):756-66.

133. Gestion du risques des maladies thromboemboliques en gynécologie et obstétrique [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/risque_MTEV.html

134. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.

135. Conseils pour vos jambes - circulation veineuse [Internet]. [cité 1 sept 2019]. Disponible sur: http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/recommandations/circulation_veineuse.html#bas

136. Chauleur C, Raia T, Gris J-C. Thromboprophylaxie pendant la grossesse et le post-partum. /data/revues/07554982/v42i9sP1/S0755498213006428/ [Internet]. 3 oct 2013 [cité 28 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/841883>

137. Barjot P, Beucher G, Querrec AL, Derlon-Borel A, Herlicoviez M. Résistance à la protéine C activée et grossesse : thromboprophylaxie par les héparines de bas poids moléculaire. 2019;28:6.

138. Barret PA. *Société française d'anesthésie et de réanimation.* 2005;25.

139. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, et al. A risk score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol.* 2009;145(6):825-35.

140. Dargaud Y. Score de prédiction de risque de maladie thromboembolique veineuse en milieu obstétrical. *J Mal Vasc.* 1 mars 2012;37(2):70.

141. Fleury CF, Clavel HD, Rugeri LR, Vergnes MC, Arnuti BA, Amaranto PMAM, et al. Prise en charge individuelle du risque thromboembolique veineux chez la femme enceinte, à l'aide d'un score : étude prospective sur 10 ans, à propos de 542 grossesses.

/data/revues/03980499/v40i2/S0398049914002984/ [Internet]. 20 févr 2015 [cité 27 août

- 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/957391>
142. Chauleur C, Gris JC, Laporte S, Rancon F, Varlet M-N, Decousus H, et al. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. *Thromb Res.* 1 août 2010;126(2):88-92.
143. Fontaine M, Pernod G. Prévention de la MTEV et grossesse. :2.
144. [gtg-37a.pdf](#) [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
145. Royal college of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric thromboprophylaxis risk assessment and management. 2015.
146. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost.* déc 2007;98(6):1237-45.
147. Chauleur C, Quenet S, Varlet M-N, Seffert P, Laporte S, Decousus H, et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res.* 2008;122(4):478-84.
148. Sarig G, Vidergor G, Brenner B. Assessment and management of high-risk pregnancies in women with thrombophilia. *Blood Rev.* 1 juill 2009;23(4):143-7.
149. KONOPKA P. MÉNOPAUSE. In *Encyclopædia Universalis*; [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/menopause/>
150. pharmacies.fr LM des. La ménopause - Le Moniteur des Pharmacies n° 2575 du 26/03/2005 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 10 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2575/la-menopause.html>
151. Oestroprogestatifs comme traitement hormonal substitutif [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/oestroprogestatifs-comme-traitement-hormonal-substitutif>
152. VIDAL - Ménopause : traitement hormonal - Traitements [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1711/menopause_traitement_hormonal/traitements/#d2360e184
153. MASSACRIER N. PHYTOTHERAPIE ET MENOPAUSE : interactions plantes et médicaments. Grenoble; 2015.
154. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments - DOROSZ. MALONE; 2018.
155. Dessapt A-L, Gourdy P. Ménopause et risque cardiovasculaire. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 nov 2012;41(7, Supplément):F13-9.
156. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanans F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl.* 11 sept 2004;364(9438):937-52.
157. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia.* juill 2004;47(7):1175-87.
158. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 7 janv 2003;138(1):1-9.
159. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of

- oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* nov 1997;17(11):3071-8.
160. Canonico M, Scarabin P-Y. Traitement hormonal de la ménopause et risque de thrombose veineuse: L'étude ESTHER ouvre de nouvelles perspectives. *médecine/sciences.* mars 2008;24(3):228-31.
161. Scarabin P-Y. Hormones and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Climacteric J Int Menopause Soc.* déc 2014;17 Suppl 2:34-7.
162. Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J.* août 2008;29(16):2031-41.
163. van Baal WM, Emeis JJ, van der Mooren MJ, Kessel H, Kenemans P, Stehouwer CD. Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomised, placebo-controlled 12-week study. *Thromb Haemost.* janv 2000;83(1):29-34.
164. Canonico Marianne, Oger Emmanuel, Plu-Bureau Geneviève, Conard Jacqueline, Meyer Guy, Lévesque Hervé, et al. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women. *Circulation.* 20 févr 2007;115(7):840-5.
165. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olié V, Scarabin P-Y. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. 2010 [cité 20 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-01148711>
166. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. 31 janv 2010 [cité 21 juin 2019]; Disponible sur: <https://www.hal.inserm.fr/inserm-01142846>
167. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ.* 15 mars 1997;314(7083):796-800.
168. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost.* déc 2000;84(6):961-7.
169. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 6 oct 2004;292(13):1573-80.
170. Investigators WG for the WHI. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 17 juill 2002;288(3):321-33.
171. Castellsague J, Gutthann S, Rodriguez L. Recent Epidemiological Studies of the Association Between Hormone Replacement Therapy and Venous Thromboembolism. *févr 1998;18:117-23.*
172. CONARD J. INTÉRÊT ET RISQUE DU TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF CHEZ UNE FEMME AYANT UN ANTÉCÉDENT DE THROMBOSE VEINEUSE. /data/revues/03980499/00280001/43_5/ [Internet]. 20 mars 2008 [cité 26 sept 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/124939>
173. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, Daly E, Woodward M, Helmerhorst FM, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol.* mars 2002;116(4):851-4.
174. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Major DA, Owen J, Reboussin DM, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1 juin 2002;22(6):1012-7.

175. Psaty BM, Smith NL, Lemaitre RN, Vos HL, Heckbert SR, LaCroix AZ, et al. Hormone replacement therapy, prothrombotic mutations, and the risk of incident nonfatal myocardial infarction in postmenopausal women. *JAMA*. 21 févr 2001;285(7):906-13.
176. Gialeraki A, Valsami S, Pittaras T, Panayiotakopoulos G, Politou M. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb*. mars 2018;24(2):217-25.
177. Straczek Céline, Oger Emmanuel, Yon de Jonage-Canonico Marianne Beau, Plu-Bureau Geneviève, Conard Jacqueline, Meyer Guy, et al. Prothrombotic Mutations, Hormone Therapy, and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women. *Circulation*. 29 nov 2005;112(22):3495-500.
178. Netgen. Traitement hormonal de la ménopause en 2016 [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-536/Traitement-hormonal-de-la-menopause-en-2016>
179. Sturdee DW, Panay N, International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric J Int Menopause Soc*. déc 2010;13(6):509-22.
180. Ménopause : les oestrogènes par voie vaginale seraient sûrs [Internet]. *Santé Magazine*. 2018 [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.santemagazine.fr/actualites/menopause-une-etude-montre-linnocuite-des-oestrogenes-par-voie-vaginale-335568>
181. COLPOTROPHINE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bcolpo01-COLPOTROPHINE.html>
182. GYDRELLE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf440006-GYDRELLE.html>
183. PHYSIOGINE ovule et crème - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bphysi01-PHYSIOGINE-ovule-et-creme.html>
184. TROPHIGIL - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-btropg01-TROPHIGIL.html>
185. Stute P, Bürki R, Geissbühler V. Traitement non hormonal des bouffées de chaleur liées à la ménopause. :5.
186. VIENET – BOULANGER M-C. TRAITEMENT HORMONAL DE LA MENOPAUSE : QUELLE EST L'ACCEPTABILITE DES FEMMES SYMPTOMATIQUES SEINO –MARINES ET EUROISES DE 45 A 60 ANS EN 2017 ? 2017.
187. Top 7 des huiles essentielles pour soulager la ménopause + recette • Bouddhisme Université [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <http://bouddhisme-universite.org/huiles-essentielles-menopause/>
188. 9 plantes pour mieux vivre la ménopause - Pleine vie [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pleinevie.fr/sante/medecines-douces/9-plantes-pour-mieux-vivre-la-menopause-20595>
189. La venlafaxine est un traitement efficace pour les bouffées de chaleur [Internet]. *Caducee.net*. [cité 28 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/actualite-medecale/1739/la-venlafaxine-est-un-traitement-efficace-pour-les-bouffees-de-chaleur.html>
190. ACTHÉANE®, bouffées de chaleur - Traitement homéopathique contre les troubles fonctionnels de la ménopause - Boiron [Internet]. [cité 29 sept 2019]. Disponible sur: [https://www.boiron.fr/nos-produits/decouvrir-nos-produits/2-familles-de-medicaments/nos-principaux-medicaments/actheane-r](https://www.boiron.fr/nos-produits/decouvrir-nos-produits/2-familles-de-medicaments/nos-principaux-medicaments/actheane-r-fiche-info-patiente-menopause-THM.pdf)
191. [fiche-info-patiente-menopause-THM.pdf](https://www.boiron.fr/nos-produits/decouvrir-nos-produits/2-familles-de-medicaments/nos-principaux-medicaments/actheane-r-fiche-info-patiente-menopause-THM.pdf) [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur:

<http://www.gemvi.org/documents/fiche-info-patiente-menopause-THM.pdf>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

Les mutations des Facteurs II et/ou V Leiden confèrent au patient une thrombophilie. Cette dernière se caractérisant par une tendance biologique à présenter des épisodes thrombotiques. La vie d'une femme est marquée par des changements hormonaux, avec notamment 3 périodes charnières représentées par la contraception, la grossesse et la ménopause. L'utilisation de contraceptif œstroprogestatif a été largement décrite dans la littérature, et la sécurité vis-à-vis du risque thrombotique n'a pu être établie. En effet, malgré un risque qui diffère en fonction des générations, il ne peut être envisagé de prescrire une telle thérapie à une patiente mutée. Cette dernière se verra restreinte à l'utilisation de contraceptif progestatif (*pilule ou dispositif intra-utérin*) ou au cuivre. De plus, les modifications de l'hémostase inhérentes à l'état de gestation entraînent une situation d'hypercoagulabilité. Ainsi, une femme enceinte à l'allèle sauvage présente de part cette situation, un risque thrombotique avéré. Il est alors évident que la synergie entre thrombophilie et grossesse nécessite une prise en charge. Pour se faire, différents scores clinico-biologiques ainsi que des recommandations contribuent à prendre la décision d'instaurer une thromboprophylaxie anté et/ou post-partum. Enfin, le parcours hormonal se termine lors de la ménopause marquée par la chute des œstrogènes et ses diverses conséquences. En cas de symptomatologie bruyante, le recours aux THS doit se faire avec prudence. En effet, la littérature a démontré, un profil de sécurité complexe, qui autorise les patientes mutées à l'usage unique des formes transdermiques ou cutanées.

MOTS-CLES

Thrombophilie – Mutation Facteur II/V Leiden – Risque thrombotique – Contraception – Grossesse – Ménopause.