

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Maladie thromboembolique veineuse chez les femmes de moins de 50 ans :
impact des facteurs de risque biologiques, mineurs cliniques et de la
contraception.**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Septembre 2022 à 18h
au Pôle Recherche
par Julia TROUX

JURY

Président :

Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Madame le Docteur Nathalie TRILLOT

Monsieur le Docteur Thomas QUEMENEUR

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Clémentine ROUSSELIN

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

SOMMAIRE

AVERTISSEMENT	1
SOMMAIRE	2
GLOSSAIRE	3
INTRODUCTION	5
PATIENTES ET METHODES	7
1/ Critères d'inclusion :	7
2/ Critères de non inclusion :	8
3/ Données recueillies :	8
4/ Critères de jugement :	10
5/ Analyses statistiques:	10
RESULTATS	12
1/ Caractéristiques générales de la population (Tableau 1) :	12
2/ Caractéristiques de l'ETEV (Tableau 2) :	14
3/ Traitement anticoagulant (Tableau 2) :	15
4/ FDR (Tableau 3) :	16
A/ FDR cliniques mineurs :.....	16
B/ FDR Biologiques :.....	16
5/ Critères de jugement (tableau 4) :	19
A/ Critère de jugement principal :.....	19
B/ Critères de jugement secondaires :.....	19
6/ Grossesse et parité :	20
DISCUSSION	22
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAPHIE	31

GLOSSAIRE

ACC : Anticoagulant circulant lupique

Ac anti- β 2GP1 : Anticorps anti- β 2glycoprotéine1

ACL : Anticorps anti-cardiolipine

AOD : Anticoagulant oraux direct

AT : Antithrombine

ATCD : Antécédents

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Anti vitamine K

CHC : Contraception hormonale combinée

CHU : Centre hospitalier universitaire

EP : Embolie pulmonaire

ETEV : Evènement thromboembolique veineux

FDR : Facteur de risque

FOP : Foramen ovale perméable

FVL : Mutation G1691A du gène du facteur V Leiden

HE : Hétérozygote/ hétérozygotie

HO : Homozygote/ homozygotie

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

IMC : Indice de masse corporelle

MIC : Maladie inflammatoire chronique

MTEV : Maladie thromboembolique veineuse

OR : Odds ratio

PC : Protéine C

PS : Protéine S

PTG20210A : mutation G20210A du gène de la prothrombine

TV : Thrombose veineuse

TVP : Thrombose veineuse profonde

TVS : Thrombose veineuse superficielle

SAPL : Syndrome des antiphospholipides

INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) regroupe la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP). L'incidence de la MTEV en France est de 1,5 à 1,8 pour 1000/habitants par an (1). La mortalité par embolie pulmonaire reste élevée, proche de 5% à 1 an (2).

La prédisposition individuelle à présenter une MTEV résulte de la présence ou non de facteurs de risque (FDR) cliniques et/ou biologiques constitutionnels ou acquis. Les FDR cliniques sont classés comme majeurs ou mineurs et peuvent être transitoires ou persistants (3). Cette stratification permet d'évaluer le risque de récurrence thromboembolique veineuse. L'existence d'un facteur déclenchant transitoire majeur s'associe à un risque de récurrence faible et autorise l'arrêt du traitement anticoagulant entre 3 et 6 mois. L'existence de FDR persistants inciterait à prolonger le traitement. Ces FDR persistants sont classés en majeurs ou mineurs (3). Les majeurs comprennent les FDR biologiques constitutionnels avec le déficit en antithrombine (AT) et les FDR biologiques acquis avec le syndrome des antiphospholipides (SAPL). Les mineurs peuvent être biologiques constitutionnels avec les déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéine C (PC), protéine S (PS)), mutation G1691A du gène du facteur V Leiden (FVL) et la transition G20210A du gène de la prothrombine (PTG20210A) à l'état homozygote (HO) ou hétérozygote (HE) ou cliniques avec les maladies inflammatoires et auto-immunes (maladies inflammatoires chroniques (MIC) digestives ou articulaires) et l'obésité.

Le risque de récurrence thromboembolique est évalué à l'aide de critères dont la présence de FDR au moment de l'épisode thromboembolique, l'âge et le sexe. Chez la femme, le risque de récurrence thromboembolique veineuse pourrait dépendre de la présence de FDR hormonaux (4). En effet, certaines études rapportent que le risque

de récurrence est le même après un événement thromboembolique veineux (ETE) survenu sous contraception hormonale combinée (CHC) ou non provoqué (5-7), mais la majorité des études tendent à affirmer que le risque de récurrence après un ETE survenu sous CHC est plus faible si cette dernière est arrêtée (8-11). Si les femmes jeunes ayant présenté une MTEV sans FDR hormonal ont un risque de récurrence plus élevé, nous ne savons pas si cette augmentation du risque est liée à l'existence de FDR persistants plus fréquents chez ces patientes. Le dépistage de ces anomalies, notamment des FDR biologiques, représente pourtant un enjeu important pour guider au mieux une prophylaxie antithrombotique en particulier au cours de la grossesse (12,13).

Nous souhaitons donc évaluer la prévalence des facteurs de risque persistants de MTEV chez les patientes en âge de procréer ayant présenté un premier épisode de MTEV survenu sans FDR majeur, selon que ce dernier soit survenu ou non après exposition à une CHC.

PATIENTES ET METHODES

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique au sein du service de d'Hémostase et Transfusion du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille et du service de Médecine Interne et de Médecine Vasculaire du Centre Hospitalier de Valenciennes. Les patientes reçues en consultation de thrombophilie dans les suites d'un premier ETEV et ayant bénéficié de la recherche d'une anomalie constitutionnelle et acquise de la coagulation entre janvier 2017 et décembre 2020 ont été sélectionnées. Cette recherche comprenait les thrombophilies suivantes : déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (AT, PC et PS), polymorphismes génétiques (double HE PTG20210A/FVL, FVL ou PTG20210A à l'état HO, FVL ou PTG20210A à l'état HE) et SAPL. Le SAPL était défini par la présence persistante d'au moins un anticorps antiphospholipide circulant parmi l'anticoagulant circulant lupique (ACC), les anticorps anticardiolipines (ACL) d'isotype immunoglobuline M (IgM) ou G (IgG) et les anticorps anti- β 2glycoprotéine1 (Ac anti- β 2GP1) IgM et IgG. Les informations ont été collectées selon le même plan et par le même investigateur, à partir des dossiers médicaux des patientes.

1/ Critères d'inclusion :

Les femmes âgées de 18 à 50 ans et ayant présenté un premier ETEV de type EP et/ou TVP proximale et/ou distale avant la consultation de thrombophilie ont été sélectionnées. L'ETEV devait être documenté par un angio-scanner thoracique ou une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion pour l'EP et par un échographie-doppler veineux des membres inférieurs pour la TVP. Lors de la consultation de thrombophilie, les patientes ont bénéficié d'une recherche d'anomalies constitutionnelles et acquises de la coagulation.

2/ Critères de non inclusion :

Les patientes n'étaient pas incluses dans l'étude en cas d'opposition à la participation à l'étude et si l'ETEV était survenu en présence d'un facteur déclenchant majeur (chirurgie avec anesthésie générale d'une durée supérieure à 30 minutes dans les 3 derniers mois, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois, immobilisation pendant une durée supérieure à 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois), au cours d'une grossesse, dans le post-partum ou sous traitement hormonal substitutif, au cours ou suite au diagnostic de cancer ou de syndrome myéloprolifératif, ou en cas de présence d'une thrombophilie déjà connue. Les patientes étaient également exclues si le premier ETEV était une thrombose veineuse superficielle (TVS), une thrombose veineuse de site inhabituel (membre supérieur, cérébrale, splanchnique, veine centrale de la rétine) ou une thrombose artérielle (en dehors d'un accident vasculaire cérébral (AVC) avec foramen ovale perméable (FOP) associée à la MTEV). Les pathologies vasculaires obstétricales étaient également exclues.

3/ Données recueillies :

Les données générales recueillies lors de la consultation de thrombophilie initiale étaient l'index de masse corporelle (IMC) au moment de l'ETEV si disponible et à défaut celui lors de la consultation. Le surpoids était défini par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 25kg/m^2 , l'obésité par un IMC supérieur ou égal à 30kg/m^2 . La présence d'un tabagisme actif au moment de l'ETEV, les antécédents (ATCD) familiaux de MTEV au premier degré et les ATCD familiaux de thrombophilie.

Les paramètres recueillis concernant le premier ETEV étaient le type d'ETEV (EP et/ou TVP proximale et/ou distale), le délai entre l'ETEV et la consultation de thrombophilie, l'âge et l'IMC au diagnostic du premier ETEV. La présence d'une CHC, la durée d'exposition à celle-ci et son type (pilule, patch ou anneau et sa génération) étaient collectés. La présence d'un ou plusieurs FDR mineurs (traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite pendant plus de 3 jours, immobilisation d'une durée inférieure à 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois, durée de voyage supérieure à 6 heures) associés à l'ETEV était notée. La découverte d'une thrombophilie sévère (déficit en AT ou SAPL) ou non sévère (déficits en PC, PS, FVL ou PTG20210A à l'état HO ou HE, Double HE PTG20210A/FVL) lors de la réalisation du bilan de thrombophilie était rapportée. Le bilan de thrombophilie a été réalisé à plus de 2 semaines d'arrêt d'un traitement par anti vitamines K (AVK), à plus de 48 heures d'arrêt d'un traitement par anticoagulants oraux directs (AOD) et à plus de 24 heures d'arrêt d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire ou calciparine (14). Le type de traitement anticoagulant reçu par les patientes et sa durée ont également été recueillis. La poursuite d'un traitement anticoagulant après la consultation de thrombophilie et jusqu'au dernier suivi était rapportée si les données étaient disponibles.

Les données concernant les grossesses antérieures et postérieures au premier ETEV ont été relevées : le nombre de grossesse et la parité, la mise en place d'une héparinothérapie pendant la grossesse et au cours du post-partum des grossesses suivantes l'ETEV ainsi que la posologie de l'héparinothérapie si elle était introduite (posologie d'héparine de bas poids moléculaire préventive 4000 à 5000 UI/24h, intermédiaire 100 UI/kg/j, curative à 175 - 200 UI/kg/j, ou autre schéma). La survenue d'une récurrence d'ETEV au cours de la grossesse ou du post-partum était

également recueillie.

4/ Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était la découverte d'au moins un FDR de MTEV parmi des FDR persistants biologiques majeurs constitutionnels (déficits en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (AT, PC, PS), double HE PTG20210A/ FVL, FVL et PTG20210A à l'état HO) ou acquis (SAPL), des FDR persistants cliniques (MIC digestives ou articulaires, obésité) et des FDR transitoires mineurs (traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite de plus de 3 jours, immobilisation d'une durée inférieure à 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois, durée de voyage supérieure à 6 heures), après un premier ETEV, associé (groupe CHC) ou non (groupe sans CHC) à la présence d'une CHC.

Les critères de jugement secondaires étaient l'estimation de la fréquence, de façon indépendante, des FDR persistants biologiques, des FDR persistants cliniques et des FDR transitoires mineurs après un premier ETEV. La cohorte a été décrite de façon globale et en individualisant les patientes du groupe CHC et celles du groupe sans CHC.

5/ Analyses statistiques:

L'ensemble de ces analyses était effectué par l'équipe des biostatisticiens de l'unité de méthodologie, biostatistique et data management de la Maison régionale de la recherche clinique du CHU de Lille. Le fichier de recueil des données était un fichier Excel.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart

type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. L'impact de l'exposition à une CHC ou non sur la présence d'au moins un FDR parmi des FDR persistants biologiques constitutionnels majeurs, acquis, des FDR persistants cliniques et des FDR transitoires mineurs de manières confondus pour le critère de jugement principal et pour les critères de jugement secondaire, la présence d'au moins un FDR biologique ou transitoire ou clinique de manière indépendante a été évalué à l'aide d'un modèle de régression logistique ajusté sur le centre. Les odds-ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été dérivés des modèles comme mesure de la taille d'effet. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

1/ Caractéristiques générales de la population (Tableau 1) :

Deux cents quatre patientes ayant eu un premier ETEV avant l'âge de 50 ans et une consultation de thrombophilie entre janvier 2017 et décembre 2020 ont été incluses, 148 patientes dans le groupe CHC et 56 patientes dans le groupe sans CHC. Cent soixante-six patientes étaient incluses au CHU de Lille et 38 patientes au Centre Hospitalier de Valenciennes.

Les patientes avaient un âge médian de 33,5 ans (27 ; 43,5) au moment de leur premier ETEV. Les patientes du groupe sans CHC étaient plus âgées de manière significative (40,5 ans (30,5 ; 46) ; $p < 0,0001$). Trente et un pour cent des patientes présentaient un tabagisme actif lors de l'ETEV. La présence d'un ATCD familial de MTEV au premier degré était retrouvée dans 39,9% des cas et était majoritaire dans le groupe sans CHC (48,2% contre 36,7%). La présence d'une thrombophilie familiale était majoritaire dans le groupe CHC (4,2% contre 1,8%). Soixante-deux pour cent des patientes présentaient un IMC supérieur ou égal à 25kg/m^2 au moment de l'ETEV (66,1% dans le groupe sans CHC contre 60,5% dans le groupe CHC) et 35,5% étaient obèses sans qu'il n'existe de différence significative (39,3% dans le groupe sans CHC et 34% dans le groupe CHC ; $p 0,49$).

La durée médiane d'exposition à la CHC avant l'ETEV était de 60 mois. L'ETEV était survenu dans la première année de prise de la CHC dans 29,2% des cas. Les CHC étaient représentées en majorité par la pilule, 6,3% des patientes sous CHC avaient un anneau vaginal. Les pilules oestro-progestatives étaient principalement de 2^{ème} (60,4%), 3^{ème} (19,8%) et 4^{ème} génération (12,6%).

La durée médiane séparant l'ETEV de la consultation de thrombophilie était de 296,5 jours (233,5 ; 426,5) dans le groupe sans CHC et de 300 jours (206 ; 584)

dans le groupe CHC. L'âge médian au bilan de thrombophilie était de 41 ans (36 ; 47) dans le groupe sans CHC et de 33 ans (27,5 ; 42) dans le groupe CHC.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la cohorte

	Population totale (n = 204)	Groupe CHC (n = 148)	Groupe sans CHC (n = 56)
Age à l'ETEV (ans)*	33,5 (27 ; 43,5)	31 (24,5 ; 39)	40,5 (30,5 ; 46)
Age à l'ETEV (ans)**	34,1 ± 9,3	32,2 ± 8,9	39,1 ± 8,6
Age au bilan de thrombophilie (ans)*	35 (29 ; 44)	33 (27,5 ; 42)	41 (36 ; 47)
Délai ETEV / consultation thrombophilie (jours)*	298 (216 ; 471)	300 (206 ; 584)	296,5 (233,5 ; 426,5)
Tabac	64 (31,4%)	38 (25,7%)	26 (46,4%)
ATCD familial d'ETEV au 1 ^{er} degré	81 (39,9%)	54 (36,7%)	27 (48,2%)
ATCD de thrombophilie familiale	7 (3,5%)	6 (4,2%)	1 (1,8%)
IMC >25 kg/m ²	126 (62,1%)	89 (60,5%)	37 (66,1%)
IMC >30 kg/m ²	72 (35,5%)	50 (34%)	22 (39,3%)
CHC			
Durée CHC avant ETEV (mois)*		60 (12 ; 144)	///
Durée CHC ≤ 12 mois		38 (29,2%)	///
Génération CHC			
Anneau		7 (6,3%)	
1 ^{ère} génération		1 (0,9%)	
2 ^{ème} génération		67 (60,4%)	///
3 ^{ème} génération		22 (19,8%)	
4 ^{ème} génération		14 (12,6%)	

CHC : contraception hormonale combinée ; ETEV : événement thromboembolique veineux ; ATCD : antécédents ; IMC : indice de masse corporelle.

*exprimé en médiane (interquartile) ; **exprimé en moyenne (écart-type).

2/ Caractéristiques de l'ETEV (Tableau 2) :

Dans le groupe CHC, les patientes avaient une EP dans 73% des cas contre 71,4% des cas dans le groupe sans CHC. Il pouvait exister conjointement une TVP proximale dans 33,9% des cas dans le groupe sans CHC et dans 31,8% des cas dans le groupe CHC. Les TVP distales étaient plus fréquentes dans le groupe avec CHC (43,2% dans le groupe CHC contre 33,9% dans le groupe sans CHC).

Certaines patientes du groupe CHC (1,4%) présentaient également une thrombose veineuse des membres supérieurs associée à l'EP. De même, il pouvait exister une TVS des membres inférieurs en association à l'EP et/ou la TVP (5,4% dans le groupe avec CHC contre 3,6% dans le groupe sans CHC).

Enfin, deux patientes présentaient un AVC avec FOP associé à une EP et pour l'une des deux patientes, il existait également une TVP proximale et distale. Ces deux patientes recevaient une CHC.

Tableau 2 : Caractéristiques du premier ETEV

	Population totale (n = 204)	Groupe CHC (n = 148)	Groupe sans CHC (n = 56)
EP	148 (72,5%)	108 (73%)	40 (71,4%)
TVP proximale	66 (32,4%)	47 (31,8%)	19 (33,9%)
TVP distale	83 (40,7%)	64 (43,2%)	19 (33,9%)
TV membre supérieur	2 (1%)	2 (1,4%)	0
TVS membre inférieur	10 (4,9%)	8 (5,4%)	2 (3,6%)
AVC avec FOP et EP et/ou TVP associée	2 (1%)	2 (1,4%)	0
Durée totale anticoagulation (mois)*	10 (6 ; 19)	9 (6 ; 18)	12 (6 ; 23)
Durée anticoagulation à la consultation de thrombophilie (mois) *	6 (5 ; 9,5)	6 (4 ; 9)	6 (5 ; 10)
Traitement au dernier suivi	32 (16,1%)	18 (12,3%)	14 (26,4%)
Type d'anticoagulant			
Apixaban	60 (30%)	44 (30,3%)	16 (29,1%)
Rivaroxaban	87 (43,5%)	63 (43,4%)	24 (43,6%)
AVK	43 (21%)	34 (23,4%)	9 (14,5%)
Héparines et dérivés	10 (5%)	4 (2,8%)	6 (10,9%)

CHC : contraception hormonale combinée ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TV : thrombose veineuse ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AVK : anti-vitamine K ; FOP : foramen ovale perméable.

* exprimé en médiane (interquartile).

3/ Traitement anticoagulant (Tableau 2) :

La durée totale médiane de l'anticoagulation curative après l'ETEV était de 12 mois (6 ; 23) dans le groupe sans CHC et de 9 mois (6 ; 18) dans le groupe CHC. Une anticoagulation curative était encore poursuivie à la consultation de thrombophilie

chez 58,1% des patientes du groupe CHC contre 57,1% des patientes du groupe sans CHC. Vingt-six pour cent des patientes du groupe sans CHC et 18% du groupe CHC poursuivaient une anticoagulation au dernier suivi.

Les anticoagulants oraux directs étaient les plus utilisés dans les deux groupes : rivaroxaban (43,6% dans le groupe sans CHC et 43,4% dans le groupe CHC), puis apixaban (29,1% dans le groupe sans CHC et 30,3% dans le groupe CHC). Quelques patientes recevaient un traitement par AVK (14,5% dans le groupe sans CHC et 23,4% dans le groupe CHC) ou par héparines et leurs dérivés (10,9% dans le groupe sans CHC et 2,8% dans le groupe CHC). Les héparines retrouvées chez ces patientes étaient principalement des héparines de bas poids moléculaire, puis de l'héparine calcique et du fondaparinux.

4/ FDR (Tableau 3) :

A/ FDR cliniques mineurs :

Un traumatisme du membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite de plus de 3 jours était retrouvé chez 8,1% dans le groupe CHC et chez 7,1% des patientes du groupe sans CHC. L'immobilisation d'une durée inférieure à 3 jours pour un motif médical aigu dans les 2 derniers mois était plus souvent retrouvée dans le groupe sans CHC que dans le groupe CHC (8,9% contre 4,1% respectivement). Un voyage de plus de 6 heures était retrouvé dans 8,9% dans le groupe sans CHC et de 8,1% dans le groupe CHC. Trois patientes présentaient une MIC digestive et avaient reçues une CHC.

B/ FDR Biologiques :

Il n'a pas été retrouvé de déficit en AT dans notre cohorte. Il existait un déficit en PC chez 5,7% des patientes dans le groupe CHC contre 1,9% des patientes dans

le groupe sans CHC. Le déficit en PS représentait 9,4% des patientes du groupe sans CHC et 4,3% des patientes du CHC. Dans le groupe CHC, une FVL à l'état HO était présent dans 1,4% des cas, une PTG20210A à l'état HO dans 0,7% des cas, une PTG20210A à l'état HE dans 4,1% des et une double HE PTG20210A/FVL dans 2,7% des cas. Il n'a pas été mis en évidence de FVL à l'état HO, de PTG20210A à l'état HO, de PTG20210A à l'état HE ni de double HE PTG20210A/ FVL dans le groupe sans CHC. Il existait une FVL à l'état HE dans 12,5% des cas du groupe sans CHC et dans 14,2% du groupe CHC.

La présence d'un ACC était retrouvée dans 3,6% des cas dans le groupe sans CHC et dans 1,4% dans le groupe CHC. Aucune patiente du groupe sans CHC n'avait d'ACL ou d'Ac anti- β 2GP1. Dans le groupe CHC, les ACL d'isotype IgM ou IgG et Ac anti- β 2GP1 d'isotype IgG étaient chacun présents chez 1,4% des patientes. Il existait des Ac anti- β 2GP1 d'isotype IgM dans 2% des cas.

Tableau 3 : Caractéristiques des FDR cliniques et biologiques du premier ETEV

	Population totale (n = 204)	Groupe CHC (n = 148)	Groupe sans CHC (n = 56)
FDR cliniques mineurs			
Traumatisme membre inférieur non plâtré avec immobilité réduite ≥ 3jours	16 (7,8%)	12 (8,1%)	4 (7,1%)
Immobilisation ≤ 3 jours pour un motif médical dans les 2 derniers mois	11 (5,4%)	12 (8,1%)	5 (8,9%)
Voyage ≥ 6heures	17 (8,3%)	12 (8,1%)	5 (8,9%)
MIC	3 (1,5%)	3 (2%)	0
FDR biologiques			
Déficit AT	0	0	0
Déficit PC	9 (4,7%)	8 (5,7%)	1 (1,9%)
Déficit PS	11 (5,7%)	6 (4,3%)	5 (9,4%)
FVL HO	2 (1%)	2 (1,4%)	0
FVL HE	28 (13,7%)	21 (14,2%)	7 (12,5%)
PTG20210A HO	1 (0,5%)	1 (0,7%)	0
PTG20210A HE	6 (2,9%)	6 (4,1%)	0
Double HE PTG20210A/ FVL	4 (2%)	4 (2,7%)	0
ACC	4 (2%)	2 (1,4%)	2 (3,6%)
ACL IgG	2 (1%)	2 (1,4%)	0
ACL IgM	2 (1%)	2 (1,4%)	0
Ac anti-β2GP1 IgG	2 (1%)	2 (1,4%)	0
Ac anti-β2GP1 IgM	3 (1,5%)	3 (2%)	0
≥ 1 Ac anti-phospholipides	11 (5,4%)	9 (6,1%)	2 (3,6%)

CHC : contraception hormonale combinée ; FDR : facteur de risque ; MIC : maladie inflammatoire chronique ; AT : antithrombine ; PC : protéine C ; PS : protéine S ; FVL : mutation G1691A du gène du facteur V Leiden; PTG20210A : mutation G20210A du gène de la prothrombine ; HO : homozygote ; HE : hétérozygote ; ACC : anticoagulant circulant lupique ; ACL: anti-cardiolipine ; Ac anti-β2GP1 : anticorps anti-β2GP1 ; IgG et IgM : immunoglobuline de type G et M

5/ Critères de jugement (tableau 4) :

A/ Critère de jugement principal :

Après ajustement sur le centre, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur l'association d'au moins un FDR persistant biologique majeur, clinique ou transitoire mineur à la présence ou non d'une CHC, lors d'un premier ETEV (58,93% dans le groupe sans CHC contre 58,33% dans le groupe CHC ; $p = 0,94$). L'odds ratio (OR) était à 0,978 (IC 95% : 0,522 - 1,832).

B/ Critères de jugement secondaires :

De manière indépendante, il n'existait pas de différence significative sur l'association d'au moins un FDR biologique majeurs à la présence ou non d'une CHC lors d'un premier ETEV (24,53% dans le groupe sans CHC contre 35,71% dans le groupe CHC ; $p = 0,12$).

Il n'existait également pas de différence significative sur l'association d'au moins un FDR persistant clinique (39,29% dans le groupe sans CHC contre 36,05% dans le groupe CHC ; $p = 0,69$) ou d'au moins un FDR transitoire mineur (21,43% dans le groupe sans CHC contre 20,27% dans le groupe CHC ; $p = 0,79$).

Tableau 4 : Présence d'au moins un FDR tous confondus et de manière indépendante (FDR biologiques majeurs, persistants cliniques et transitoires mineurs).

	Groupe CHC (148)	Groupe sans CHC (56)	p	OR (IC 95%)
Principal				
≥ 1 FDR confondus	58,33%	58,93%	0,94	0,978 (0,522-1,832)
Secondaires				
≥ 1 FDR biologique	35,71%	24,53%	0,12	1,776 (0,862-3,658)
≥ 1 FDR clinique	36,05%	39,29%	0,69	0,880 (0,466-1,659)
≥ 1 FDR transitoire	20,27%	21,43%	0,79	0,904 (0,422-1,933)

CHC : contraception hormonale combinée ; FDR : facteur de risque ; OR : odds-ratio

6/ Grossesse et parité :

Le nombre médian de grossesses (y compris les fausses couches et les interruptions volontaires de grossesse) survenues avant le premier ETEV dans le groupe sans CHC était de 3 (1 ; 3,5) et dans le groupe CHC de 1 (0 ; 2). Le nombre médian d'enfant avant le premier ETEV était de 2 (1 ; 3) dans le groupe sans CHC alors qu'il était de 1 (0 ; 2) dans le groupe CHC.

Quatre patientes du groupe sans CHC ont débuté une grossesse après le premier ETEV, menées à terme sous héparine de bas poids moléculaire, à la fois pendant la grossesse et le post-partum. La posologie était intermédiaire pour 3 d'entre elles et curative pour la quatrième. Dans le groupe CHC, 28 grossesses ont été débutées après le premier ETEV et 20 menées à terme. Il y a eu 5 arrêts de grossesse (fausse couche ou interruption volontaire de grossesse) et 3 étaient encore en cours à la fin du suivi. Une héparinothérapie a été mise en place pendant la grossesse chez 25 (96,2%) patientes et 23 de ces patientes en ont également bénéficié pendant le post-partum. Dans 58,3% des cas, cette héparinothérapie était

réalisée à posologie intermédiaire, dans 16,7% à posologie curative, dans 16,7% à posologie préventive et dans 8,3% un autre schéma était mis en place.

Dans les deux groupes, sur la période d'étude et sous réserve des grossesses qui étaient encore en cours, aucune récurrence thrombotique veineuse n'a été mise en évidence.

DISCUSSION

Dans cette étude multicentrique de 204 patientes ayant présenté un premier ETEV et ayant bénéficié d'une consultation de thrombophilie, 148 patientes présentaient l'ETEV sous CHC et 56 en l'absence de CHC. Les FDR de MTEV (FDR biologiques majeurs, FDR persistants cliniques ou FDR transitoires mineurs) n'étaient pas plus fréquents chez les patientes ayant présenté un ETEV en dehors de toute CHC. La présence d'un FDR transitoire mineur semblait identique dans les deux groupes. Trente-cinq pour cent des patientes présentaient une obésité, de répartition homogène entre les deux groupes. Un ATCD de MIC digestive était rapporté chez 2% des patientes exposées à une CHC. La présence d'un FDR biologique constitutionnel ou acquis était retrouvée de manière plus fréquente mais non statistiquement significative, chez les patientes exposées à une CHC.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer la prévalence des FDR persistants de MTEV chez les patientes en âge de procréer ayant présenté un premier ETEV survenu sans FDR majeur, selon que ce dernier soit survenu ou non après exposition à une CHC. Nous avons émis l'hypothèse que les FDR persistants seraient plus fréquents chez les patientes non exposées à une CHC, pouvant ainsi expliquer la survenue de la MTEV et le risque de récurrence plus élevé chez ces patientes (8-11). Plusieurs éléments pourraient expliquer l'absence de différence entre notre population ayant présenté un ETEV sans CHC et celle ayant présenté un ETEV sous CHC. Tout d'abord, nous n'avons pas pu étudier la récurrence dans notre cohorte et ne pouvons donc confirmer dans notre population une différence de risque de récurrence selon la présence ou non d'une CHC.

Ensuite, les caractéristiques de notre population pourraient également

expliquer ces résultats. L'obésité, dans notre étude, est fréquente en comparaison avec les données de la littérature, sans qu'il n'existe de différence significative entre nos deux groupes (39,3% chez les patientes sans CHC contre 34% chez les patientes sous CHC ; $p = 0,49$). La cohorte OPTIMEV (cohorte nationale française) retrouvait une obésité chez 17,3% des patientes sous CHC contre 15,5% chez les patientes n'en n'utilisant pas (15). La cohorte PILGRIM (cohorte monocentrique marseillaise) retrouvait 12,5% d'obésité chez les patientes ayant eu un ETEV sous CHC (16). Le registre international RIETE mettait en évidence une obésité chez 27% des patientes de moins de 50 ans au cours d'un premier ETEV (présence d'une CHC dans 32% de ce groupe) (17). Le tabagisme semble également plus fréquent dans notre population (46,4% dans le groupe sans CHC et 25,7% dans le groupe CHC) par rapport aux cohortes connues : 18,3% chez les patientes sous CHC et 14,6% sans CHC dans l'étude de Galanaud *et al.*, 32,5% des patientes sous CHC ayant eu un ETEV dans l'étude de Suchon *et al.* et 18% des patientes de moins de 50 ans dans la cohorte RIETE (15,17,18). En revanche, l'âge moyen était de 32 ans dans le groupe CHC, significativement plus jeune en comparaison au groupe sans CHC (39 ans) dans notre cohorte. L'âge moyen de notre population globale est de 34 ans. Les différentes cohortes de patientes ayant présenté un ETEV à moins de 50 ans retrouvaient un âge moyen de 36,9 ans dans l'étude de Galanaud *et al.* sur une population de patiente exposées ou non à une CHC (15). Dans le registre RIETE, les patientes ayant présenté un ETEV sans exposition hormonale étaient plus âgées (37 ans en moyenne) comme dans notre cohorte (17). De plus, la cohorte PILGRIM retrouvait un âge plus jeune (32,3 ans) chez les patientes exposées à la CHC à l'ETEV et Aziz *et al.* rapportaient un âge significativement plus bas chez les patientes présentant ces caractéristiques (18,19). Dans les cohortes s'intéressant aux risques

de récurrence thrombotique, l'âge moyen des patientes non exposées à une CHC était plus élevé, comme dans notre étude. La prévalence de l'obésité et du tabagisme dans notre population pourrait avoir diminué les chances de mettre en évidence d'autres différences dans les FDR de MTEV. L'équipe de Suchon *et al.* avait mis en évidence que la présence d'une obésité et un tabagisme actif influençait de façon significative la survenue d'ETEV sous CHC (18). Ces deux FDR souvent retrouvés chez nos patientes pourraient être expliqués par l'origine géographique. En effet, la prévalence du tabagisme en 2017 était de 30,5% dans les Hauts-de-France d'après le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (2^{ème} position après la région Provence-Alpes-Côte-D'azur). L'obésité, quant à elle, est retrouvée chez 22,1% de la population des Hauts-de-France d'après l'enquête OBEPI-ROCHE 2020 (1^{ère} position et 8^{ème} position pour la Provence Alpes Côte d'Azur (15,9%)).

Enfin, l'exposition à une CHC augmente le risque de survenue d'un ETEV. Ce risque est 5 fois plus important sous CHC en comparaison aux patientes non exposées à une CHC (OR 5,0, IC 95 % 4,2-5,8) (20). Il dépend également de la combinaison en progestérone et de la dose d'éthinylestradiol (21). Le risque d'ETEV avec 30-35µg d'éthinylestradiol associé à la gestodène, au désogestrel, à l'acétate de cyprotérone et à la drospirénone était similaire et environ de 50 à 80% plus élevés que pour les CHC avec du levonorgestrel. Les CHC de 2^{ème} génération contiennent moins d'éthinylestradiol, soit 30µg en association au lévonorgestrel et sont donc moins pourvoyeuses d'ETEV. Dans notre étude, la 2^{ème} génération de CHC était la plus utilisée. Cela est probablement dû à l'évolution des pratiques suites aux différents ETEV survenues sous CHC de 3^{ème} et 4^{ème} génération et leurs remboursements depuis 2013. Cette donnée pourrait également expliquer l'absence de différence entre notre groupe CHC et notre groupe sans CHC.

Dans notre étude, la majorité des anomalies de l'hémostase était retrouvée chez les patientes exposées à une CHC. La prévalence des anomalies héréditaires de la coagulation de notre cohorte montre une surreprésentation des déficits en inhibiteurs de la coagulation et des polymorphismes génétiques du FVL et de la PTG20210A par rapport à la littérature. Concernant les déficits en PC et PS, l'étude de Stevens *et al.* retrouvait 0,2 à 0,5% de déficit en PC, 0,1 à 0,7% de déficit en PS. Cette étude portait sur une population générale comprenant des hommes et femmes de tout âge, donc peu comparable à notre population. L'étude de Suchon *et al.*, qui s'intéresse à une population féminine plus jeune, retrouvait un déficit en PC chez 2,5% et un déficit en PS chez 1,1% des patientes ayant eu un ETEV sous CHC contre 4,7% et 5,7% respectivement dans notre cohorte totale (18,22). Les déficits de notre cohorte ont été confirmés en biologie moléculaire. Par ailleurs, il a été mis en évidence une FVL à l'état HE et une PTG20210A à l'état HE chez 13% et 2,9% respectivement et une double HE PTG20210A/FVL chez 2% des patientes de notre cohorte. La prévalence des polymorphismes génétiques du FVL et de la PTG20210A à l'état HE était de 2 à 7% et 1 à 2% respectivement et celle de la double HE PTG20210A/FVL était de 0,1% dans la revue de littérature de Stevens *et al.* (22). Dans l'étude de Suchon *et al.*, il existait 12,1% de FVL et 6,7% de PTG20210A (18). La cohorte RIETE retrouvait une prévalence de 14% de FVL à l'état HE chez les patientes sous CHC, l'étude de Weingarz *et al.*, une prévalence de 34,7% chez les patientes sous CHC (17,23). La prévalence plus élevée des thrombophilies constitutionnelles dans notre cohorte peut être liée à un effet centre, les patientes dépistées en ville sans thrombophilie retrouvée étant peut-être moins adressées dans un centre expert de thrombophilie. Également, il était retrouvé une majorité d'antécédents familiaux de MTEV dans le groupe CHC dans notre étude. D'après les

recommandations actuelles de gynécologie, la plupart de ces patientes n'auraient probablement pas dû bénéficier d'une CHC en présence d'ATCD familiaux de MTEV. C'est un point de prévention qui tendrait à être amélioré. En revanche, cette donnée pourrait expliquer la prévalence plus élevée de thrombophilies constitutionnelles dans notre étude.

Enfin, la prévalence d'anticorps anti-phospholipides dans notre étude est de 5,4% contre 2% décrit par Stevens *et al.* mais d'allure comparable à l'étude de Montreal *et al.* avec 6,1% (22,24). Kearon *et al.* retrouvaient une prévalence de 9% d'anticorps anti-phospholipides parmi une cohorte de patients hommes et femmes de MTEV non provoquée (25). Cette prévalence ne différait pas selon que le patient soit un homme, une femme sous CHC ou non au moment de l'ETEVE. A contrario, même si la prévalence d'anticorps anti-phospholipides était également retrouvée à 9% dans la cohorte canadienne de Miranda *et al.*, les auteurs ont montré qu'il existait une différence significative entre les femmes exposées ou non à une CHC et la présence d'anticorps anti-phospholipides (6,9% sous CHC contre 17% sans CHC ; p 0,02) (26). Notre prévalence, plus faible que certaines études, peut s'expliquer par le recrutement de nos patientes. En effet, nous n'avons pas inclus les patientes suivies en médecin interne à l'hôpital Huriez du CHU de Lille.

Nos patientes présentaient en majorité une TVP distale dans le groupe CHC. Dans le groupe sans CHC, les patientes présentaient principalement une TVP proximale. En revanche, il était retrouvé plus d'EP dans le groupe CHC dans notre cohorte. Galanaud *et al.* rapportaient que les TVP distales (avec ou sans EP) étaient le mode de révélation le plus fréquent des TVP chez les patientes exposées à une CHC sans qu'il y ait de différence significative entre le groupe CHC et le groupe sans CHC (15). La proportion plus importante de TVP proximales et d'EP chez nos

patientes, notamment non exposées à une CHC, peut s'expliquer par le type de patientes adressées à la consultation de thrombophilie, souvent hospitalières, alors que l'étude de *Galanaud et al.* incluait des patientes principalement par l'intermédiaire des praticiens extrahospitaliers (15). Notre population semble plus comparable à celle de Suchon et al. puisque cette dernière était également hospitalière et a retrouvé plus d'EP que de TVP (distal et/ou proximale confondus) (34,9% contre 18,6%, $p < 0,0001$) (18).

A notre connaissance, notre étude est la première à s'être intéressée uniquement au FDR non majeur (FDR persistants biologiques, cliniques ou les FDR transitoires mineurs) pouvant intervenir dans le risque de récurrence et la durée du traitement anticoagulant après un premier ETEV avec ou sans CHC. La méta-analyse de *Wiegers et al.* a analysé 14 études s'intéressant au risque de récurrence de MTEV associée à l'exposition à une CHC (27). Des analyses en sous-groupe ont été réalisées sur la présence d'un autre FDR provoqué comme décrit dans l'ISTH (11). Cependant, ces 14 études ont analysé de manière différente les ETEV provoqués ou non. Dans 13 de ces 14 études, il n'était pas fait mention des FDR mineurs. Les ETEV provoqués correspondaient aux FDR majeurs uniquement. Une seule étude mentionnait dans sa méthodologie les FDR mineurs (28). S'ils étaient présents au cours de l'ETEV, les ETEV étaient considérés comme des ETEV non provoqués. De plus, notre étude rapporte deux groupes de patientes qui semblent homogènes, même si nous ne pouvons le confirmer en l'absence d'analyse statistique par variable. Les FDR tels que l'obésité, le tabac et l'âge semblent représentés de la même façon entre les 2 groupes, rendant nos deux populations comparables. Enfin, nous avons pu inclure sur deux sites un grand nombre de patientes, permettant ainsi

d'améliorer la qualité de l'étude.

Notre étude présente également des limites. Il s'agit d'une étude rétrospective. De plus, il existe probablement un effet centre avec une population sélectionnée. En effet, les patientes ont toutes bénéficié d'un bilan de thrombophilie après un premier ETEV dans un centre hospitalier de référence en thrombophilie. L'indication de ce bilan de thrombophilie ne respectait pas de manière stricte ce qui est mentionné dans les recommandations sur la MTEV de 2019 (3). Dans cette étude, il a été exclu des FDR transitoires mineurs, la chirurgie avec anesthésie générale de moins de 30 minutes dans les deux derniers mois en raison de l'inaccessibilité aux comptes rendus opératoires anesthésiques. Il n'a pas été réalisé de stratification sur le type et la génération de CHC malgré l'existence d'un risque différent sur le risque d'ETEV non provoqués.

CONCLUSION

Dans notre étude, les FDR de MTEV (FDR biologiques majeurs, les FDR persistants cliniques ou de FDR transitoires mineurs) ne sont pas plus fréquents chez les patientes ayant présenté un ETEV en dehors de toute CHC. L'obésité et la présence d'un tabagisme actif sont plus souvent retrouvées dans notre population globale. Les CHC de deuxième génération étaient également souvent retrouvées dans notre cohorte. Ces éléments pourraient avoir diminué les possibilités de mettre en évidence une différence entre nos 2 groupes. Néanmoins, cette étude permet une analyse clinique et biologique détaillée de patientes jeunes ayant présenté un 1^{er} ETEV. Il semble intéressant d'élargir cette cohorte avec des patientes d'autre localisation géographique pour évaluer l'effet des FDR de MTEV associés à l'exposition à la CHC et également d'évaluer la récurrence des ETEV des patientes de notre cohorte.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 1 avr 2008;117(13):1711-6.
3. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Rev Mal Respir.* 1 févr 2019;36(2):249-83.
4. Roach REJ, Lijfering WM, Tait RC, Baglin T, Kyrle PA, Cannegieter SC, et al. Sex difference in the risk of recurrent venous thrombosis: a detailed analysis in four European cohorts. *J Thromb Haemost JTH.* oct 2015;13(10):1815-22.
5. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 17 juin 2004;350(25):2558-63.
6. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost.* sept 2010;104(3):498-503.
7. Moigne EL, Delluc A, Tromeur C, Nowak E, Mottier D, Lacut K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism among young women after a first event while exposed to combined oral contraception versus not exposed to: A cohort study. *Thromb Res.* 1 juill 2013;132(1):51-5.
8. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 24 févr 2011;342:d813.
9. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA.* 18 mai 2005;293(19):2352-61.
10. Cushman M, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bauer KA, Deitcher S, et al. Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the prevention of recurrent venous thromboembolism trial. *J Thromb Haemost JTH.* oct 2006;4(10):2199-203.
11. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480-3.

12. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost.* oct 2013;110(4):697-705.
13. Arachchilage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443-58.
14. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med.* 21 sept 2017;377(12):1177-87.
15. Galanaud J, Sevestre M, Pernod G, Genty C, Richaud C, Rolland C, et al. Epidemiology and 3-year outcomes of combined oral contraceptive-associated distal deep vein thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost.* 15 sept 2020;4(7):1216-23.
16. Suchon P, Al Frouh F, Ibrahim M, Sarlon G, Venton G, Alessi MC, et al. Genetic risk factors for venous thrombosis in women using combined oral contraceptives: update of the PILGRIM study. *Clin Genet.* 2017;91(1):131-6.
17. Elgendy IY, Fogerty A, Blanco-Molina Á, Rosa V, Schellong S, Skride A, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Women Presenting with Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum Period: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* oct 2020;120(10):1454-62.
18. Suchon P, Frouh FA, Henneuse A, Ibrahim M, Brunet D, Barthet MC, et al. Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):135-42.
19. Aziz D, Skeith L, Rodger MA, Sabri E, Righini M, Kovacs MJ, et al. Long-term risk of recurrent venous thromboembolism after a first contraceptive-related event: Data from REVERSE cohort study. *J Thromb Haemost.* 2021;19(6):1526-32.
20. 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.
21. Bastos M de, Stegeman BH, Rosendaal FR, Vlieg AVH, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2014 [cité 11 août 2022];(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010813.pub2/full>
22. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2016;41(1):154-64.
23. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol.* déc

2013;163(5):655-65.

24. Monreal M, Campo RD, Papadakis E. Thrombophilia and venous thromboembolism: RIETE experience. *Best Pract Res Clin Haematol.* sept 2012;25(3):285-94.
25. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood.* 10 mai 2018;131(19):2151-60.
26. Miranda S, Park J, Le Gal G, Piran S, Kherani S, Rodger MA, et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2020;18(4):926-30.
27. Wieggers HMG, Knijp J, van Es N, Coppens M, Moll S, Klok FA, et al. Risk of recurrence in women with venous thromboembolism related to estrogen-containing contraceptives: Systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2022;20(5):1158-65.
28. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 17 mars 2017;356:j1065.

AUTEUR(E) : Nom : TROUX

Prénom : Julia

Date de soutenance : 23 Septembre 2022

Titre de la thèse : Maladie thromboembolique veineuse chez les femmes de moins de 50 ans : impact des facteurs de risque biologiques, mineurs cliniques et de la contraception.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Médecine vasculaire

Mots-clés : Maladie thromboembolique veineuse, thrombophilies, contraception, facteurs de risque.

Résumé :

Contexte : La prédisposition individuelle à présenter une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) résulte de la présence ou non de facteurs de risque (FDR) cliniques et/ou biologiques persistants ou transitoires. Chez la femme, ce risque semble dépendre également de la présence de FDR hormonaux. L'objectif était d'évaluer la prévalence de FDR persistants de MTEV chez les patientes de moins de 50 ans ayant présenté un premier événement thromboembolique veineux (EVEV) survenu sans FDR majeur, selon que ce dernier soit survenu ou non après exposition à une contraception hormonale combinée (CHC).

Méthode : Etude observationnelle rétrospective au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille et au Centre Hospitalier de Valenciennes. Les femmes de 18 à 50 ans ayant présenté un premier EVEV et ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie lors d'une consultation dédiée ont été incluses. La découverte d'au moins un FDR parmi des FDR biologiques majeurs, des FDR persistants cliniques ou des FDR transitoires mineurs, après un premier EVEV associé ou non à la présence d'une CHC, a été étudiée de façon globale et indépendante.

Résultats : Deux cents quatre patientes ont été incluses dont 148 dans le groupe CHC et 56 dans le groupe sans CHC. Après ajustement sur le centre, les FDR de MTEV (FDR biologiques majeurs, persistants cliniques ou transitoires mineurs) n'étaient pas plus fréquents chez les patientes ayant présenté un EVEV en dehors de toute CHC (58,93% dans le groupe sans CHC contre 58,33 avec CHC ; p 0,9438, OR 0,978 (IC 95% : 0,522- 1,832)). Trente-cinq pour cent des patientes présentaient une obésité, de répartition homogène entre les deux groupes. La présence d'un FDR biologique était retrouvée de manière plus fréquente, mais non statistiquement significative, chez les patientes exposées à une CHC.

Conclusion: L'obésité et la présence d'un tabagisme actif, ainsi que la prédominance des CHC de deuxième génération dans notre cohorte pourraient avoir diminué les possibilités de mettre une différence entre nos 2 groupes. Il semble intéressant d'élargir cette cohorte avec des patientes d'autre localisation géographique pour évaluer l'effet des FDR de MTEV associés à l'exposition à la CHC et également d'évaluer la récurrence des EVEV des patientes de notre cohorte.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur Claire MOUNIER-VEHIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Mac LAMBERT

Madame le Docteur Nathalie TRILLOT

Monsieur le Docteur Thomas QUEMENEUR

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Clémentine ROUSSELIN