Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

Effets des hormones œstroprogestatives sur la maladie veineuse des membres inférieurs.

Effects of oestroprogestative hormones on the venous disease of the lower limbs.

El Hnot Serghini I., Debuse A.S.

Résumé

Si l'effet thromboembolique des hormones sexuelles par le biais de la contraception orale œstroprogestative (COP) et du traitement hormonal de la ménopause (THM) a été largement étudié, l'effet de ces hormones sur le réseau veineux superficiel reste peu documenté.

Stase et hypertension veineuses dépendent non seulement de conditions extrinsèques (position déclive, absence de contraction musculaire des membres inférieurs, hyperpression dans la cavité abdominale), mais aussi de facteurs propres aux vaisseaux, tels que les propriétés élastiques et le tonus des parois veineuses ainsi que la compétence de leur système valvulaire.

Cette revue de la littérature est une mise au point à la lumière des nouvelles controverses sur les différentes interactions entre les hormones féminines et la pathologie veineuse, qu'elle soit dans son versant thromboembolique ou dans celui de l'insuffisance veineuse superficielle.

Mots-clés : *hormones sexuelles, maladie veineuse des membres inférieurs, contraception orale œstroprogestative, ménopause, insuffisance veineuse superficielle, maladie veineuse thromboembolique.*

Summary

If the effect thromboembolic of sex hormones through the estrogen plus progestin oral contraceptives and menopause hormonal therapy, has been extensively studied, the effect of these hormones on the superficial venous system remains low documented.

Stasis and venous hypertension depend not only of extrinsic conditions (dependent position, absence of muscle contraction in the lower limbs, hypertension in the abdominal cavity), but also of specific factors vessels, such as the elastic properties and the tone of venous walls and that the competence of their valvular system.

This literature review is an update in light of new controversies, about the different interactions between female hormones and venous pathology either in its thromboembolic catchment nor in the superficial venous insufficiency.

Keywords: sex hormones, lower limb venous disease, estrogen plus progestin oral contraception, menopause, superficial venous insufficiency, venous thromboembolic disease.

Introduction

Depuis l'utilisation des œstroprogestatifs à des fins contraceptives et l'observation de complications thromboemboliques, les effets des hormones sur la circulation veineuse ont été étudiés.

Cette revue de la littérature concerne l'effet des hormones œstroprogestatives sur l'insuffisance veineuse superficielle (IVS) et sur la MVTE, afin de pouvoir définir les mécanismes physiopathologiques et d'établir un lien de causalité pertinent entre ces hormones et le développement ou l'aggravation de la maladie veineuse des membres inférieurs.

On constatera que l'effet thromboembolique des hormones est largement étudié, mais que leur action sur l'insuffisance veineuse chronique reste moins bien documentée.

Les varices représentent l'expression macroscopique d'une détérioration de la qualité des parois.

Que cette pathologie soit plus fréquente chez la femme, soit généralement exacerbée ou même provoquée par une grossesse et puisse être aggravée par la prise de contraceptifs oraux a conduit à rechercher les effets des hormones sexuelles, en particulier les œstrogènes et la progestérone, sur les veines et en particulier sur l'insuffisance veineuse superficielle.

El Hnot Serghini Ilham, médecin vasculaire.
E-mail : ilhamelhnot@hotmail.com.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

L'identification de plusieurs types de récepteurs hormonaux et la découverte de leur présence dans les parois veineuses ont contribué à expliquer certains effets observés. Les connaissances actuelles sont cependant encore insuffisantes pour comprendre la complexité des actions hormonales sur la fonction veineuse.

Malheureusement après plusieurs recherches nous nous sommes rendu à l'évidence qu'il existe un manque d'études et d'expérimentations sur l'effet des hormones œstroprogestatives sur l'insuffisance veineuse superficielle (IVS). Si les altérations histologiques et les manifestations cliniques des varices sont bien connues, les causes et les mécanismes conduisant à la transformation d'une veine superficielle normale en une veine dilatée, allongée et sinueuse, suscitent encore de nombreuses interrogations [2].

Les hormones sexuelles féminines sont des facteurs de risque reconnus en épidémiologie

Les facteurs de risque des AVCh ont été mis en évidence dans de nombreuses études épidémiologiques, mais leurs conclusions doivent être nuancées et les liens de cause à effet ne sont pas toujours clairement démontrés. Parmi les facteurs de risque liés au contexte hormonal, le sexe féminin, le nombre de grossesses sont bien connus.

Le sexe

De nombreuses études épidémiologiques ont montré que la prévalence des varices et de l'insuffisance veineuse chronique était plus élevée chez les femmes avec un ratio moyen femmes/hommes de 3/1 [4].

En France en 2003, **Carpentier** a mené une étude, dans 4 sites : Grenoble, Tarentaise, Nyons et Toulon avec une population de 2 000 personnes par site. Cette cohorte portait sur la prévalence des varices, des troubles trophiques et des symptômes d'insuffisance veineuse.

Les résultats sont les suivants :

– la prévalence des varices était statistiquement liée au sexe puisque 50,5 % des femmes *versus* 30,1 % des hommes ($p < 0{,}001$) souffraient de varices dans la population générale ;
– les troubles trophiques ont été retrouvés chez 2,8 % des femmes *versus* 5,4 % des hommes (p = NS) ;
– les symptômes veineux (lourdeurs des jambes, douleurs, congestion, crampes, tensions, sensations de gonflements et démangeaisons) ont été rapportés par 51,3 % des femmes *versus* 20,4 % des hommes ($p < 0{,}001$) [15].

L'étude Framingham retrouve, quant à elle, une incidence des varices sur 2 ans de 39,4 nouveaux cas pour 1 000 hommes et 51,9 nouveaux cas pour 1 000 femmes [17].

Ceci n'a cependant pas été confirmé par les résultats de l'étude Edinburgh qui montre une prévalence plus élevée des varices tronculaires chez l'homme que chez la femme (39,7 % *vs* 32,2 % $p < 0{,}01$) [14]. Cette différence entre les deux sexes serait expliquée par le changement des modes de vie, de l'activité professionnelle et de l'environnement durant les dernières décades [11, 16].

Cependant, il n'y a pas de différence entre les deux sexes sur la présence de veines réticulaires dans cette même étude [12, 18, 19].

Il faut noter, par ailleurs, que les femmes consultent plus précocement que les hommes pour des symptômes d'insuffisance veineuse, ce qui pourrait contribuer à une baisse de l'évolution vers l'atteinte tronculaire.

Les grossesses

Il semble admis que le nombre de grossesses soit significativement associé à une prévalence accrue des varices [3, 20]. De même l'incidence des varices augmente avec la multiparité avec, respectivement, un risque relatif de 1,2 et 3,8 chez les femmes ayant mené à terme une ou plus de deux grossesses. La fréquence d'apparition des varices au cours de la grossesse peut ainsi varier de 8 à 20 % [2].

L'hérédité

Elle joue un rôle fondamental dans la genèse des varices, cependant aucun gène spécifique n'a été déterminé. Dans une étude portant sur 541 femmes japonaises, 42 % des patientes présentant des varices avaient des antécédents familiaux variqueux *versus* seulement 14 % des patientes sans varices. Cette différence diminue lorsque l'âge est élevé [19].

Dans l'étude de **Cornu-Thénard**, le risque de développer des varices est de [21] :

– 89 % si les deux parents présentent des varices ;
– 47 % si un seul des 2 parents présente des varices ;
– 20 % si aucun des 2 parents n'a des varices.

La contraception et la maladie thromboembolique veineuse

Les traitements hormonaux de la contraception

La prescription d'une contraception hormonale œstro-progestative ou d'un traitement hormonale substitutif de la ménopause a des implications sur le risque cardio-vasculaire et les événements thromboemboliques veineux.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Il est donc nécessaire de connaître non seulement les différentes molécules utilisées, mais également leurs indications et leurs éventuelles contre-indications, quel que soit leur mode d'administration.

Toutefois, il a été démontré que même les œstrogènes naturels administrés par voie orale sont associés à des modifications de la coagulation voisines de celles observées avec les CO-P [25].

Les œstrogènes

- *Les œstrogènes naturels :* sont sécrétés par l'ovaire. On distingue :
  - 17 œstradiol (17 E_2) : produit de référence utilisé lors de la ménopause ;
  - l'estriol (E_3) qui est nettement moins actif.
- *Les œstrogènes de synthèse :* le foie ne peut les convertir en œstrogènes naturels. Leur durée de vie est beaucoup plus longue que les œstrogènes naturels et ils entraînent donc des modifications métaboliques et des risques thérapeutiques.
  - l'éthinyl-estradiol (E-E_2) : seul œstrogène utilisé en CO, rarement en hormonothérapie substitutive ;
  - les stilbènes : les plus artificiels des œstrogènes de synthèse [26].

Les progestatifs

- *La progestérone naturelle :* pratiquement dénuée d'effet virilisant et par conséquent d'effet métabolique défavorable (acné, hirsutisme).
  - *Les isomères de la progestérone* (Dydrogestérone : Duphaston®) sont sans propriété androgénique.
  - *Le groupe 19 norstéroïdes :*
    - · *Progestatifs de synthèse de première génération :* ont une affinité pour le récepteur de la testostérone et sont plus ou moins androgéniques (noréthistérone : Norluten®, noréthynodrel, lynestrénol et acétate d'éthynodiol).
    - · *Progestatifs de synthèse de deuxième génération :* sont plus puissants mais plus androgéniques (norgestrel, levonorgestrel, et norgestrione).
    - · *Progestatifs de synthèse de troisième génération :* sont encore plus puissants et pratiquement dépourvus d'effet androgénique (Desogestrel, Gestodene, Norgestimate).
    - · *Progestatifs du groupe pregnane :* entraînent un effet virilisant et anabolisant peu souhaitable (Gestoral®, Lutéran®, Androcur®, Colprone®).
    - · *Norpregnanes :* plus puissants que les pregnanes, ils ont l'avantage d'être pratiquement dénués d'effet métabolique défavorable (Surgestone®, Lutenyl®) [26].
- ***La presse utilise souvent la notion de 4e génération*, terme qui n'a aucun fondement pharmacologique puisque cette « classe » regroupe des contraceptions extrêmement différentes comme les COP contenant :**
  - de la drospirénone ;
  - un progestatif prégnane : acétate de chlormadinone ou acétate de cyprotérone (pas d'AMM en contraception en France en décembre 2013) ;
  - un estrogène naturel en association soit au diénogest soit à l'acétate de nomégestrol.

Les différentes contraceptions œstroprogestatives

La COP

Dans les années 1970, un grand nombre d'études épidémiologiques ont permis d'établir une corrélation entre la prise de COP et la fréquence des accidents thromboemboliques veineux [27].

- **Comparé aux femmes non utilisatrices, le risque veineux de la COP associé aux premières pilules est multiplié par 3 à 6** [28].
- Actuellement, le risque de survenue annuelle d'un évènement thromboembolique est estimé à 3/10 000 années-femmes (soit 3 évènements pour 10 000 femmes pour une période d'un an) en dehors de toute prise de COP, alors qu'il est estimé à 7/10 000 années-femmes chez les patientes utilisatrices de COP [29, 30].
- **L'augmentation du risque veineux associé aux COP par rapport à des femmes non-utilisatrices a été à nouveau évaluée par une méta-analyse récente à 3,5 (IC 95 % 2,9–4,3)** [31].

Notons que le risque thromboembolique sous COP reste inférieur à celui lors de la grossesse, estimé à 29/10 000 années-femmes, et lors du post-partum [32]. **Ainsi le risque veineux sous COP reste inférieur à celui potentiellement induit par une grossesse menée à son terme** [33].

Ce risque a d'abord été associé à la dose d'éthinyl-estradiol dans la pilule contraceptive :

- l'incidence de thrombose est plus élevée avec les doses de plus de 50 µg qu'avec celles de 50 ou moins : 30 et 40 µg ;
- les contraceptions orales contenant 20 µg d'éthinyl-estradiol auraient un risque plus faible, mais le risque dépend aussi du progestatif associé [25].

Mais, alors que les praticiens attendaient en théorie une réduction du risque thromboembolique veineux sous contraception de troisième génération C3G (puisque les progestatifs de 3e génération, étant théoriquement plus anti-gonadotropes, avaient permis la commercialisation de pilules dosées à 20, voire même 15 µg d'EE)***, une augmentation a au contraire été constatée par plusieurs études rétrospectives*** [34, 35].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Il a ainsi été démontré que les progestatifs ont aussi un rôle et que, à dose égale d'éthinyl-estradiol de 30 µg, le risque est plus élevé avec les progestatifs de 3e génération (Desogestrel, Gestodene) qu'avec ceux de 2e génération [25, 36].

La méta-analyse de Kemmeren a montré un risque de 1,5 à 4 fois plus élevé pour les femmes utilisant une contraception œstroprogestative de troisième génération comparativement aux femmes utilisant une contraception œstroprogestative de deuxième génération C2G [22].

La première et troisième génération de contraceptifs oraux induit donc un risque thromboembolique veineux plus élevé que les contraceptifs de deuxième génération [27, 37].

Ainsi, dès 1995, l'Organisation Mondiale de la Santé a mis en garde la communauté scientifique contre une augmentation importante de survenue d'évènements thromboemboliques sous COP, tout particulièrement en Europe, chez les patientes utilisatrices de C3G [38].

Ces données ont été confirmées ultérieurement par plusieurs études rétrospectives [31, 39], dont la méta-analyse de **Stegeman et al.** fait la synthèse, avec un sur-risque thromboembolique associé aux C2G de 2,8 [95 % CI 2,0–4,1] et associé aux C3G de 3,8 [95 % CI 2,7–5,4] par rapport aux non utilisatrices [31].

Ces accidents thromboemboliques veineux liés à la prise de COP sont dus à des modifications de l'hémostase : il existe une hypercoagulabilité avec augmentation du fibrinogène et des facteurs II, VII, X, VIII, diminution d'inhibiteurs physiologiques (antithrombine, protéine S), résistance acquise à la protéine C activée. Par ailleurs, il existe une hyperfibrinolyse avec diminution de l'inhibiteur physiologique, le PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) [25, 27].

Les progestatifs récents sont donc moins androgéniques mais également moins anti-estrogéniques.

Ainsi, les C3G créent un « climat estrogénique » (notamment au niveau hépatique) plus marqué, ce qui induirait une augmentation du risque d'accident thromboembolique veineux.

Le risque thromboembolique sous COP peut être appréhendé par le taux plasmatique de SHBG (Sex Hormon Binding Protein) comme le proposent certains auteurs [39] ***ou la mesure de l'activité de la protéine C (APC)*** [40, 41].

Chez la majorité des femmes, il pourrait donc exister un équilibre entre l'hypercoagulabilité (potentiellement délétère) et l'hyperfibrinolyse (potentiellement favorable).

En revanche, chez les femmes ayant une prédisposition aux thromboses veineuses en raison d'une anomalie acquise ou génétique, les anomalies liées à la COP s'ajoutent à celles liées à la thrombophilie et le risque de thrombose veineuse sous contraception orale est plus élevé (tableau 2) [25].

Thrombophilie	Odds ratio	IC à 95 %
Mutation facteur V Leiden	15,6	8,6-28,1
Déficit en AT	12,6	1,3-115,7
Déficit en protéine C	6,3	1,6-23,8
Déficit en protéine S	4,8	1,3-17,1

TABLEAU 1 : Risque de maladie thromboembolique veineuse sous contraception oral chez les femmes ayant une thrombophilie héréditaire. Méta-analyse de 7 études d'après la réf. [25]. IC : intervalle de confiance. AT : antithrombine.

Anneaux vaginaux et patchs transdermiques

Ces mêmes modifications de l'hémostase ont été également décrites pour la contraception par anneaux vaginaux ainsi que par patchs transdermiques contenant de l'éthinyl-estradiol et une augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse a été rapportée avec ce type de contraception.

L'anneau vaginal, composé d'étonogestrel (métabolite actif du désogestrel, progestatif de 3e génération) et d'EE, est responsable selon certaines études rétrospectives d'un sur-risque thromboembolique veineux par rapport aux non-utilisatrices de COP estimé à 6,48 (95 % CI : 4,69–8,94) [34], avec une augmentation significative du taux de SHBG et une activation de l'APC [42].

Concernant le patch contraceptif, composé de norelgestromine (métabolite actif du norgestimate, progestatif de 3e génération) et d'EE, les études rétrospectives retrouvent un sur-risque veineux par rapport aux non-utilisatrices estimé à 7,90 (3,54-17,65) [25], corroboré par les taux plasmatiques augmentés d'APC et de SHBG [34].

Qu'il s'agisse de l'anneau vaginal ou bien du patch contraceptif, l'EE, qui est un estrogène de synthèse puissant, va exercer un effet de passage hépatique aussi important que lorsqu'il est administré par voie orale. Cela explique donc le risque thromboembolique augmenté par rapport aux C2G [30].

Les mêmes contre-indications vasculaires doivent alors s'appliquer concernant ce type de contraception [28].

Deux études de pharmaco-épidémiologie ont comparé le risque de maladie thromboembolique veineuse MTEV lié à l'utilisation d'une contraception par patch et son équivalent par voie orale ; elles montrent un risque de MTEV au moins équivalent pour les deux voies d'administration (étude de **Jick et al.** [43]), voire deux fois plus important par patch selon l'étude de **Cole et al.** [44].

Dans une étude en cross over de 2007, les mêmes modifications de l'hémostase et de la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) ont été observées avec une dose de 15 µg d'éthinyl-estradiol par voie vaginale ou orale sans progestatif [45].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

La COP contenant un œstrogène naturel

Depuis seulement quelques années, *deux COP, ne comportant pas d'EE mais un estrogène naturel*, ont été commercialisées en France :
– association valérate d'estradiol - diénogest Qlaira® ;
– association 17-bêta estradiol - acétate de nomégestrol, un progestatif de la famille norprégnane : Zoely®).

L'analyse des paramètres de l'hémostase semble mettre en évidence moins de modifications qu'avec des pilules de deuxième génération (notamment pour l'association 17-bêta estradiol-acétate de nomégestrol) [46, 47], mais en l'absence de données épidémiologiques concernant les évènements cliniques (c'est-à-dire les accidents thromboemboliques veineux), il faut rester prudent et respecter les mêmes contre-indications que pour les autres COP [48], d'autant plus que l'estrogène, même s'il est dit « naturel », est administré par voie orale et qu'il va donc induire un effet de premier passage hépatique.

La contraception progestative

Si les progestatifs de 1re génération par voie orale à forte dose ont montré une diminution de l'antithrombine, *les microprogestatifs de 2e génération (norgestrel, lévonorgestrel) ne modifient pas la coagulation et n'augmentent pas le risque veineux chez des femmes sans antécédent particulier* [25].

De plus le risque n'est pas augmenté avec les prégnanes (acétate de chlormadinone Lutéran®) chez des femmes à risque : antécédents personnels de thrombose veineuse et/ou une thrombophilie [25].

Cependant, lorsque l'accident veineux est important (thrombose proximale extensive des membres inférieurs, embolie pulmonaire ou thrombose veineuse cérébrale), l'avis d'un staff multidisciplinaire est toujours nécessaire avant l'instauration d'une contraception orale par microprogestatif [28].

Le principal facteur de risque d'accident thromboembolique sous COP est la présence d'une thrombophilie constitutionnelle.

Lorsqu'il ne s'agit pas d'une mutation de novo, un antécédent familial au 1er degré d'accident thromboembolique veineux est volontiers retrouvé lors de l'interrogatoire.

Une patiente porteuse d'une mutation du facteur V Leiden hétérozyote aurait 8 fois plus de risque de présenter un accident thromboembolique veineux en dehors de toute prise de COP ; la prise d'une COP, quelle que soit la génération du progestatif, va exercer un effet synergique sur le risque d'accident thromboembolique veineux (risque relatif pouvant aller jusque 50) [49].

La méta-analyse de Wu et al. estime, par rapport aux patientes sans thrombophilie constitutionnelle et utilisant une COP, un sur-risque d'accident thromboembolique veineux :
– pour les patientes porteuses de mutation facteur V Leiden à **15,6** (95 % CI : 8,7–28,1) ;
– pour les déficits en anti-thrombine à **12,6** (95 % CI : 1,4–115,8) ;
– pour les déficits en protéine C à **6,3** (95 % CI : 1,7–23,9) ;
– et enfin pour les déficits en protéine S à **4,9** (95 % CI : 1,4–17,1) [49].

Les dernières recommandations publiées dans le cadre de la recherche des facteurs de risque dans la maladie thromboembolique veineuse

- La nécessité d'un interrogatoire précis sur les risques thromboemboliques veineux.
- La réalisation d'un bilan de thrombophilie uniquement si un antécédent familial est décelé [50]. Dans l'état actuel des connaissances, ce bilan n'est pas systématique avant toute primo-prescription de COP.
- En effet, le bilan de thrombophilie est en permanente évolution et, à l'heure actuelle, un bilan de thrombophilie ne retrouvant aucune prédisposition génétique n'exclut pas la survenue d'un accident thromboembolique.
- Ainsi, en cas d'accident thromboembolique veineux, le bilan de thrombophilie ne retrouve une étiologie que dans 50 à 60 % des cas.
- Enfin, un dépistage de toutes les patientes conduirait à l'exclusion de la COP pour un grand nombre de patientes porteuse d'une anomalie plasmatique mineure pour un risque incertain d'accident thromboembolique [24].

La prise d'une contraception œstroprogestative (orale ou locale), quelle que soit sa galénique, est contre-indiquée définitivement chez les femmes ayant un antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse MTEV, quel que soit leur statut vis-à-vis des principaux facteurs biologiques de risque connus :
– déficit en antithrombine AT,
– protéine C,
– protéine S,
– facteur V Leiden,
– polymorphisme G20210A du Facteur II,
– syndrome des antiphospholipides SAPL,
– élévation du facteur VIII,
– hyperhomocystéinémie.

Chez une femme ayant un antécédent de MTEV, les données limitées issues d'études observationnelles suggèrent qu'une contraception par progestatif seul puisse être utilisée y compris en présence de facteur biologique de risque [50].

Variation du risque veineux selon le délai d'exposition

Le risque de survenue d'un accident thromboembolique veineux *est maximal la première année* de prise estimé par un OR à 4,17 (95 % CI : 3,73–4,66) par rapport à des non-utilisatrices, puis se stabilise à 2,76 (95 % CI : 2,53–3,02) après 4 ans de prise [39].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Le biais important de cette étude est que **Liedegaard** n'a commencé son recueil de données qu'en 1995 tandis que l'utilisation des C2G évoluait depuis les années 1970 au Danemark. Ainsi, la survenue d'évènements sous C2G a pu être sous-estimée dans cette étude de croisement de registres [49]. De plus, le risque thromboembolique veineux augmente avec l'âge, qu'il y ait ou non une prise de COP [34], c'est pourquoi il est nécessaire de réévaluer le risque à chaque renouvellement de prescription.

Traitement hormonal de la ménopause et risque thromboembolique

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est actuellement prescrit uniquement *pour corriger les troubles fonctionnels liés à la carence œstrogénique* (troubles vasomoteurs, sécheresse vaginale, dyspareunie). Il n'est pas recommandé de prescrire de manière systématique un THM à la survenue de la ménopause avec comme seul objectif la préservation du capital osseux ou la prévention des fractures [51].

Les études les plus récentes montrent que les risques liés à la prise de THM au long court seraient supérieurs aux bénéfices. Ces risques seraient liés à l'augmentation des cancers du sein et des accidents thromboemboliques veineux [52]. De plus, les études randomisées ont montré une augmentation du risque de pathologies coronariennes et d'infarctus du myocarde [53].

Une récente méta-analyse a regroupé 7 études cas-témoin et une étude de cohorte menées afin de déterminer la relation entre THM et accidents thromboemboliques veineux. Les résultats sont les suivants :

1. **L'utilisation d'œstrogènes par voie orale à type d'œstrogènes conjugués équins ou d'estradiol multiplie le risque veineux par un facteur de 2 à 3** [54]**.**
   Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études dont les plus importantes sont les études randomisées américaines HERS (Heart and estrogen/progestin replacement study) et WHI (Women's health initiative) qui associaient œstrogènes oraux et acétate de médroxyprogestérone.
   Cette augmentation du risque est plus importante la première année du traitement et chez les femmes ayant une thrombophilie congénitale [25].
2. **L'analyse combinée de ces études observationnelles n'a montré aucune augmentation significative du risque thromboembolique veineux chez les femmes ménopausées utilisant un œstrogène transdermique (patch ou gel).**
   Cependant ce résultat doit être nuancé et interprété avec précaution car d'autres investigations sont nécessaires concernant l'utilisation d'œstrogènes transdermiques [54].

Hormones œstroprogestatives et insuffisance veineuse superficielle

L'effet des œstrogènes et de la progestérone sur le réseau veineux superficiel a été très peu documenté.

Cependant depuis quelques années la découverte de récepteurs aux hormones stéroïdiennes au niveau des parois veineuses a permis quelque peu de mettre la lumière sur les mécanismes physiopathologiques de l'IVC et de l'action des hormones sur les varices.

La vaso-réactivité veineuse

Les veines ont longtemps été considérées comme des vaisseaux purement passifs, dont la fonction essentielle de retour n'était assurée que par une pression résiduelle associée aux phénomènes de pompes musculaires et à l'activité thoracoabdominale.

Le système veineux est en fait beaucoup plus complexe avec des fonctions propres où interviennent des facteurs mécaniques, vis a tergo, vis a fronte, structure musculaire, système valvulaire, pompe thoracique, semelle plantaire, jeu articulaire, et plusieurs autres facteurs locaux et généraux qui vont réguler la dynamique du flux veineux et le tonus de la paroi : neuromédiateurs, médiateurs humoraux et métabolisme.

Tous ces facteurs concourent à assurer les fonctions principales du réseau veineux :
- le retour du sang vers le cœur droit ;
- un réservoir de la masse sanguine ;
- une régulation du débit cardiaque ;
- une thermorégulation cutanée.

À l'opposé du système artériel, dans lequel le sang circule sous un régime de pression élevé, la progression de la colonne sanguine veineuse vers le cœur s'effectue à basse pression. Les différents facteurs hémodynamiques qui permettent le retour veineux ne sont efficaces qu'en période d'activité musculaire et surtout si celle-ci est répétée.

C'est ainsi que les recommandations de la marche et de certains mouvements de gymnastique sont systématiques chez les patients variqueux.

Mais à côté de cette pompe musculaire, il existe une vasoactivité propre à la veine où interviennent les notions principales de distensibilité ou compliance et de leurs composantes actives : la vasomotricité. La vasomotricité est la propriété des vaisseaux de se contracter ou de se dilater sous l'action des cellules musculaires lisses.

La stimulation des cellules musculaires lisses provoque une modification dans la pression à volume constant (contraction isométrique) ou un changement de volume à pression constante (contraction isotonique) ou le plus souvent les deux [55].

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Les modifications du tonus et de la distensibilité veineuse pourraient intervenir dans le déterminisme des varices. Plusieurs études ont montré une généralisation des troubles à l'ensemble du réseau veineux chez des patients présentant des varices. Plusieurs théories ont été développées pour expliquer la dilatation des veines et l'apparition d'une insuffisance veineuse superficielle : insuffisance valvulaire, faiblesse de la paroi veineuse et en particulier les anomalies de la matrice extracellulaire.

Mécanismes physiopathologiques : les récepteurs intracellulaires

Les hormones stéroïdiennes exercent leurs effets sur les cellules par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires principalement.

Ces récepteurs se trouvent dans le cytoplasme, exception faite des récepteurs aux œstrogènes qui sont localisés dans les noyaux cellulaires. La présence de récepteurs aux hormones sexuelles a pu être vérifiée dans des homogénats d'artères et de veines de différentes espèces animales. Chez l'être humain, de nombreux tissus contiennent des récepteurs aux œstrogènes RE et à la progestérone RP, parmi eux les parois de différents vaisseaux sanguins. De tels récepteurs ont été retrouvés dans les veines et les artères utérines, dans la veine ombilicale, dans l'artère mammaire et dans les veines saphènes, qu'elles soient variqueuses ou non.

Ils se situent essentiellement dans la musculature lisse des parois [1] **:**

- **Deux isomères de r*écepteurs à la progestérone* sont connus : les récepteurs PR-A et PR-B.**
- **Trois voire quatre récepteurs distincts concernent les œstrogènes selon les dernières études :**
  - **2 facteurs de transcription activés par un ligand : se sont les récepteurs à œstrogènes ERα et ERβ découverts respectivement en 1950 et en 1996.**
    Ces récepteurs ont été localisés dans l'endothélium et les cellules musculaires lisses des vaisseaux. Ils appartiennent à la famille des récepteurs hormonaux nucléaires.
    Le récepteur ERα est prépondérant au niveau des tissus mammaires et utérins.
    Alors que la forme ERβ est différemment répartie et se retrouve entre autres dans les parois des veines saphènes [1, 56].
  - **Un récepteur couplé à la protéine G : GPER.** Il s'agit d'un récepteur localisé au niveau du réticulum endoplasmique des cellules de la paroi vasculaire et qui lie spécifiquement l'œstrogène. Ce récepteur a été localisé chez l'homme au niveau des artères mammaires et des veines saphènes, mais aucune conclusion définitive sur son rôle dans la fonction vasculaire n'est actuellement établie.
  - **Un quatrième récepteur à été mis en évidence à partir d'études sur le cerveau : l'ER-X.** Son rôle au niveau des vaisseaux périphériques n'est pas important [56].

Tous ces récepteurs hormonaux ont des variantes qui peuvent avoir des activités transcriptionnelles anormales et entrainer une action dominante en inhibant ou majorant l'effet du récepteur initial. De plus, certaines variantes de ces récepteurs sont actives et peuvent mimer l'effet transcriptionnel des œstrogènes ou de la progestérone en l'absence de l'hormone. L'expression des variantes des récepteurs RE ou RP dans un tissu particulier, par exemple les cellules musculaires lisses vasculaires, peut avoir des effets tout à fait différents de l'action initiale du récepteur type.

Les différences des effets physiologiques des hormones, d'un organe à un autre, seraient expliquées par la différence des récepteurs exprimés au niveau de ces organes [57]. La densité des récepteurs varie en fonction du degré d'imprégnation hormonale.

Les veines périphériques possèdent une réactivité hormonale spécifique et variable en fonction des circonstances :

- les récepteurs de la progestérone sont stimulés au cours de la pré-ménopause et pendant la prise de contraceptifs oraux ;
- les récepteurs œstrogéniques sont augmentés pendant la ménopause ;
- les veines des patientes ayant des antécédents familiaux de varices isolées contiennent plus de récepteurs progestatifs, tandis que celles ayant des antécédents varico-thrombotiques possèdent plus de récepteurs œstrogéniques ;
- les poussées variqueuses déclenchées par la grossesse, la prise de contraceptifs oraux ou le traitement hormonal substitutif semblent liées à la présence de récepteurs progestatifs.

Il existe donc une notion d'équilibre hormonal individuel au sein même de l'endothélium veineux en rapport avec les récepteurs hormonaux (RE- RP) [26].

Actions des hormones sur les veines

Actions des œstrogènes

L'œstradiol à faible dose stimule *l'activité mécanique spontanée* des veines chez le rat mais, à forte dose, a un effet inhibiteur du *tonus veino-constricteur* adrénergique [26].

- **Dans une étude menée par F. Vin en 1992,** ayant concerné 2 295 patientes avec une insuffisance veineuse superficielle et sous contraception orale, il a été démontré que *les œstrogènes augmentaient la perméabilité capillaire* en fonction de la dose administrée et étaient responsables d'une *vasodilatation avec apparition d'œdème*.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Il a également mis en évidence une *néovascularisation physiopathologique liée à la prolifération des cellules musculaires lisses*. Cette dernière dépend de la durée d'exposition aux œstrogènes et permet d'expliquer l'apparition de varicosités et de télangiectasies diffuses et mal systématisées [58].

Cette étude montre également qu'il existe une relation significative entre l'intensité des symptômes fonctionnels (lourdeurs, douleurs, crampes, œdème) et le dosage en œstrogène et progestérone [58].

F. Vin a d'ailleurs constaté une *diminution importante de l'effet vasodilatateur veineux de la COP* lorsqu'il utilisait un œstroprogestatif contenant une concentration 3 fois moindre en œstrogène [58].

- **Dans une revue de la littérature réalisée par Miller et al. en 2008, on retrouve les résultats de l'étude de Bracamonte et al.** qui démontrent en 2002 que l'administration de 17β-œstradiol *in vitro* entraîne à concentration-dépendante *une diminution du tonus endothélial* au niveau des veines fémorales prélevées chez des truies.

  Cette relaxation de l'endothélium veineux est médiée par le monoxyde d'azote (NO).

  D'autre part, il semble que l'activation des canaux potassiques, chez des femelles dont les gonades sont intactes, contribue à la dilatation des veines prélevées.

- **Dans une autre étude réalisée par Haas et al. en 2007,** il n'a pas été démontré de relaxation endothéliale au niveau des veines saphènes humaines prélevées chez des sujets atteints d'athérosclérose lors de l'administration de 17β-œstradiol [56].

  Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette discordance :
  - d'une part, les veines saphènes ont un rôle majeur de thermorégulation avec une innervation différente des veines profondes qui ont une paroi avec une couche musculaire moins importante ;
  - d'autre part, la plupart des veines étudiées par **Hass** ont été prélevées chez des hommes âgés de 64 ans en moyenne.

  De ce fait, et sachant que le statut hormonal influence l'expression des récepteurs à œstrogènes, on ne peut pas conclure que les mêmes résultats s'appliquent aux femmes et aux sujets ne présentant pas d'athérosclérose [56].

- **Une étude menée en Pologne en 2003 par Gorski et al.** retrouve que les femmes ayant pris des contraceptifs oraux durant plus de cinq ans présentent un risque plus faible d'insuffisance veineuse chronique : OR = 0,44 comparativement aux femmes ayant pris une COP pendant une durée plus courte : OR = 0,36.

  Ils en ont donc conclu que la contraception orale peut être inversement corrélée à la prévalence de veines variqueuses et d'insuffisance veineuse dans tous les groupes d'âge [59].

Il est donc évident que les œstrogènes ont un effet sur la paroi veineuse mais les mécanismes précis sont encore mal connus et nécessitent, à la lumière de résultats contradictoires, des études plus approfondies.

La progestérone

Les connaissances actuelles permettent d'affirmer que les progestatifs ont généralement un *rôle relaxant sur les cellules musculaires lisses des parois des veines*, diminuant ainsi le tonus veineux.

Ils peuvent par conséquent aggraver les symptômes de jambes lourdes par une rétention hydrosodée et une augmentation de la perméabilité des capillaires [1, 26]**.**

Cette action myorelaxante est particulièrement nette au niveau des varicosités qui augmentent fortement avec des posologies importantes [26]**.**

Références

1. Haesler E., Hayoz D. Jambes lourdes, insuffisance veineuse des membres inférieurs et hormonothérapie substitutive. Praxis 2000 ; 89 : 1098-1104.
2. Taccoen A., Belcaro G., Lebard C., Zuccarelli F. Étiologies et mécanismes des varices : réalités et perspectives. Sang Thrombose Vaisseaux 1997 ; 6 : 354-63.
3. Gobin J., Grossetête C. Insuffisance veineuse superficielle des membres inférieurs. Encycl Méd Chir, Angéiologie 2001 : 8 p.
4. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005 ; 111 : 2398-409.
5. Tran N.T., Meissner M.H. The epidemiology, pathophysiology and natural history of chronic venous disease. Sem. Vasc. Surg. 2002 ; 1 : 5-12.
6. Perrin M. Insuffisance veineuse superficielle : notions fondamentales. EMC, Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire 2007 ; 43-161-A.
7. Lim C.S., Davies A.H. Pathogenesis of primary varicose veins. Br. J. Surg. 2009 ; 96 : 1231-42.
8. Nicolaides A. et al. Prise en charge des affections veineuses chroniques des membres inférieurs. Recommandations basées sur les preuves scientifiques. Journal des Maladies Vasculaires 2009 ; 34 Hors-série 1 : 1-56.
9. Gobin J.P. Affections veineuses chroniques des membres inférieurs. Encycl Méd Chir, Angéiologie 2011 ; 19-2010.
10. Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques : L'état de santé de la population en France - Suivi des objectifs annexés à la loi de santé publique - Rapport 2011.
11. Zuccarelli F., Koskas I. Varices et insuffisance veineuse chronique. Encycl. Méd. Chir. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2003, 2-0500, : 7 p.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

12. Vin F. Varices. Encycl. Méd. Chir. 2005 ; 11-720-A-10.
13. Bénard E., Lafuma A., Rayaud P. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. La Presse Médicale 2005 ; 34, 6 : 415-9.
14. Tricotel A, Raguideau F., Collin C., Zureik M. Estimate of venous thromboembolism and related deaths attributable to the use of combined oral contraceptives in France. PLOS ONE 2014 ; 9(4) : e93792.
15. Carpentier P.H., Hildegard R.M., Biro C., Ponçot-Makinen C.O., Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. J. Vasc. Surg. 2004 ; 40 : 650-9.
16. Evans C.J., Fowkes F.G.R., Ruckley C.V., Lee A.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. J. Epidemiol. Community Health 1999 ; 53 : 149-53.
17. Brand F.N., Dannenberg A.L., Abbott R.D., Kannel W.B. The epidemiology of varicose veins: the Framingham study. Am. J. Prev. Med. 1988 ; 4 : 96-101.
18. Fowkes F.G.R., Lee A.J., Evans C.J., Allan P.L., Bradbury A.W., Ruckley C.V. Lifestyle risk factors for lower limb venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. Int. J. Epidemiol. 2001 ; 30 : 846-52.
19. Ruckley C.V., Evans C.J., Allan P.L., Lee A.J., Fowkes F.G.R. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. J. Vasc. Surg. 2002 ; 36 : 520-5.
20. Naoum J.J., Hunter G.C., Woodside K.J., Chen C. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. J. Surg. Res. 2007 ; 141 : 311-6.
21. Cornu-Thenard A. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1994 ; 20(5) : 318-26.
22. Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. Ann. Epidemiol. 2005 ; 15 : 175-84.
23. Oger E., Lacut A., Scarabin P.Y. Thrombose veineuse profonde : épidémiologie, facteurs de risque acquis. Annales de cardiologie et d'Angéiologie 2002 ; 51 : 124-8.
24. Perrin M. La CEAP « nouvelle ». Journal des Maladies Vasculaires 2005 ; 30 ,2 : 103-6.
25. Conard J., Gompel A. Grossesse, contraception, THS et maladie thromboembolique veineuse. Rev. Prat. 2007 ; 57 : 759-66.
26. Millien J.P., Coget J.M. Incidence phlébologique du traitement hormonal substitutif de la ménopause. Phlébologie 1998 ; 51,1 : 77-82.
27. Rosendaal F.R., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P. Female Hormones and Thrombosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002 ; 22 : 201-10.
28. Plu-Bureau G., Bricaire C. Les risques de la contraception. Concours médical 2009 ; tome 131-7 du 7-04-2009.
29. Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Vandenbroucke J.P., Doggen C.J.M., Rosendaal F.R. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 339 : b2921.
30. 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. 2013 ; 27 (1) : 25-34.
31. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R., van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Stijnen T., et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis BMJ 2013 ; 347 : f5298.
32. Blanco-Molina A., Monreal M. Venous thromboembolism in women taking hormonal contraceptives. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2010 ; 8 (2) : 211-5.
33. Chabbert-Buffet N., Guigues B., Trillot N., Biron C., Morange P., Pernod G., et al. DVT and combined oral contraceptives: update of the pluridisciplinary CNGOF-FNCGM-GEHT-SFMV group. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2013 ; 42 (4) : 309-15.
34. Lidegaard O., Nielsen L.H., Skovlund C.W., Skjeldestad F.E., Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-2009. BMJ 2011 ; 343 : d6423.
35. Weiss N. Third-generation oral contraceptives: how risky? Lancet 1995 ; 346 (8990) : 1570.
36. Carr B.R., Ory H. Estrogen and progestin components of oral contraceptives: relationship to vascular disease. Contraception 1997 ; 55 : 267-72.
37. Gomes M.P.V., Deitcher S.R. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. Arch. Intern. Med. 2004 ; 164 : 1965-76.
38. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study, World Health Organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone, contraception. Lancet 1995 ; 346 (8990) : 1575-82.
39. Odlind 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.
40. 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.
41. Tans G., Curvers J., Middeldorp S., Thomassen M.C., Meijers J.C., Prins M.H., et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. Thromb. Haemost. 2000 ; 84 (1) : 15-21.
42. Fleischer K., van Vliet H.A., Rosendaal F.R., Rosing J., Tchaikovski S., Helmerhorst F.M. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. Thromb. Res. 2009 ; 123 (3) : 429-35.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

43. Jick S.S., Kaye J.A., Russmann S., Jick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism with oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel compared with oral contraceptives containing levonorgestrel. Contraception 2006 ; 73 : 566-70.

44. Cole J.A., Norman H., Doherty M., Walker A.M. Venous thromboembolism, myocardial infarction and stroke among transdermal contraceptive system users. Obstet. Gynecol. 2007 ; 109 : 339-46.

45. Sitruck-Ware R., Plu-Bureau G., Ménard J., et al. Effects of oral and transvaginal ethinyl estradiol on hemostatic factors and hepatic proteins in a randomized, cross-over study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007 ; 92(6) : 2074-9.

46. Gaussem P., Alhenc-Gelas M., Thomas J.-L., Bachelot-Loza C., Remones V., Ali F.D., et al. Haemostatic effects of a new combined oral contraceptive, nomegestrol acetate/17ß-estradiol, compared with those of levonorgestrel/ethinyl estradiol. A double-blind, randomised study. Thromb. Haemost. 2011 ; 105 (3) : 560-7.

47. Klipping C., Duijkers I., Parke S., Mellinger U., Serrani M., Junge W. Hemostatic effects of a novel estradiol-based oral contraceptive: an open-label, randomized, crossover study of estradiol valerate/dienogest *versus* ethinyl-estradiol/levonorgestrel. Drugs R D 2011 ; 11 (2) : 159-70.

48. Stanczyk F.Z., Archer D.F., Bhavnani B.R. Ethinyl estradiol and 17ß-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. Contraception 2013 ; 87 (6) : 706-27.

49. Gronier-Gouvernel H., Robin G. Risques cardio-vasculaires de la contraception orale œstroprogestative : au-delà de la polémique. Gynécologie, obstétrique et fertilité 2014 ; 42 : 174-81.

50. Pernod G., et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. Journal des maladies vasculaires 2009 ; 34 : 156-203.

51. ANAES. Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. Audition publique. Argumentaire. 2004.

52. Beral V., Banks E., Reeves G. Evidence from randomized trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002 ; 360 : 942-4.

53. White H., Murin S. Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? No. J. Thromb. Haemost. 2004 ; 2 : 2262-3.

54. Canonico M., Plu-Bureau G., Lowe G.D.O., Scarabin P.Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008 ; 336 ; 1227-31.

55. Renaudin J.M., Chardigny C., Sansil Vestri-Moral P., Chemla E., Fabiani J.N. Vasoréactivité artérielle et veineuse. Encycl Méd Chir Angéiologie. 19-0080, 2003, 8 p.

56. Miller V.M., Duckles S.P. Vascular actions of oestrogens: functional implications. Pharmacol. Rev. 2008 ; 60 : 210-41.

57. Hodges K.H., Richer J.K., Horwitz K.B., Horwitz L.D. Variant estrogen and progesterone receptor messages in human vascular smooth muscle. Circulation 1999 ; 99 : 2688-93.

58. Vin F., Allaert A., Levardon M. Influence of estrogens and progesterone on the venous system of the lower limbs in women. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1992 ; 18 : 888-92.

59. Gorski G., Kielar M., Porzycki P., Noszczyk W. Oral contraceptives intake may be inversely correlated with varicose veins and chronic venous insufficiency. Phlebology 2003 ; 32 : 90-5.