



HAL
open science

La maladie veineuse thromboembolique : étude des facteurs de risque de récurrence

Valérie Olié

► **To cite this version:**

Valérie Olié. La maladie veineuse thromboembolique : étude des facteurs de risque de récurrence. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2011. Français. NNT : 2011PA11T016 . tel-00719318

HAL Id: tel-00719318

<https://theses.hal.science/tel-00719318>

Submitted on 19 Jul 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2011

N° attribué par la bibliothèque

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

Spécialité : Épidémiologie

Présentée et soutenue publiquement par

Valérie OLIÉ

le 24 mai 2011

LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE :
ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE

Thèse dirigée par Pierre-Yves SCARABIN

JURY

Denis HEMON, président
Grégoire LE GAL, rapporteur
Florence TREMOLLIERES, rapporteur
Thierry MOREAU, examinateur
Denis WAHL, examinateur
Pierre-Yves SCARABIN, directeur de thèse

FINANCEMENT

Cette thèse a été financée dans le cadre d'une convention CIFRE (Conventions Industrielles de Formation par la Recherche) établie entre l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (ANRT) et les Laboratoires Pierre Fabre.

EQUIPE D'ACCUEIL

La thèse a été réalisée au sein de l'équipe 8 : hormones et maladies cardiovasculaires du Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), Inserm UMR-S 1018, située 16 avenue Paul Vaillant couturier, 94807 Villejuif Cedex.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

PUBLICATIONS EN LIEN AVEC LA THESE

- **Articles acceptés :**

Olié V., Plu-Bureau G., Conard J., Horellou M.H., Canonico M., Scarabin P.Y. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011 May;18 (5).

Olié V., Canonico M., Scarabin P.Y. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol*. 2010 Sep;17(5):457-63 .

- **Articles soumis :**

Olié V., Zhu T., Martinez I., Scarabin P.Y., Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism.

- **Lettre acceptée :**

Olié V., Plu-Bureau G., Canonico M., Scarabin P.Y. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. Author's reply. *Lancet*. 2011 (in press).

- **En préparation :**

Olié V., Zhu T., Martinez I., Scarabin P.Y., Emmerich J. Thrombin generation, D-dimer and recurrent venous thrombosis.

COMMUNICATIONS AFFICHÉES PENDANT LA THÈSE

Olié V., Plu-Bureau G., Conard J., Horellou M.H., Canonico M., Scarabin P.Y. Hormone therapy and other risk factors for recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women.

- Poster au congrès de l'European Menopause and Andropause Society (EMAS) (Londres, avril 2009) : *Maturitas*. 2009; (63) Suppl. 1: S1–S136.

Olié V., Canonico M., Conard J., Horellou M.H., Plu-Bureau G., Scarabin P.Y. Risk Factors for Recurrence of Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women.

- Poster à la journée de la recherche de l'Université Paris XI (Paris, mars 2009)
- Poster au congrès d'épidémiologie de l'American Heart Association (AHA ; Palm Harbor, mars 2009) : *Circulation*. 2009 March; (119), e340.

Olié V., Zhu T., Martinez I., Scarabin P.Y., Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism.

- Poster à la journée de la recherche de l'université Paris XI (Paris, avril 2010)
- Poster au congrès de l'Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology de l'AHA (San Francisco, avril 2010) : *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:e183-e321

RESUME

Maladie veineuse thromboembolique : étude des facteurs de risque de récurrence

A partir des données de deux études de cohortes hospitalières françaises (MEVE et FARIVE), nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque de récurrence de maladie veineuse thromboembolique (MVTE).

Nous avons confirmé un excès de risque de récurrence de MVTE chez les hommes comparés aux femmes et montré que cette relation dépendait en partie de l'âge, de la mutation du FV Leiden et de la prise d'hormones au premier événement. Une analyse en fonction du sexe a mis en évidence que l'âge, l'obésité et des niveaux élevés de D-dimères augmentaient significativement le risque de récurrence de MVTE chez les femmes. Par ailleurs, contrairement aux estrogènes oraux, les estrogènes transdermiques seuls ou combinés à la progestérone micronisée n'exposaient pas les femmes ménopausées à un risque accru de récurrence de MVTE. Chez les hommes, la mutation du facteur V Leiden, un antécédent familial de maladie artérielle et un premier événement idiopathique étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence.

L'identification de profils de risque différents en fonction du sexe pourrait permettre une meilleure stratification du risque de récurrence de MVTE. Ces résultats devraient contribuer à améliorer la prise en charge de la maladie par une évaluation individuelle de la durée optimale du traitement anticoagulant. De plus, une bonne sécurité d'emploi des estrogènes transdermiques seuls ou combinés à la progestérone micronisée ouvre des perspectives cliniques intéressantes dans le traitement des troubles sévères de la ménopause chez des patientes avec un antécédent personnel de MVTE.

Mots clés : Maladie veineuse thromboembolique, récurrence, facteurs de risque, sexe, estrogènes transdermiques.

Centre de Recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), Inserm UMR-S 1018
Equipe 8 : hormones et maladies cardiovasculaires
16 avenue Paul Vaillant Couturier, 94807 Villejuif cedex

Venous thromboembolism : risk factors for recurrence

Based on data from two French hospital cohort studies, we investigated the risk factors for recurrent venous thromboembolism (VTE).

We confirmed the higher risk of recurrent VTE among men compared with women and we suggested that this relation depended on age, Factor V Leiden mutation and hormone-related first event. A sex-specific analysis showed that advancing age, obesity and elevated D-dimer significantly increased the risk of recurrent VTE in women. Moreover, oral but not transdermal estrogens, were associated with a higher risk of recurrent VTE among postmenopausal women. In men, factor V Leiden mutation, family history of arterial disease and an idiopathic first event were independent risk factors for VTE recurrence.

The identification of sex-specific risk factors provides a new insight to risk stratification for VTE recurrence. These results could improve the prevention of this disease by an individual assessment of the optimal duration of anticoagulation therapy. In addition, our results provide first evidence supporting the safety of transdermal estrogens alone or combined with micronized progesterone with respect to VTE recurrence risk. These data could have important clinical implications for women with personal history of VTE who require hormone therapy for severe postmenopausal symptoms.

Key-words : Venous thromboembolism, recurrence, risk factors, gender, transdermal estrogens.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier, par ces quelques lignes, tous ceux qui m'ont formée ou accompagnée durant cette thèse.

Tout d'abord, je tiens à remercier tout particulièrement Pierre-Yves Scarabin, mon directeur de thèse pour sa disponibilité et pour toute la confiance qu'il m'a accordée depuis mon arrivée dans l'équipe. Qui d'autre aurait osé me proposer une thèse d'épidémiologie après un DEA de Biologie forestière ?? Tu m'as formée à l'épidémiologie, aux statistiques et m'a donné goût à la recherche. Ton encadrement scientifique et humain ont rendu possible cette thèse et je te suis très reconnaissante pour ton implication sans faille dans ma formation. Je te remercie aussi chaleureusement pour ta compréhension et ton écoute dans les moments difficiles.

Je remercie également sincèrement Denis Hémon pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse, Florence Trémollières et Grégoire Le Gal, mes deux rapporteurs pour le temps passé et l'attention portée à ce manuscrit ainsi que pour leurs remarques pertinentes. Merci également à Denis Wahl et Thierry Moreau d'avoir accepté de participer à ce jury.

Je tiens aussi à remercier tout particulièrement Geneviève Plu-Bureau pour son aide précieuse pour l'étude MEVE, ses conseils de clinicienne avertie et son soutien tout au long de mon parcours à l'Inserm.

Un grand merci également à Jacqueline Conard et Marie-Hélène Horellou pour nous avoir permis de réaliser l'étude MEVE, pour votre aide et votre présence tout au long du déroulement de l'étude.

Je voudrais également témoigner ma reconnaissance à Joseph Emmerich pour m'avoir permis d'exploiter toutes les données de l'étude FARIVE. Merci également pour vos relectures attentives de l'article et vos conseils avisés.

J'exprime également toute ma gratitude à Philippe Crouzit et Jean-Marie Pibourdin des laboratoires Pierre Fabre pour m'avoir permis de réaliser cette thèse dans d'excellentes conditions grâce à la convention CIFRE. C'était toujours un plaisir de venir à Castres et je vous remercie pour votre accueil et la confiance que vous m'avez témoignée.

Merci également au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche pour leur financement.

Laure, ma petite fouinasse ... Cette thèse n'aurait pas eu la même saveur sans ta présence (et bien sûr sans celle de la guigne, omniprésente à chaque instant) ! Merci pour ta formation stat, pour tes techniques ultra élaborées de gestion du stress et des angoisses, pour ton accompagnement sur nos (trop ? pour certains) nombreuses chansons, pour avoir été une compétitrice hors paire à « brain buddies », pour tous nos fous rires ... Nous tairons ici notre pacte de début de thèse mais il m'aura permis de côtoyer une véritable amie 4 années supplémentaires, et ça, ça n'a pas de prix ! Enfin, telle la parfaite petite guigne, tu n'as pu t'empêcher de te carapater au dernier moment ! Tu me manques...

Je remercie également très sincèrement Marianne pour m'avoir accompagnée avec tant d'attention depuis mon arrivée dans l'équipe. Soutien scientifique, moral, logistique, ... tu as été bien plus qu'une collègue durant toutes ces années, ne change rien ! Toujours partante avec le sourire (quel moral et quelle énergie !!!), ta présence et ta disponibilité m'ont été très précieuses. Je pense que je serais encore en train de calculer mes PA sur variables dépendantes du temps sans toi.

Véronique, merci pour ton soutien ! Bon courage pour la suite, tu verras, ce n'est pas si long ! Valérie, ta bonne humeur quotidienne est un vrai plaisir !

Amandine et Marine merci de votre aide pour le recrutement de MEVE et de votre ténacité pour retrouver les femmes, les unes après les autres. Ce fut un vrai travail de fourmi et la fouine vous en remercie.

Par ces quelques lignes je souhaite également exprimer mes plus profonds remerciements à mes parents, pour me laisser libre dans mes choix et avoir cru en moi depuis toujours; je doute que beaucoup de parents soient ravis de voir leur enfant avec une carte d'étudiant passer la trentaine mais vous m'avez toujours soutenue de manière inconditionnelle et offert la possibilité de choisir ma voie dans des conditions optimales. Je vous rassure je crois que cette fois c'est bon ! Merci aussi d'avoir « géré » la pupuce ces derniers mois un peu chargés...Et pour tous mes amis qui me demandent régulièrement si je prête ou loue mes parents la réponse est NON !

Je remercie également toute ma famille, Caro, Greg, Mairaine, Alain, Mutti, Papi, pour votre présence à mes côtés depuis toujours. Vous participez à mon épanouissement et m'avez apporté votre soutien dans chaque étape de ma vie. Très sincèrement merci pour tout. Mention spéciale à Caro pour son aide dans ma tentative de camouflage de mon éternelle nullité orthographique ! Ta relecture ultra rapide et efficace de mon mémoire m'aura été d'un grand secours!

Les truffes, Elo, Val, Mathieu, Mathilde, Anne, Domi, Cath, Greg, je sais que je peux compter sur chacun de vous dans les bons comme dans les mauvais moments, alors du fond du cœur, merci.

Merci à Capucine, parenthèse enchantée de cette thèse.

Enfin, les mots ne suffiront pas à exprimer toute ma reconnaissance pour mon fouineau. Dans la vie, il y a des choix difficiles qu'on ne regrette pas... MERCI pour tout ce que tu m'apportes !

A Charlotte,

SOMMAIRE

FINANCEMENT	- 1 -
EQUIPE D'ACCUEIL	- 1 -
PRODUCTION SCIENTIFIQUE	- 2 -
RÉSUMÉ	- 5 -
REMERCIEMENTS	- 8 -
SOMMAIRE	- 12 -
LISTE DES ABRÉVIATIONS	- 15 -
LISTE DES TABLES	- 17 -
LISTE DES FIGURES	- 19 -
I. INTRODUCTION	- 20 -
A. LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE	- 22 -
1. <i>Épidémiologie de la MVTE</i>	- 22 -
2. <i>Physiopathologie de la MVTE</i>	- 23 -
3. <i>Facteurs de risque de la MVTE</i>	- 24 -
a) Facteurs de risque acquis.....	- 24 -
b) Facteurs de risque génétiques	- 25 -
c) Facteurs de risque environnementaux	- 25 -
d) Facteurs de risque mixtes ou non-établis	- 26 -
B. POSITION DU PROBLEME	- 27 -
1. <i>THM et MVTE</i>	- 27 -
a) THM et premier événement de MVTE	- 29 -
b) THM et récurrence de MVTE	- 31 -
2. <i>Facteurs de risque de récurrence de MVTE</i>	- 32 -
a) Sexe et récurrence de MVTE.....	- 32 -
b) Autres facteurs de risque de récurrence de MVTE	- 33 -
II. OBJECTIFS	- 36 -
III. MÉTHODES	- 38 -
A. L'ÉTUDE MEVE.....	- 39 -

1.	<i>Protocole d'étude</i>	- 39 -
2.	<i>Recueil de données</i>	- 40 -
	a) Données cliniques.....	- 40 -
	b) Données biologiques.....	- 41 -
3.	<i>Suivi des patientes et récurrence de MVTE</i>	- 42 -
4.	<i>Analyses statistiques</i>	- 43 -
	a) Analyses descriptives.....	- 43 -
	b) Estimation des risques.....	- 43 -
B.	L'ETUDE FARIVE.....	- 47 -
1.	<i>Protocole d'étude</i>	- 47 -
	a) Critères de sélections des cas.....	- 47 -
	b) Déroulement de l'étude FARIVE.....	- 48 -
	c) Validation des cas de récurrence de MVTE.....	- 48 -
2.	<i>Données recueillies</i>	- 49 -
	a) Données cliniques.....	- 49 -
	b) Mesures biologiques.....	- 51 -
3.	<i>Analyses statistiques</i>	- 55 -
	a) Analyse descriptive.....	- 55 -
	b) Estimation des risques.....	- 55 -
IV.	RÉSULTATS	- 57 -
A.	L'ETUDE MEVE.....	- 58 -
1.	<i>Description de la cohorte</i>	- 58 -
2.	<i>Incidence cumulée de récurrence au cours du suivi</i>	- 60 -
3.	<i>Etudes des principaux déterminants du risque de récurrence de MVTE chez la femme ménopausée</i>	- 61 -
4.	<i>Etude de la relation entre THM et récurrence de MVTE</i>	- 64 -
	a) THM et MVTE en fonction de la voie d'administration.....	- 64 -
	b) Progestatifs associés et récurrence de MVTE.....	- 64 -
	c) THM et récurrence de MVTE dans des sous-groupes de femmes à haut risque veineux.....	- 65 -
B.	L'ETUDE FARIVE.....	- 67 -
1.	<i>Description de la cohorte</i>	- 67 -
2.	<i>Caractéristiques à l'inclusion des patients</i>	- 68 -
3.	<i>Récurrence de MVTE</i>	- 70 -
4.	<i>Facteurs de risque de récurrence de MVTE en fonction du sexe</i>	- 74 -
	a) Facteurs de risque cliniques.....	- 74 -
	b) Facteurs de risque biologiques.....	- 77 -
V.	DISCUSSION	- 89 -
A.	ETUDE MEVE.....	- 90 -
1.	<i>Synthèse des résultats</i>	- 90 -

1.	<i>Discussion des résultats et données de la littérature</i>	- 91 -
a)	Facteurs de risque de récurrence de MVTE chez les femmes ménopausées	- 91 -
b)	THM et récurrence de MVTE	- 92 -
2.	<i>Interprétation biologique des résultats</i>	- 94 -
a)	Âge et récurrence de MVTE	- 94 -
b)	Obésité et récurrence de MVTE.....	- 94 -
c)	Voie d'administration des œstrogènes et risque de récurrence de MVTE.....	- 95 -
d)	Impact des progestatifs associés.....	- 97 -
3.	<i>Forces et limites de l'étude</i>	- 98 -
a)	Forces de l'étude.....	- 98 -
b)	Limites de l'étude.....	- 99 -
4.	<i>Implications cliniques</i>	- 102 -
B.	ETUDE FARIVE	- 103 -
1.	<i>Synthèse des résultats</i>	- 103 -
2.	<i>Validation des mesures</i>	- 104 -
a)	Les D-dimères	- 104 -
b)	Le TGT	- 104 -
3.	<i>Discussion des résultats et données de la littérature</i>	- 106 -
a)	Etude de la relation entre sexe et récurrence de MVTE	- 106 -
b)	Facteurs de risque de récurrence sexe-spécifiques	- 107 -
c)	Facteurs de risque de premier événement et de récurrence de MVTE : vraiment différents ?	- 110 -
4.	<i>Forces et limites de l'étude</i>	- 113 -
a)	Forces de l'étude.....	- 113 -
b)	Limites de l'étude.....	- 113 -
5.	<i>Implications cliniques</i>	- 115 -
VI.	CONCLUSION	- 116 -
VII.	RÉFÉRENCES	119
ANNEXES	136

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN	: Acide Desoxyribo Nucléique
AHA	: American Heart Association
ANRT	: Association Nationale de la Recherche et de la Technologie
AT	: Anti Thrombine
AVK	: Anti Vitamines K
CIFRE	: Conventions Industrielles de Formation par la Recherche
EDTA	: EthyleneDiamineTetraacetic Acid
EMAS	: European Menopause and Andropause Society
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EP	: Embolie Pulmonaire
ESTHER	: EStrogen and THromboEmbolic Risk
ETP	: Endogenous Thrombin Potential
EVTET	: Estrogen and Venous ThromboEmbolic Trial
FARIVE	: Facteur de Risque de la maladie Veineuse thromboEmbolique
FII	: Facteur II
FSH	: Follicle-stimulating hormone
FT	: Facteur Tissulaire
FV	: Facteur V
HERS	: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study
HR	: Hazard Ratio
IC	: Intervalle de Confiance
IMC	: Indice de Masse Corporelle

INSERM	: Institut Nationale de la Santé Et de la Recherche Médicale
MA	: Maladie Artérielle
MEVE	: Menopause Estrogen and Venous Event
MVTE	: Maladie Veineuse ThromboEmbolique
NAMS	: North American Menopause Society
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1
PC	: Protéine C
PL	: PhosphoLipides
PS	: Protéine S
r-PCA	: Résistance à la Protéine C Activée
SNP	: Single Nucleotide Polymorphisme
TCA	: Temps de Céphaline Activée
TF	: Tissue Factor
TGT	: Test de Génération de Thrombine
THM	: Traitement Hormonal de la Ménopause
TP	: Taux de Prothrombine
TVP	: Thrombose Veineuse Profonde
TVS	: Thrombose Veineuse Superficielle
WHI	: Women's Health Initiative

LISTE DES TABLES

Tableau 1 : Classification des progestatifs selon la NAMS [124]	- 41 -
Tableau 2 : Caractéristiques des femmes de la cohorte MEVE à l'inclusion	- 59 -
Tableau 3 : Risques de récurrence de MVTE bruts et ajustés en fonction des caractéristiques des femmes à l'inclusion.....	- 63 -
Tableau 4 : Risques de récurrence de MVTE bruts et ajustés selon la prise d'un THM en fonction de la voie d'administration et du type de progestatif associé dans l'étude MEVE	- 65 -
Tableau 5 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de la cohorte FARIVE.....	- 69 -
Tableau 6 : Risque de récurrence de MVTE chez les hommes comparés aux femmes, en fonction de l'âge, de la mutation du FV Leiden et de la présence d'hormones comme facteurs déclenchant du premier événement dans l'étude FARIVE	- 72 -
Tableau 7 : Risques de récurrence de MVTE bruts associés aux caractéristiques à l'inclusion par sexe.....	- 75 -
Tableau 8 : Analyse multivariée sexe-spécifique du risque de récurrence de MVTE en fonction des caractéristiques à l'inclusion	- 76 -
Tableau 9 : Risque de récurrence de MVTE bruts en fonction de la persistance d'un thrombus résiduel dans l'étude FARIVE (N=281).....	- 77 -
Tableau 10 : Analyse brute des déterminants des D-dimères (ng/ml) dans l'étude FARIVE (n=471)	- 78 -
Tableau 11 : Analyse multivariée des déterminants des D-dimères en fonction du sexe dans l'étude FARIVE (N=471).....	- 79 -
Tableau 12 : Risques de récurrence de MVTE bruts et ajustés en fonction du niveau de D-dimères par sexe et par âge dans l'étude FARIVE (N=471).....	- 80 -
Tableau 13 : Paramètres de la génération de thrombine en fonction des caractéristiques des sujets à l'entrée dans la cohorte FARIVE (N=450).....	- 83 -
Tableau 14 : Paramètres du TGT par sexe en fonction des caractéristiques des sujets à l'entrée dans la cohorte FARIVE (N=450).....	- 84 -

Tableau 15 : Analyse multivariée des déterminants des paramètres du TGT en fonction du sexe dans l'étude FARIVE (N=450) - 85 -

Tableau 16 : Hazard ratios bruts et ajustés de récurrence de MVTE en fonction du sexe (N=450)- 86 -

Tableau 17 : Hazard ratios bruts et ajustés de récurrence de MVTE en fonction du niveau d'ETP et de D-dimères pour la cohorte totale et par sexe (N=450, 272 femmes et 178 hommes)- 88 -

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence de la MVTE en France en fonction de l'âge [4].....	- 23 -
Figure 2 : Triade de Virchow [8]	- 24 -
Figure 3 : Utilisation du THM aux Etats-Unis entre 1997 et 2004 [59]	- 28 -
Figure 4 : Voie d'administration des estrogènes par pays [54, 61, 62].	- 28 -
Figure 5 : Différences dans les types de molécules utilisées dans le THM aux Etats-Unis et en France [61-63]	- 29 -
Figure 6 : Incidence en excès des événements potentiellement fatals attribuables à l'utilisation d'un traitement hormonal par voie orale chez les femmes âgées de 50 à 60 ans. Données extraites des deux essais de la Women's Health Initiative [53, 68, 71, 72].	- 30 -
Figure 7 : Schéma du déroulement de l'étude MEVE	- 42 -
Figure 8 : Schéma du déroulement de l'étude FARIVE	- 48 -
Figure 9 : Paramètres du thrombogramme	- 54 -
Figure 10 : Récidives de MVTE dans l'étude MEVE.....	- 60 -
Figure 11 : Incidence cumulée de récurrence de MVTE au cours du suivi dans l'étude MEVE-	61 -
Figure 12 : Etude de la relation entre la prise d'un traitement hormonal transdermique et le risque de récurrence de MVTE par sous-groupe	- 66 -
Figure 13 : Schéma de la sélection des patients de la cohorte FARIVE	- 67 -
Figure 14 : Incidence cumulée de récurrence au cours du temps par sexe dans l'étude FARIVE....	- 70 -
Figure 15 : Incidence cumulée de récurrence par sexe, mutation du FV Leiden et prise d'hormone au premier événement dans l'étude FARIVE	- 73 -
Figure 16 : Schéma du système de la protéine C et résistance à la protéine C activée en présence d'une mutation du FV Leiden	- 96 -

I. INTRODUCTION

La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) est une pathologie récidivante, potentiellement fatale et dont l'incidence augmente fortement avec l'âge. Après un premier événement, la mise en place d'un traitement anticoagulant permet d'éviter l'extension du thrombus, de prévenir ou de limiter la migration pulmonaire et enfin de prévenir les récurrences. Si un consensus est aujourd'hui établi sur le schéma thérapeutique initial de cette pathologie (relais rapide de l'héparine au 4^{ème} ou 5^{ème} jour par les antivitamines K (AVK)), la durée optimale du traitement anticoagulant, après un premier épisode de MVTE, reste controversée. En effet, il paraît essentiel d'évaluer conjointement les bénéfices du traitement anticoagulant, notamment en termes de réduction du risque de récurrence, et le risque de complications hémorragiques, son principal effet secondaire.

De nombreux travaux mettent aujourd'hui en évidence la nécessité d'une gestion personnalisée de la durée du traitement anticoagulant en fonction de la gravité de la MVTE et de la présence ou non de facteurs de risque.

Dans ce contexte, l'identification de facteurs de risque de récurrence de MVTE apparaît être un enjeu majeur pour l'établissement d'un profil bénéfice/risque individuel permettant une prise en charge adaptée de la MVTE.

Après quelques rappels sur la MVTE, et notamment sur les facteurs de risque établis du premier événement et de la récurrence, nous nous attacherons à exposer l'intérêt et les objectifs de nos recherches au regard des connaissances actuelles. Nous détaillerons ensuite les résultats obtenus à partir de deux études de cohorte françaises et nous en discuterons les résultats.

A. LA MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

La MVTE regroupe la thrombose veineuse et sa complication immédiate, l'embolie pulmonaire (EP). Quatrième cause de mortalité dans les pays industrialisés et troisième cause de mortalité cardiovasculaire derrière l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux [1-3], la MVTE représente un enjeu majeur de santé publique.

1. Épidémiologie de la MVTE

Les estimations concernant l'incidence de la MVTE sont peu nombreuses et assez imprécises. En effet, l'incidence de la MVTE est souvent sous-estimée car elle peut être asymptomatique, mal diagnostiquée ou non-déclarée comme cause initiale de décès.

L'incidence de la MVTE estimée en France est d'environ 1,8/1000/an avec des incidences respectives pour la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'EP de 1,24/1000/an et 0,60/1000/an avec une mortalité associée dans 5 à 10% des cas [4]. Cela représente environ 150 000 cas de MVTE par an, responsables d'environ 15 000 décès par an.

Lorsqu'on ne considère que le premier événement de MVTE, l'incidence de la pathologie est estimée à 1,36/1000/an avec des incidences respectives de 0,90/1000/an pour la TVP et 0,45/1000/an pour l'EP [4].

L'incidence de la MVTE augmente fortement avec l'âge. En effet, très rare avant 20 ans, son incidence atteint plus de 1/100/an après 75 ans [4] (Figure 1) . Après un premier événement de MVTE, l'incidence de la récurrence est élevée les deux premières années (de l'ordre de 5 à 10% par an) puis décroît lentement au cours du temps. Cinq ans après le premier épisode, l'incidence cumulée de récurrence de MVTE atteint 25 à 30% [5-7].

Malgré une incidence élevée après 50 ans et une mortalité importante en faisant l'un des problèmes majeurs de santé publique, la MVTE reste mal connue et sous diagnostiquée. Une meilleure prévention primaire et secondaire de la maladie se traduirait par des bénéfices considérables en termes de coût et de santé publique.

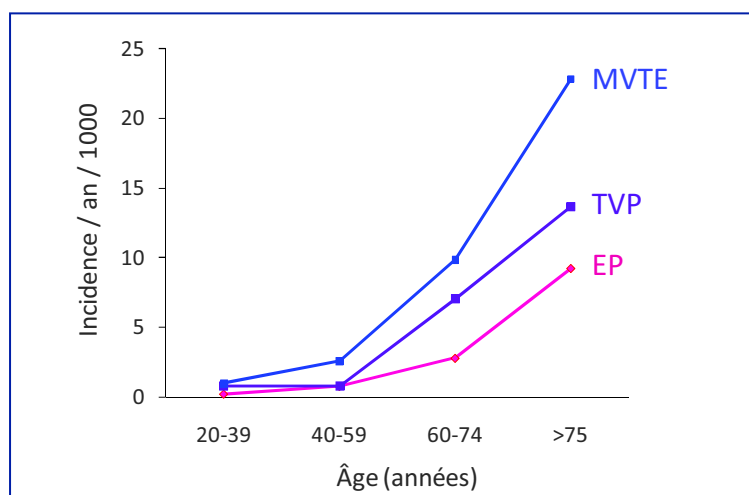


Figure 1 : Incidence de la MVTE en France en fonction de l'âge [4]

2. Physiopathologie de la MVTE

La thrombose veineuse résulte d'une activation localisée de la coagulation avec constitution d'un thrombus dans le système veineux. Le thrombus, constitué de fibrine, de globules blancs et de plaquettes, peut provoquer une occlusion partielle ou totale de la lumière veineuse, obstruant ainsi la circulation du sang. Elle peut affecter n'importe quelle partie du système veineux, mais les manifestations les plus fréquentes concernent les sites de bas débit sanguin du réseau veineux profond des membres inférieurs. Une fois formé, le thrombus peut se détacher ou se fractionner, migrer dans les artères pulmonaires via la circulation sanguine et provoquer une EP, complication aiguë et potentiellement fatale de la thrombose. L'insuffisance veineuse secondaire ou syndrome post thrombotique est une complication secondaire et plus tardive de la thrombose veineuse.

La thrombose veineuse est une pathologie multifactorielle. Dès 1856, Rudolph Virchow décrit dans sa triade les mécanismes pouvant concourir à la formation d'un thrombus : la stase veineuse, la lésion de la paroi vasculaire et les altérations de la coagulation. Les facteurs favorisant ces trois éléments sont résumés dans la Figure 2.

Ces trois mécanismes décrits agissent en interaction et sont souvent très intriqués, de sorte qu'il est souvent difficile de mettre en évidence l'implication d'un mécanisme plutôt qu'un autre. De plus, la présence de l'un de ces facteurs est une cause suffisante mais pas forcément nécessaire à l'apparition d'une thrombose veineuse.

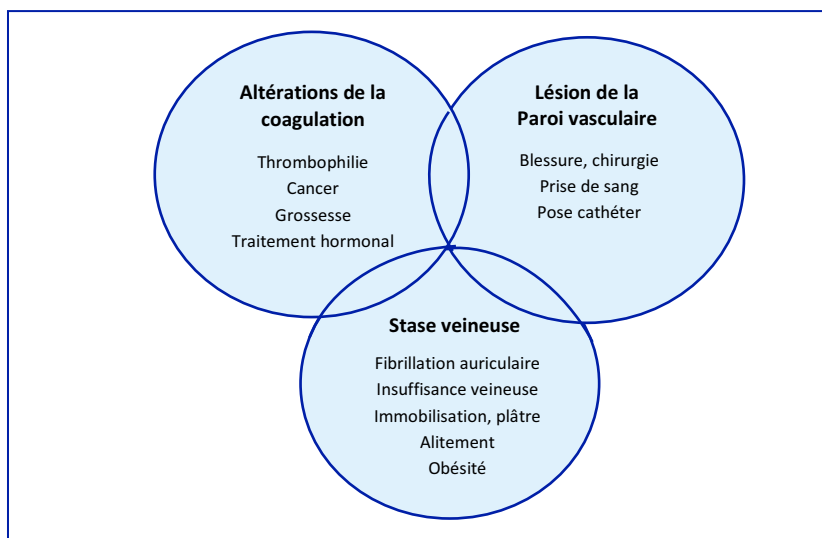


Figure 2 : Triade de Virchow [8]

3. Facteurs de risque de la MVTE

Les trois mécanismes impliqués dans la survenue d'une MVTE – stase veineuse, lésions de la paroi vasculaire et altérations de la coagulation – peuvent être déclenchés par différents facteurs. Bien que de nombreux facteurs de risque de MVTE aient été identifiés, près de 40 à 50% des thromboses sont considérées comme idiopathiques, c'est-à-dire sans causes ni circonstances favorisantes retrouvées.

Plusieurs études ont montré que l'étiologie de la MVTE pouvait différer selon qu'il s'agisse d'un premier événement thrombotique ou d'une récurrence de MVTE [9]. En effet, certains facteurs de risque bien établis du premier événement ne semblent pas être impliqués dans la survenue d'une récurrence et réciproquement. Dans ce contexte, nous avons choisi d'étudier les facteurs de risque du premier événement et de la récurrence dans deux chapitres distincts.

Les facteurs de risque peuvent être divisés en trois grandes catégories : les facteurs de risque acquis, les facteurs de risque génétiques et les facteurs environnementaux.

a) Facteurs de risque acquis

Le principal facteur de risque acquis de la MVTE est l'âge. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, l'incidence de la MVTE augmente de manière exponentielle au cours du vieillissement [4]. Ce facteur de risque important est indépendant d'autres

paramètres pouvant être liés au vieillissement : augmentation de la prévalence des cancers, des chirurgies orthopédiques, etc. [10].

Les cancers, le surpoids et l'obésité et le syndrome des antiphospholipides sont d'autres facteurs de risque importants de MVTE [9].

b) Facteurs de risque génétiques

L'un des premiers facteurs de risque génétiques de MVTE ayant été découvert est le groupe sanguin, les groupes sanguins A, B et AB étant associés à une augmentation d'environ 50% du risque de MVTE [11, 12].

Plus récemment, différentes anomalies congénitales ou thrombophilies ont été découvertes. Celles-ci peuvent être à l'origine d'une augmentation importante du risque de MVTE. C'est le cas des mutations induisant un déficit en inhibiteur de la coagulation : antithrombine (AT) III, protéine C (PC) et protéine S (PS). Ces déficits, dont la prévalence est globalement inférieure à 1% dans la population générale, multiplient le risque de MVTE par 15 [13, 14]. D'autres mutations, beaucoup plus fréquentes dans la population générale (2 à 7% de la population), comme la mutation du Facteur V (FV) Leiden ou la mutation G20210A du gène de la prothrombine ou facteur II (FII) multiplient le risque de MVTE par 5 et 3 respectivement [15-17].

Ces dernières années, plusieurs études génétiques ont permis de mettre en évidence différents polymorphismes génétiques de substitution (SNP pour Single Nucleotide Polymorphisme) pouvant potentiellement être associés à une augmentation du risque de MVTE. Ces études préliminaires restent à confirmer, ainsi que les voies biologiques associées à ces polymorphismes [18, 19].

c) Facteurs de risque environnementaux

Les chirurgies, traumatismes et immobilisations prolongées font partie des principaux facteurs de risque environnementaux de la MVTE. En effet, le risque de MVTE peut être multiplié par 50 chez les patients subissant certains types de chirurgie [9, 20, 21].

Les longs voyages en avion (de plus de 5 heures), la grossesse et le postpartum sont également reconnus comme facteurs de risque et multiplient le risque de MVTE de 1,5 à 5 [22-24].

Les traitements contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation significative du risque de MVTE chez les femmes [9, 25, 26]. Le risque de MVTE associé à l'utilisation du Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) est à moduler en fonction de différents paramètres (voie d'administration, progestatifs combinés) [27-29]. L'étude de la relation entre THM et MVTE sera détaillée dans la partie B.1 de l'introduction.

Enfin, des études ont mis en évidence un lien entre certains traitements comme les antipsychotiques et le risque de MVTE [30].

d) Facteurs de risque mixtes ou non-établis

D'autres facteurs de risque de MVTE dit « mixtes » ont été identifiés comme des taux élevés de Facteur VIII, IX ou XI [31], une hyperhomocystéinémie [32], un potentiel élevé de génération de thrombine [33-37].

D'autres paramètres ont été identifiés comme facteurs de risque potentiels dans certaines études mais restent aujourd'hui controversés. C'est le cas de la pollution atmosphérique [38], du diabète [39, 40], des dyslipidémies [41] de l'hypertension [42, 43] ou encore du tabac [43, 44].

Peu de données concernant la relation entre sexe et risque de premier événement de MVTE sont disponibles, et les résultats souvent négatifs n'ont pas permis d'établir de lien clair entre le sexe et la survenue d'un premier événement de MVTE. Plusieurs études ont mis en évidence un risque accru de MVTE chez les femmes dans le jeune âge [45, 46], cette tendance s'inversant ensuite avec un risque plus important de MVTE chez les hommes âgés [45, 46, 47]. Bien que les femmes présentent un risque important de MVTE lié aux hormones endogènes (grossesse, postpartum) ou à la prise d'hormones exogènes (contraception, THM), l'incidence moyenne de MVTE chez les hommes, après prise en compte de l'âge, est légèrement supérieure à celle observée chez les femmes dans deux études [39, 43].

B. POSITION DU PROBLEME

Dans ce chapitre, nous nous attacherons à détailler les données de la littérature concernant la relation entre le THM et le risque thrombotique veineux d'une part et les facteurs de risque de récurrence en général d'autre part. Le THM et les facteurs de risque de récurrence constituant les sujets centraux des deux études présentées dans cette thèse, il nous apparaît important d'en décrire, en détails, le contexte dans cette partie.

1. THM et MVTE

Le THM est prescrit depuis plus de 50 ans pour pallier le déficit de sécrétion estrogénique des ovaires après la ménopause. Utilisé par des millions de femmes dans le monde, il permet de corriger les troubles fonctionnels liés à la ménopause (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, insomnies, troubles trophiques...) [48, 49]. Le THM, également efficace dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose [50, 51], expose néanmoins à un risque accru de cancer du sein et de MVTE [52-54]. Longtemps prescrit en raison de bénéfices présumés dans la prévention de l'infarctus du myocarde [55], la publication des résultats de grands essais américains au début des années 2000 [53, 56] a conduit à une redéfinition beaucoup plus restrictive de ses indications et a une chute importante des prescriptions. En effet, la remise en cause des bénéfices coronaires du THM a conduit à une controverse importante sur le rapport risque/bénéfice de ce traitement [57, 58].

La Figure 3 présente le pourcentage d'utilisatrices d'un THM aux Etats-Unis, de 1997 à 2003. La publication du premier essai randomisé HERS [56] a conduit à une diminution d'environ 10% du nombre d'utilisatrices de THM parmi les femmes ménopausées, passant de 50 à 40%. L'impact de la publication des résultats d'un deuxième essai randomisé, l'essai de la Women's Health Initiative (WHI) [53] en 2002 a été beaucoup plus important dans l'opinion publique. En effet, en un an, le nombre d'utilisatrices de THM a chuté de moitié, atteignant 20% en 2003.

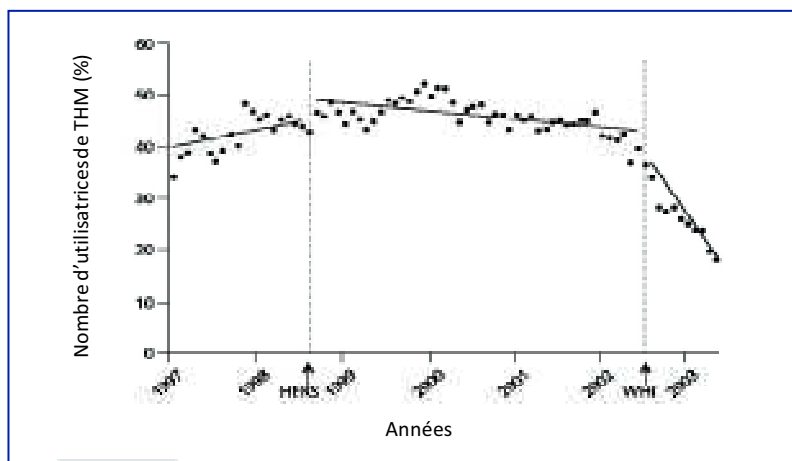


Figure 3 : Utilisation du THM aux Etats-Unis entre 1997 et 2004 [59]

Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation de la plus petite dose efficace pendant la période la plus courte possible [60]. Cependant, ces recommandations ont été établies principalement à partir des résultats d'études anglo-saxonnes difficilement extrapolables aux traitements français privilégiant une voie d'administration transdermique des estrogènes et utilisant une grande variété de progestatifs différents. En effet, alors que la voie transdermique d'administration des estrogènes est très peu répandue aux Etats-Unis et en Angleterre, où elle ne représente que 10 et 30% des THM, elle est majoritairement utilisée en France et en Italie (70%) (Figure 4).

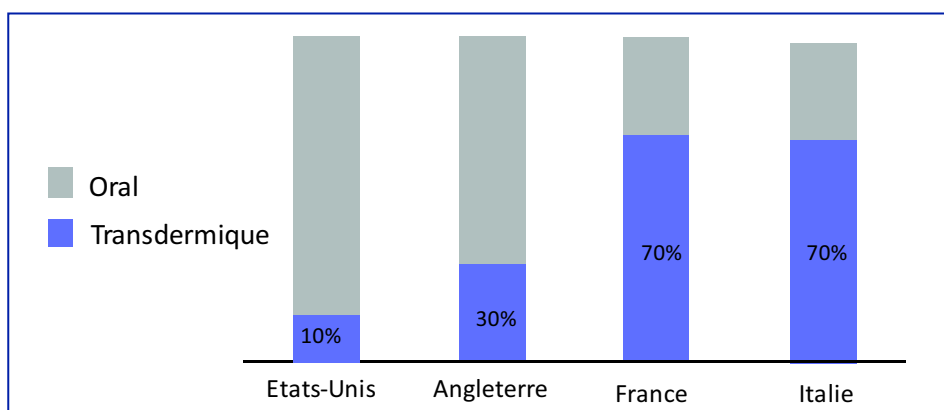


Figure 4 : Voie d'administration des estrogènes par pays [54, 61, 62].

Les molécules constitutives du THM sont également très différentes entre ces deux pays (Figure 5). Aux Etats-Unis, l'estrogène utilisé dans le THM est un estrogène conjugué équin, extrait de l'urine de jument gravide. Cet estrogène est associé essentiellement à de l'acétate de médroxyprogestérone qui constitue le progestatif majoritaire outre-Atlantique. Au contraire, en France, l'estrogène utilisé dans le THM est le 17 bêta estradiol, hormone naturellement produite par la femme. Cet estrogène peut-être associé à une variété importante de progestatifs regroupés en 4 grandes classes : la progestérone micronisée, les dérivés prégnanes, les dérivés norprégnanes et les dérivés norstéroïdes.

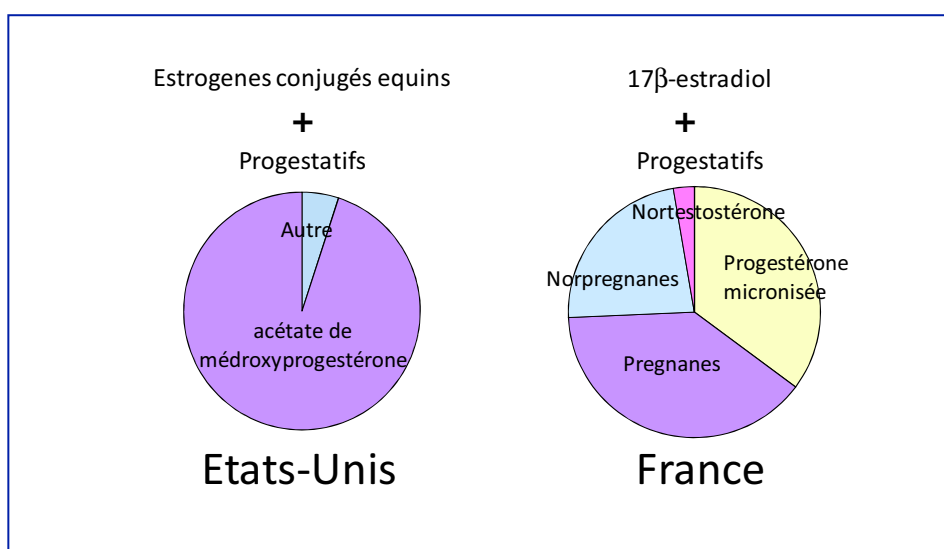


Figure 5 : Différences dans les types de molécules utilisées dans le THM aux Etats-Unis et en France [61-63]

a) THM et premier événement de MVTE

Dans les années 1990, plusieurs études d'observation ont mis en évidence un risque augmenté de MVTE chez les utilisatrices de THM [64-66]. Ce résultat a été confirmé dans plusieurs essais cliniques qui ont montré que le principal effet secondaire à court terme du THM était la MVTE [53, 56, 67-69], le risque de cancer du sein n'augmentant qu'après 4 ans d'utilisation [70]. La Figure 6 présente l'incidence en excès des événements potentiellement fatals attribuables à l'utilisation d'un THM par voie orale chez les femmes ménopausées âgées de 50 à 60 ans, incluses dans les deux essais WHI. Dans cette population, l'embolie pulmonaire est le principal effet secondaire du THM et compte pour plus de 60% des

événements potentiellement fatals attribuables à ce traitement. En revanche, le THM par voie orale n'a que peu d'effets sur l'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes entre 50 et 60 ans.

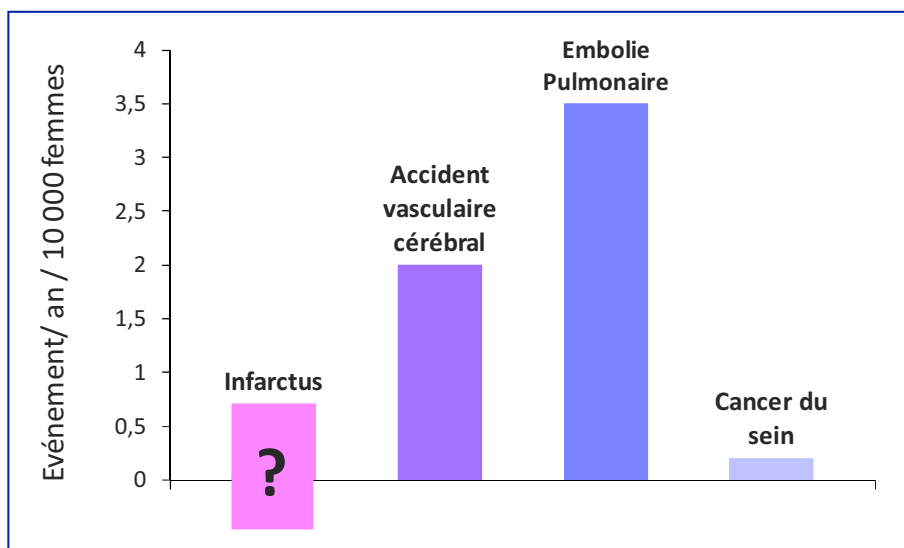


Figure 6 : Incidence en excès des événements potentiellement fatals attribuables à l'utilisation d'un traitement hormonal par voie orale chez les femmes âgées de 50 à 60 ans. Données extraites des deux essais de la WHI [53, 68, 70-72].

(i) Impact de la voie d'administration

Les études d'observation anglo-saxonnes, ainsi que les essais cliniques américains ayant mis en évidence une augmentation du risque de MVTE par rapport à des non-utilisatrices, étaient constitués de femmes utilisant un THM par voie orale. Le traitement transdermique, très peu utilisé dans ces pays comme nous l'avons vu précédemment, n'avait pas été évalué dans ces premières études. En 2003, une étude cas-témoin française a mis en évidence, pour la première fois, un impact différentiel des estrogènes sur le risque de MVTE en fonction de la voie d'administration [27]. En effet, dans cette étude, les estrogènes transdermiques, contrairement aux estrogènes oraux, n'augmentaient pas le risque de MVTE. Plus récemment, deux importantes études de cohorte ont souligné l'importance de la voie d'administration des estrogènes vis-à-vis du risque thrombotique veineux en confirmant les résultats de l'étude ESHTER [29, 73, 74]. Cette différence liée à la voie d'administration s'explique, en partie, par un effet de premier passage hépatique responsable d'une activation de la coagulation. L'hypercoagulabilité induite par les estrogènes oraux est

susceptible de s'exprimer cliniquement dans un contexte génétique ou environnemental favorable. Différents marqueurs de cette activation de la coagulation ont été décrits dans la littérature. Nous les détaillerons dans la discussion de la thèse.

(ii) Impact du progestatif associé

Si la voie d'administration de l'estrogène représente un paramètre important à prendre en compte dans l'estimation du risque de MVTE chez les utilisatrices d'un THM, le type de progestatif associé semble également être un déterminant important du risque de MVTE.

Les résultats concernant l'impact d'un traitement associant un estrogène à un progestatif par rapport à un traitement ne contenant qu'un estrogène seul sont fragmentaires. En effet, alors que certaines études ont suggéré une augmentation du risque de MVTE chez les utilisatrices d'estrogènes associés à un progestatif par rapport à des utilisatrices d'un estrogène seul [53, 68, 69], d'autres études n'ont pas montré de différence entre ces deux types de traitements sur le risque de MVTE [29, 73]. L'impact des différents types pharmacologiques de progestatifs a été récemment étudié dans deux études observationnelles françaises [28, 29]. Les résultats montrent une augmentation significative du risque de MVTE chez les utilisatrices d'un progestatif de type norprégnane, indépendamment de la voie d'administration de l'estrogène. En revanche, aucune augmentation de risque de MVTE n'a été observée dans le groupe des utilisatrices de progestérone micronisée. Ces premiers résultats nécessitent d'être confirmés par de nouvelles données.

b) THM et récurrence de MVTE

Les femmes ayant un antécédent personnel de MVTE sont considérées comme à haut risque thrombotique veineux et ne sont plus éligibles pour un THM par voie orale. En effet, les résultats de deux essais cliniques ont montré un excès de risque important parmi le groupe d'utilisatrices d'estrogènes oraux par rapport à des non-utilisatrices [53, 67].

Aucune étude n'a, à ce jour, évalué l'impact de la prise d'estrogènes transdermiques chez les femmes présentant un antécédent personnel de MVTE. Considérant leur relative

sécurité d'emploi vis-à-vis du risque veineux chez les femmes sans antécédents de MVTE, ils pourraient présenter une option efficace pour traiter les troubles fonctionnels sévères de la ménopause chez les femmes à haut risque. Leur sécurité d'emploi chez les femmes avec un antécédent de MVTE constitue un enjeu important dans la prise en charge des femmes ménopausées sévèrement touchées par des troubles climactériques. En effet, aucune autre option thérapeutique efficace n'est aujourd'hui disponible pour corriger les troubles fonctionnels sévères de la ménopause.

2. Facteurs de risque de récurrence de MVTE

a) Sexe et récurrence de MVTE

Les résultats concernant la relation entre sexe et risque de récurrence de MVTE sont beaucoup plus cohérents que ceux portant sur le premier événement. En effet, plusieurs études et une méta-analyse ont mis en évidence une augmentation significative du risque de MVTE de 50% chez les hommes par rapport aux femmes, que le premier événement soit idiopathique ou non [75-78]. Néanmoins, si une association positive entre le sexe masculin et le risque de récurrence semble assez bien établie, les raisons de cet excès de risque chez les hommes font aujourd'hui l'objet de nombreuses controverses. Une hypothèse formulée par certains pour expliquer cette différence de risque de récurrence de MVTE serait la présence de facteurs hormonaux chez les femmes comme facteurs déclenchant du premier événement [79, 80]. Plusieurs études ont mis en évidence un risque de récurrence très bas dans ce sous-groupe de femmes chez qui le principal facteur déclenchant de l'événement veineux est supprimé, les traitements hormonaux estroprogestatifs étant contre-indiqués chez les femmes avec un antécédent personnel de MVTE. Ce risque très bas de récurrence diminuerait le risque global des femmes et pourrait expliquer une part du déséquilibre hommes/femmes dans la récurrence de MVTE. Cependant cette hypothèse est remise en cause par différents travaux [75, 76, 81] et les raisons de l'excès de risque de récurrence chez les hommes comparé aux femmes restent incertaines.

Enfin, très peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque de récurrence de MVTE en fonction du sexe. L'identification d'éventuels facteurs de risque propres à chaque sexe permettrait d'améliorer la stratification du risque de récurrence de MVTE et une meilleure prise en charge et prévention de la maladie.

b) Autres facteurs de risque de récurrence de MVTE

(i) Facteurs de risque acquis

Le plus important facteur de risque de récurrence de MVTE identifié est le caractère idiopathique du premier événement. En effet, l'influence déterminante de la réversibilité ou non du facteur de risque initial de MVTE a été mise en évidence dans des essais randomisés et dans des études de cohorte prospectives [7, 82-88]. Toutes ces études ont montré un risque de récurrence faible chez les patients dont le premier événement était provoqué par un facteur de risque réversible (chirurgie, alitement...) comparés aux patients dont le premier événement était idiopathique. Ainsi, le caractère idiopathique du premier événement est aujourd'hui le principal critère pris en compte dans la définition de la durée du traitement anticoagulant [89].

D'autres facteurs liés au premier événement sont aujourd'hui clairement reconnus comme facteurs de risque de récurrence. C'est le cas, notamment, du caractère proximal (associé ou non à une embolie pulmonaire) ou du développement d'un syndrome post-thrombotique à la suite de ce premier événement [90, 91]. La présence d'un caillot résiduel dans la veine comme prédicteur de récurrence fait aujourd'hui débat [92-99].

Les résultats concernant la relation entre l'âge, facteur de risque bien établi du premier événement, et la survenue de récurrence de MVTE sont très hétérogènes et conflictuels. En effet, alors que plusieurs études n'ont montré aucun lien entre l'âge au premier événement et la survenue de récurrence de MVTE [5, 100], d'autres études ont mis en évidence une relation négative entre l'âge au premier événement et le risque de récurrence [101, 102]. Enfin, certaines études ont montré une association positive entre l'âge et la survenue de récurrence [6, 7, 80, 103, 104].

Les cancers sont, comme pour le premier événement, un facteur de risque de récurrence de MVTE, notamment lors du traitement anticoagulant [91, 105]. Peu d'études ont

analysé le lien entre cancer et récurrence de MVTE à l'arrêt du traitement anticoagulant mais les résultats sont concordants et montrent une augmentation du risque de récurrence chez les patients atteints de cancers [106, 107].

Différentes études ont montré un lien positif entre le risque de récurrence de MVTE et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) [106, 108, 109] ou une dyslipidémie [110].

(ii) Facteurs de risque génétiques

Les mutations thrombogènes (mutations du FV Leiden et du FII) fortement associées à la survenue d'un premier événement de MVTE sont, contre toute attente, assez faiblement associées à la récurrence de MVTE [111-113]. En effet, le risque de récurrence chez les porteurs hétérozygotes de la mutation du FV Leiden n'est multiplié que par 1,4, et par 1,2 chez les porteurs hétérozygotes de la mutation G20210A du FII. Les déficits en inhibiteurs de la coagulation (PC, PS, AT) sont également associés de manière assez faible à la récurrence de MVTE (risque relatif < 2) [90, 114].

Les antécédents familiaux de MVTE, suggérant la présence de mutations génétiques connues ou inconnues, pourraient être un bon prédicteur de récurrence de MVTE. Cependant, aucun lien n'a pu être établi entre ce facteur et la récurrence de MVTE dans une étude de cohorte prospective et un essai randomisé [83, 115]. De la même manière, aucune relation entre le groupe sanguin et la récurrence de MVTE n'a pu être mise en évidence en dépit du lien retrouvé avec le premier événement de MVTE.

(iii) Facteurs de risque environnementaux

Après un premier événement de MVTE, une prévention accrue auprès des patients exposés à une situation à risque (chirurgie, traumatisme, grossesse, immobilisation...), diminue fortement le risque de survenue d'une récurrence. L'évaluation de l'association entre ces facteurs de risque environnementaux et la récurrence de MVTE est donc difficilement estimable.

Les contraceptions estroprogestatives sont contre-indiquées dans le cas d'antécédents de MVTE car le risque associé à la prise de ce type de contraception est très élevé [90, 116].

(iv) Facteurs de risque mixtes ou non-établis

L'augmentation de la génération de thrombine a été associée à une augmentation du risque de récurrence de MVTE dans plusieurs études récentes [117-120]. De même, des taux élevés de D-dimères, de fibrinogène [90], de facteur VIII [121], de facteur IX [122] ou une hyperhomocystéinémie [123] sont positivement associés à la récurrence de MVTE.

II. OBJECTIFS

L'objectif principal de la thèse était l'étude de différents facteurs de risque de récurrence de la MVTE. Ce travail s'est articulé autour de deux axes principaux développés dans deux études de cohortes hospitalières :

- **Axe 1** : Etude de la relation entre le traitement hormonal de la ménopause et la récurrence de MVTE

Ce premier axe de recherche a été développé dans une cohorte hospitalière de femmes ménopausées : l'étude MEVE (Menopause Estrogen and Venous Event). Après avoir étudié les principaux facteurs de risque de récurrence au sein de la cohorte, nous nous sommes intéressés plus précisément à l'impact de la prise d'un THM sur la survenue de maladie veineuse thromboembolique. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, l'impact de ce type de traitement sur la MVTE est très dépendant de la voie d'administration des œstrogènes mais également du type de progestatif associé. Nous avons donc pris en compte ces deux paramètres dans l'analyse de la cohorte.

- **Axe 2** : Etude des différents facteurs de risque de récurrence de MVTE en fonction du sexe

L'analyse de cette deuxième partie de la thèse a été réalisée dans l'étude de cohorte FARIVE (FActeur de RISque de la maladie Veineuse thromboEmbolique). Nous avons, dans un premier temps, recherché une différence de risque de récurrence de MVTE entre les hommes et les femmes ainsi que les facteurs susceptibles de l'expliquer. Dans un second temps, nous avons réalisé une analyse sexe-spécifique de différents prédicteurs de récurrence afin d'identifier des similitudes et des différences dans les profils à risque de récurrence de MVTE en fonction du sexe.

III. METHODES

A. L'ÉTUDE MEVE

1. Protocole d'étude

L'étude MEVE est une étude de cohorte hospitalière rétrospective mise en place pour évaluer l'impact de la prise d'un THM sur le risque de récurrence de MVTE chez les femmes avec un antécédent personnel de MVTE.

La population d'étude est constituée de femmes ayant consulté à l'Hôtel-Dieu de Paris (consultation d'hématologie, Docteurs Jacqueline Conard et Marie-Hélène Horellou) entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2008. Ces femmes avaient été adressées par un médecin (gynécologue, angiologue, médecin généraliste...) pour un bilan de thrombophilie ou pour un avis concernant la prise d'un THM.

Pour être éligibles, les femmes venues consulter devaient être âgées de 45 à 70 ans, être ménopausées et avoir présenté un premier événement documenté de MVTE.

La ménopause était définie par la présence d'une des conditions suivantes : aménorrhée de plus de 12 mois ; ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie ; hystérectomie sans ovariectomie avec un âge supérieur à 52 ans ou des dosages hormonaux de ménopause définis comme suit : estradiol plasmatique < 20 pg/ml et FSH (Follicle-stimulating hormone) plasmatique > 40 UI/ml.

Le premier événement de MVTE (TVP des membres inférieurs associée ou non à une EP) devait avoir été validé par au moins l'un des examens suivant : echo-Doppler, phlébographie, scintigraphie pulmonaire ou angio-scanner pulmonaire.

Les femmes ayant présenté une thrombose veineuse cérébrale, une thrombose veineuse profonde des membres supérieurs, une occlusion de la veine centrale de la rétine ou une thrombose superficielle n'étaient pas éligibles pour l'étude. De la même manière, les femmes ayant plusieurs antécédents de MVTE ne pouvaient être incluses dans la cohorte.

Une fois sélectionnées à partir de leur questionnaire médical renseigné au moment de la consultation à l'Hôtel-Dieu, les femmes étaient contactées par courrier afin d'obtenir leur consentement pour la participation à cette étude. Près de 85% des femmes sélectionnées ont accepté de participer à l'étude et ont rempli le questionnaire de suivi.

Au total, 1023 femmes ménopausées de 45 à 70 ans avec un antécédent personnel de MVTE ont été incluses dans la cohorte MEVE.

2. Recueil de données

a) Données cliniques

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des femmes venues en consultation grâce à un questionnaire standardisé (Annexe 5).

Les données recueillies incluaient des informations générales et anthropométriques, les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux et traitements actuels, les antécédents familiaux de MVTE ainsi que l'histoire gynécologique détaillée.

La prise de traitements hormonaux (contraception, traitements progestatifs, THM) au cours de la vie des femmes a également été recueillie précisément : type de traitement, voie d'administration de l'estrogène, dose, durée d'utilisation avec date de début et date de fin pour chaque traitement.

Les femmes étaient classées comme utilisatrices de THM si elles avaient utilisé un THM dans les 3 mois précédant le premier événement thrombotique. Les utilisatrices étaient classées en fonction de la voie d'administration de l'estrogène (orale ou transdermique) et du type de progestatif utilisé selon la classification de la North American Menopause Society (NAMS) [124] (Tableau 1).

Les caractéristiques du premier événement ont également été recueillies à partir des compte-rendus d'imagerie et du dossier médical des patientes : localisation de la TVP (territoire et côté), mode de diagnostic (echo-Doppler, scintigraphie...) ainsi que les facteurs favorisants dans le mois précédent l'événement thromboembolique (chirurgie, cancer, traumatisme, plâtre, immobilisation prolongée (>10 jours), long voyage en avion, grossesse). Comme nous l'avons vu précédemment, la prise d'un traitement hormonal (contraception, THM) était un facteur déclenchant s'il avait été pris dans les trois mois précédant l'événement thrombotique. En présence de l'un de ces facteurs favorisants, l'événement thromboembolique était considéré comme secondaire. Au contraire, en l'absence de tous ces facteurs, l'événement thrombotique était idiopathique.

Les événements étaient classés en thromboses distales s'ils concernaient les veines infra-poplitées : veines tibiales antérieures et postérieures, péronières et veines musculaires (jumelles et soléaires). A l'inverse, les thromboses étaient classées en thromboses proximales si elles concernaient les veines iliaques, fémorales et poplitées.

Tableau 1 : Classification des progestatifs selon la NAMS [124]

Progesterone (identique à la progestérone naturelle)
Progestatifs (différents de la progestérone naturelle)
A. Structurellement lié à la progestérone
1. dérivés prégnanes
a. acétylés : acétate de médroxyprogestérone, acétate de meggestrol, acétate de cyprotérone, acétate de chlormadinone
b. Non-acétylés : dydrogestérone, médrogestone
2. Dérivés norprégnanes
a. Acétylés : acétate de nomégestrol, nestorone
b. Non-acétylés : démégestone, trimégestone, promégestone
B. Structurellement lié à la testostérone
1. Ethinylés
a. Estranes : norethistérone, acétate de norethindrone, noréthynodrel, lynestrenol, diacétate d'éthinodiol
b. 18-ethylgonanes : lévonorgestrel, norgestrel, desogestrel, gestodene, norgestimate
2. Non-éthinylés : diénogest, drospirénone

b) Données biologiques

Un bilan de thrombophilie complet a été réalisé systématiquement chez les femmes venues en consultation dans le service d'hématologie de l'Hôtel-Dieu. L'étude de l'hémostase comportait notamment :

- une mesure de l'activité des inhibiteurs de la coagulation : AT, PC, PS, complétée secondairement, en cas de déficit en activité, par le dosage des antigènes correspondants,
- un test de détection de la mutation du FV Leiden,
- un test de détection de la mutation G20210 A du FII,
- un dosage des anticorps anticardiolipines,
- une détection d'anticorps circulant de type lupique.

3. Suivi des patientes et récurrence de MVTE

Le suivi des patientes a été effectué par un questionnaire postal, en moyenne 3 ans après leur consultation à l'Hôtel-Dieu (Figure 7). Ce questionnaire de suivi permettait d'actualiser les données médicales (maladies graves, traitements...), la prise d'un THM depuis la consultation (date de prise, type, voie d'administration) et d'identifier la survenue d'une récurrence de MVTE. En cas de récurrence de MVTE, il était demandé aux patientes de remplir un second questionnaire, plus spécifique, et de fournir les documents d'imagerie permettant de valider la récurrence. Pour être validées, les récurrences devaient avoir été documentées par l'un des examens suivant : echo-Doppler, phlébographie, scintigraphie pulmonaire ou angio-scanner pulmonaire.

En cas de non-réponse aux questionnaires postaux et aux deux relances postales, les patientes ont été contactées par téléphone par une gynécologue de l'Hôtel-Dieu. En cas de récurrence, les patientes devaient adresser par voie postale les documents d'imagerie ainsi que les comptes-rendus permettant la validation des nouveaux événements MVTE.

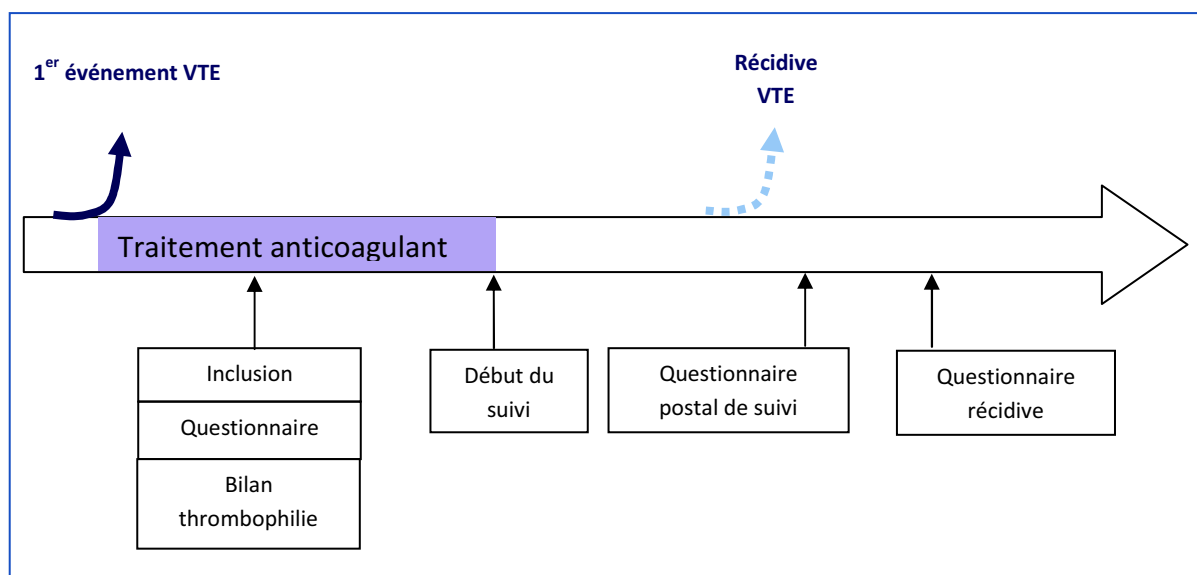


Figure 7 : Schéma du déroulement de l'étude MEVE

4. Analyses statistiques

a) Analyses descriptives

Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de moyenne (écart type) pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, les comparaisons de moyennes entre les groupes ont été réalisées par un test t de Student ; pour les variables qualitatives, ces comparaisons ont été réalisées par un test du Chi-deux d'indépendance.

b) Estimation des risques

(i) Courbes d'incidence cumulée

- Méthode de Kaplan-Meier

Les courbes d'incidence cumulée de récurrence de MVTE en fonction du temps de suivi ont été établies à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. L'estimation de la survie à chaque temps d'événement (t_i) est calculée en utilisant les probabilités conditionnelles. En effet, être en vie à un instant t_i c'est être vivant à t_{i-1} et ne pas mourir au temps t_i :

$$P_i = \frac{n_i - d_i}{n_i} = 1 - \frac{d_i}{n_i}$$

où P_i est la probabilité d'être vivant au temps t_i , n_i le nombre de sujets à risque au temps t_i et d_i le nombre de sujet décédés au temps t_i .

L'estimation de la survie $\hat{S}(t)$ se calcule à partir du produit des P_i estimés pour toutes les dates d'événement antérieur à t :

$$\hat{S}(t) = \prod_{i : t_i \leq t} \left(1 - \frac{d_i}{n_i} \right)$$

La fonction $\hat{S}(t)$ est une fonction en escalier décroissante, constante entre 2 temps d'événement consécutifs. Chaque événement est représenté par une marche.

La courbe de survie $S(t)$ est le complément à 1 du taux cumulé d'événements en fonction du temps $F(t)$. En effet, si à un temps t le taux de survie est de 20%, le taux d'événement à

ce temps est de $1-20\% = 80\%$. Le taux cumulé d'événements représente le risque cumulé d'événements au cours du temps. La courbe représentative du risque cumulé que nous utiliserons dans l'analyse aura donc l'allure d'un escalier croissant au cours du temps.

- Test du Log-Rank

Le test du Log-Rank permet une comparaison entre deux courbes de survie. Il consiste à comparer le nombre d'événements observés au nombre d'événements attendus sous l'hypothèse nulle d'égalité de fonction de survie des groupes. La statistique de test suit sous cette hypothèse un Chi-deux à 1 degré de liberté (ddl). Ce test perdant de sa puissance lorsque les deux courbes n'évoluent pas de façon proportionnelle, en particulier lorsqu'elles se croisent, il est préférable d'associer une analyse visuelle complémentaire des courbes avant d'en interpréter le résultat.

(ii) Etude des facteurs de risque

- Le modèle de Cox

L'étude de la relation entre les facteurs de risque et la survenue de récurrence de MVTE a été réalisée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox. Ce modèle de Cox permet d'exprimer le risque instantané de survenue d'un événement (ici la récurrence de MVTE) en fonction du temps :

$$h(t) = \lambda_0(t) \exp(\beta X)$$

où λ_0 est une fonction de risque de base, β est le vecteur des coefficients de régression et X le vecteur des variables explicatives.

Le calcul de l'estimation du vecteur β représente le produit des vraisemblances V_j calculées pour chaque événement j :

$$V_j = \frac{h_i(t_j)}{h_i(t_j) + h_{i+1}(t_j) + \dots + h_n(t_j)}$$

où t_j est le temps de survenue du $j^{\text{ème}}$ événement, i l'indice du sujet qui présente l'événement au temps t_j et $h_i(t_j)$ le risque instantané pour le sujet i au temps t_j .

L'utilisation d'un modèle de Cox nécessite la vérification de deux hypothèses : l'hypothèse des risques proportionnels (l'effet d'une covariable sur la survenue de l'événement est constant au cours du temps) et l'hypothèse de log linéarité (le risque instantané augmente de manière log linéaire avec le niveau de la covariable).

Après vérification de ces deux hypothèses, nous avons, dans une première étape, réalisé une analyse univariée afin de mettre en évidence des prédicteurs potentiels de récurrence de MVTE et, dans un second temps, une analyse multivariée afin d'identifier des prédicteurs indépendants de récurrence et d'étudier la relation entre THM et récurrence.

- Choix des variables d'ajustement

Toutes les variables associées au risque de récurrence de MVTE avec un risque de première espèce $\leq 0,10$ dans l'analyse univariée ont été entrées dans un modèle multivarié.

- Choix de l'échelle de temps

Dans l'analyse par le modèle de Cox, le temps peut être considéré de deux manières différentes : soit en prenant l'âge des patients comme échelle de temps, soit en prenant le délai entre l'entrée dans l'étude et la survenue de l'événement (temps de suivi). Dans les études de cohortes, lorsque la maladie étudiée est liée à l'âge, il paraît préférable d'utiliser l'âge comme échelle de temps plutôt que le temps de suivi [125]. En effet, l'utilisation du temps de suivi comme échelle de temps peut notamment introduire un biais important lorsque la covariable étudiée est étroitement liée à l'âge ou lorsque son effet peut se modifier avec l'âge.

Dans l'étude MEVE, la covariable principale étudiée était le THM. Cette covariable étant très liée à l'âge des patientes, nous avons opté pour le choix de l'âge comme échelle de temps. En conséquence, pour étudier l'effet propre de l'âge sur la récurrence de MVTE nous avons utilisé une régression logistique simple.

- Utilisation de variables dépendantes du temps

Pour l'analyse de la relation entre le THM et le risque de survenue de récurrence de MVTE, nous avons utilisé des variables dépendantes du temps afin de pouvoir prendre en compte les variations dans l'exposition des patientes au cours du suivi. En effet, durant le suivi de l'étude, une femme peut être, tour à tour, non-utilisatrice puis utilisatrice d'un THM. Ainsi, la valeur de l'exposition d'une même patiente au THM peut varier au cours du suivi aux différents temps d'événement considérés. De même, la voie d'administration de l'estrogène et le progestatif associé peuvent également être modifiés au cours du suivi. En utilisant des variables dépendantes du temps, nous avons pu prendre en considération chaque changement dans l'exposition au THM.

B. L'ETUDE FARIVE

1. Protocole d'étude

L'étude FARIVE est une étude de cohorte hospitalière prospective et multicentrique dont le coordonateur est le Professeur Joseph Emmerich. L'échantillon de patients de cette cohorte a été constitué à partir des cas de l'étude cas-témoin associée. Les patients ainsi sélectionnés ont été suivis pendant 5 ans pour évaluer la survenue de récurrence de MVTE. Nous ne nous intéresserons ici qu'à la partie cohorte de l'étude FARIVE.

a) Critères de sélections des cas

Les patients hospitalisés ou venus consulter dans l'un des centres hospitaliers de recrutement de l'étude entre 2003 et 2006 pour un premier événement de thrombose veineuse ont été consécutivement inclus dans l'étude s'ils remplissaient les conditions suivantes :

- **Critères d'inclusion :**
 - patients de plus de 18 ans,
 - premier épisode validé de TVP des membres inférieurs et/ou EP pulmonaire,
 - signature du consentement.

- **Critères d'exclusion :**
 - âge inférieur à 18 ans,
 - épisode antérieur de TVP des membres inférieurs, EP ou de TVP dans d'autres territoires,
 - refus de participer ou de signer le consentement,
 - cancer actif connu ou découvert au moment de l'épisode thromboembolique, ou cancer de moins de 5 ans,
 - durée de vie courte secondaire à d'autres pathologies associées,
 - thrombophilie déjà connue,
 - TVP d'un autre territoire que les membres inférieurs,
 - TVP distale (sous-poplitée).

b) Déroulement de l'étude FARIVE

Les cas ont été recrutés au moment de leur premier événement thromboembolique. Après signature du consentement, les patients ont été interrogés par un attaché de recherche clinique ou un médecin lors d'un entretien en face-à-face. Un premier prélèvement sanguin a été effectué (Figure 8).

Un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant, soit environ 7 mois après l'inclusion, les patients ont été reçus pour une deuxième visite (V2). Lors de cette visite, un deuxième prélèvement sanguin a été effectué. Un nouvel entretien en face-à-face avec un attaché de recherche clinique a également été effectué.

Le suivi des patients a ensuite été effectué tous les 6 mois pendant 5 ans. A chaque temps de suivi, un questionnaire de suivi a été rempli lors d'un entretien téléphonique ou par questionnaire postal.

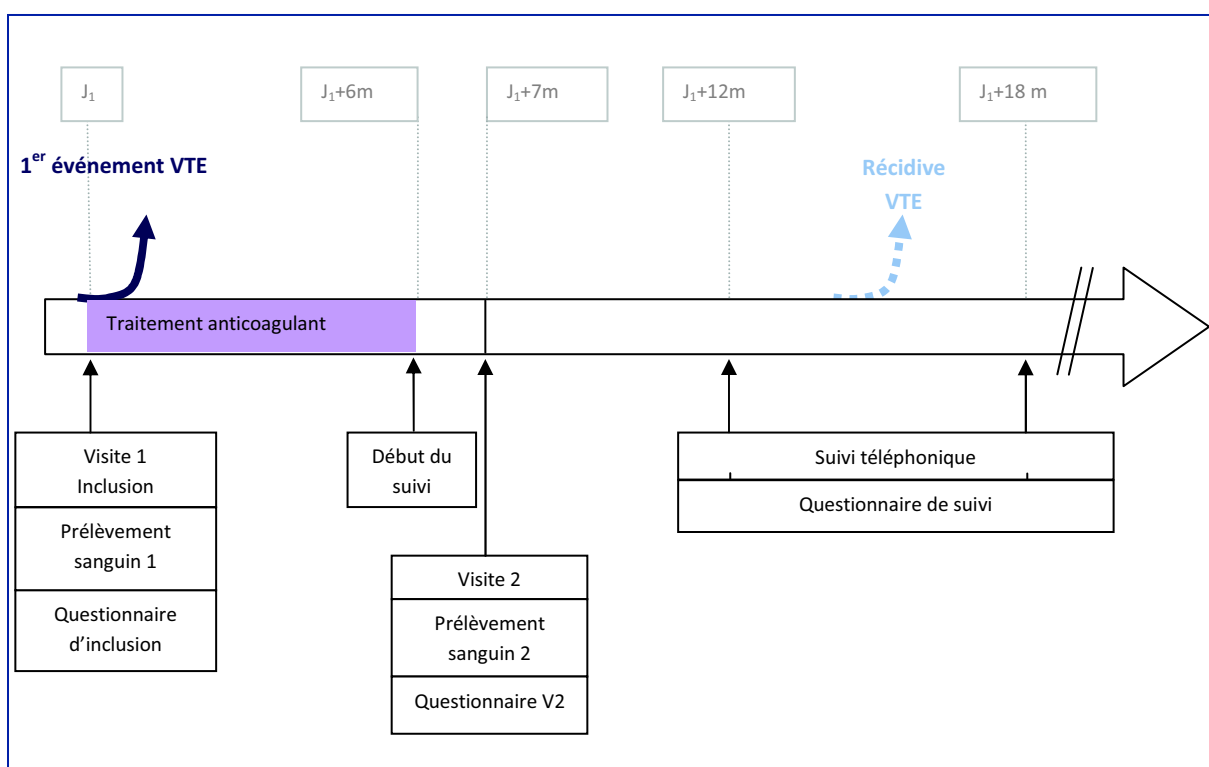


Figure 8 : Schéma du déroulement de l'étude FARIVE

c) Validation des cas de récurrence de MVTE

Les cas autodéclarés de récurrence de MVTE ont été validés à partir des mêmes examens diagnostiques que pour le premier événement : echo-Doppler ou phlébographie des membres inférieurs pour les TVP et scintigraphie pulmonaire, scanner thoracique ou

angiographie pulmonaire pour les embolies pulmonaires. La validation a été effectuée par comparaison entre l'imagerie du premier événement, l'imagerie un mois après l'arrêt des anticoagulants (lorsque celle-ci était disponible) et l'imagerie de la récurrence.

Pour être considérée comme récurrence de thrombose veineuse, le thrombus devait soit (1) se situer dans l'autre jambe que celle affectée par le premier événement, (2) se situer dans une autre veine s'il s'agissait de la même jambe que celle affectée au premier épisode, (3) avoir une extension proximale s'il s'agissait de la même jambe et de la même veine qu'au premier épisode [126, 127]. On retenait le diagnostic de récurrence d'embolie pulmonaire si le contrôle à l'angiographie faisait apparaître de nouveaux défauts de remplissage intraluminal, si le contrôle de scintigraphie pulmonaire faisait apparaître (1) de nouveaux défauts de perfusion segmentaire avec ventilation normale ou (2) de nouveaux défauts de perfusion ne remplissant pas les critères de haute probabilité d'EP mais avec confirmation d'une récurrence de TVP [128].

2. Données recueillies

Les données ont été recueillies à l'inclusion, à V2 et à chaque temps de suivi à l'aide de questionnaires standardisés.

a) Données cliniques

(i) Le questionnaire d'inclusion

Ce questionnaire a permis de récolter les informations à l'entrée dans la cohorte :

- données anthropométriques (sexe, taille, poids, âge...),
- données sociodémographiques (niveau d'étude, consommation tabagique, activité professionnelle...),
- antécédents familiaux (de MVTE, de maladies artérielle),
- antécédents médicaux personnels,
- prise de traitements actuels dont hormonaux,
- caractéristiques du premier événement (type d'événement, localisation, examens diagnostiques, facteurs favorisants, pathologies associées).

Et pour les femmes seulement : antécédents gynécologiques (grossesses, fausses couches, ménopause). La ménopause était définie selon les mêmes critères que pour l'étude MEVE : aménorrhée de plus de 12 mois ; ovariectomie bilatérale avec ou sans hystérectomie ; hystérectomie sans ovariectomie avec un âge supérieur à 52 ans ou des dosages hormonaux de ménopause définis comme suit : estradiol plasmatique < 20 pg/ml et FSH plasmatique > 40 UI/ml.

(ii) Questionnaire à la visite 2

Ce questionnaire a permis de récolter les informations environ un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant :

- traitement anticoagulant (date d'arrêt, complications liées au traitement, raison de la poursuite),
- antécédent médicaux depuis la visite d'inclusion,
- prise de traitements (hors traitement anticoagulant) depuis la visite d'inclusion,
- séquelles échographiques à six mois de la TVP,
- niveau de gêne occasionnée par la MVTE,
- récurrence de MVTE (type d'événement, localisation, examens diagnostiques, facteurs favorisants, pathologies associées).

(iii) Questionnaires de suivi

Ces questionnaires, remplis tous les six mois, ont permis de mettre à jour les données de la visite 2.

(iv) Données de mortalité

Les causes de mortalité pour les patients décédés à l'hôpital ont été recherchées à partir des certificats de décès des patients.

b) Mesures biologiques

Deux échantillons sanguins de 30ml ont été prélevés, à l'inclusion et environ un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant. Ils comprenaient :

- 2 tubes sur EDTA de 5ml pour une extraction de l'ADN,
- 2 tubes citratés de 5ml pour le stockage du plasma à -80°C,
- 2 tubes de 5ml pour le stockage du sérum à -80°C.

Ces prélèvements ont été réalisés et échantillonnés dans chaque centre de recrutement. L'ensemble des analyses a été centralisé dans le laboratoire d'hémostase de l'Hôpital Européen Georges Pompidou où différents paramètres de l'hémostase ont été dosés.

(i) Bilan de thrombophilie

Un bilan de thrombophilie complet a été réalisé sur les échantillons sanguins prélevés à V2 (un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant) chez tous les patients de l'étude. Ce bilan comprenait un dosage des paramètres suivants :

- AT (activité anticoagulante),
- PC (activité anticoagulante),
- PS (activité anticoagulante),
- F II (activité anticoagulante et antigène),
- recherche de la mutation 20210A du FII,
- F V (activité anticoagulante et antigène),
- recherche de la mutation du FV Leiden,
- facteur VIII (activité anticoagulante et antigène),
- facteur IX (activité anticoagulante et antigène),
- facteur X (activité anticoagulante et antigène),
- facteur XI (activité anticoagulante et antigène).

(ii) Dosage des D-dimères

Les D-dimères, produits de dégradation de la fibrine, ont été dosés dans le plasma des patients par une technique immuno-enzymatique ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay ; asserachrom D-Di, diagnostica Stago). Brièvement, les D-dimères contenus dans le plasma sont mis en contact avec un support plastique sur lequel sont fixés des anticorps anti-D-dimères. Les D-dimères présents se lient de manière spécifique aux anticorps anti-D-dimères et sont révélés par d'autres anticorps de détection couplés à une enzyme (peroxydase) produisant une réaction colorée. L'apparition d'une coloration dans le substrat indique la présence de D-dimères à doser. L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzymes présents et donc à la concentration de D-dimères recherchée. Le taux de D-dimères peut ensuite être calculé par rapport à une courbe de calibration. La concentration en D-dimères est exprimée en ng/ml. Le seuil décisionnel de ce test pour l'exclusion des TVP était fixé à 500 ng/ml et les coefficients de variation intra et inter test était de 4,8% et de 4,2% [129].

Une élévation des D-dimères peut-être révélatrice d'une activation de la coagulation ou de la fibrinolyse.

(iii) Test de génération de thrombine (TGT)

La thrombine est une enzyme clé de la cascade de la coagulation : elle détermine la formation du caillot de fibrine mais joue aussi un rôle dans le recrutement et l'activation plaquettaire. La mesure de la génération de thrombine dans le plasma permet d'estimer le risque thrombotique ou hémorragique.

Contrairement aux tests classiques de coagulation comme le TP (Taux de Prothrombine) ou le TCA (Temps de Céphaline Activée) qui mesurent des temps d'apparition de premières traces de fibrine dans le plasma en présence d'activateurs utilisés à des concentrations extra-physiologiques, le TGT permet de prendre en compte toute la cinétique de production puis d'inhibition de la thrombine dans des conditions proches des conditions physiologiques.

Ce test, utilisant une technique de fluorimétrie automatisée (calibrated automated thrombogram), a été mis en place par l'équipe du Professeur Hemker à Maastricht [130].

La coagulation dans le plasma est déclenchée par ajout de Facteur Tissulaire (FT), de PhosphoLipides (PL) et d'ions calcium. L'utilisation d'un calibrateur dans le plasma à tester permet l'expression quantitative nanomolaire de la thrombine générée au cours du temps.

La cinétique de la réaction, représentée sur la Figure 9, comporte trois phases : (1) une phase d'initiation qui aboutit à la formation des premières traces de thrombine, permettant, petit à petit, l'activation de facteurs conduisant à l'explosion de la génération de thrombine ; (2) une phase de génération rapide de thrombine, pendant laquelle le processus d'inactivation de la thrombine commence à se mettre en place ; (3) une phase d'inactivation, où l'effet des inhibiteurs physiologiques, principalement l'antithrombine, devient exclusif.

Différents paramètres de la courbe générée peuvent être étudiés. Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à quatre paramètres :

- la quantité totale de thrombine générée ou potentiel thrombinique. Elle correspond à l'aire sous la courbe, est exprimée en $\text{nM} \cdot \text{minutes}^{-1}$ et est notée ETP (Endogenous Thrombin Potential).
- la hauteur du pic. Elle correspond à la quantité maximale de thrombine générée. Elle est exprimée en nM.
- le temps de latence. Il correspond au temps précédant l'initiation du processus de coagulation. Il est exprimé en minutes.
- le délai au pic. Il correspond au temps nécessaire pour atteindre le pic de thrombine. Il est exprimé en minutes.

Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser une concentration de 5pM de FT et de 4 μ M de PL pour s'affranchir de l'activation de la coagulation par contact tout en restant efficace pour détecter une hypercoagulabilité [131, 132].

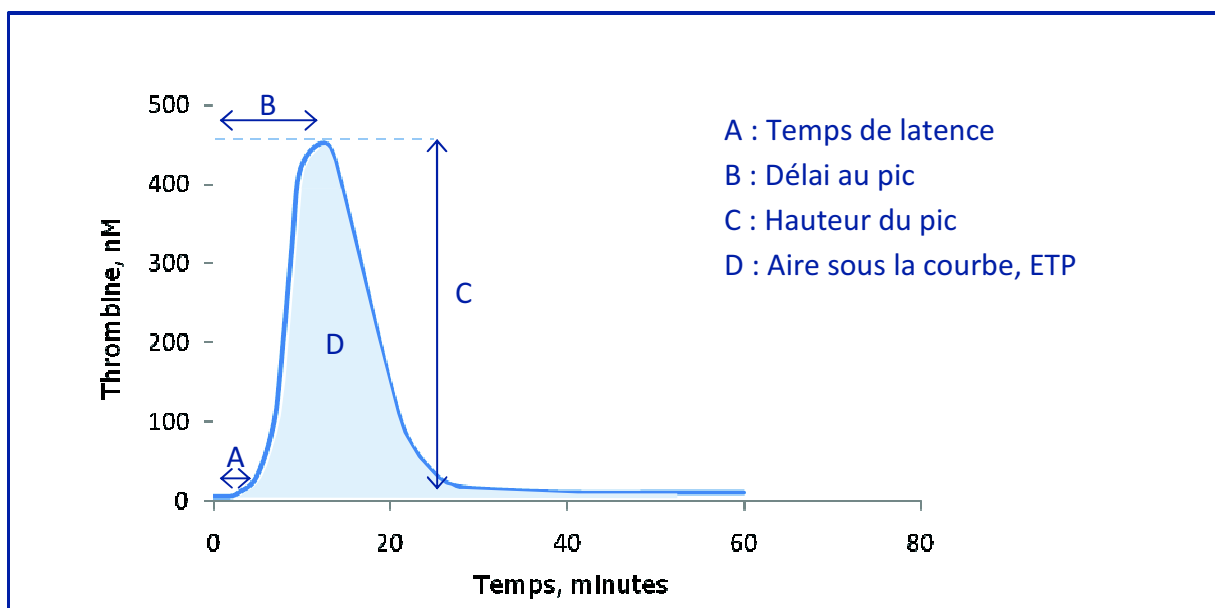


Figure 9 : Paramètres du thrombogramme

3. Analyses statistiques

a) Analyse descriptive

Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de moyenne (écart type) pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentage pour les variables qualitatives.

Pour les variables quantitatives, les comparaisons de moyennes ont été réalisées par un test t de Student et pour les variables qualitatives, ces comparaisons ont été réalisées par un test du Chi-deux d'indépendance.

Nous avons utilisé une transformation logarithmique des différentes variables dont la distribution était lognormale (D-dimères, paramètres de l'hémostase). Pour faciliter l'interprétation des résultats, les moyennes arithmétiques ont été représentées dans les tableaux mais les différents tests effectués concernent les moyennes géométriques.

b) Estimation des risques

Les courbes d'incidences cumulées ont été réalisées à partir de la même méthodologie que celle utilisée pour l'étude MEVE (paragraphe III.4).

Pour l'estimation des risques dans l'étude FARIVE, nous avons utilisé une méthodologie légèrement différente de celle utilisée pour l'analyse de l'étude MEVE. Les risques de récurrence ont été estimés avec un modèle de Cox en prenant le délai après l'arrêt des anticoagulants comme échelle de temps, et non l'âge au premier événement. L'objectif de cette étude était de mettre en évidence les différents facteurs de risque en prenant en compte le sexe. Nous souhaitons, notamment, étudier le lien entre l'âge au premier épisode et la récurrence en fonction du sexe. Ceci n'aurait pas été possible avec un modèle de Cox utilisant l'âge comme échelle de temps. Cette option peut être envisagée dans le contexte de l'étude de la récurrence de MVTE dans la mesure où le délai depuis l'arrêt des anticoagulants est lié à la maladie, au moins autant que l'âge au premier événement.

Dans une première étape nous avons recherché une différence de risque de récurrence de MVTE entre les hommes et les femmes et cherché à l'expliquer par différents facteurs. Dans une deuxième étape de l'analyse, nous avons réalisé une analyse univariée par sexe

afin de mettre en évidence des facteurs de risque potentiels de récurrence de MVTE. Enfin, dans une dernière étape, nous avons réalisé une analyse multivariée par sexe afin de mettre en évidence les prédictors indépendants de récurrence chez les hommes et chez les femmes séparément. Pour cela, toutes les variables associées au risque de récurrence de MVTE avec un risque de première espèce $\leq 0,10$ dans l'analyse univariée ont été entrées dans un modèle multivarié.

IV. RESULTATS

A. L'ÉTUDE MEVE

1. Description de la cohorte

La cohorte MEVE a inclus consécutivement 1023 femmes ménopausées venues consulter dans le service d'hémostase de l'Hôtel-Dieu entre 2000 et 2008. Ces femmes, âgées de 45 à 70 ans, présentaient un antécédent personnel validé de MVTE.

Le Tableau 2 présente les caractéristiques à l'inclusion des femmes de la cohorte totale, en fonction de l'utilisation d'un THM après le premier événement.

Concernant la cohorte totale, l'âge moyen des femmes à l'inclusion était de 58 ans avec un premier événement de MVTE à 54 ans en moyenne. L'indice de masse corporelle des femmes était en moyenne de 25 avec 30% de femmes en surpoids et 12% de femmes obèses. Les femmes ont eu un traitement anticoagulant pendant une durée moyenne de 7 mois et ont été suivies environ 80 mois. Concernant le premier événement, près de 23% des femmes avaient présenté un épisode idiopathique. Le principal facteur déclenchant du premier événement était la prise d'un traitement hormonal. En effet, plus de la moitié des femmes prenait un THM ou une contraception au moment du premier événement (ou dans les trois mois précédents). La localisation du premier événement était proximale (associée ou non à une EP) dans 43% des cas. 47% des femmes avaient un antécédent familial de MVTE et environ 25% des femmes présentaient une thrombophilie (mutation du FV Leiden, mutation G20210A du FII ou déficits en inhibiteurs de la coagulation).

Lorsqu'on s'intéresse aux caractéristiques des femmes de la cohorte en fonction de la prise d'un traitement hormonal après le premier événement, on observe des différences dans les caractéristiques à l'inclusion de ces femmes. En effet, les femmes ayant pris un THM après le premier événement avaient eu, en moyenne, un premier événement plus jeune (49,4 vs. 54,7 ans), plus souvent secondaire (88,3 vs. 76,0%) et distal (72,3 vs. 54,4%), avaient un IMC plus petit (23,7 vs. 25,2) et présentaient moins de thrombophilie (15,4 vs. 27,6%). Ces caractéristiques montrent que les femmes ayant pris un THM après le premier événement présentaient moins de facteurs de risque thrombotique (obésité, thrombophilie) et avaient eu un premier événement de moindre gravité (secondaire et distal).

Tableau 2 : Caractéristiques des femmes de la cohorte MEVE à l'inclusion

Caractéristique*	Population totale (n=1023)	Non-utilisatrices de THM [‡] (n=893)	Utilisatrices de THM [‡] (n=130)	p [§]
Âge à l'inclusion (années), m (ET)	57,9 (6,2)	58,3 (5,4)	55,4 (5,5)	<0,001
Âge au premier événement de MVTE (années), m (ET)	54,0 (9,5)	54,7 (9,2)	49,4 (10,1)	<0,001
Âge de la récurrence de MVTE (années) m (ET)	62,0 (6,6)	62,2 (6,8)	60,5 (5,0)	0,44
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²), m (ET)	25,0 (4,5)	25,2 (4,5)	23,7 (4,1)	0,0003
Surpoids (25≤IMC<30)	297 (29,9)	267 (30,9)	30 (23,4)	0,09
Obésité (IMC≥30)	125 (12,6)	114 (13,2)	11 (8,6)	0,14
Durée du traitement anticoagulant (mois) m (ET)	7,3 (11,2)	7,5 (13,9)	6,0 (8,2)	0,4
Durée du suivi (mois) m (ET)	79,0 (82,9)	75,2 (78,6)	105 (104,7)	0,0001
Antécédents familiaux de MVTE	456 (47,2)	406 (48,2)	50 (40,3)	0,1
Premier événement MVTE				
Premier événement idiopathique	227 (22,4)	212 (24,0)	15 (11,7)	0,002
Facteurs déclenchant				
Chirurgie	188 (18,5)	156 (17,6)	32 (25,0)	0,04
Trauma	27 (2,7)	19 (2,1)	8 (6,3)	0,007
Alitement	47 (4,6)	41 (4,6)	6 (4,7)	0,97
Plâtre	82 (8,1)	64 (7,2)	18 (14,1)	0,008
Grossesse	39 (3,9)	33 (3,7)	6 (4,7)	0,6
Sclérose varice	60 (5,9)	56 (6,3)	4 (3,1)	0,15
Voyage en avion	144 (14,2)	128 (14,5)	16 (12,5)	0,55
Prise d'une contraception	85 (8,4)	74 (8,4)	11 (8,6)	0,93
Prise d'un THM	339 (45,1)	287 (44,4)	52 (49,5)	0,33
Localisation (TVP proximale et/ou EP)	441 (43,3)	405 (45,6)	36 (27,7)	0,0001
Thrombophilie†	266 (26,0)	246 (27,6)	20 (15,4)	0,003
Mutation su FV Leiden	147 (14,4)	132 (14,8)	15 (11,6)	0,34
Mutation G20210A du FII	83 (8,1)	80 (9,0)	3 (2,3)	0,01
Déficit en inhibiteurs de la coagulation	33 (3,2)	33 (3,7)	3 (2,3)	0,43

Abréviations : m, moyenne ; ET, Ecart Type ; TVP, thrombose veineuse profonde ; EP, embolie pulmonaire ; MVTE, Maladie Veineuse ThromboEmbolique ; THM, Traitement Hormonal de la Ménopause ; IMC, Indice de Masse Corporelle.

* En l'absence de précisions, les variables sont données en n (%).

[‡] Après le premier événement.

[§] Test de comparaison entre les non-utilisatrices et les utilisatrices de THM.

† Thrombophilie : mutation du FV Leiden ou mutation G20210A du FII ou déficit en inhibiteurs de la coagulation (PC, PS, AT) ou syndrome des antiphospholipides.

2. Incidence cumulée de récurrence au cours du suivi

Pendant la période de suivi, 110 récurrences ont été déclarées dans le questionnaire de suivi par les femmes de la cohorte (Figure 10). Trente trois d'entre elles n'ont pas été prises en considération dans l'analyse puisque 11 d'entre elles n'ont pas pu être validées, 15 étaient des Thrombose Veineuse Superficielle (TVS) et 7 étaient des TVP des membres supérieurs. Un total de 77 récurrences de TVP et/ou EP a été validé au cours du suivi.

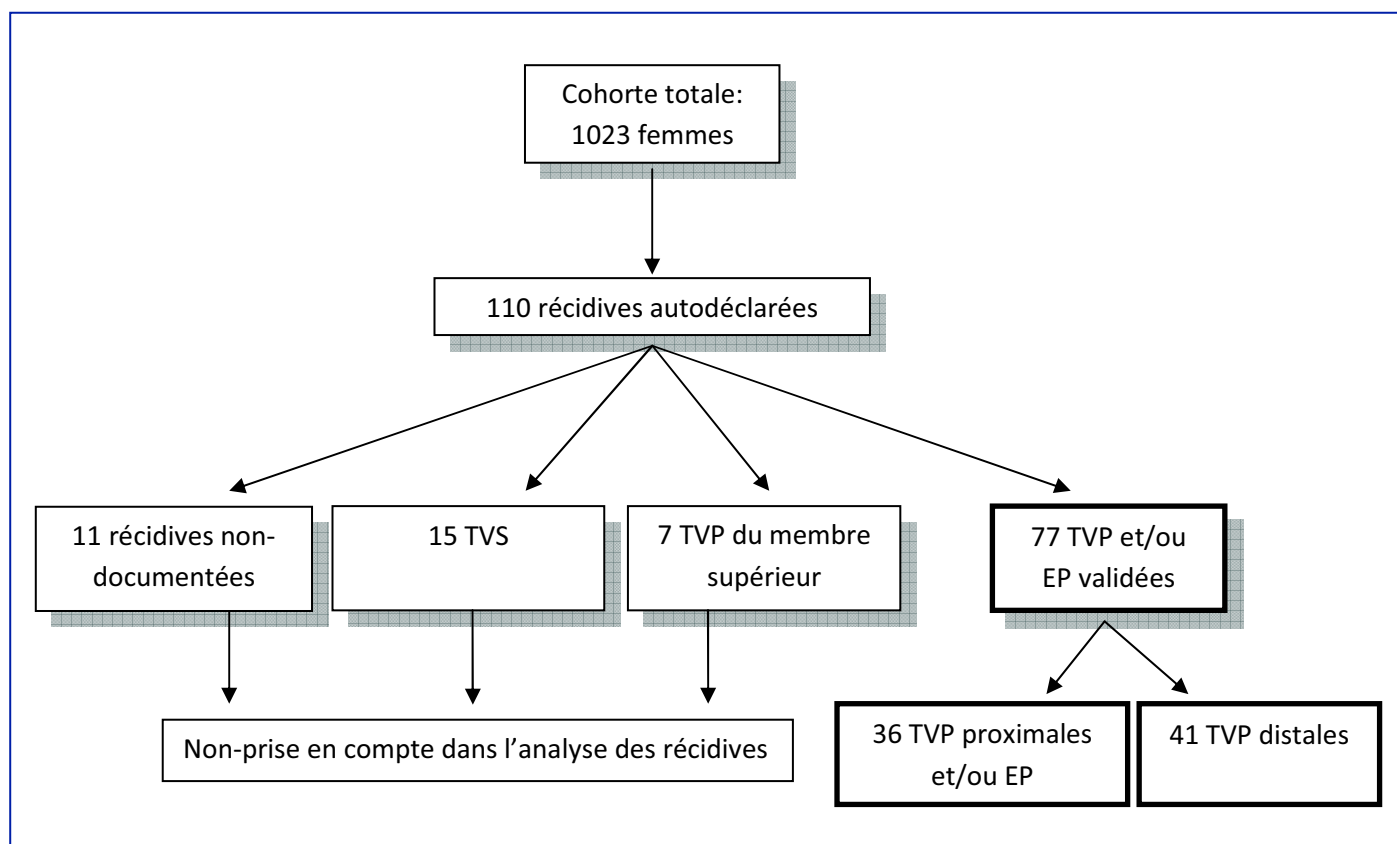


Figure 10 : Récurrences de MVTE dans l'étude MEVE

Le taux de récurrence global de MVTE était de 7,5% avec un taux moyen de récurrence par an de 1,1%. Le taux de récurrence global atteignait 17,1% (2,5% par an) chez les femmes ayant présenté un premier événement proximal idiopathique. La Figure 11 présente l'incidence cumulée de récurrence de MVTE au cours du suivi. Celle-ci était de 1,8% (Intervalle de Confiance, IC à 95%, 1,2-2,9) après 12 mois de suivi, 7,5% (IC à 95%, 5,8-9,7) après 60 mois de suivi et 11% (IC à 95%, 8,6-14,1) après 96 mois de suivi.

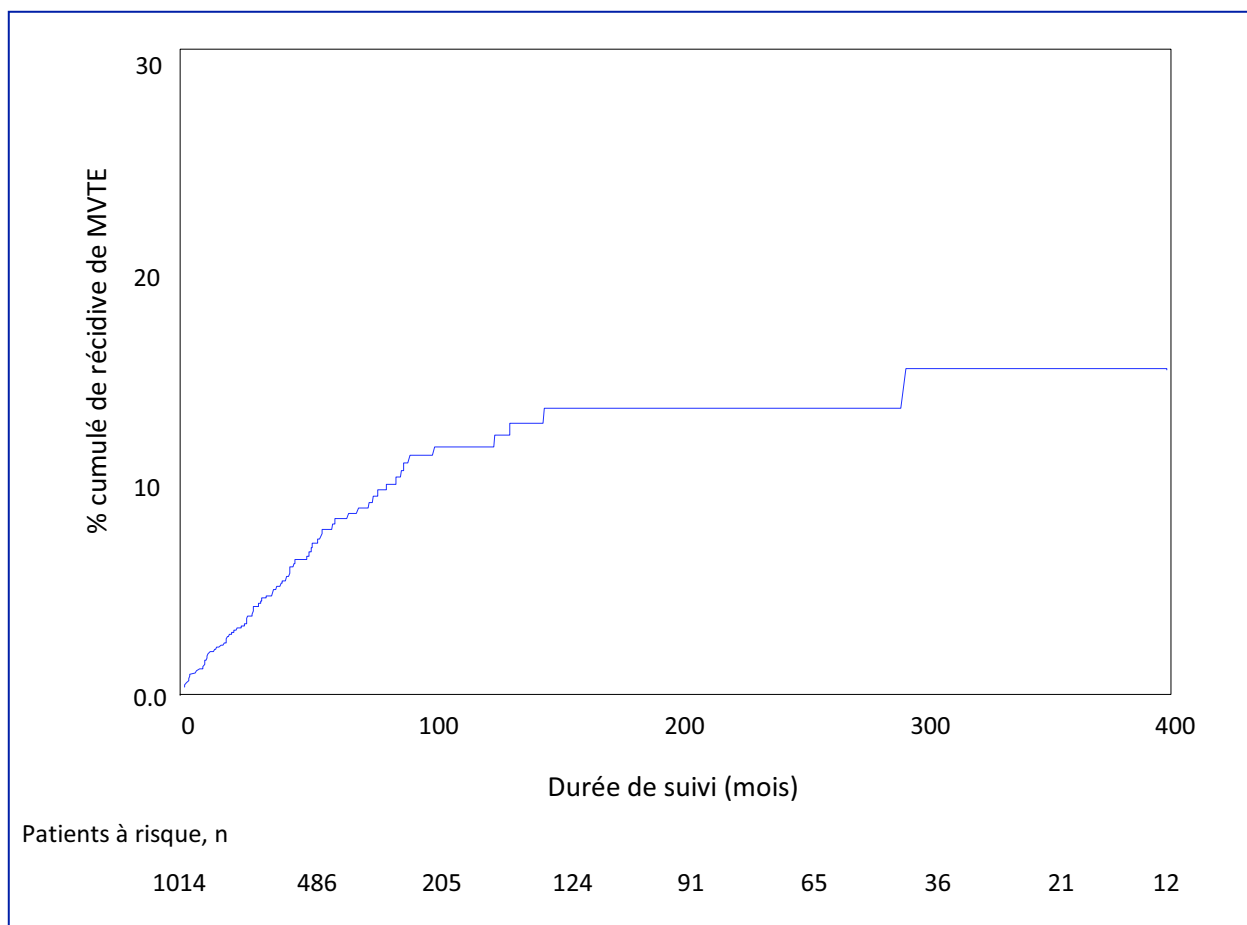


Figure 11 : Incidence cumulée de récurrence de MVTE au cours du suivi dans l'étude MEVE

3. Etudes des principaux déterminants du risque de récurrence de MVTE chez la femme ménopausée

Le Tableau 3 présente les risques de récurrence de MVTE bruts et ajustés, chez les femmes de la cohorte MEVE, en fonction des principales caractéristiques à l'inclusion.

Le modèle multivarié contenait les variables associées à un risque de première espèce inférieur ou égal à 0,10 dans l'analyse univariée. Cependant, les variables localisation et caractéristiques du premier événement (idiopathique ou secondaire) étaient en interaction dans notre étude. Nous avons choisi de conserver la variable « caractéristique du premier événement » dans le modèle multivarié et de ne pas utiliser la variable « localisation du premier événement » comme variable d'ajustement dans l'analyse. Les résultats du modèle multivarié étaient ajustés sur l'âge, l'obésité et un premier événement idiopathique. Les résultats montrent que chez les femmes ménopausées, un âge supérieur à 58 ans,

l'obésité, un premier événement avec une localisation proximale, associé ou non à une EP ou un premier événement idiopathique sont des prédicteurs indépendants du risque de récurrence de MVTE (HR=1,91, IC à 95% (1,17-3,11) ; (HR=1,95, IC à 95% (1,17-3,11) ; (HR=1,64, IC à 95% (1,03-2,61) ; (HR=2,01, IC à 95% (1,24-3,28) respectivement). En revanche, le groupe sanguin, le statut tabagique, les antécédents familiaux de MVTE et la présence d'une thrombophilie n'étaient pas associés au risque de récurrence de MVTE dans notre étude.

Lorsqu'on étudie plus en détails les facteurs déclenchants du premier événement, on trouve une association significative entre l'exposition hormonale au premier événement et le risque de récurrence. Ce résultat persistait après ajustement sur les principaux facteurs de confusion. En effet, les femmes ayant déclaré un premier événement alors qu'elles prenaient un traitement hormonal ou étaient enceintes avaient un risque significativement plus bas de récurrence de MVTE (HR=0,61, IC à 95% (0,38-0,99)). La chirurgie comme facteur déclenchant de premier événement était associée à une réduction du risque de récurrence de MVTE dans l'analyse univariée. Cependant, après ajustement, ce résultat ne persistait pas. Les autres facteurs déclenchant de premier événement n'étaient pas associés de manière significative à une réduction du risque de MVTE.

Tableau 3 : Risques de récurrence de MVTE bruts et ajustés en fonction des caractéristiques des femmes à l'inclusion

Caractéristique	Patients/ Récidives	HR brut (95% IC)	p	HR ajusté† (95% IC)	p
Âge au premier événement					
< 58 ans	493/27	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
> 58 ans	530/50	2,01 (1,26-3,20)	0,003	1,91 (1,17-3,11)	0,009
Indice de masse corporelle *					
Normal (18<IMC<25)	571/33	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
Surpoids (25≤IMC<30)	297/27	1,52 (0,92-2,53)	0,11	1,44 (0,86-2,43)	0,17
Obésité (IMC≥30)	125/16	1,98 (1,09-3,61)	0,03	1,95 (1,068-3,62)	0,03
Groupe sanguin					
Groupe O	273/16	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
Groupe non-O	579/44	1,42 (0,80-2,53)	0,23	1,24 (0,69-2,23)	0,47
Statut tabagique					
Non-fumeur	708/53	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
Fumeur ancien	186/12	0,98 (0,52-1,83)	0,94	1,00 (0,53-1,90)	0,99
Fumeur actuel	115/11	1,53 (0,79-2,94)	0,20	1,54 (0,79-3,02)	0,21
Caractéristiques du premier événement					
Secondaire	786/49	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
Idiopathique	227/27	2,13 (1,32-3,43)	0,002	2,01 (1,24-3,28)	0,005
Facteurs déclenchant du premier événement					
Chirurgie	188/10	0,49 (0,25-0,95)	0,04	0,55 (0,28-1,09)	0,09
Alitement	47/2	0,50 (0,12-2,06)	0,34	0,53 (0,13-2,17)	0,38
Voyage en avion	144/11	1,09 (0,58-2,08)	0,78	1,21 (0,63-2,31)	0,56
Plâtre	82/5	0,93 (0,38-2,32)	0,88	0,78 (0,29-2,09)	0,62
Traumatisme	27/1	0,54 (0,08-3,95)	0,55	0,71 (0,10-5,17)	0,73
Hormones†	519/29	0,60 (0,38-0,96)	0,03	0,61 (0,38-0,99)	0,04
Localisation du premier événement					
TVP distale	581/34	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
TVP proximale et/ou EP	442/43	1,51 (0,96-2,38)	0,07	1,64 (1,03-2,61)	0,04
Antécédents familiaux de MVTE					
Pas d'antécédent familial	511/37	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
Antécédents familiaux	456/39	1,27 (0,75-2,15)	0,38	1,24 (0,73-2,12)	0,42
Anomalies biologiques					
Aucune anomalie biologique	757/56	1,00 (référence)		1,00 (référence)	
Thrombophilie [§]	266/21	1,15 (0,70-1,91)	0,58	1,18 (0,70-1,99)	0,53
Mutation du FV Leiden	147/12	1,12 (0,60-2,07)	0,73	1,14 (0,59-2,17)	0,70
Mutation G20210A du FII	83/7	1,20 (0,55-2,60)	0,65	1,48 (0,67-3,26)	0,33
Déficit en anticoagulant naturel	36/2	0,86 (0,21-3,51)	0,83	0,71 (0,17-2,94)	0,38
Syndrome des antiphospholipides	17/1	0,40 (0,05-2,90)	0,36	0,55 (0,07-4,07)	0,56

Abréviations : HR, Hazard ratio ; ICI, Intervalle de confiance ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; TVP, Thrombose Veineuse Profonde ; EP, Embolie Pulmonaire. † le modèle multivarié incluait l'âge, l'obésité et les caractéristiques du premier événement (idiopathique vs. secondaire). * p de tendance linéaire = 0,02. † Prise de contraception, de THM et grossesse, §mutation du FV Leiden ou G20210A ou déficit en anticoagulant naturel (PC, PS, AT) ou syndrome des antiphospholipides.

4. Etude de la relation entre THM et récurrence de MVTE

a) THM et MVTE en fonction de la voie d'administration

L'étude de la relation entre le THM et la récurrence de MVTE en fonction de la voie d'administration des estrogènes montre que la prise d'un THM transdermique n'augmente pas le risque de récurrence par rapport aux non-utilisatrices (HR= 0,98, IC à 95% 0,42-2,30) ; Tableau 4). En revanche, l'utilisation d'un traitement oral après un premier événement de MVTE expose les femmes à une augmentation significative du risque de MVTE (HR= 6,08, IC à 95% (1,43-25,85)). Enfin, le test d'homogénéité entre la voie orale et la voie transdermique était significatif ($p=0,03$), indiquant un impact différentiel de la voie d'administration sur le risque de récurrence de MVTE.

b) Progestatifs associés et récurrence de MVTE

Nous nous sommes intéressés dans un second temps à l'impact des progestatifs associés sur le risque de récurrence de MVTE (Tableau 4). Parmi les utilisatrices de THM transdermique, il n'y avait pas d'association significative entre le risque de récurrence de MVTE et l'utilisation d'un estrogène seul ou de progestérone micronisée (HR= 1,06, IC à 95% (0,14-7,72) ; HR=0,98, IC à 95% (0,30-3,14) respectivement). En revanche, l'utilisation d'un dérivé norprégnane exposait les femmes à une augmentation significative du risque de récurrence de MVTE (HR= 4,51, IC à 95% (1,07-18,99)). Enfin, l'utilisation de tibolone exposait les femmes à un risque augmenté de récurrence de MVTE à la limite de la signification (HR=7,11, IC à 95% (0,92-54,98)).

Le test d'homogénéité entre les différents progestatifs n'était pas significatif ($p=0,22$). Il est donc difficile de conclure à un effet différentiel des progestatifs sur le risque de récurrence de MVTE.

Tableau 4 : Risques de récurrence de MVTE bruts et ajustés selon la prise d'un THM en fonction de la voie d'administration et du type de progestatif associé dans l'étude MEVE

THM	Cas 77	P.A. 6667	HR brut (95% IC)	<i>p</i>	HR ajusté* (95% IC)	<i>p</i>
Non-utilisatrices	68	6064	1,0 (référence)		1,0 (référence)	
Estrogènes oraux [‡]	2	50	5,70 (1,36-24,00)	0,02	6,08 (1,43-25,85)	0,01
Estrogènes transdermiques [‡]	6	458	0,92 (0,39-2,14)	0,80	0,98 (0,42-2,30)	0,97
Estrogènes seuls	1	99	0,86 (0,12-6,22)	0,88	1,06 (0,14-7,72)	0,96
+ Progestérone micronisée	3	231	0,88 (0,28-2,82)	0,83	0,98 (0,30-3,14)	0,97
+ Dérivés prégnanes	0	94	NA		NA	
+ Dérivés norprégnanes	2	34	3,98 (0,96-16,49)	0,06	4,51 (1,07-18,99)	0,04
Tibolone	1	9	5,44 (0,71-41,48)	0,10	7,11 (0,92-54,98)	0,06
Indéterminé	0	86	NA		NA	

Abréviations : PA, Personne Année ; HR, Hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; NA, Non Applicable.

*ajusté sur l'âge, le surpoids, l'obésité et les caractéristiques du premier événement (idiopathique vs. secondaire).

[‡] au moment de la récurrence.

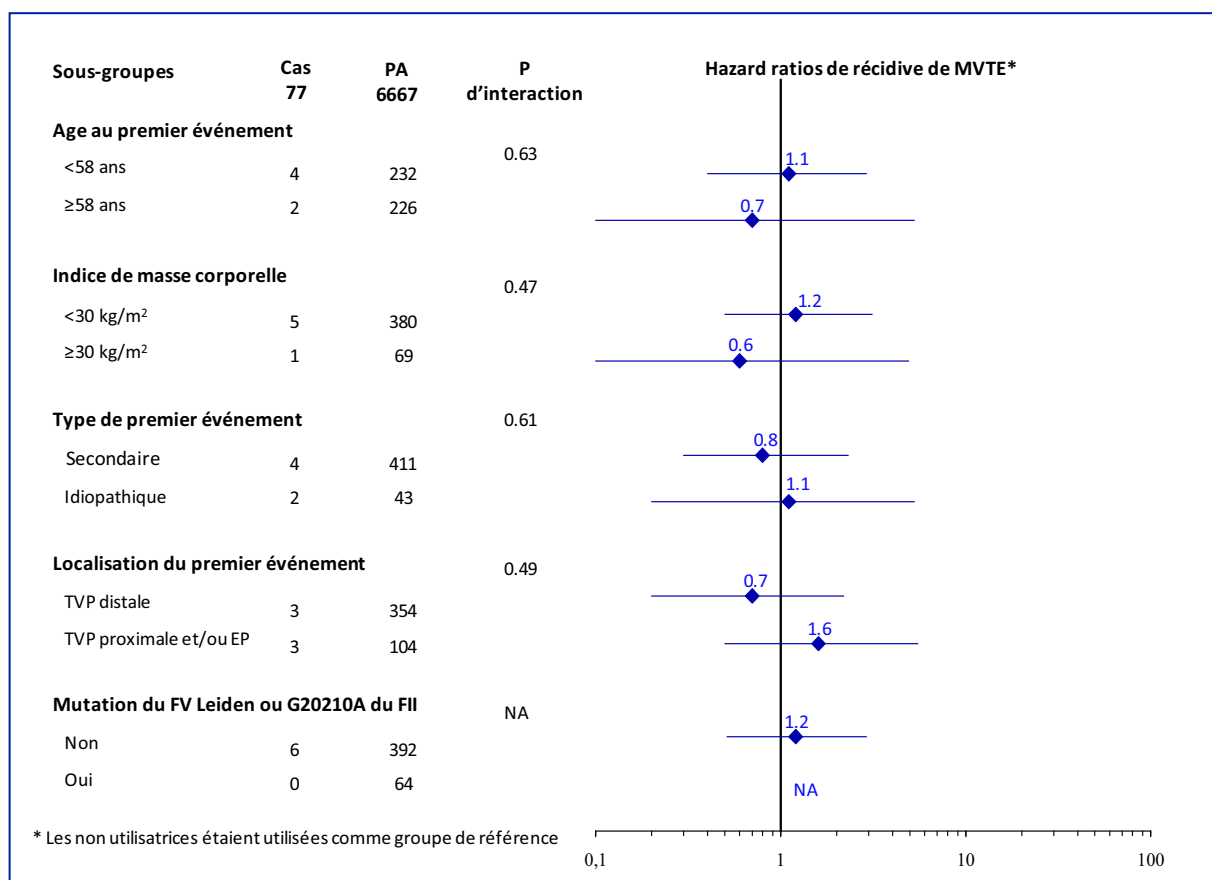
P d'homogénéité entre l'utilisation d'estrogènes oraux vs. l'utilisation d'estrogènes transdermiques est significatif (p=0,03)

P d'homogénéité entre les sous-groupes de progestatifs parmi les utilisatrices d'estrogènes transdermiques est non-significatif (p=0,22).

Les données pour l'ajustement sont manquantes pour 32 patientes.

c) THM et récurrence de MVTE dans des sous-groupes de femmes à haut risque veineux

La mise en évidence de facteurs de risque indépendants de récurrence de MVTE dans la cohorte MEVE nous a permis d'identifier des sous-groupes de femmes à haut risque de récurrence. Dans une dernière étape de l'analyse, nous avons souhaité étudier l'impact de la prise d'un THM par voie transdermique dans ces sous-groupes de femmes à haut risque (âge supérieur à 58 ans, obésité, premier événement idiopathique, premier événement proximal) comparé à des non-utilisatrices (Figure 12). Le risque de récurrence de MVTE chez les utilisatrices d'un traitement transdermique ne différait pas significativement de celui des non-utilisatrices, quelque soit le sous-groupe. Aucune interaction significative entre l'utilisation d'un THM par voie transdermique et l'âge, l'obésité, les caractéristiques ou la localisation du premier événement n'a pu être mise en évidence.



Abréviations : PA, Personnes Années ; MVTE, maladie Veineuse Thromboembolique ; TVP, Thrombose Veineuse Profonde ; EP, Embolie Pulmonaire ; NA, Non Applicable.

Figure 12 : Etude de la relation entre la prise d'un traitement hormonal transdermique et le risque de récurrence de MVTE par sous-groupe

B. L'ETUDE FARIVE

1. Description de la cohorte

Entre 2003 et 2009, 990 patients ont été inclus consécutivement dans la cohorte FARIVE (Figure 13). Parmi ceux-ci, 360 patients ont été exclus pour les raisons suivantes : retrait du consentement (n=9), perdus de vue pendant le suivi (n=71), toujours traités par anticoagulants ou sans information sur la date d'arrêt (n=214), chirurgie comme facteur déclenchant du premier événement (n=52), développement d'un cancer pendant le suivi (14).

Un total de 630 patients (253 hommes et 377 femmes) ayant présenté un premier événement de MVTE remplissait tous les critères d'inclusion pour participer à l'étude. Sept décès sont survenus durant le suivi mais aucun n'était lié à une récurrence de MVTE.

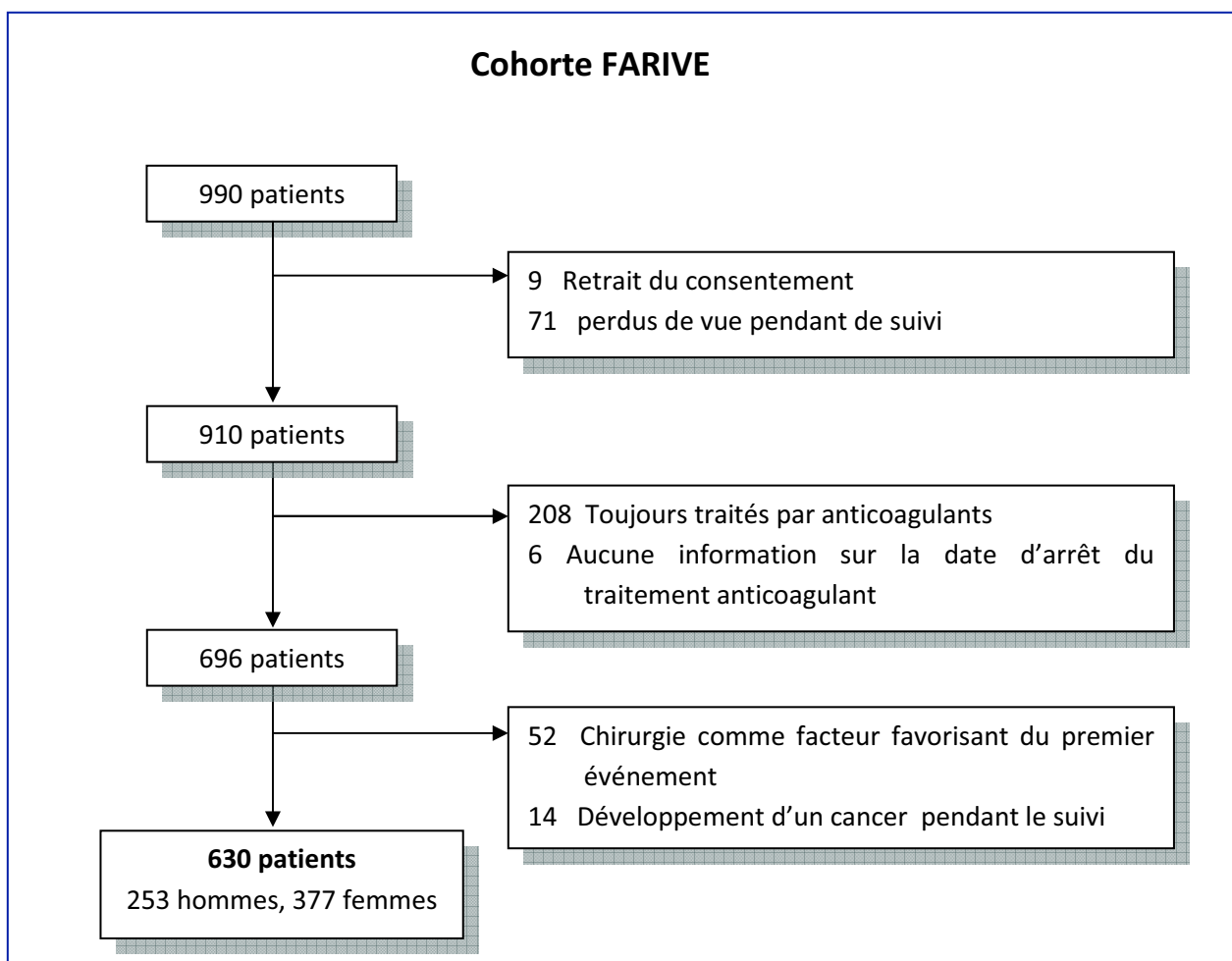


Figure 13 : Schéma de la sélection des patients de la cohorte FARIVE

2. Caractéristiques à l'inclusion des patients

Les caractéristiques à l'inclusion des patients de la cohorte sont décrites dans le Tableau 5. La moyenne d'âge des patients était de 49 ans et la majorité d'entre eux étaient des femmes (59,8%). Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, 6% des patients étaient diabétiques, 23% étaient hypertendus, 21% présentaient une hypercholestérolémie et 19% étaient obèses. Environ 40% des patients présentaient des antécédents familiaux de MVTE ou de maladies artérielles. En ce qui concerne le premier événement, 31 % des patients avaient présenté une TVP proximale isolée, 45% une EP et 24% une TVP associée à une EP. Près de 30% des premiers événements n'avaient aucun facteur déclenchant retrouvé et ont donc été considérés comme idiopathiques. Le facteur déclenchant le plus fréquent était une prise hormonale (contraception orale, THM, grossesse). La durée observée du traitement anticoagulant était de plus de 8 mois, ce qui est légèrement supérieur à la durée initialement prescrite. Enfin 20% des patients inclus étaient porteur d'une mutation du FV Leiden ou du FII.

Le Tableau 5 présente également les caractéristiques pour les hommes et les femmes séparément. Les résultats montrent que les hommes de la cohorte FARIVE étaient significativement plus âgés que les femmes de la cohorte (54,1 vs. 45,3 ans), présentaient plus de facteurs de risque cardiovasculaires : diabète (9,1 vs. 3,5%), hypertension (28,9 vs. 19,4%), hypercholestérolémie (27,3 vs. 16,7%), IMC (26,4 vs. 25,4) et plus de premier événement idiopathique (48,6 vs. 16,2%). En revanche, les femmes présentaient une proportion plus importante d'antécédents familiaux de MVTE.

Enfin, aucune différence significative entre les hommes et les femmes n'était observée concernant la localisation du premier événement, la proportion de thrombophiles, la proportion d'antécédents familiaux de maladies artérielles et la concentration moyenne en D-dimères après le premier événement thrombotique.

Tableau 5 : Caractéristiques à l'inclusion des patients de la cohorte FARIVE

Caractéristique*	Cohorte totale	Femmes	Hommes	P [†]
Patients, n	630	377 (59,8)	253 (40,1)	
Âge, années, m (ET)	48,8 (18,1)	45,3 (19,3)	54,1 (14,7)	<0,001
Facteurs de risque cardiovasculaires				
Diabète	36 (5,7)	13 (3,5)	23 (9,1)	0,003
Hypertension artérielle	146 (23,2)	73 (19,4)	73 (28,9)	0,006
Hypercholestérolémie	132 (21,0)	63 (16,7)	69 (27,3)	0,001
Indice de masse corporelle, kg/m ² , m (ET)	25,8 (5,0)	25,4 (5,4)	26,4 (4,7)	0,01
Obésité (IMC≥30)	122 (19,4)	75 (20,0)	47 (18,7)	0,69
Antécédents familiaux				
Antécédents familiaux de MVTE	240 (38,1)	162 (43,0)	78 (30,8)	0,002
Antécédents familiaux de maladies artérielles	238 (37,8)	140 (37,2)	98 (38,7)	0,7
Caractéristiques du premier événement				
Localisation				0,44
TVP proximale isolée	193 (30,6)	113 (30,0)	80 (31,6)	
EP isolée	282 (44,8)	166 (44,0)	116 (45,9)	
TVP proximale et EP	154 (24,4)	98 (26,0)	57 (22,5)	
Premier événement idiopathique	184 (29,3)	61 (16,2)	123 (48,6)	<0,001
Facteurs déclenchant				0,004
Immobilisation [‡]	119 (25,4)	67 (17,8)	52 (20,6)	
Traumatisme	29 (4,6)	10 (2,7)	19 (7,5)	
Long voyage (>5 heures)	74 (11,8)	25 (6,7)	49 (19,4)	
Facteur de risque hormonal [§]	205 (54,4)	205 (54,4)	–	
Durée du traitement anticoagulant, années, m (ET)	0,7 (0,4)	0,7 (0,3)	0,6 (0,4)	0,22
Statut tabagique				
Non-fumeur	309 (49,1)	228 (60,5)	81 (32,2)	<0,001
Ancien fumeur	182 (28,9)	70 (18,6)	112 (44,3)	
Fumeur actuel	137 (21,8)	77 (20,5)	60 (23,7)	
Anomalies biologiques				
Mutation du FV Leiden	53 (11,1)	38 (13,2)	15 (7,8)	0,06
Mutation G20210A du FII	39 (8,2)	21 (7,4)	18 (9,4)	0,44
D-dimères, ng/ml, m (ET)	542,8 (374,4)	543,4 (370,3)	542,0 (381,7)	0,97

Abréviations : m, moyenne ; ET, Ecart Type ; TVP, Thrombose Veineuse Profonde ; EP, embolie Pulmonaire.

*En l'absence de précisions, les variables sont données en n (%) ; † p de comparaison entre les hommes et les femmes ; ‡ Alitement, hospitalisation, plâtre. § Utilisation de traitement hormonaux (contraception ou THM), grossesse et post-partum.

3. Récidive de MVTE

Au cours du suivi, un total de 80 patients (40 femmes et 40 hommes) a présenté une récurrence de MVTE. La figure 14 présente l'incidence cumulée de récurrence au cours du temps chez les hommes et chez les femmes séparément.

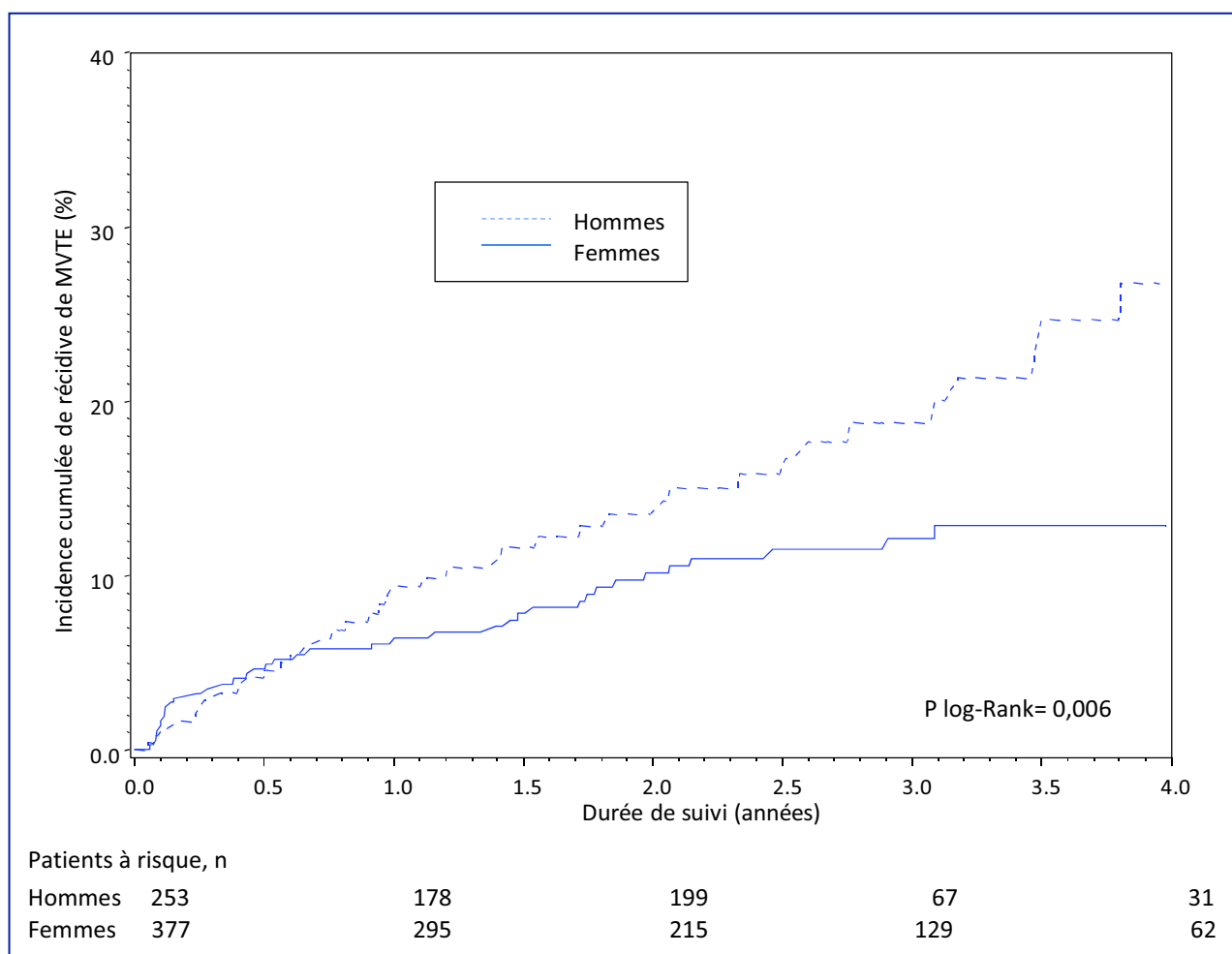


Figure 14: Incidence cumulée de récurrence au cours du temps par sexe dans l'étude FARIVE

Pendant le suivi, l'incidence de MVTE était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (incidence cumulée après 4 ans de suivi : 26,8 vs. 12,8% respectivement, $p=0,03$; $HR=1,70$, IC à 95% (1,09-2,64)). Cependant cette différence de risque dépendait de l'âge (Tableau 6). Chez les patients âgés de moins de 50 ans, les hommes avaient un risque de récurrence plus important que les femmes ($HR=2,45$, IC à 95% (1,24-4,90)), mais cet excès de risque ne persistait pas après 50 ans ($HR=1,05$, IC à 95% (0,59-

1,88), p d'interaction=0,02). De la même manière, quand l'analyse était réduite aux patients âgés de moins de 50 ans, l'association entre le sexe et la récurrence dépendait de la présence de la mutation du FV Leiden. En effet, chez les patients porteurs de la mutation du FV Leiden, le sexe était fortement associé au risque de récurrence de MVTE avec un risque chez les hommes très supérieur à celui des femmes (HR=14,82, IC à 95% (1,73-127,17)). En revanche, la relation entre le sexe et la récurrence devenait non-significative chez les patients qui n'étaient pas porteurs de la mutation du FV Leiden (HR=1,72, IC à 95% (0,72-4,10), p d'interaction=0,06).

Enfin, l'exclusion des femmes qui avaient présenté un premier événement provoqué par un facteur hormonal (contraception, THM, grossesse) atténuait la différence de risque de récurrence entre les hommes et les femmes chez les patients de moins de 50 ans. En effet, les hormones comme facteur déclenchant du premier événement expliquent 56% de la différence du risque de récurrence entre les hommes et les femmes indépendamment de la mutation du FV Leiden.

La figure 15 présente l'incidence cumulée de récurrence de MVTE au cours du temps chez les hommes et les femmes selon la présence ou non de la mutation du FV Leiden et du statut hormonal au premier événement pour les patients de moins de 50 ans. Les hommes jeunes porteurs de la mutation du FV Leiden ont l'incidence cumulée de récurrence de MVTE la plus élevée. En effet, après 4 ans de suivi, l'incidence cumulée de récurrence atteint 76%. En revanche, elle n'est que de 8% après 4 ans de suivi chez les femmes ayant un premier événement lié aux hormones. Enfin l'incidence cumulée atteint 21% de récurrence chez les hommes non-porteurs de la mutation du FV Leiden et 11% chez les femmes n'ayant pas eu de premier événement lié aux hormones.

Tableau 6 : Risque de récurrence de MVTE chez les hommes comparés aux femmes, en fonction de l'âge, de la mutation du FV Leiden et de la présence d'hormones comme facteurs déclenchant du premier événement dans l'étude FARIVE

		Age ≤ 50 ans				Age > 50 ans			
		Hommes†	Femmes†	HR (95% CI)	p	Hommes†	Femmes†	HR (95% CI)	p
Cohorte Totale	Modèle A	15/97	18/252	2,47 (1,24-4,90)*	0,01	25/156	22/125	1,05 (0,59-1,88)	0,86
	Modèle B	15/97	7/65	1,64 (0,67-4,04)	0,28	25/156	19/107	1,01 (0,55-1,85)	0,97
Patients porteur de la mutation du FV Leiden	Modèle A	5/9	1/29	14,82 (1,73-127,17)**	0,01	2/6	1/9	2,68 (0,24-29,64)	0,42
	Modèle B	5/9	1/6	2,27 (0,25-20,37)	0,46	2/6	1/8	2,32 (0,21-25,71)	0,49
Patients sans mutation du FV Leiden	Modèle A	8/61	14/159	1,72 (0,72-4,10)	0,22	19/116	17/90	0,93 (0,49-1,80)	0,84
	Modèle B	8/61	4/49	1,83 (0,55-6,08)	0,32	19/116	14/78	0,94 (0,47-1,87)	0,85

Modèle A : Tous les patients.

Modèle B : Après exclusion des femmes avec un premier événement lié aux hormones.

† nombre de récurrences/ nombre de patients.

*L'interaction entre le sexe et l'âge était significative (p=0,02).

**L'interaction entre le sexe et la mutation du FV Leiden chez les patients de moins de 50 ans était à la limite de la signification (p=0,06).

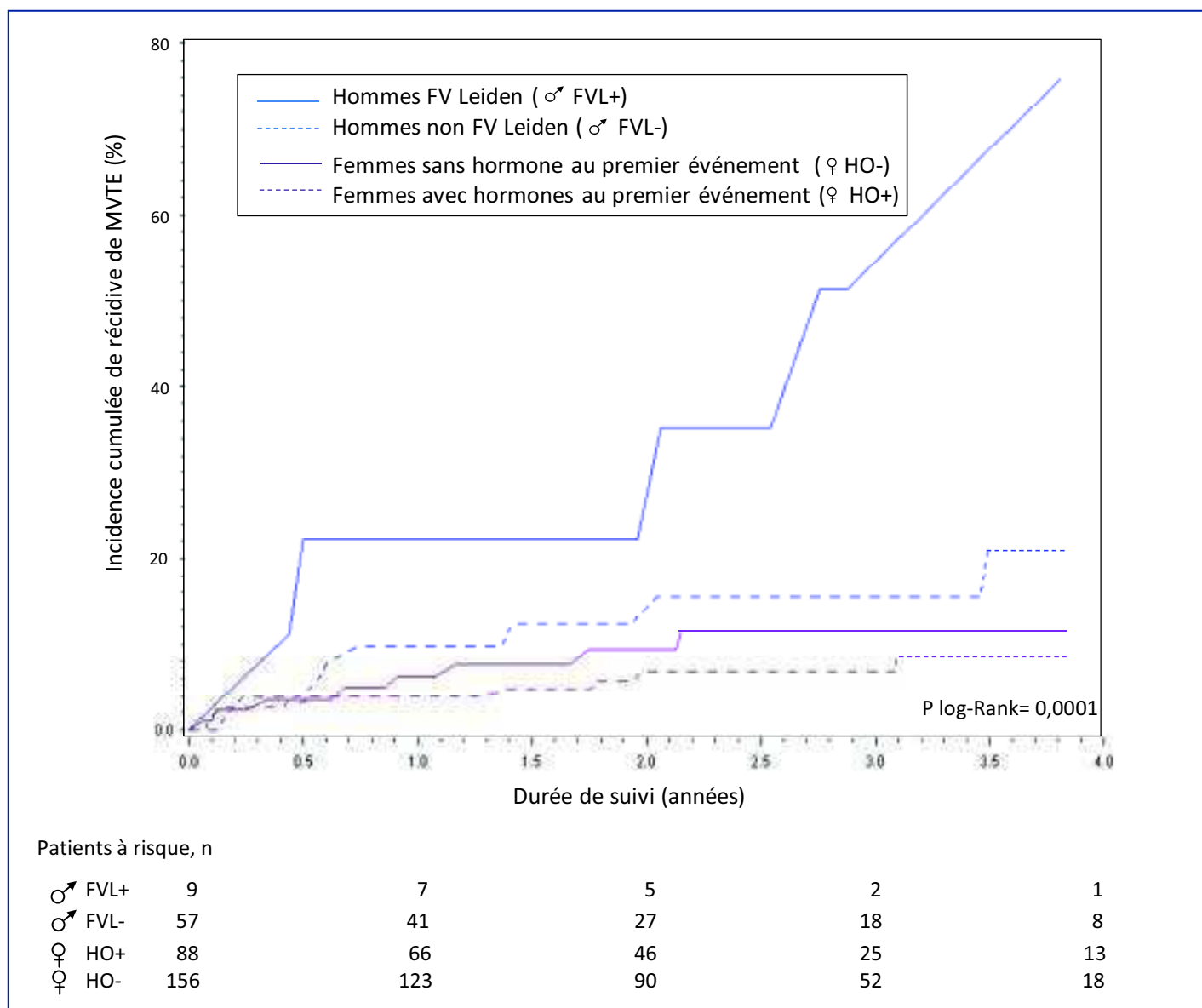


Figure 15 : Incidence cumulée de récurrence par sexe, mutation du FV Leiden et prise d'hormone au premier événement dans l'étude FARIVE

4. Facteurs de risque de récurrence de MVTE en fonction du sexe

a) Facteurs de risque cliniques

(i) Caractéristiques à l'inclusion

Le Tableau 7 présente les risques de récurrence de MVTE par sexe en fonction des caractéristiques à l'inclusion des patients. Chez les hommes, un premier événement idiopathique et la présence d'une mutation du FV Leiden étaient associés au risque de récurrence de MVTE (HR=2,00, IC à 95% (1,05-3,80); HR=3,28, IC à 95% (1,42-7,56) respectivement). Chez les femmes, l'âge au premier événement (HR=1,27 IC à 95% (1,07-1,46) pour une augmentation de 10 ans), l'obésité (HR=2,26, IC à 95% (1,18-4,33)), les antécédents familiaux de MVTE (HR=0,49, IC à 95% (0,24-0,98)) et l'hypertension artérielle (HR=2,00, IC à 95% (1,03-3,90)) étaient associés au risque de récurrence de MVTE.

En revanche, le statut tabagique, la mutation G20210A du facteur II, les antécédents familiaux de maladie artérielle, la durée du traitement anticoagulant et la localisation du premier événement n'étaient associés à la récurrence de MVTE ni chez les hommes, ni chez les femmes.

Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés séparément chez les hommes et les femmes dans le Tableau 8. Chez les hommes, toutes les variables associées à un $p \leq 0,10$ dans l'analyse univariée (c'est-à-dire un premier événement idiopathique, la mutation du FV Leiden et des antécédents familiaux de maladie artérielle) ont été entrées dans le modèle multivarié. Les résultats montraient que la mutation du FV Leiden (HR=3,74, IC à 95% (1,58-8,84)), les antécédents familiaux de maladie artérielle (HR=2,71, IC à 95% (1,32-5,53)) et un premier événement idiopathique (HR=2,82, IC à 95% (1,36-5,82)) étaient des facteurs de risque indépendants de la récurrence de MVTE chez les hommes.

De la même manière chez les femmes, l'âge au premier événement, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète et les antécédents familiaux de MVTE ont été entrés dans le modèle multivarié. Les résultats montraient que l'âge au premier événement (HR=1,26, IC à 95% (1,07-1,45)) et l'obésité (HR=2,13, IC à 95% (1,06-4,31)) étaient des facteurs de risque

indépendants chez les femmes. En revanche, les antécédents familiaux de MVTE, l'hypertension artérielle (HR=0,75, IC à 95% (0,32-1,76)) et le diabète (HR=1,40, IC à 95% (0,38-5,18)) n'étaient pas associés de manière significative à la récurrence après ajustement.

Tableau 7 : Risques de récurrence de MVTE bruts associés aux caractéristiques à l'inclusion par sexe

	HR bruts (95% IC)				
	Femmes (n=377)	p	Hommes (n=253)	p	P inter [†]
Âge*	1,27 (1,07-1,46)	0,002	0,91 (0,64-1,17)	0,49	0,02
Facteurs de risque cardiovasculaires					
Obésité (IMC≥30)	2,26 (1,18-4,33)	0,01	0,93 (0,41-2,10)	0,86	0,07
Diabète	2,77 (0,85-9,03)	0,09	0,53 (0,13-2,21)	0,39	0,07
Hypertension	2,00 (1,03-3,90)	0,04	0,74 (0,36-1,52)	0,41	0,05
Hypercholestérolémie	1,68 (0,82-3,44)	0,16	0,70 (0,33-1,46)	0,34	0,1
Antécédents familiaux					
Antécédents familiaux de MVTE	0,49 (0,24-0,98)	0,04	0,92 (0,47-1,82)	0,81	0,18
Antécédents familiaux de MA	1,06 (0,56-2,01)	0,86	1,75 (0,94-3,26)	0,08	0,27
Statut tabagique					
Fumeur actuel	0,79 (0,32-1,90)	0,51	1,23 (0,61-2,46)	0,56	0,37
Caractéristiques du premier événement					
Idiopathique	1,47 (0,68-3,20)	0,33	2,00 (1,05-3,80)	0,03	0,61
Embolie pulmonaire	1,27 (0,62-2,61)	0,51	0,91 (0,46-1,80)	0,79	0,56
Durée du traitement anticoagulant	0,84 (0,30-2,37)	0,74	0,65 (0,20-2,07)	0,46	0,71
Anomalies biologiques					
Mutation du Facteur V Leiden	0,46 (0,11-1,93)	0,29	3,28 (1,42-7,56)	0,005	0,02
Mutation G20210 A du Facteur II	0,33 (0,04-2,43)	0,28	0,73 (0,18-3,05)	0,67	0,51

Abréviations : HR, Hazard Ratio ; IC, Intervalle de Confiance ; Inter, Interaction ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; MVTE, Maladie Veineuse Thromboembolique ; MA, Maladie Artérielle.

* Pour une augmentation de 10 ans ; † p d'interaction entre le sexe et les caractéristiques.

Tableau 8 : Analyse multivariée sexe-spécifique du risque de récurrence de MVTE en fonction des caractéristiques à l'inclusion

Caractéristique	HR (95% IC)	p
Femmes		
Âge*	1,26 (1,07-1,45)	0,02
Obésité (IMC≥30)	2,13 (1,06-4,31)	0,03
Hypertension artérielle	0,75 (0,32-1,76)	0,51
Diabète	1,40 (0,38-5,18)	0,62
Antécédents familiaux de MVTE	0,62 (0,30-1,27)	0,19
Hommes		
Premier événement idiopathique	2,82 (1,36-5,82)	<0,01
Antécédent familiaux de maladie artérielle	2,71 (1,32-5,53)	<0,01
Mutation du FV Leiden	3,74 (1,58-8,84)	<0,01

Abréviations : HR, Hazard Ratio ; IC, Intervalle de Confiance ; IMC, Indice de Masse Corporelle ; MVTE, Maladie Veineuse Thromboembolique.

* Pour une augmentation de 10 ans.

(ii) Caractéristiques à l'arrêt du traitement anticoagulant

Un mois après l'arrêt des anticoagulants, 250 patients (168 femmes et 112 hommes) ont eu une échographie de contrôle. La présence d'un thrombus résiduel dans les veines après le premier événement a été recherchée. Nous avons étudié la relation entre la présence d'un thrombus résiduel et le risque de récurrence de MVTE.

Les résultats présentés dans le Tableau 9 montrent que la présence d'un thrombus résiduel dans une veine n'était pas un prédicteur de récurrence de MVTE ni chez les hommes, ni chez les femmes (HR=0,75, IC à 95% (0,32-1,76) et 0,75, IC à 95% (0,32-1,76) respectivement).

Les résultats concernant l'intensité de l'occlusion par un thrombus résiduel étaient, de la même manière, non-significatifs chez les hommes comme chez les femmes. En effet, aucune augmentation significative du risque de récurrence de MVTE n'était observée, même lorsque l'occlusion de la veine était totale. L'ajustement sur les facteurs de confusion ne modifiaient les résultats ni chez les hommes, ni chez les femmes, ni sur la cohorte totale.

Tableau 9 : Risque de récurrence de MVTE bruts en fonction de la persistance d'un thrombus résiduel dans l'étude FARIVE (N=281)

	Total		Hommes		Femmes	
	HR (IC à 95%)	p	HR (IC à 95%)	p	HR (IC à 95%)	p
Reperméabilisation complète	1		1		1	
Thrombus résiduel	1,24 (0,61-2,55)	0,55	1,24 (0,47-3,31)	0,67	1,25 (0,44-3,55)	0,68
Reperméabilisation complète	1		1		1	
Occlusion partielle	1,33 (0,64-2,76)	0,44	1,20 (0,43-3,11)	0,73	1,49 (0,52-4,24)	0,46
Occlusion Totale	0,64 (0,08-4,86)	0,67	1,63 (0,20-13,06)	0,65	NA	

Abréviations : HR, Hazard Ratio ; IC, Intervalle de Confiance ; NA, Non Applicable.

La prise de traitement, notamment hormonal, a également été relevée lors de la visite à l'arrêt du traitement anticoagulant. Chez les 124 femmes ménopausées, seule une patiente utilisait un THM. Chez les femmes non ménopausées, 39 utilisaient une contraception hormonale (macroprogestatifs (n=2), microprogestatifs (n=36), oestroprogestatifs (n=1)). Seul un événement de récurrence est survenu chez une femme utilisant un microprogestatif.

b) Facteurs de risque biologiques

(i) Les D-dimères

- Etude des déterminants des D-dimères

Le Tableau 10 présente l'analyse brute des déterminants des D-dimères pour la cohorte entière, chez les femmes et chez les hommes séparément. Les taux de D-dimères n'étaient pas significativement différents entre les hommes et les femmes. L'âge, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, l'obésité, les antécédents familiaux de maladies artérielles et un premier événement idiopathique étaient les déterminants bruts du taux de D-dimères dans la cohorte totale et chez les femmes. Chez les hommes, seuls l'âge, l'obésité et l'hypercholestérolémie étaient des déterminants du taux de D-dimères.

Chez les femmes, seul l'âge était un déterminant significativement indépendant du taux de D-dimères et permettait d'expliquer 18% de la variation de ce taux (Tableau 11). Chez les hommes, l'âge et l'hypertension expliquaient 25% de la variabilité du taux de D-dimères.

Tableau 10 : Analyse brute des déterminants des D-dimères (ng/ml) dans l'étude FARIVE (n=471)

		Total		Femmes		Hommes		Test interaction
		m	ET	m	ET	m	ET	
Sexe	Femmes	543	370					
	Hommes	542	382					
	p	0,73						
Âge	<50 ans	428	311	450	321	365	276	
	≥50 ans	695	396	750	389	652	398	
	p	<0,0001		<0,0001		<0,0001		0,68
Obésité	Non	522	353	514	334	534	381	
	Oui	632	443	661	477	586	386	
	p	0,03		0,03		0,46		0,46
Hypertension	Non	486	337	492	331	474	348	
	Oui	740	429	775	448	706	412	
	p	<0,0001		<0,0001		<0,0001		0,91
Hypercholestérolémie	Non	517	381	517	383	517	379	
	Oui	649	326	680	257	618	383	
	p	<0,0001		<0,0001		0,05		0,23
Diabète	Non	540	379	544	372	535	390	
	Oui	594	270	538	271	612	276	
	p	0,24		0,85		0,19		0,61
Antécédent familiaux de MVTE	Non	573	406	574	408	571	405	
	Oui	498	316	505	319	482	323	
	p	0,09		0,26		0,16		0,02
Antécédents familiaux de MA	Non	580	399	589	408	564	386	
	Oui	483	321	465	280	508	375	
	p	<0,01		0,01		0,20		0,27
Premier événement idiopathique	Non	504	336	504	332	502	348	
	Oui	649	447	787	491	586	414	
	p	0,001		<0,0001		0,21		0,64
Localisation du premier événement	TVP isolée	522	372	510	393	540	339	
	EP	552	375	558	360	543	400	
	p	0,39		0,17		0,76		0,72
Mutation FV Leiden	Non	548	372	547	370	548	378	
	Oui	618	470	587	431	701	579	
	p	0,38		0,62		0,41		0,61
Mutation G20210A du FII	Non	559	389	552	377	571	409	
	Oui	505	318	542	375	454	216	
	p	0,43		0,71		0,45		0,63

Abréviations : m, Moyenne ; ET, Ecart Type ; MVTE, Maladie Veineuse ThromboEmbolique ; MA, Maladies Artérielles ; TVP, Thrombose Veineuse Profonde ; EP, Embolie pulmonaire..

Tableau 11 : Analyse multivariée des déterminants des D-dimères en fonction du sexe dans l'étude FARIVE (N=471)

	β^*	ET	p	R ² cumulé
Femmes				
Age	0,529	0,083	<0,0001	0,186
Antécédents familiaux de MA	-0,100	0,072	0,16	0,205
Premier événement idiopathique	0,185	0,108	0,09	0,217
Diabète	-0,479	0,274	0,08	0,225
Obésité	0,123	0,090	0,17	0,232
Hommes				
Âge	0,592	0,104	<0,0001	0,230
Hypertension artérielle	0,247	0,110	0,03	0,255
Mutation du FV Leiden	0,287	0,181	0,12	0,268

Abréviations : β , coefficient de régression ajusté ; ET, Ecart type ; R², variance totale expliquée ; MA, Maladies Artérielles.

* La régression a été effectuée sur les variables log transformées.

- Etude de la relation entre D-dimères et récidence de MVTE

Les D-dimères sont associés à la récidence de MVTE de manière significative chez les femmes (Tableau 12). Cependant, après ajustement sur les facteurs de risque indépendants de récidence (âge et obésité), la relation entre les D-dimères et la récidence n'était plus significative. Chez les hommes, aucune relation entre D-dimères et récidence de MVTE n'a été observée.

La deuxième partie du Tableau 12 montre l'impact de taux élevés de D-dimères sur la récidence de MVTE en fonction du sexe et de l'âge. Chez les femmes, il existait une interaction significative entre l'âge et les taux de D-dimères sur la récidence de MVTE ($p < 0,05$). Ainsi, chez les femmes de moins de 50 ans, un taux élevé de D-dimères était significativement associé à la récidence de MVTE (HR ajusté=3,85, IC à 95% (1,36-10,86)). En revanche, chez les femmes de plus de 50 ans, aucune relation entre des taux élevés de D-dimères et la récidence de MVTE n'a pu être mise en évidence (HR ajusté=0,92, IC à 95% (0,32-2,64)).

Chez les hommes, aucune relation entre des taux élevés de D-dimères et la récidence de MVTE n'était observée, et ce, quelque soit l'âge des patients.

Tableau 12 : Risques de récurrence de MVTE bruts et ajustés en fonction du niveau de D-dimères par sexe et par âge dans l'étude FARIVE (N=471)

	D-dimères	HR brut (IC à 95%)	p	HR ajusté (IC à 95%) [†]	p	p inter
Cohorte totale	<500	1 (Référence)		1 (Référence)		
	>500	1,62 (0,99-2,67)	0,06	1,37 (0,79-2,40)	0,26	
Femmes	<500	1 (Référence)		1 (Référence)		0,12*
	>500	2,42 (1,16-5,02)	0,02	1,66 (0,73-3,77)	0,23	
Hommes	<500	1 (Référence)		1 (Référence)		
	>500	1,08 (0,53-2,19)	0,83	0,79 (0,32-1,92)	0,60	
Femmes						
Âge<50 ans	<500	1 (Référence)		1 (Référence)		0,04**
	>500	3,79 (1,35-10,65)	0,01	3,85 (1,36-10,86)	0,01	
Âge>50 ans	<500	1 (Référence)		1 (Référence)		
	>500	0,84 (0,30-2,39)	0,74	0,92 (0,32-2,64)	0,88	
Hommes						
Âge<50 ans	<500	1 (Référence)		1 (Référence)		0,66**
	>500	1,45 (0,38-5,46)	0,59	0,94 (0,22-3,97)	0,93	
Âge>50 ans	<500	1 (Référence)		1 (Référence)		
	>500	1,03 (0,42-2,52)	0,95	0,72 (0,25-2,06)	0,54	

Abréviations : HR, Hazard Ratio ; IC, Intervalle de Confiance ; inter, interaction.

† Les résultats sont ajustés sur les prédicteurs indépendant de récurrence : chez les femmes, âge et obésité ; chez les hommes, mutation du FV Leiden, premier événement idiopathique et antécédents de maladie artérielle ; pour la cohorte totale, les résultats étaient ajustés sur le sexe et l'âge.* p d'interaction entre le sexe et les niveaux de D-dimères sur la récurrence de MVTE. ** p d'interaction entre l'âge et les niveaux de D-dimères sur la récurrence de MVTE.

(ii) Le TGT

- Etude des déterminants du TGT

Les paramètres de la génération de thrombine en fonction des caractéristiques des sujets à l'inclusion dans l'étude FARIVE sont présentés dans le Tableau 13. Les résultats montrent que les femmes avaient un pic de génération de thrombine plus élevé que les hommes et un délai au pic plus court. L'âge était négativement associé au pic de génération de thrombine, au temps de latence et au délai au pic. L'obésité et les D-dimères étaient significativement associés à une élévation de tous les paramètres du TGT. De plus, les sujets hypertendus avaient un temps de latence et un délai au pic significativement plus élevés que les sujets non-hypertendus. Enfin, la mutation G20210A du FII était significativement associée à une augmentation de l'ETP et du pic de génération de thrombine. En revanche, la mutation du FV Leiden n'était liée à aucun des paramètres du TGT.

Le Tableau 14 présente les déterminants du TGT par sexe. Il existe une interaction significative entre l'âge et le sexe sur le temps de latence et le délai au pic ($p_{\text{inter}} < 0,0001$) et entre l'hypertension et le sexe sur ces mêmes paramètres du TGT. Ainsi, les femmes âgées de plus de 50 ans ou les femmes hypertendues avaient en moyenne des temps de latence et un délai au pic plus long que les hommes. Chez les femmes, l'obésité était liée à tous les paramètres du TGT de manière significative. En effet, les femmes obèses avaient des niveaux d'ETP, de pic, de temps de latence et de délai au pic plus élevés que les femmes non-obèses. De plus, les femmes souffrant d'hypercholestérolémie avaient des temps de latence et un délai au pic plus long que les femmes sans hypercholestérolémie. Chez les hommes, l'hypertension et un premier événement idiopathique étaient associés de manière significative à des niveaux plus élevés d'ETP. Enfin, la présence de la mutation G20210A du FII était associée significativement à des niveaux plus élevés d'ETP et de pic chez les hommes et chez les femmes.

Les déterminants indépendants du TGT sont présentés en fonction du sexe dans le Tableau 15. Chez les femmes, la mutation G20210A du FII et l'obésité étaient deux déterminants indépendants des niveaux d'ETP, expliquant ensemble 16% de sa variabilité. De même, la mutation G20210A, l'obésité et l'âge étaient indépendamment associés au pic

de génération de thrombine. Enfin, l'âge, l'obésité et le diabète étaient des prédicteurs indépendants du temps de latence et l'âge, l'hypertension et le diabète du délai au pic.

Chez les hommes, la mutation G20210A était le seul déterminant indépendant de l'ETP et du pic de génération de thrombine, cette mutation expliquant 25% de la variabilité de l'ETP et 8% de celle du pic. En revanche, l'obésité était un prédicteur indépendant du temps de latence et du délai au pic.

Tableau 13 : Paramètres de la génération de thrombine en fonction des caractéristiques des sujets à l'entrée dans la cohorte FARIVE (N=450)

	ETP, nM/min		Pic, nM		Temps de latence, sec		Délai au pic, sec	
	m	ET	m	ET	m	ET	m	ET
Sexe								
Femmes	2021	377	353	59	1,58	0,90	4,15	1,25
Hommes	2048	321	340	54	1,66	0,83	4,40	1,19
p	0,42		0,02		0,33		0,03	
Âge								
<50 ans	2019	380	353	59	1,48	0,86	4,04	1,23
≥50 ans	2048	324	342	55	1,77	0,87	4,51	1,20
p	0,38		0,05		<0,001		<0,0001	
Obésité								
Non	1998	330	346	58	1,55	0,84	4,17	1,17
Oui	2176	425	358	55	1,91	0,98	4,63	1,44
p	<0,001		0,08		<0,001		<0,01	
Hypertension artérielle								
Non	2020	346	349	57	1,55	0,82	4,16	1,17
Oui	2071	385	347	58	1,84	1,01	4,57	1,38
p	0,19		0,74		<0,01		<0,01	
Hypercholestérolémie								
Non	2028	360	350	58	1,58	0,85	4,20	1,23
Oui	2048	337	342	56	1,73	0,98	4,47	1,26
p	0,62		0,28		0,16		0,06	
Diabète								
Non	2035	356	349	57	1,61	0,84	4,25	1,20
Oui	1983	357	340	66	1,70	1,33	4,35	1,77
p	0,50		0,48		0,77		0,78	
Antécédents familiaux de MVTE								
Non	2028	360	346	58	1,65	0,97	4,30	1,30
Oui	2038	349	351	57	1,56	0,70	4,17	1,11
p	0,77		0,37		0,25		0,26	
Antécédents familiaux de MA								
Non	2026	339	347	59	1,63	0,91	4,27	1,26
Oui	2041	382	349	54	1,58	0,82	4,21	1,19
p	0,67		0,71		0,58		0,61	
Premier événement idiopathique								
Non	2037	364	349	57	1,57	0,86	4,20	1,24
Oui	2018	333	345	58	1,73	0,90	4,38	1,21
p	0,59		0,43		0,08		0,17	
Localisation du premier événement								
TVP isolée	1993	328	347	61	1,53	0,84	4,13	1,23
EP	2049	366	349	56	1,64	0,89	4,31	1,23
p	0,13		0,69		0,23		0,16	
Mutation du FV Leiden								
Non	2038	365	347	59	1,69	0,92	4,34	1,30
Oui	2066	367	361	55	1,42	0,75	3,96	1,12
p	0,65		0,18		0,08		0,08	
Mutation G20210A du FII								
Non	1991	327	344	57	1,66	0,93	4,29	1,31
Oui	2516	383	395	52	1,64	0,72	4,42	1,01
p	<0,0001		<0,0001		0,91		0,57	
D-dimères (ng/l)								
<500	1987	345	345	54	1,47	0,69	4,08	1,09
≥ 500	2094	360	354	61	1,76	1,03	4,43	1,37
p	<0,01		0,10		<0,001		<0,01	

Abréviations : m, Moyenne ; ET, Ecart Type ; ETP, Endogenous Thrombin Potential ; sec, seconde ; MVTE, Maladie Veineuse ThromboEmbolique ; MA, Maladie Artérielle ; TVP, Thrombose veineuse Profonde ; EP, Embolie Pulmonaire.

Tableau 14 : Paramètres du TGT par sexe en fonction des caractéristiques des sujets à l'entrée dans la cohorte FARIVE (N=450)

		Femmes								Hommes							
		ETP, nM/min		Pic, nM		Temps de latence, sec		Délai au pic, sec		ETP, nM/min		Pic, nM		Temps de latence, sec		Délai au pic, sec	
		m	ET	m	ET	m	ET	m	ET	m	ET	m	ET	m	ET	m	ET
Âge†	<50 ans	2005	397	359	61	1,41	0,87	3,88	1,17	2061	353	337	52	1,75	0,84	4,56	1,30
	≥50 ans	2052	334	343	55	1,90	0,88	4,68	1,24	2042	307	341	55	1,63	0,83	4,34	1,14
	p	0,26		0,06		<0,0001		<0,0001		0,92		0,45		0,47		0,25	
Obésité	Non	1984	336	350	60	1,52	0,92	4,07	1,21	2019	320	338	53	1,6	0,71	4,31	1,05
	Oui	2181	490	366	55	1,87	0,79	4,49	1,28	2169	293	341	54	1,97	1,24	4,85	1,67
	p	0,01		0,04		0,001		0,02		0,02		0,63		0,10		0,03	
Hypertension artérielle‡	Non	2004	358	354	59	1,46	0,84	3,99	1,17	2050	322	338	53	1,69	0,75	4,45	1,12
	Oui	2100	446	347	60	2,08	0,99	4,87	1,39	2045	323	346	56	1,62	0,99	4,3	1,34
	p	0,13		0,50		<0,0001		<0,0001		0,96		0,38		0,37		0,30	
Hypercholestérolémie	Non	2022	382	356	59	1,54	0,89	4,08	1,25	2037	321	338	54	1,67	0,74	4,41	1,16
	Oui	2018	353	341	59	1,8	0,92	4,53	1,22	2075	323	343	54	1,66	1,02	4,41	1,29
	p	0,99		0,17		0,04		0,01		0,47		0,58		0,70		0,98	
Diabète	Non	2023	378	354	60	1,59	0,91	4,15	1,26	2053	316	340	51	1,65	0,72	4,39	1,08
	Oui	1929	321	343	21	1,38	0,47	3,85	0,79	2002	375	339	76	1,80	1,51	4,52	1,99
	p	0,57		0,83		0,83		0,61		0,47		0,75		0,91		0,94	
Antécédents familiaux de MVTE	Non	2010	381	351	58	1,63	1,02	4,20	1,33	2050	332	340	57	1,68	0,92	4,43	1,27
	Oui	2036	372	357	61	1,52	0,73	4,09	1,16	2043	299	339	45	1,64	0,62	4,35	1,00
	p	0,57		0,64		0,63		0,45		0,98		0,85		0,65		0,59	
Antécédents familiaux de MA	Non	2005	350	351	61	1,59	0,94	4,17	1,27	2061	320	340	55	1,71	0,85	4,45	1,24
	Oui	2050	421	357	52	1,57	0,83	4,12	1,23	2029	325	340	52	1,61	0,80	4,34	1,13
	p	0,43		0,38		0,79		0,77		0,50		0,96		0,22		0,65	
Premier événement idiopathique	Non	2013	379	353	59	1,55	0,91	4,11	1,27	2097	318	340	50	1,62	0,73	4,44	1,15
	Oui	2068	363	355	60	1,79	0,83	4,42	1,16	1995	319	340	57	1,7	0,93	4,36	1,25
	p	0,36		0,84		0,06		0,09		0,03		0,84		0,62		0,60	
Localisation du premier événement	TVP isolée	1988	326	350	65	1,49	0,86	4,07	1,32	2002	335	341	53	1,61	0,82	4,22	1,09
	EP	2036	397	355	56	1,62	0,92	4,19	1,23	2067	315	339	54	1,68	0,84	4,49	1,23
	p	0,40		0,33		0,10		0,32		0,18		0,84		0,62		0,34	
Mutation du FV Leiden	Non	2018	388	352	61	1,65	0,94	4,23	1,30	2066	328	340	55	1,75	0,88	4,53	1,27
	Oui	2086	397	367	59	1,45	0,84	3,97	1,26	2000	250	340	33	1,31	0,35	3,96	0,48
	p	0,36		0,23		0,12		0,15		0,62		0,87		0,20		0,23	
Mutation G20210A du FII	Non	1984	360	350	61	1,62	0,94	4,19	1,33	2001	266	334	51	1,72	0,90	4,47	1,27
	Oui	2454	427	396	46	1,54	0,82	4,23	0,97	2600	310	393	61	1,77	0,53	4,7	1,04
	p	<0,0001		<0,0001		0,62		0,20		<0,0001		<0,001		0,48		0,67	
D-dimères (ng/l)	<500	1967	364	349	55	1,4	0,69	3,93	1,09	2020	312	337	51	1,59	0,69	4,35	1,04
	≥ 500	2098	379	360	63	1,76	1,04	4,38	1,37	2088	330	344	58	1,76	1,00	4,5	1,38
	p	<0,01		0,19		<0,001		0,373		0,18		0,53		0,23		<0,01	

†P associées à l'interaction entre sexe et tps de latence et délai au pic respectivement : <0,0001 et <0,0001. ‡P associées à l'interaction entre sexe et tps de latence et délai au pic respectivement : <0,001 et <0,0001.

Tableau 15 : Analyse multivariée des déterminants des paramètres du TGT en fonction du sexe dans l'étude FARIVE (N=450)

ETP[†]	β^{\dagger}	ET	p	R² cumulé
Femmes				
Mutation G20210A du FII	0,227	0,041	<0,0001	0,102
Obésité	0,108	0,029	<0,001	0,156
Hommes				
Mutation G20210A du FII	0,264	0,038	<0,0001	0,256

Abréviations : β , coefficient de régression ajusté ; ET, écart type ; R², variance totale expliquée.

† La régression a été effectuée à partir des variables log transformées.

Pic	β^{\dagger}	ET	p	R² cumulé
Femmes				
Mutation G20210A du FII	0,144	0,046	<0,01	0,037
Obésité	0,079	0,033	0,01	0,055
Âge	-0,053	0,030	0,05	0,071
Hommes				
Mutation G20210A du FII	0,172	0,045	<0,001	0,086
Âge	0,045	0,029	0,12	0,101

† La régression a été effectuée à partir des variables log transformées.

Temps de Latence	β^{\dagger}	ET	p	R² cumulé
Femmes				
Âge	0,398	0,080	<0,0001	0,081
Obésité	0,256	0,085	<0,01	0,102
Diabète	-0,532	0,230	0,02	0,112
Hypercholestérolémie	0,138	0,107	0,20	0,123
Hommes				
Obésité	0,227	0,106	0,03	0,025
FV	-0,292	0,165	0,08	0,041
Antécédent familiaux de MA	-0,143	0,081	0,08	0,060

† La régression a été effectuée à partir des variables log transformées.

Délai au Pic	β^{\dagger}	ET	p	R² cumulé
Femmes				
Âge	0,193	0,043	<0,0001	0,104
Hypertension	0,105	0,052	0,04	0,120
Diabète	-0,272	0,110	0,01	0,131
Cholestérol	-0,040	0,048	0,40	0,139
Hommes				
Obésité	0,156	0,053	<0,01	0,051
Mutation du FV	-0,135	0,082	0,10	0,071

† La régression a été effectuée à partir des variables log transformées.

- Etude de la relation entre les paramètres du TGT et la récurrence de MVTE

Pour l'étude de la relation entre TGT et récurrence de MVTE, nous avons choisi de nous intéresser qu'à deux paramètres de la génération de thrombine, l'ETP et le pic, qui sont les paramètres les plus fréquemment utilisés dans ce contexte.

Le Tableau 16 présente les risques bruts et ajustés de récurrence de MVTE en fonction du sexe. Les niveaux d'ETP n'étaient pas associés à la survenue de récurrence d'ETP dans la cohorte FARIVE (HR=1,13, IC à 95% (0,67-1,93)). Ce résultat n'était pas différent chez les femmes (HR=1,21, IC à 95% (0,57-2,56)) et chez les hommes (HR=0,94, IC à 95% (0,41-2,14)). De la même manière, aucune relation entre le pic de génération de thrombine et la récurrence de MVTE n'a pu être mise en évidence, pour la cohorte entière (HR=1,01, IC à 95% (0,59-1,73)), chez les femmes (HR=0,69, IC à 95% (0,33-1,47)) et chez les hommes (HR=1,49, IC à 95% (0,65-3,43)).

Tableau 16 : Hazard ratios bruts et ajustés de récurrence de MVTE en fonction du sexe (N=450)

	ETP [†]	HR brut (IC à 95%)	p	HR ajusté (IC à 95%) [‡]	p	p inter*
Cohorte totale	Bas	1 (référence)		1 (référence)		
	Haut	1,17 (0,69-2,00)	0,55	1,13 (0,67-1,93)	0,64	
Femmes	Bas	1 (référence)		1 (référence)		0,56
	Haut	1,32 (0,64-2,75)	0,45	1,21 (0,57-2,56)	0,61	
Hommes	Bas	1 (référence)		1 (référence)		
	Haut	0,96 (0,45-2,08)	0,92	0,94 (0,41-2,14)	0,88	

	Pic [†]	HR brut (IC à 95%)	p	HR ajusté (IC à 95%) [‡]	p	p inter*
Cohorte totale	Bas	1 (référence)		1 (référence)		
	Haut	0,92 (0,54-1,56)	0,75	1,01 (0,59-1,73)	0,97	
Femmes	Bas	1 (référence)		1 (référence)		0,10
	Haut	0,62 (0,30-1,31)	0,21	0,69 (0,33-1,47)	0,34	
Hommes	Bas	1 (référence)		1 (référence)		
	Haut	1,56 (0,72-3,38)	0,26	1,49 (0,65-3,43)	0,34	

[†] ETP bas défini comme inférieur à la médiane, pic bas défini comme inférieur à la médiane.

[‡] Les résultats sont ajustés sur les prédicteurs indépendants de récurrence (chez les femmes : âge et obésité ; chez les hommes : mutation du FV Leiden, premier événement idiopathique et antécédents familiaux de maladie artérielle) ; pour la cohorte totale, les résultats étaient ajustés sur le sexe et l'âge.

* P associé à l'interaction entre le sexe et les niveaux d'ETP sur le risque de récurrence de MVTE.

- Etude de la relation entre l'ETP et la récurrence de MVTE en fonction des niveaux de D-dimères

Le Tableau 17 montre les risques de récurrence de MVTE en fonction des niveaux d'ETP et de D-dimères. Dans la cohorte entière, des niveaux élevés d'ETP étaient significativement associés à la récurrence de MVTE chez les patients ayant des niveaux bas de D-dimères (HR=2,71, IC à 95% (1,00-7,45)). En revanche, chez les patients avec des niveaux de D-dimères élevés, l'association entre ETP et récurrence de MVTE n'était plus significative (p associé à l'interaction=0,04).

Chez les femmes, des niveaux élevés d'ETP étaient associés à un risque accru de récurrence de MVTE (HR=3,05, IC à 95% (0,57-16,38)). Cependant, ce résultat n'était pas significatif. On observait, de la même manière que sur la cohorte totale, une absence d'association entre l'ETP et la récurrence de MVTE chez les patientes avec des niveaux de D-dimères élevés (HR=0,71, IC à 95% (0,28-1,74)). L'interaction entre les niveaux d'ETP et de D-dimères était à la limite de la signification (p=0,09).

Enfin, chez les hommes, nous n'avons trouvé aucune association entre les niveaux d'ETP et la récurrence de MVTE quelque soient les niveaux de D-dimères.

Tableau 17 : Hazard ratios bruts et ajustés de récurrence de MVTE en fonction du niveau d'ETP et de D-dimères pour la cohorte totale et par sexe (N=450, 272 femmes et 178 hommes)

	ETP [†]	D-dimères [‡]	Patients	Récidive	HR brut (IC à 95%)	p	HR ajusté (IC à 95%)*	p
Cohorte totale[§]								
	Bas	Bas	126	6	1 (référence)		1 (référence)	
	Elevé	bas	90	12	2,37 (0,87-6,42)	0,09	2,71 (1,00-7,45)	0,05
	Bas	Elevé	67	17	1 (référence)		1 (référence)	
	Elevé	Elevé	100	18	0,68 (0,35-1,33)	0,26	0,70 (0,36-1,35)	0,29
Femmes[¥]								
	Bas	Bas	83	2	1 (référence)		1 (référence)	
	Elevé	bas	54	6	3,01 (0,57-15,82)	0,19	3,05 (0,57-16,38)	0,19
	Bas	Elevé	44	10	1 (référence)		1 (référence)	
	Elevé	Elevé	58	10	0,75 (0,31-1,81)	0,53	0,71 (0,28-1,74)	0,45
Hommes[¤]								
	Bas	Bas	43	4	1 (référence)		1 (référence)	
	Elevé	bas	36	6	1,89 (0,54-6,74)	0,32	2,42 (0,60-9,71)	0,21
	Bas	Elevé	23	7	1 (référence)		1 (référence)	
	Elevé	Elevé	42	8	0,54 (0,20-1,49)	0,24	0,58 (0,18-1,84)	0,35

† ETP bas défini comme inférieur à la médiane ; ‡ D-dimères bas définis comme inférieur à 500ng/ml.

* Les résultats sont ajustés sur les prédictors indépendants de récurrence (chez les femmes : âge et obésité ; chez les hommes : mutation du FV Leiden, premier événement idiopathique et antécédents de maladie artérielle ; pour la cohorte totale, les résultats sont ajustés sur le sexe et l'âge). § p value d'interaction entre les niveaux d'ETP et les niveaux de D-dimères sur le risque de récurrence=0,04 ; ¥ p value d'interaction entre les niveaux d'ETP et les niveaux de D-dimères sur le risque de récurrence=0,09 ; ¤ p associée à l'interaction entre les niveaux d'ETP et les niveaux de D-dimères sur le risque de récurrence=0,13.

V. DISCUSSION

A. ETUDE MEVE

1. Synthèse des résultats

Dans l'étude MEVE, nous avons mis en évidence des facteurs de risque de récurrence de MVTE chez les femmes ménopausées. Nous avons trouvé qu'un âge supérieur à 58 ans au premier événement, l'obésité et un premier événement idiopathique et/ou proximal étaient des prédicteurs indépendants du risque de récurrence de MVTE. De plus, les femmes ayant eu un traitement hormonal ou une grossesse comme facteur déclenchant du premier événement avaient un risque plus faible de récurrence de MVTE. En revanche, la thrombophilie (mutation du FV Leiden, mutation G20210A du FII, déficit en inhibiteur de la coagulation) n'était pas un facteur de risque de récurrence de MVTE. De la même manière, le tabagisme, les antécédents familiaux de MVTE et le groupe sanguin n'étaient pas associés avec le risque de récurrence de MVTE chez les femmes ménopausées.

Nous avons également étudié l'impact de la prise d'un THM sur le risque de récurrence de MVTE. Les résultats montrent que, contrairement à la prise d'estrogènes par voie orale, la prise d'un estrogène par voie transdermique n'augmentait pas le risque de récurrence de MVTE par rapport à des non-utilisatrices. De plus, l'innocuité du THM transdermique persistait dans les sous-groupes de femmes à haut risque de récurrence (femmes âgées, obèses...).

Enfin, nous avons montré que l'effet voie d'administration devait être modulé en fonction du progestatif associé. En effet, la prise d'un THM associant un estrogène par voie transdermique à de la progestérone naturelle n'induisait pas d'augmentation du risque de MVTE chez les utilisatrices par rapport aux non-utilisatrices. Cette apparente sécurité d'emploi du traitement était également retrouvée chez les utilisatrices d'un estrogène transdermique seul. En revanche, les utilisatrices d'un THM associant un estrogène transdermique à un dérivé norprégnane ou les utilisatrices de tibolone avaient un risque de récurrence de MVTE significativement augmenté comparées aux non-utilisatrices.

1. Discussion des résultats et données de la littérature

Les taux de récurrence de MVTE observés dans l'étude MEVE peuvent paraître inférieurs à ceux rapportés dans d'autres études observationnelles. En effet, plusieurs études ont rapporté des taux cumulés de récurrence après 5 ans d'environ 25% [5-7], alors qu'il n'est que de 7,5% dans notre étude. Cependant, ces taux de récurrence ont été observés indépendamment du sexe des patients. Or, une méta-analyse a montré que les hommes avaient un risque plus élevé de récurrence que les femmes après l'arrêt du traitement anticoagulant [77, 78]. Les taux de récurrences uniquement observés chez les femmes dans deux études étaient comparables à ceux de l'étude MEVE [76, 90].

a) Facteurs de risque de récurrence de MVTE chez les femmes ménopausées

Aucune donnée concernant spécifiquement les facteurs de risque de récurrence de MVTE chez les femmes ménopausées ne sont, à notre connaissance, disponibles aujourd'hui. L'influence de l'âge sur la récurrence est aujourd'hui encore très controversée. Récemment, deux études ont mis en évidence une association entre une augmentation de l'âge et un risque de récurrence accru chez les femmes, confirmant notre résultat [80, 133]. Néanmoins, deux autres études n'ont pas montré de relation entre l'âge et la récurrence de MVTE chez les femmes [100, 116].

La relation entre les caractéristiques du premier événement (facteurs favorisants, localisation...) et la récurrence de MVTE a fait l'objet de nombreuses investigations. Dans l'étude MEVE, nous avons trouvé qu'un premier événement idiopathique exposait les femmes ménopausées à un risque accru de récurrence de MVTE. Ce résultat est concordant avec les nombreuses données de la littérature, établies le plus souvent sans distinction de sexe [134, 135]. La localisation proximale du premier événement, également associée dans notre étude à une augmentation du risque de récurrence, est également un facteur de risque bien établi dans la littérature [135].

L'obésité a récemment émergé comme facteur de risque potentiel de récurrence de MVTE [109]. Chez les femmes, deux études ont trouvé une association entre l'obésité et le risque de récurrence [104, 108], confirmant le résultat de l'étude MEVE. La première étude

de Laczkovics *et al.*, réalisée dans une cohorte de 361 patientes, a mis en évidence une augmentation du risque de récurrence de MVTE chez les femmes jeunes en surcharge pondérale ($IMC \geq 25$). La deuxième étude de l'équipe canadienne de Marc Rodger a montré un impact différentiel de l'IMC sur le risque de récurrence de MVTE en fonction du sexe, avec une relation positive et significative retrouvée uniquement chez les femmes.

b) THM et récurrence de MVTE

(i) Impact de la voie d'administration

La voie d'administration des estrogènes est un déterminant important du risque de premier épisode de MVTE [27, 28, 73]. Cependant, à notre connaissance, la sécurité d'emploi des estrogènes transdermiques sur le risque de récurrence de MVTE n'a jamais fait l'objet d'investigation. L'étude MEVE est la première à avoir évalué l'impact de la voie d'administration d'un THM sur le risque de récurrence de MVTE. Les résultats montrent que la prise d'un THM par voie orale expose à un excès de risque important de récurrence de MVTE par rapport aux non-utilisatrices. L'effet délétère de l'administration orale d'estrogènes avait été rapporté dans deux essais randomisés américains : EVTET (Estrogen and Venous ThromboEmbolic Trial) et WHI [53, 67]. L'essai EVTET a inclus 140 femmes avec des antécédents de MVTE. Les femmes ont été randomisées en deux groupes : placebo et THM par voie orale. Cet essai a dû être interrompu en raison d'un nombre important de récurrences dans le groupe des femmes traitées comparé au groupe placebo (HR= 7,80, IC à 95% (0,99-60,50)) [67]. L'essai WHI a inclus 16 608 femmes, randomisées en deux groupes : placebo et THM par voie orale. Dans cet essai, 141 avaient des antécédents de MVTE et ont été équitablement réparties dans les deux groupes de traitement. Les résultats de cet essai montrent une augmentation du risque de récurrence de MVTE chez les utilisatrices d'un THM par voie orale. Cependant, cette augmentation de risque n'était pas significative au seuil conventionnel de 0,05 (HR=4,90, IC à 95% (0,58-41,06)) [53].

Une méta-analyse des deux essais et de l'étude MEVE montre une augmentation significative du risque de récurrence de MVTE avec un risque combiné pour la voie orale de 6,15 IC à 95% (2,18-17,34).

L'étude MEVE a suggéré une bonne sécurité d'emploi des estrogènes administrés par voie transdermique. Aucune autre donnée concernant la voie d'administration transdermique des estrogènes vis-à-vis du risque de récurrence de MVTE n'est disponible actuellement. Ces premiers résultats fournissent une preuve supplémentaire de l'innocuité de la voie d'administration transdermique des estrogènes vis-à-vis du risque thrombotique veineux mais devront être confirmés par de nouvelles études.

(ii) Impact du progestatif associé

Dans l'étude MEVE, nous nous sommes également intéressés au progestatif associé aux estrogènes. Les résultats montrent que l'utilisation d'estrogènes transdermiques seuls ou associés à de la progestérone naturelle n'induisent aucune augmentation du risque de récurrence de MVTE comparé aux non-utilisatrices. En revanche, nous avons observé une augmentation du risque de récurrence chez les utilisatrices d'un estrogène transdermique associé à un dérivé norprégnane. Ces résultats sont concordants avec les données d'études antérieures sur le risque de premier événement de MVTE [28, 29]. Concernant l'augmentation du risque de récurrence liée à la l'utilisation de tibolone, très peu de données sont disponibles. Récemment, Renoux *et al.* a montré, dans une étude cas-témoin nichée dans une cohorte de grande envergure, que l'utilisation de tibolone n'exposait pas les femmes à un risque accru de premier événement veineux par rapport à des non-utilisatrices [73].

2. Interprétation biologique des résultats

a) Âge et récurrence de MVTE

Différents paramètres de l'hémostase augmentent avec l'âge et sous-tendent le développement d'une hypercoagulabilité au cours du vieillissement. C'est le cas notamment du fibrinogène [136], des D-dimères [137, 138] et de la génération de thrombine [139]. L'élévation de ces trois paramètres avec l'âge reste en partie inexpliquée mais pourrait résulter d'une altération de la paroi vasculaire et/ou de l'accumulation de plaques d'athérome. D'autre part, une association a été retrouvée entre ces trois paramètres et le risque de récurrence de MVTE dans plusieurs études [90, 117, 118, 120, 140]. Ces éléments apportent des pistes de compréhension des mécanismes qui pourraient être impliqués dans la relation entre le vieillissement et la récurrence de MVTE.

b) Obésité et récurrence de MVTE

Plusieurs mécanismes biologiques pourraient être impliqués dans l'augmentation du risque de récurrence de MVTE chez les femmes obèses. Il est clairement établi que l'obésité est associée à une augmentation de la génération de thrombine, enzyme clé de la cascade de la coagulation, et à une diminution de la fibrinolyse [141-143]. De plus, l'obésité prédispose à une stase veineuse, l'un des trois déterminants de la triade de Virchow. Un autre mécanisme pourrait également intervenir et permettrait d'expliquer un excès de risque de récurrence de MVTE chez les femmes ménopausées obèses. En effet, après la ménopause, les estrogènes endogènes proviennent essentiellement de l'aromatase de la testostérone au sein du tissu adipeux [144]. Par conséquent, chez les femmes ménopausées obèses, le taux de conversion d'androgènes en estrogènes augmente, induisant un climat plus estrogénique chez ces femmes [145]. L'exposition aux estrogènes endogènes ayant été décrit comme facteur de risque de premier événement de MVTE [146, 147], ce mécanisme pourrait ainsi être impliqué dans la récurrence de MVTE chez les femmes obèses.

c) Voie d'administration des estrogènes et risque de récurrence de MVTE

La différence de risque de MVTE entre estrogènes oraux et transdermiques peut être expliquée par un effet différentiel des estrogènes sur l'hémostase en fonction de la voie d'administration. En effet, contrairement aux estrogènes administrés par voie transdermique, les estrogènes administrés par voie orale induisent un effet de premier passage hépatique conduisant à des modifications de la synthèse et de la dégradation des protéines impliquées dans le processus d'hémostase [148, 149]. Des essais cliniques randomisés ont mis en évidence une activation de la cascade de la coagulation et une augmentation de l'activité fibrinolytique chez les utilisatrices d'estrogènes oraux [150-152]. Ces essais ont notamment montré une augmentation de la concentration plasmatique du fragment 1+2 de la prothrombine, un marqueur d'activation de la coagulation [153], chez les utilisatrices d'un THM par voie orale par rapport aux non-utilisatrices. De plus, il a été montré que les estrogènes oraux pouvaient diminuer certains inhibiteurs de la coagulation (AT, PS) ainsi que le principal inhibiteur de la fibrinolyse, l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1), induisant ainsi une augmentation du potentiel fibrinolytique. En revanche, l'utilisation d'estrogènes par voie transdermique n'a peu ou pas d'influence sur ces paramètres de l'hémostase [150, 151].

Plus récemment, un nouveau facteur de risque biologique de thrombose veineuse a été identifié et validé [154]. Il s'agit de la résistance à la protéine C activée (r-PCa). Cette anomalie est le plus souvent d'origine génétique et consécutive à la mutation du facteur V Leiden. La Figure 16 montre le mécanisme impliqué dans le processus de r-PCa. La PC est avec l'AT l'un des principaux inhibiteurs de la coagulation. La thrombine se fixe sur son récepteur endothélial, la thrombomoduline, pour former un complexe capable d'activer la PC en la clivant. En présence de cofacteurs (PS, PL, ions calcium), la PC activée peut ainsi inactiver le FV impliqué dans la cascade de la coagulation. En cas de mutation du FV Leiden, la protéine C activée ne peut plus exercer son pouvoir inhibiteur sur le FV. C'est la r-PCa qui entraîne une hypercoagulabilité. La r-PCa peut également être acquise. Les estrogènes oraux sont en effet susceptibles d'induire une r-PCa en l'absence de mutation du FV Leiden. En revanche, ce phénotype plasmatique n'est pas détectable chez les femmes utilisant des estrogènes par voie transdermique [151, 152]. Le mécanisme de

cette r-PCA acquise reste aujourd'hui mal connu mais la diminution de la PS, cofacteur de la PC activée, chez les utilisatrices d'estrogènes oraux pourrait être impliquée dans ce processus [155, 156].

Enfin, deux nouvelles études utilisant une technique de fluorimétrie automatisée [130] ont montré que la génération de thrombine, un biomarqueur du risque de MVTE, était augmentée chez les utilisatrices d'un traitement par voie orale alors qu'elle n'était pas modifiée chez les utilisatrices d'estrogènes transdermiques [157, 158].

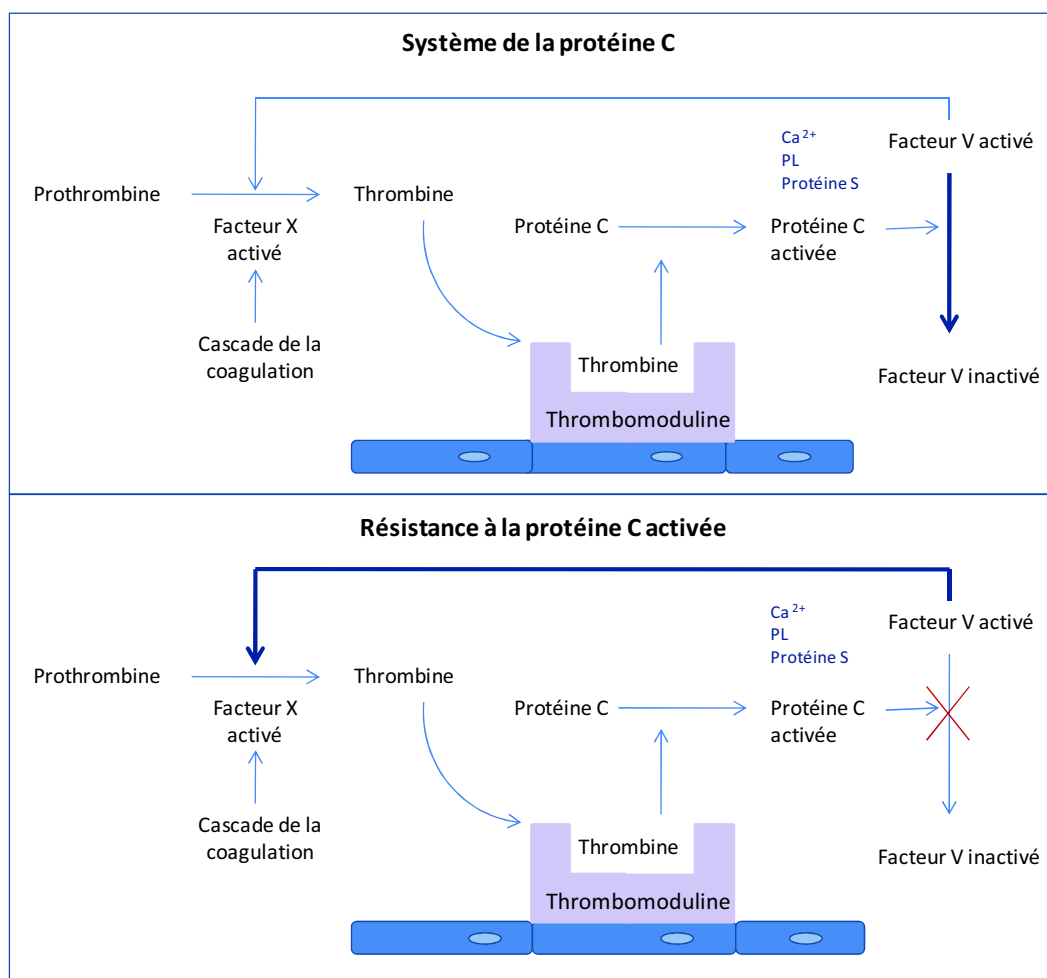


Figure 16 : Schéma du système de la protéine C et résistance à la protéine C activée en présence d'une mutation du FV Leiden

d) Impact des progestatifs associés

Nos résultats concernant l'impact des progestatifs sur le risque de récurrence de MVTE sont cohérents avec des données biologiques antérieures. Deux essais randomisés ont montré l'absence d'effet délétère de la progestérone sur la coagulation et la fibrinolyse [150, 151]. D'autre part, une étude observationnelle transversale a récemment montré que les norprégnanes pouvaient induire une r-PCA chez des utilisatrices d'estrogènes transdermiques [159]. Cependant, aucun essai randomisé n'a été réalisé afin d'évaluer l'effet des norprégnanes et des autres groupes de progestatifs sur les paramètres de l'hémostase.

3. Forces et limites de l'étude

a) Forces de l'étude

(i) Nombre de sujets

A notre connaissance, l'étude MEVE est la plus importante étude de cohorte réalisée chez des femmes ménopausées dans le contexte de la récurrence de MVTE. En effet, plus de 1000 patientes avec un antécédent de MVTE ont été incluses entre 2000 et 2008.

(ii) Suivi long

Les femmes de la cohorte MEVE ont été suivies en moyenne pendant 6,5 ans. Assez peu d'études sur la récurrence de MVTE ont des durées de suivi excédant 5 ans. Dans l'étude MEVE, l'analyse du risque de récurrence cumulé au cours du temps montre qu'une proportion non-négligeable de récurrence (plus de 20%) est survenue après 5 ans de suivi.

(iii) Faible nombre de perdues de vue

Au final, 85% des femmes venues en consultation à l'Hôtel-Dieu et remplissant les critères d'inclusion ont accepté de participer à l'étude et ont renvoyé leur questionnaire postal de suivi. Avec un suivi moyen de 6,5 ans, le taux de perdues de vue s'élève à 2,3% par an. Ce taux reste relativement faible pour une étude épidémiologique rétrospective de ce type.

Plusieurs femmes sont décédées entre leur visite à l'Hôtel-Dieu et l'envoi postal de l'accord de participation à l'étude et du questionnaire de suivi. Ces femmes ont été comptabilisées comme perdues de vue mais les causes de mortalité n'ont pu être retrouvées. En effet, le nom de jeune fille des femmes ainsi que leur commune de naissance, indispensables pour la recherche des causes de mortalité par le CépiDc, ne figuraient pas de manière systématique dans le dossier médical des patientes de l'Hôtel-Dieu.

b) Limites de l'étude

(i) *Biais*

L'étude MEVE est une étude observationnelle soumise à des biais qui peuvent rendre difficile l'interprétation et la généralisation des résultats. Cependant, le caractère observationnel de l'étude MEVE nous a permis de suivre des femmes utilisant un THM par voie orale, en principe contre-indiqué après un premier événement de MVTE. Ainsi, nous avons pu étudier l'impact différentiel des deux voies d'administration des estrogènes sur le risque de récurrence de MVTE. Cela n'aurait pas été possible dans un essai randomisé en raison de la contre-indication des estrogènes oraux après un premier événement thrombotique veineux.

- *Biais de sélection*

Les femmes incluses dans l'étude MEVE ont été adressées dans le service de l'Hôtel-Dieu par un médecin. La population d'étude est donc hautement sélectionnée et pourrait représenter une fraction de la population bien suivie médicalement et donc vraisemblablement en meilleure santé. Des précautions sont donc nécessaires pour une généralisation des résultats de l'étude à toutes les patientes avec un antécédent personnel de MVTE.

- *Biais de mesure*

L'une des plus importantes limites de cette étude concerne son caractère rétrospectif. Ainsi, le recueil d'informations concernant la prise de THM a pu être effectué de manière différentielle entre les cas de récurrence et les non-cas. De plus, l'exposition à un THM était auto-rapportée par les femmes à partir de leurs souvenirs ou d'ordonnances de médecins. Enfin, dans le cas d'utilisation de variables dépendantes du temps, un biais peut être introduit par des valeurs manquantes (9 dans notre étude) ou imprécises concernant les dates de début et de fin d'exposition au THM. Ces différents éléments ont pu introduire des erreurs de classement dans l'estimation de l'exposition au THM. Ces erreurs pourraient partiellement expliquer l'absence d'association entre les estrogènes transdermiques et le risque de récurrence de MVTE. Cependant, nous avons trouvé une

association positive entre l'utilisation d'un THM par voie orale et la récurrence de MVTE et il est peu probable que ces erreurs de classement soient différentielles en fonction de la voie d'administration des estrogènes.

- *Biais de confusion*

Des biais de confusion ont pu survenir dans l'analyse. En effet, l'étude des caractéristiques cliniques des femmes en fonction de l'utilisation d'un THM nous a permis de mettre en évidence que les femmes à plus bas risque de récurrence (âge inférieur à 58 ans, IMC plus bas, moins de thrombophilie, premier événement secondaire et/ou distal) étaient plus souvent traitées par un THM que les femmes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence de MVTE. Ce biais d'indication pourrait expliquer, en partie, l'absence d'association entre l'utilisation d'un THM par voie transdermique et le risque de récurrence de MVTE. Cependant, la prise en compte de ces facteurs de confusion par des ajustements appropriés ne modifiait pas le résultat.

D'autre part, nous avons trouvé dans l'étude MEVE que les dérivés norprégnanes associés à des estrogènes transdermiques augmentaient le risque de récurrence de MVTE par rapport à des non-utilisatrices. On ne peut exclure que ce résultat soit également dû à un biais d'indication. En effet, les norprégnanes ayant une action antiestrogénique et antigonadotropes, ils sont préférentiellement prescrits à des femmes présentant des symptômes d'hyperestrogénie [160, 161] et donc potentiellement à plus haut risque veineux [146]. L'augmentation du risque de récurrence de MVTE et les modifications de l'hémostase observées chez les utilisatrices de norprégnanes pourraient, en partie, résulter d'une hypercoagulabilité liée à un climat d'hyperestrogénie. Une confirmation de nos résultats dans des essais cliniques randomisés est donc indispensable.

(ii) *Puissance*

Dans l'étude MEVE, il avait été estimé qu'avec un taux de récurrence de 3% par an et une prévalence d'utilisation du THM dans la population d'environ 15%, 1000 femmes étaient nécessaires pour détecter un risque de récurrence supérieur ou égal à 2 chez les

patientes utilisant un estrogène transdermique par rapport à des non-utilisatrices, avec un risque α de 5% et une puissance de 80%.

Avec un taux de récurrence observé de 1,1% par an et une prévalence d'utilisation du THM plus faible qu'attendue (environ 13%), le faible nombre de cas exposés dans l'étude MEVE a pu être à l'origine d'une puissance statistique limitée, notamment pour l'analyse en sous-groupe des progestatifs et de la voie d'administration. Ceci est une des limites importantes de l'étude MEVE.

Néanmoins, malgré un faible nombre de sujets dans le groupe oral, nous avons détecté une association significative avec le risque de récurrence de MVTE.

Concernant la dose d'estrogènes transdermiques, aucune association n'a été trouvée avec le risque de récurrence de MVTE. Cependant, environ 50% des données concernant la dose étaient manquantes. Ainsi, le manque d'association retrouvé pourrait être dû à un manque de puissance statistique.

4. Implications cliniques

Le THM reste le seul traitement réellement efficace des troubles fonctionnels de la ménopause. Cependant, chez les femmes ayant un antécédent personnel de MVTE, leur prise en charge médicamenteuse peut s'avérer compliquée, le THM par voie orale étant contre-indiqué. Les premières données de l'étude MEVE suggèrent une bonne sécurité d'emploi de cette voie d'administration des estrogènes vis-à-vis du risque de récurrence de MVTE chez les femmes avec un antécédent personnel de thrombose veineuse. Les dernières recommandations des agences sanitaires préconisent aujourd'hui l'utilisation de la dose minimale efficace d'estrogène pour la période la plus courte possible chez les femmes souffrant de troubles sévères de la ménopause. Dans ce contexte et sachant que la maladie thrombotique veineuse est le principal effet indésirable grave du THM dans les premiers mois d'utilisation, ces nouvelles données peuvent avoir d'importantes retombées potentielles. En effet, si les résultats étaient confirmés, un THM par voie transdermique pourrait être plus fréquemment proposé aux femmes avec un antécédent personnel de MVTE et souffrant de troubles fonctionnels sévères de la ménopause après une évaluation individuelle et de leur balance bénéfice/risque.

B. ETUDE FARIVE

1. Synthèse des résultats

Dans l'étude FARIVE nous avons étudié la relation entre le sexe et la récurrence de MVTE. De plus, nous avons cherché à identifier les facteurs de risque cliniques et biologiques de récurrence de MVTE séparément chez les hommes et les femmes.

Les résultats ont montré que le sexe est lié à la récurrence de MVTE. En effet, les hommes étaient exposés à un risque plus important de récurrence de MVTE que les femmes. Néanmoins, cette différence de risque dépendait de l'âge puisqu'elle n'était observée que chez les patients de moins de 50 ans. De plus, la présence de la mutation du FV Leiden et des hormones comme facteurs déclenchants au premier événement étaient également des facteurs de confusion de la relation entre le sexe et la récurrence de MVTE.

L'étude des facteurs de risque clinique sexe-spécifiques a montré que, chez les femmes, l'âge au premier événement et l'obésité étaient des prédicteurs indépendants de récurrence de MVTE. Chez les hommes, les facteurs de risque indépendants de récurrence de MVTE étaient la mutation du FV Leiden, un premier événement idiopathique et des antécédents familiaux de maladies artérielles. En revanche, la présence d'un thrombus résiduel dans une veine après le premier événement n'était prédicteur de récurrence dans aucun des deux sexes.

Concernant les facteurs de risque biologiques, nous avons trouvé que des D-dimères élevés augmentaient le risque de récurrence de MVTE chez les femmes de moins de 50 ans. Aucune relation entre D-dimères et récurrence n'a pu être mise en évidence chez les hommes. De la même manière, aucun des paramètres du TGT étudiés (ETP, pic de génération de thrombine) n'étaient associés à la récurrence dans la cohorte entière, chez les hommes ou chez les femmes. En revanche, il existait une interaction significative entre les niveaux d'ETP et de D-dimères sur la récurrence. En effet, les niveaux élevés d'ETP étaient prédicteurs de récurrence chez les patients ayant des D-dimères bas. Cette association disparaissait dans le sous-groupe des patients avec des D-dimères élevés et lorsque l'on stratifiait les résultats sur le sexe.

2. Validation des mesures

a) Les D-dimères

Dans l'étude FARIVE, le plus important déterminant indépendant du niveau de D-dimères était l'âge, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Ce résultat était attendu et illustre l'hypercoagulabilité chez les personnes âgées [137, 138].

L'obésité était également associée à des niveaux plus élevés de D-dimères chez les femmes mais pas chez les hommes. Néanmoins, ce résultat ne persistait pas dans le modèle multivarié. Plusieurs études ont mis en évidence une association entre l'obésité et des taux élevés de D-dimères. Cette relation pourrait s'expliquer par la relation entre obésité et augmentation de la formation de thrombine, enzyme clé de la cascade de la coagulation, aboutissant, à terme, à la formation de D-dimères.

Des taux de D-dimères élevés ont également été retrouvés chez les patients hypertendus. Cependant l'association entre D-dimères et hypertension artérielle ne persistait que chez les hommes dans le modèle multivarié. Certaines études ont rapporté un lien entre hypertension artérielle et des niveaux élevés de D-dimères [162, 163]. Cette relation pourrait s'expliquer par un endommagement de la paroi vasculaire des artères causée par l'hypertension artérielle et induisant une hypercoagulabilité.

b) Le TGT

Dans l'étude FARIVE nous avons retrouvé une association entre la mutation G20210A du FII et des niveaux élevés de TGT. En effet, cette mutation était indépendamment associée à l'ETP et au pic de génération de thrombine chez les hommes et chez les femmes. Cette association était attendue et en accord avec plusieurs études [36, 117, 119, 164]. Le mécanisme biologique supportant cette association est aujourd'hui bien établi. En effet, la mutation G20210A du FII augmente la concentration plasmatique de prothrombine, qui constitue le principal déterminant biologique du TGT.

L'obésité était également un des déterminants indépendant de l'ETP et du pic de génération de thrombine, mais uniquement chez les femmes. Cet effet différentiel de l'obésité sur certains paramètres du TGT selon le sexe a récemment été décrit dans une

autre étude [165]. Les mécanismes biologiques liés à cet effet différentiel sont encore mal compris mais pourrait être induits par des statuts hormonaux et une répartition de la masse grasse différente d'un sexe à l'autre [166].

3. Discussion des résultats et données de la littérature

a) Etude de la relation entre sexe et récurrence de MVTE

Dans l'étude FARIVE les hommes avaient un risque plus élevé de récurrence de MVTE. Cette association entre le sexe masculin et la récurrence a été mise en évidence dans plusieurs études et confirmée dans une méta-analyse [75-77]. Très récemment, une méta-analyse sur données individuelles, regroupant 2554 patients avec un antécédent personnel de MVTE, a confirmé l'excès de risque de MVTE observé chez les hommes [78]. Dans notre étude, la relation entre sexe et récurrence de MVTE dépendait de l'âge des patients. En effet, après 50 ans, les hommes et les femmes avaient un risque équivalent de récurrence de MVTE. Cela peut s'expliquer par l'impact différentiel de l'âge sur la récurrence de MVTE en fonction du sexe. En effet, contrairement aux hommes, les femmes avaient un risque de récurrence augmenté après 50 ans dans l'étude FARIVE. Ce résultat a été retrouvé dans deux autres études [75, 80]. En conséquence, la différence de risque entre les hommes et les femmes est estompée après 50 ans. De plus, une étude réalisée dans des familles thrombophiles a montré que le risque de récurrence plus bas chez les femmes était en partie expliqué par un âge inférieur au premier événement comparées aux hommes [167].

Malgré la multiplicité des études ayant mis en évidence une différence entre les hommes et les femmes vis-à-vis de la récurrence de MVTE, les hypothèses permettant de l'expliquer sont peu nombreuses et font l'objet de controverses.

(i) *L'hypothèse hormonale*

Dans cette thèse, nous avons trouvé que les hormones influençaient la relation entre le sexe et la récurrence de MVTE. En effet, l'exclusion des femmes ayant eu un premier événement lié à une prise hormonale réduisait l'excès de risque des hommes par rapport aux femmes sur la récurrence. Cet effet protecteur des hormones au premier événement sur la récurrence de MVTE a été retrouvé dans plusieurs études [78-80, 167] et pourrait expliquer un risque global des femmes plus bas vis-à-vis de la récurrence de MVTE. Cependant, cette

hypothèse est contestée dans plusieurs études et ne suffit pas à expliquer la totalité de l'excès de risque de récurrence retrouvé chez les hommes [75, 76, 81].

(ii) L'hypothèse de la mutation du FV Leiden

Une deuxième hypothèse a été proposée dans cette thèse pour expliquer l'impact différentiel du sexe sur la récurrence. Il s'agit de la mutation du FV Leiden. En effet, contrairement aux femmes, les hommes porteurs de cette mutation présentent un risque très élevé de récurrence de MVTE. Ce facteur de risque spécifique aux hommes pourrait expliquer un risque global plus élevé de récurrence que les femmes. Cependant, aucun mécanisme physiopathologique permettant d'expliquer un effet différentiel de la mutation sur la récurrence de MVTE en fonction du sexe n'a pu être avancé.

b) Facteurs de risque de récurrence sexe-spécifiques

(i) Facteurs de risque cliniques

Chez les femmes, nous avons trouvé que l'âge et l'obésité étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence de MVTE. Ces deux facteurs de risque chez les femmes ont été discutés dans la partie concernant l'étude MEVE.

Chez les hommes, la mutation du FV Leiden a été retrouvée comme facteur de risque indépendant de récurrence de MVTE dans l'étude FARIVE. Un risque élevé de récurrence chez les hommes avait été observé dans une étude précédente [168]. Cette étude ayant suivi 77 hommes pendant environ 5 ans a rapporté une augmentation significative du risque de récurrence de MVTE chez les hommes porteurs de la mutation du FV Leiden avec un risque relatif supérieur à 4. Cependant, l'impact de la mutation du FV Leiden en fonction du sexe n'a pas été suggéré jusqu'alors. Nous n'avons aucune explication physiopathologique qui pourrait expliquer ce résultat. On ne peut donc exclure que ce résultat soit dû au hasard.

Le caractère idiopathique du premier événement était également un facteur de risque indépendant de récurrence de MVTE chez les hommes. De nombreuses études ont décrit un risque important de récurrence chez les patients ayant eu un premier événement idiopathique par rapport aux patients avec un facteur de risque retrouvé [134, 135, 169]. Les

données concernant la relation entre le caractère idiopathique et le risque de récurrence de MVTE en fonction du sexe sont fragmentaires. Christiansen *et al.* a récemment mis en évidence un excès de risque de récurrence de MVTE chez les hommes comparés aux femmes dans une étude de cohorte prospective ayant inclus 474 patients [116].

Les antécédents de maladies artérielles étaient associés à la récurrence de MVTE chez les hommes dans l'étude FARIVE. A notre connaissance, aucune étude sur la récurrence n'a montré de relation entre ce paramètre et la récurrence de MVTE. Une association significative entre la mutation du FV Leiden et certaines maladies artérielles (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique) a été mise en évidence [170, 171]. Ainsi, des antécédents familiaux de maladies artérielles pourraient être un marqueur de la présence de la mutation du FV Leiden au sein d'une famille. La mutation étant très liée au risque de récurrence de MVTE chez les hommes, cela pourrait fournir une explication à la relation observée entre antécédents familiaux de maladies artérielles et la récurrence de MVTE

Dans cette thèse, nous n'avons trouvé aucune relation entre la présence d'un thrombus résiduel dans une veine et le risque de récurrence de MVTE. Ce paramètre a longtemps été un facteur de risque bien établi de récurrence de MVTE [96, 135, 172]. Cependant, très récemment, plusieurs études ont apporté des résultats contradictoires [97-99]. En effet, dans ces études la présence d'un thrombus résiduel n'apparaissait pas comme un facteur de risque de récurrence, confirmant le résultat de notre étude. De plus, une étude a suggéré que la reproductibilité de la détermination d'une obstruction résiduelle veineuse était médiocre [173]. En effet, Linkins *et al.* a observé des différences allant jusqu'à 2 mm dans la mesure du thrombus résiduel entre deux observateurs experts. Ces résultats suggèrent une utilisation prudente de ce paramètre, très opérateur dépendant, comme prédicteur de récurrence.

(ii) Facteurs de risque biologiques

Nous avons trouvé dans l'étude FARIVE que les niveaux élevés de D-dimères étaient associés à la récurrence de MVTE chez les femmes jeunes. Les D-dimères sont un produit de dégradation du caillot de fibrine et peuvent donc révéler une activation de la coagulation. Celle-ci pourrait être responsable d'une augmentation du risque de récurrence chez les

femmes. Très peu de données sont disponibles concernant l'impact des D-dimères en fonction du sexe vis à vis du risque de récurrence de MVTE. L'étude de Rodger *et al.* a rapporté un résultat similaire dans une étude de cohorte prospective ayant inclus 646 patients présentant un antécédent personnel de MVTE idiopathique [104]. En effet, alors que les niveaux élevés de D-dimères n'étaient pas liés à la récurrence chez les hommes, il existait une association significative entre les D-dimères et la récurrence de MVTE chez les femmes. Cependant les mesures de D-dimères avaient été effectuées chez des patients utilisant encore des anticoagulants. Ce résultat est donc à interpréter avec précautions. Une seconde étude multicentrique ayant inclus 627 patients n'a rapporté aucun effet différentiel des D-dimères en fonction du sexe vis-à-vis du risque de récurrence de MVTE [80].

Dans l'étude FARIVE, les D-dimères n'étaient pas prédicteurs de récurrence de MVTE chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Cette perte du pouvoir prédicteur des D-dimères avec l'âge peut-être liée à une diminution de la spécificité de ce test chez les personnes âgées et a été décrite dans plusieurs études [174-176].

Les deux paramètres du TGT, l'ETP et le pic de génération de thrombine, n'étaient pas associés à la récurrence de MVTE dans l'étude FARIVE. Ce résultat, similaire à celui retrouvé dans l'étude de Van Hylckama Vlieg *et al.* [36] va à l'encontre d'autres données publiées dans la littérature [117, 118, 120]. En effet, dans ces dernières, des niveaux élevés d'ETP ou de pic étaient associés à un risque accru de récurrence de MVTE. De plus, des niveaux élevés de paramètres du TGT ont été trouvés, associés au premier événement de MVTE [177, 178]. Cependant, le manque de standardisation des conditions d'utilisation du test du TGT rend difficile la comparaison des résultats entre les différentes études. En effet, aucun consensus n'est aujourd'hui établi concernant les concentrations idéales de FT et de PL. Dans l'étude de Tripodi *et al.*, les concentrations en TF et PL utilisées étaient très inférieures à celles de l'étude FARIVE (1 vs. 5pM TF et 1 vs. 4µM PL). Une diminution des concentrations de TF et de PL permet de détecter de plus faibles hypercoagulabilités et de s'approcher des conditions physiologiques. Cependant, de telles concentrations ne permettent pas de s'affranchir de l'activation de la coagulation par contact, ce qui en fait une des limites de ces études. Nous ne pouvons exclure l'hypothèse que des résultats différents auraient été trouvés en modifiant les concentrations en TF et PL dans l'étude FARIVE.

Seule une stratification des résultats de l'ETP sur les niveaux de D-dimères a permis de mettre en évidence un lien entre ETP et récurrence de MVTE chez les patients ayant des niveaux bas de D-dimères. Ce résultat est similaire à celui observé dans l'étude d'Eichinger *et al.* [119]. Cependant, contrairement à cette étude, l'association entre l'ETP et la récurrence de MVTE n'était pas significative chez les patients ayant des niveaux élevés de D-dimères. Ces derniers sont les témoins de la dégradation de la fibrine par la plasmine, marqueur indirect et non-spécifique de la génération de thrombine *in vivo* à un instant donné. En revanche, l'ETP représente un potentiel de génération de thrombine mesuré *in vitro*. De plus, l'ETP est une mesure intégrative de tout le processus de coagulation, contrairement aux D-dimères. Enfin, les D-dimères ne sont pas spécifiques au processus de coagulation mais peuvent aussi être augmentés en cas de fibrinolyse et d'inflammation. L'ETP et les D-dimères sont donc des marqueurs différents mais complémentaires pouvant refléter une activation de la coagulation.

c) Facteurs de risque de premier événement et de récurrence de MVTE : vraiment différents ?

(i) Le sexe

Différents auteurs ont mis en évidence une différence entre les facteurs de risque de premier événement et les facteurs de risque de récurrence [9]. En effet, le sexe comme facteur de risque de récurrence bien établi n'a jamais été mis en évidence comme un déterminant important du premier événement après prise en compte de l'âge [4, 45-47]. Cependant, dans ces études, l'incidence chez les hommes et chez les femmes a été estimée sans distinction du caractère idiopathique ou secondaire des MVTE. Les femmes comptent, en plus des facteurs de risque communs aux deux sexes, des facteurs de risque hormonaux : prise de traitement hormonal (contraception, THM), grossesse et postpartum. Ces facteurs, clairement identifiés dans la littérature, augmentent le risque de MVTE des femmes. Considérant la proportion importante de femmes utilisant des traitements contraceptifs ou ayant une grossesse au cours de leur vie, la part attribuable des hormones dans la MVTE en période de vie reproductive est très importante. Cela a été observé dans plusieurs études ayant montré une incidence de la MVTE plus importante chez les femmes que chez les hommes avant 50 ans [45, 46]. Ces observations suggèrent que, après exclusion des cas de

MVTE liés aux hormones, l'incidence du premier événement de MVTE serait supérieure chez les hommes comparés aux femmes. Ainsi, les hommes auraient un risque de MVTE intrinsèque supérieur à celui des femmes.

Après un premier événement de MVTE la prise d'hormones estroprogestatives par voie orale est contre-indiquée. Ainsi, la suppression d'un des plus importants facteurs de risque de MVTE pourrait engendrer un niveau de récurrence de MVTE chez les femmes inférieur à celui des hommes.

(ii) La mutation du FV Leiden

Les résultats concernant la relation entre la mutation du FV Leiden et la récurrence sont inattendus. En effet, alors que la mutation du FV Leiden est l'un des principaux facteurs de risque de premier événement de MVTE, son impact sur la récurrence est limité puisqu'il n'augmente le risque que de 40% [111-113]. A notre connaissance, aucune étude portant sur l'effet de la mutation du FV Leiden vis-à-vis du risque thrombotique veineux en fonction du sexe n'a été réalisée. En effet, aucune différence de risque de MVTE liée à la mutation du FV Leiden entre les hommes et les femmes n'a été décrite dans la littérature, la proportion de porteur de cette mutation après un premier événement étant similaire chez les hommes et chez les femmes. Cependant, comme nous l'avons décrit plus haut, les hormones sont un facteur de risque présent uniquement chez les femmes. Or, il a été clairement montré dans la littérature que les hormones et la mutation du FV Leiden agissaient en interaction et augmentaient le risque thrombotique veineux de manière importante [179, 180]. Ainsi, certaines femmes porteuses de la mutation n'auraient vraisemblablement pas présenté d'événement thrombotique sans une exposition à des hormones. De la même façon que pour le sexe, ces résultats suggèrent que l'exclusion des cas de MVTE liés aux hormones diminuerait la proportion de femmes porteuses de la mutation du FV Leiden. L'effet de la mutation du FV Leiden pourrait être plus important chez les hommes que chez les femmes sur le premier événement de MVTE. Ainsi, l'effet de la mutation serait le même sur le premier événement et sur la récurrence de MVTE. Cette hypothèse nécessite de nouvelles études sexe-spécifiques pour être confirmée.

(iii) L'âge

L'âge, déterminant principal du risque de premier événement de MVTE a un impact beaucoup plus controversé sur la récurrence. Dans l'étude FARIVE, l'âge augmente le risque de MVTE chez les femmes uniquement. Chez les hommes, l'âge n'a pas été mis en évidence comme facteur de risque indépendant ni dans notre étude, ni dans d'autres. Aucune explication n'a pu être apportée pour expliquer la différence d'impact de ce paramètre entre le premier événement et la récurrence de MVTE.

4. Forces et limites de l'étude

a) Forces de l'étude

(i) Etude prospective

L'étude FARIVE est une étude de cohorte prospective. Ainsi, le recueil des caractéristiques à l'inclusion, réalisé au moment du premier événement, se faisait indépendamment du statut de cas ou de non-cas de récurrence. De plus le recueil des données ne faisait pas appel à la mémoire des patients, minorant ainsi les biais d'information.

(ii) Nombre de sujets

Un nombre conséquent de patients a été inclus dans cette étude, en faisant l'une des plus importantes sur la récurrence. Le nombre de récurrences observées nous a permis de pouvoir réaliser une analyse stratifiée sur le sexe.

b) Limites de l'étude

(i) Biais de sélection

L'exclusion de 214 patients n'ayant pas arrêté leur traitement anticoagulant a pu engendrer un biais de sélection. La comparaison des caractéristiques à l'inclusion de ces 214 patients avec celles des 630 patients inclus a montré une proportion plus importante de sujets à haut risque de récurrence de MVTE (premier événement idiopathique, obésité, sexe masculin) chez les patients utilisant toujours un traitement anticoagulant. Cependant, ces 214 patients sont à très bas risque de récurrence et leur inclusion dans la cohorte diluerait les associations entre les facteurs de risque et la récurrence de MVTE.

De plus, les patients avec une chirurgie comme facteur favorisant du premier événement n'ont pas été inclus dans l'analyse en raison de leur très bas risque de récurrence. De la même manière, les patients ayant eu une première thrombose distale n'ont pas été inclus dans l'étude. Enfin, la cohorte FARIVE est une cohorte hospitalière. Les patients inclus pour un premier événement de MVTE sont des patients ayant été hospitalisés et donc potentiellement les cas les plus graves de MVTE. En conséquence, les résultats de notre

étude ne peuvent être généralisés à tous les patients ayant présenté un premier épisode de MVTE.

(ii) Suivi court

Le suivi de la cohorte est assez court avec une moyenne de 27 mois. Cela constitue une limite de l'étude. Cependant, nous avons mis en évidence dans la cohorte FARIVE certains prédicteurs de risque également retrouvés dans des études avec des suivis plus longs [79, 98, 104].

(iii) Puissance

Les analyses en sous-groupes ainsi que de nombreuses valeurs manquantes pour certains facteurs (paramètres du TGT, présence d'un thrombus résiduel) ont pu conduire à un manque de puissance statistique pouvant expliquer l'absence de relation entre certains facteurs de risque et la récurrence de MVTE comme l'ETP. Néanmoins, nous avons trouvé une relation significative entre les niveaux d'ETP et la récurrence en stratifiant l'analyse sur les niveaux de D-dimères.

5. Implications cliniques

L'identification de facteurs de risque différents chez les hommes et chez les femmes peut avoir des implications cliniques importantes. En effet, s'ils étaient confirmés, ces résultats permettraient une meilleure stratification du risque et ainsi une amélioration de la prévention de la récurrence de MVTE. Les traitements anticoagulants sont efficaces pour prévenir la survenue de récurrence de MVTE mais exposent les patients à des complications hémorragiques pouvant être fatales. Devant la difficulté à définir la durée optimale du traitement anticoagulant, il apparaît de plus en plus clairement que la prise en charge des patients après un premier événement de MVTE doit être personnalisée, avec une évaluation précise de la balance risque de récurrence de MVTE/risque hémorragique. Cette balance bénéfice/risque dépend des facteurs de risque intrinsèques de chaque individu et de la gravité du premier événement thrombotique veineux. Les recommandations actuelles préconisent un traitement anticoagulant à long terme chez les patients ayant eu un premier événement idiopathique et ne présentant pas de facteur de risque hémorragique [89]. Cependant, chez les autres patients, la durée optimale de traitement doit être évaluée avec précaution en fonction des facteurs de risque de récurrence de chaque individu mais également en fonction de la létalité associée à chacune des complications (récurrence et hémorragie) [181].

L'évaluation de nouveaux anticoagulants oraux ouvre des perspectives intéressantes dans la prise en charge de la MVTE. Potentiellement plus efficaces, mieux tolérés et plus simples d'utilisation, ils pourraient simplifier la prévention de la récurrence de MVTE dans les années à venir, en permettant à une fraction plus importante de patients avec un antécédent personnel de MVTE de bénéficier d'un traitement anticoagulant à long terme.

VI. CONCLUSION

Le travail de cette thèse, à travers l'analyse de deux études de cohorte, a permis de mettre en évidence de nouveaux facteurs de risque de récurrence en fonction du sexe et d'évaluer la sécurité d'emploi d'estrogènes transdermiques chez des femmes ménopausées avec un antécédent personnel de MVTE.

Les résultats nous ont permis, tout d'abord, de confirmer que les hommes étaient exposés à un risque accru de récurrence de MVTE comparés aux femmes. Cette différence de risque de récurrence liée au sexe dépendait de plusieurs facteurs : l'âge, la mutation du FV Leiden et la prise d'hormones comme facteur déclenchant du premier événement. Cette différence de risque de récurrence de MVTE entre les hommes et les femmes nous a conduit à étudier, dans un second temps, les facteurs de risque de récurrence en fonction du sexe.

Chez les femmes, l'étude des différents facteurs de risque de récurrence de MVTE a montré que l'obésité, l'âge, des niveaux élevés de D-dimères et un THM administré par voie orale sont des facteurs de risque indépendants de récurrence de MVTE. Les résultats concernant les facteurs de risque cliniques sont cohérents dans les deux études de cohorte. De plus, nous avons évalué la sécurité d'emploi des estrogènes transdermiques vis-à-vis du risque de MVTE dans une population de femmes ménopausées. Les résultats suggèrent l'innocuité de la voie d'administration transdermique des estrogènes vis-à-vis du risque de récurrence de MVTE. Ces résultats apportent un argument supplémentaire concernant la sécurité d'emploi des estrogènes transdermiques vis-à-vis du risque thrombotique veineux. Enfin, l'analyse de l'impact du progestatif associé aux estrogènes nous a permis de mettre en évidence l'importance de ce déterminant, dans l'évaluation du risque de récurrence de MVTE. En effet, chez les femmes utilisant un estrogène transdermique, la progestérone micronisée n'exposait pas les femmes à un excès de risque de récurrence de MVTE contrairement aux dérivés norprégnanes.

Chez les hommes, les antécédents familiaux de maladies artérielles ainsi qu'un premier événement idiopathique engendrent un excès de risque de récurrence de MVTE. Cependant, le principal déterminant de la récurrence de MVTE chez les hommes est la mutation du FV Leiden. Si ces résultats sont confirmés, ils pourraient fournir une nouvelle piste

intéressante permettant d'expliquer l'excès de risque de récurrence observé chez les hommes. De plus, le rapport coût/efficacité de la recherche systématique des mutations thrombophiliques chez les hommes ayant eu un premier événement de MVTE pourrait être réévalué.

La mise en évidence de facteurs de risque sexe-spécifiques pourrait permettre d'améliorer la stratification du risque de récurrence de MVTE. De plus, l'absence de risque en excès parmi les utilisatrices d'estrogènes par voie transdermique seuls ou associés à de la progestérone micronisée ouvrent des perspectives cliniques intéressantes dans le traitement des troubles sévères de la ménopause chez des patientes avec un antécédent personnel de MVTE.

VII. REFERENCES

- [1] Ferrieres J, Cambou JP, Ruidavets JB, Pous J. Trends in acute myocardial infarction prognosis and treatment in southwestern France between 1985 and 1990 (the MONICA Project-Toulouse). *The American journal of cardiology*. 1995 Jun 15;75(17):1202-5.
- [2] Ellekjaer H, Holmen J, Indredavik B, Terent A. Epidemiology of stroke in Innherred, Norway, 1994 to 1996. Incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997 Nov;28(11):2180-4.
- [3] Abildstrom SZ, Rasmussen S, Rosen M, Madsen M. Trends in incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction in Denmark and Sweden. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003 May;89(5):507-11.
- [4] 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. *Thrombosis and haemostasis*. 2000 May;83(5):657-60.
- [5] Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Archives of internal medicine*. 2000 Mar 27;160(6):769-74.
- [6] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Archives of internal medicine*. 2000 Mar 27;160(6):761-8.
- [7] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):199-205.
- [8] Virchow R. Phlogose und Thrombose in Gefäßsystem. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt, Staatsdruckerei. 1856.
- [9] Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *British journal of haematology*. 2010 Jun;149(6):824-33.
- [10] Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Archives of internal medicine*. 1994 Jan 24;154(2):164-8.
- [11] Jick H, Slone D, Westerholm B, Inman WH, Vessey MP, Shapiro S, et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. A cooperative study. *Lancet*. 1969 Mar 15;1(7594):539-42.
- [12] Morelli VM, De Visser MC, Vos HL, Bertina RM, Rosendaal FR. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis: effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost*. 2005 Jan;3(1):183-5.

- [13] Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *The New England journal of medicine*. 1990 Nov 29;323(22):1512-6.
- [14] Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thrombosis and haemostasis*. 1999 Feb;81(2):198-202.
- [15] Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995 Mar 15;85(6):1504-8.
- [16] Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996 Nov 15;88(10):3698-703.
- [17] Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, De Stefano V, Cumming T, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2001 Sep;86(3):809-16.
- [18] Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ, Arellano AR, Tong C, Rowland CM, et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *Jama*. 2008 Mar 19;299(11):1306-14.
- [19] Tregouet DA, Heath S, Saut N, Biron-Andreani C, Schved JF, Pernod G, et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood*. 2009 May 21;113(21):5298-303.
- [20] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*. 2000 Mar 27;160(6):809-15.
- [21] Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Archives of internal medicine*. 2000 Dec 11-25;160(22):3415-20.
- [22] Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 2009 Aug 4;151(3):180-90.
- [23] James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Mar;29(3):326-31.
- [24] Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(3):691-703.

- [25] Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Archives of internal medicine*. 2004 Oct 11;164(18):1965-76.
- [26] Middeldorp S. Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Gender medicine*. 2005;2 Suppl A:S3-9.
- [27] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):428-32.
- [28] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Levesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):840-5.
- [29] Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olie V, Plu-Bureau G, Oger E, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):340-5.
- [30] Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Cornily G, Leroyer C, Mottier D, et al. Association between antipsychotic drugs, antidepressant drugs and venous thromboembolism: results from the EDITH case-control study. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2007 Dec;21(6):643-50.
- [31] Bertina RM. Elevated clotting factor levels and venous thrombosis. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2003 Sep-2004 Dec;33(5-6):395-400.
- [32] Gatt A, Makris M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Seminars in hematology*. 2007 Apr;44(2):70-6.
- [33] Dargaud Y, Trzeciak MC, Bordet JC, Ninet J, Negrier C. Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognise the prothrombotic phenotype. *Thrombosis and haemostasis*. 2006 Nov;96(5):562-7.
- [34] Brandts A, van Hylckama Vlieg A, Rosing J, Baglin TP, Rosendaal FR. The risk of venous thrombosis associated with a high endogenous thrombin potential in the absence and presence of activated protein C. *J Thromb Haemost*. 2007 Feb;5(2):416-8.
- [35] Tripodi A, Martinelli I, Chantarangkul V, Battaglioli T, Clerici M, Mannucci PM. The endogenous thrombin potential and the risk of venous thromboembolism. *Thrombosis research*. 2007;121(3):353-9.
- [36] van Hylckama Vlieg A, Christiansen SC, Luddington R, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Baglin TP. Elevated endogenous thrombin potential is associated with an increased risk of a first deep venous thrombosis but not with the risk of recurrence. *British journal of haematology*. 2007 Sep;138(6):769-74.

- [37] ten Cate-Hoek AJ, Dielis AW, Spronk HM, van Oerle R, Hamulyak K, Prins MH, et al. Thrombin generation in patients after acute deep-vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2008 Aug;100(2):240-5.
- [38] Baccarelli A, Martinelli I, Pegoraro V, Melly S, Grillo P, Zanobetti A, et al. Living near major traffic roads and risk of deep vein thrombosis. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3118-24.
- [39] Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*. 2002 May 27;162(10):1182-9.
- [40] Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism?: a population-based case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Sep;29(9):1399-405.
- [41] Glynn RJ, Rosner B. Comparison of risk factors for the competing risks of coronary heart disease, stroke, and venous thromboembolism. *American journal of epidemiology*. 2005 Nov 15;162(10):975-82.
- [42] Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008 Jan 1;117(1):93-102.
- [43] Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010 May 4;121(17):1896-903.
- [44] Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *American journal of hematology*. 2008 Feb;83(2):97-102.
- [45] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of internal medicine*. 1998 Mar 23;158(6):585-93.
- [46] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):692-9.
- [47] Cushman M, tsai A, Heckbert SR, al. e. Incidence rates, case fatality, and recurrence rates of deep vein thrombosis an pulmonaty embolus: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Thrombosis and haemostasis*. 2001;86(suppl 1):OC2349. Abstract.
- [48] American College of Obstreticians and Gynecologists. Vasomotor symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2004 Oct;104(4 Suppl):106S-17S.

- [49] American College of Obstetricians and Gynecologists. Depression. *Obstetrics and gynecology*. 2004 Oct;104(4 Suppl):49S-55S.
- [50] American College of Obstetricians and Gynecologists. Osteoporosis. *Obstetrics and gynecology*. 2004 Oct;104(4 Suppl):66S-76S.
- [51] Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP, Peyron R. Preventive effects of transdermal administration of 17 beta-estradiol on postmenopausal bone loss: a 2-year prospective study. *Gynecol Endocrinol*. 1989 Dec;3(4):259-67.
- [52] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. . *Lancet*. 1997 Oct 11;350(9084):1047-59.
- [53] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
- [54] Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
- [55] Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Progress in cardiovascular diseases*. 1995 Nov-Dec;38(3):199-210.
- [56] Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*. 1998 Aug 19;280(7):605-13.
- [57] American College of Obstetricians and Gynecologists. Summary of balancing risks and benefits. *Obstetrics and gynecology*. 2004 Oct;104(4 Suppl):128S-9S.
- [58] Schenck-Gustafsson K, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in the context of coronary heart disease. *Maturitas*. 2011 Jan;68(1):94-7.
- [59] Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Annals of internal medicine*. 2004 Feb 3;140(3):184-8.
- [60] Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, Gallagher C, Grodstein F, Heiman JR, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2008 Jul-Aug;15(4 Pt 1):584-602.

- [61] Fournier A, Kernaleguen C, Panjo H, Clavel-Chapelon F, Ringa V. Postmenopausal hormone therapy initiation before and after the Women's Health Initiative in two French cohorts. *Menopause*. 2011 Feb;18(2):219-23.
- [62] Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, Howard BV, Pettinger M, Anderson GL, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *American journal of epidemiology*. 2006 Apr 1;163(7):589-99.
- [63] Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *American journal of epidemiology*. 2010 Dec 15;172(12):1394-403.
- [64] Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Surgically confirmed gallbladder disease, venous thromboembolism, and breast tumors in relation to postmenopausal estrogen therapy. *The New England journal of medicine*. 1974 Jan 3;290(1):15-9.
- [65] Jick H, Derby LE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996 Oct 12;348(9033):981-3.
- [66] Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996 Oct 12;348(9033):983-7.
- [67] Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thrombosis and haemostasis*. 2000 Dec;84(6):961-7.
- [68] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2004 Apr 14;291(14):1701-12.
- [69] Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, Ford D, Martin J, Meredith SK, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007 Aug 4;335(7613):239.
- [70] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jama*. 2003 Jun 25;289(24):3243-53.
- [71] Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *Jama*. 2004 Oct 6;292(13):1573-80.

- [72] Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *Jama*. 2007 Apr 4;297(13):1465-77.
- [73] Renoux C, Dell'aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010 Mar 4.
- [74] Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current opinion in hematology*. 2010 Sep;17(5):457-63.
- [75] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost*. 2004 Dec;2(12):2152-5.
- [76] Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *The New England journal of medicine*. 2004 Jun 17;350(25):2558-63.
- [77] McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet*. 2006 Jul 29;368(9533):371-8.
- [78] 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 (Clinical research ed)*. 2011;342:d813.
- [79] 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*. 2006 Oct;4(10):2199-203.
- [80] Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Sex, age and normal post-anticoagulation d-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the prolong study extension. *J Thromb Haemost*. 2010 Jun 15;8(9):1933-42.
- [81] 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. *Thrombosis and haemostasis*. 2010 Sep;104(3):498-503.
- [82] Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 1995 Aug;74(2):606-11.
- [83] Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995 Jun 22;332(25):1661-5.

- [84] Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 1999 Mar 25;340(12):901-7.
- [85] Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *The New England journal of medicine*. 2001 Jul 19;345(3):165-9.
- [86] Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001 May 22;103(20):2453-60.
- [87] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003 Aug 16;362(9383):523-6.
- [88] Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1630-6.
- [89] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):454S-545S.
- [90] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *Jama*. 2005 May 18;293(19):2352-61.
- [91] Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *The New England journal of medicine*. 2003 Jul 10;349(2):146-53.
- [92] Piovella F, Crippa L, Barone M, Vigano D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica*. 2002 May;87(5):515-22.
- [93] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 2002 Dec 17;137(12):955-60.
- [94] Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*. 2008 Aug 1;112(3):511-5.

- [95] Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2009 May 5;150(9):577-85.
- [96] Tan M, Mos IC, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *British journal of haematology*. 2011 Mar 6.
- [97] Le Gal G, Carrier M, Kovacs MJ, Betancourt MT, Kahn SR, Wells P, et al. Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode: data from the REVERSE cohort study. *J Thromb Haemost*. 2011;(In press).
- [98] Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep-vein thrombosis. *Thrombosis and haemostasis*. 2011 Feb 28;105(5).
- [99] Carrier M, Rodger M, Wells P, Righini M, Le Gal G. Residual Vein Obstruction to Predict the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Deep Vein Thrombosis, A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thromb Haemost*. 2011;(In press).
- [100] Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine*. 2009 Nov;88(6):366-70.
- [101] Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Archives of internal medicine*. 1995 May 22;155(10):1031-7.
- [102] White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Archives of internal medicine*. 1998 May 11;158(9):1005-10.
- [103] Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. 2006 Apr;4(4):734-42.
- [104] Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Cmaj*. 2008 Aug 26;179(5):417-26.
- [105] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3484-8.
- [106] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thrombosis and haemostasis*. 2001 Jul;86(1):452-63.

- [107] Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thrombosis and haemostasis*. 2002 Sep;88(3):407-14.
- [108] Laczkovics C, Grafenhofer H, Kaider A, Quehenberger P, Simanek R, Mannhalter C, et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women. *Haematologica*. 2007 Sep;92(9):1201-7.
- [109] Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Archives of internal medicine*. 2008 Aug 11;168(15):1678-83.
- [110] Eichinger S, Pecheniuk NM, Hron G, Deguchi H, Schemper M, Kyrle PA, et al. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1609-14.
- [111] Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2006 Apr 10;166(7):729-36.
- [112] Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica*. 2007 Aug;92(8):1107-14.
- [113] Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *Jama*. 2009 Jun 17;301(23):2472-85.
- [114] De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica*. 2006 May;91(5):695-8.
- [115] Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *The American journal of medicine*. 2006 Jan;119(1):50-3.
- [116] Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost*. 2010 Aug 3;8(10):2159-68.
- [117] Hron G, Kollars M, Binder BR, Eichinger S, Kyrle PA. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *Jama*. 2006 Jul 26;296(4):397-402.
- [118] Besser M, Baglin C, Luddington R, van Hylckama Vlieg A, Baglin T. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2008 Oct;6(10):1720-5.

- [119] Eichinger S, Hron G, Kollars M, Kyrle PA. Prediction of recurrent venous thromboembolism by endogenous thrombin potential and D-dimer. *Clinical chemistry*. 2008 Dec;54(12):2042-8.
- [120] Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2008 Aug;6(8):1327-33.
- [121] Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2000 Aug 17;343(7):457-62.
- [122] Weltermann A, Eichinger S, Bialonczyk C, Minar E, Hirschl M, Quehenberger P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among patients with high factor IX levels. *J Thromb Haemost*. 2003 Jan;1(1):28-32.
- [123] Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*. 1998 Oct;80(4):566-9.
- [124] The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement *Menopause*. 2010 Mar;17(2):242-55.
- [125] Thiebaut AC, Benichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Statistics in medicine*. 2004 Dec 30;23(24):3803-20.
- [126] Heijboer H, Jongbloets LM, Buller HR, Lensing AW, ten Cate JW. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol*. 1992 Jul;33(4):297-300.
- [127] Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1730-5.
- [128] Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Annals of internal medicine*. 1983 Jun;98(6):891-9.
- [129] Kim HK, Lee KR, Yang JH, Yoo SJ, Lee SW, Jang HJ, et al. Plasma levels of D-dimer and soluble fibrin polymer in patients with hepatocellular carcinoma: a possible predictor of tumor thrombosis. *Thrombosis research*. 2003 Jan 25;109(2-3):125-9.
- [130] Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoord R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2003;33(1):4-15.

- [131] Baglin T. The measurement and application of thrombin generation. *British journal of haematology*. 2005 Sep;130(5):653-61.
- [132] Hemker HC. Recollections on thrombin generation. *J Thromb Haemost*. 2008 Feb;6(2):219-26.
- [133] Rodger M, Carrier M, Gandara E, Le Gal G. Unprovoked venous thromboembolism: Short term or indefinite anticoagulation? Balancing long-term risk and benefit. *Blood reviews*. 2010 Jul-Sep;24(4-5):171-8.
- [134] Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Archives of internal medicine*. 2010 Oct 25;170(19):1710-6.
- [135] Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous Thromboembolism Risk Factors for Recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:298-310.
- [136] Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction--the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thrombosis and haemostasis*. 1998 Nov;80(5):749-56.
- [137] Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G, et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thrombosis and haemostasis*. 2008 Nov;100(5):780-8.
- [138] Cushman M, Folsom AR, Wang L, Aleksic N, Rosamond WD, Tracy RP, et al. Fibrin fragment D-dimer and the risk of future venous thrombosis. *Blood*. 2003 Feb 15;101(4):1243-8.
- [139] Haidl H, Cimenti C, Leschnik B, Zach D, Muntean W. Age-dependency of thrombin generation measured by means of calibrated automated thrombography (CAT). *Thrombosis and haemostasis*. 2006 May;95(5):772-5.
- [140] Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*. 2008 Oct 7;149(7):481-90, W94.
- [141] Douketis JD, Sharma AM. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. *Seminars in vascular medicine*. 2005 Feb;5(1):25-33.
- [142] Landin K, Stigendal L, Eriksson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn L, et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism: clinical and experimental*. 1990 Oct;39(10):1044-8.

- [143] Sundell IB, Nilsson TK, Ranby M, Hallmans G, Hellsten G. Fibrinolytic variables are related to age, sex, blood pressure, and body build measurements: a cross-sectional study in Norsjo, Sweden. *Journal of clinical epidemiology*. 1989;42(8):719-23.
- [144] Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstetrics and gynecology*. 1982 Jun;59(6):680-6.
- [145] Kamat A, Hinshelwood MM, Murry BA, Mendelson CR. Mechanisms in tissue-specific regulation of estrogen biosynthesis in humans. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2002 Apr;13(3):122-8.
- [146] Simon T, Beau Yon de Jonage-Canonico M, Oger E, Wahl D, Conard J, Meyer G, et al. Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006 Jan;4(1):71-6.
- [147] Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine*. 2000 May 2;132(9):689-96.
- [148] Hemelaar M, van der Mooren MJ, Rad M, Kluft C, Kenemans P. Effects of non-oral postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risk: a systematic review. *Fertility and sterility*. 2008 Sep;90(3):642-72.
- [149] Sandset PM, Hoibraaten E, Eilertsen AL, Dahm A. Mechanisms of thrombosis related to hormone therapy. *Thrombosis research*. 2009;123 Suppl 2:S70-3.
- [150] Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):3071-8.
- [151] Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, Blouch MT, Roudaut N, Kerlan V, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Sep 1;23(9):1671-6.
- [152] Post MS, Christella M, Thomassen LG, van der Mooren MJ, van Baal WM, Rosing J, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jun 1;23(6):1116-21.
- [153] Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, ten Cate H, Sacks FM, Walsh BW, et al. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. *Thrombosis and haemostasis*. 1992 Oct 5;68(4):392-5.
- [154] Tans G, van Hylckama Vlieg A, Thomassen MC, Curvers J, Bertina RM, Rosing J, et al. Activated protein C resistance determined with a thrombin generation-based test predicts

for venous thrombosis in men and women. *British journal of haematology*. 2003 Aug;122(3):465-70.

[155] Marque V, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Oger E, Scarabin PY. The effects of transdermal and oral estrogen/progesterone regimens on free and total protein S in postmenopausal women. *Thrombosis and haemostasis*. 2001 Aug;86(2):713-4.

[156] Rosing J, Middeldorp S, Curvers J, Christella M, Thomassen LG, Nicolaes GA, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study. *Lancet*. 1999 Dec 11;354(9195):2036-40.

[157] Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M, Sherwood R, Roberts L, Patel RK, et al. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J Thromb Haemost*. 2010 Jun 14;in press.

[158] Scarabin PY, Hemker HC, Soisson V, Alhenc-Gelas M. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestogens. *Menopause*. 2010;(sous presse).

[159] Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olie V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause*. 2010 Jul 7.

[160] Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R, Thalabard JC, Mauvais-Jarvis P. Progestogen use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *British journal of cancer*. 1994 Aug;70(2):270-7.

[161] Sitruk-Ware R. New progestogens: a review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs & aging*. 2004;21(13):865-83.

[162] Pieper CF, Rao KM, Currie MS, Harris TB, Chen HJ. Age, functional status, and racial differences in plasma D-dimer levels in community-dwelling elderly persons. *The journals of gerontology*. 2000 Nov;55(11):M649-57.

[163] Lange LA, Reiner AP, Carty CL, Jenny NS, Cushman M, Lange EM. Common genetic variants associated with plasma fibrin D-dimer concentration in older European- and African-American adults. *J Thromb Haemost*. 2008 Apr;6(4):654-9.

[164] Lavigne-Lissalde G, Sanchez C, Castelli C, Alonso S, Mazoyer E, Bal Dit Sollier C, et al. Prothrombin G20210A carriers the genetic mutation and a history of venous thrombosis contributes to thrombin generation independently of factor II plasma levels. *J Thromb Haemost*. 2010 May;8(5):942-9.

[165] Beijers HJ, Ferreira I, Spronk HM, Bravenboer B, Dekker JM, Nijpels G, et al. Body composition as determinant of thrombin generation in plasma: the hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Dec;30(12):2639-47.

- [166] Li C, Engstrom G, Hedblad B, Calling S, Berglund G, Janzon L. Sex differences in the relationships between BMI, WHR and incidence of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *International journal of obesity* (2005). 2006 Dec;30(12):1775-81.
- [167] Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood*. 2009 Sep 3;114(10):2031-6.
- [168] Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation*. 1995 Nov 15;92(10):2800-2.
- [169] Kovacs MJ, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, et al. Patients with a first symptomatic unprovoked DVT are at higher risk of recurrent VTE than patients with a first unprovoked PE. *J Thromb Haemost*. 2010 Jun 19;8.
- [170] Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet*. 2006 Feb 25;367(9511):651-8.
- [171] Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Kofoed S, Jensen G, Nordestgaard BG. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood*. 2002 Jul 1;100(1):3-10.
- [172] Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2032-9.
- [173] Linkins LA, Stretton R, Probyn L, Kearon C. Interobserver agreement on ultrasound measurements of residual vein diameter, thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. *Thrombosis research*. 2006;117(3):241-7.
- [174] Schutgens RE, Haas FJ, Biesma DH. Reduced efficacy of clinical probability score and D-dimer assay in elderly subjects suspected of having deep vein thrombosis. *British journal of haematology*. 2005 Jun;129(5):653-7.
- [175] Carcaillon L, Gaussem P, Ducimetiere P, Giroud M, Ritchie K, Dartigues JF, et al. Elevated plasma fibrin D-dimer as a risk factor for vascular dementia: the Three-City cohort study. *J Thromb Haemost*. 2009 Dec;7(12):1972-8.
- [176] Douma RA, le Gal G, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c1475.
- [177] Lutsey PL, Folsom AR, Heckbert SR, Cushman M. Peak thrombin generation and subsequent venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) study. *J Thromb Haemost*. 2009 Oct;7(10):1639-48.

- [178] Brummel-Ziedins KE, Vossen CY, Butenas S, Mann KG, Rosendaal FR. Thrombin generation profiles in deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005 Nov;3(11):2497-505.
- [179] Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD, Clark P, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thrombosis and haemostasis.* 2005 Jul;94(1):17-25.
- [180] Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008 May 31;336(7655):1227-31.
- [181] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine.* 2010 May 4;152(9):578-89.

ANNEXES

Annexe 1: Article original 1

Olié V., Plu-Bureau G., Conard J., Horellou M.H., Canonico M., Scarabin P.Y.
Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among
postmenopausal women. *Menopause*. 2010 Dec 21.

Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women

Valérie Olié, MSc,^{1,2} Geneviève Plu-Bureau, MD,^{1,3,4} Jacqueline Conard, PhD,^{3,4}
 Marie-Hélène Horellou, MD,^{3,4} Marianne Canonico, PhD,^{1,2} and Pierre-Yves Scarabin, MD^{1,2}

Abstract

Objectives: The route of estrogen administration is an important determinant of the risk of the first venous thromboembolism (VTE) event in postmenopausal women using hormone therapy (HT). However, the impact of transdermal estrogens on VTE recurrence risk has not been investigated. The aim of our study was to assess the impact of HT by route of estrogen administration on the risk of recurrent VTE.

Methods: A total of 1,023 consecutive postmenopausal women aged 45 to 70 years with a confirmed first VTE were recruited from an outpatient clinic of a hemostasis hospital unit between January 2000 and December 2008 and were followed for an average of 79 months after discontinuation of anticoagulation therapy.

Results: Recurrent VTE occurred in 77 women (1.1% per year). During the follow-up, 130 women used HT (12.7%), including 103 transdermal estrogen users (10.0%) and 10 oral estrogen users (1.0%). After adjustment for potential confounders, there was no significant association between recurrent VTE and use of transdermal estrogens (hazard ratio, 1.0; 95% CI, 0.4-2.4), with the nonusers as a reference group. In contrast, women using oral estrogens had an increased risk of recurrent VTE (hazard ratio, 6.4; 95% CI, 1.5-27.3). Consistently, no subgroup of women had evidence of a risk of recurrent VTE with transdermal HT that significantly differed from that observed for all women.

Conclusions: Oral but not transdermal estrogens are associated with a higher risk of recurrent VTE among postmenopausal women. This result provides further epidemiological evidence that transdermal estrogens may be safe with respect to VTE risk.

Key Words: Hormone therapy – Venous thromboembolism – Transdermal estrogens – Recurrence.

Venous thromboembolism (VTE) is a common disease affecting 1.5 per 1,000 persons every year, with a potential fatal outcome in approximately 5% to 10% of cases.^{1,2} Moreover, individuals who experience a first event are at high risk for a recurrent VTE during many years after discontinuation of anticoagulant treatment.³ Although several clinical risk factors have already been identified as risk factors for recurrent VTE,^{4,5} data regarding the influence of hormone use on VTE recurrence are scarce. Despite an important decrease in hormone therapy (HT) use since the publication of the Women Health Initiative trials results,^{6,7} many postmen-

opausal women experiencing severe climacteric symptoms remain eligible for this treatment, which is the most effective for hot flashes. Because oral estrogen therapy is contraindicated in postmenopausal women with a personal history of VTE, it is important to identify a safe therapy to counteract severe climacteric symptoms in women at high risk of recurrent VTE. Although there is evidence that oral estrogen therapy increases the risk of VTE among postmenopausal women,^{6,7} recent epidemiological data suggest that transdermal estrogen use does not expose a woman to an excess risk of a first VTE event.^{8,9} Transdermal estrogens are widely used in Europe, especially in France, but the impact of this route of administration on the risk of recurrent VTE has not been investigated yet.

In this context, we set up the MEVE (Menopause, Estrogen, and Veins) cohort study aimed to evaluate the safety of transdermal estrogens among postmenopausal women with a personal history of VTE.

METHODS

Participants and study design

Between January 1, 2000, and December 31, 2008, all postmenopausal women aged 45 to 70 who came to the outpatient clinic of the hemostasis unit in the Hotel-Dieu Hospital because of a first objectively confirmed episode of

Received July 16, 2010; revised and accepted August 26, 2010.

From the ¹Hormones and Cardiovascular disease team, CEPH Centre for research in Epidemiology and Population Health, U1018, Inserm, F94807, Villejuif, France; ²Université Paris-Sud, UMRS-1018, F94807 Villejuif, France; ³Biological Hematology Department, Hotel-Dieu Hospital, Paris, France; and ⁴Université Paris Descartes, Paris, France.

Funding/support: This study was partially supported by a grant from Pierre Fabre Santé. The sponsor had no role in the design and conduct of this study (collection, management, analysis, and interpretation of the data).

Financial disclosure/conflicts of interest: None reported.

Address correspondence to: Valérie Olié, MSc, Hormones and Cardiovascular disease team, CEPH Centre for research in Epidemiology and Public Health, U1018, Inserm, 16 avenue Paul Vaillant Coufuriar, F94807 Villejuif, France. E-mail: valerie.olie@inserm.fr

VTE were screened and retrospectively included. Eighty-five percent of these women agreed to participate in the study and provided written consent forms. Women were considered as postmenopausal if they had had 12 consecutive months without menstrual periods (unless due to hysterectomy) or had undergone bilateral oophorectomy or had ever used HT. Diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) or pulmonary embolism (PE) was established with an imaging procedure. PE was defined as the presence of a positive pulmonary angiogram or a high-probability ventilation/perfusion lung scan. DVT was diagnosed by use of compression ultrasonography or venography. Superficial vein thrombosis, upper extremity DVT, and central retinal vein obstruction were excluded. DVT of the calf vein was considered as distal, and DVT involving the remaining vein segment (popliteal, femoral, or iliac) was considered as proximal. The presence of transient risk factors in the month preceding the first event was recorded. These factors included surgical operation, trauma, plaster, prolonged immobilization (>10 d), oral contraceptive or HT use, pregnancy, venous sclerosis, or air travel. In the absence of one of these mentioned conditions, VTE was considered as idiopathic.

Women's characteristics were extracted from medical records using a standardized questionnaire. Baseline data included information on the first VTE event; medical history; reproductive factors; cardiovascular risk factors like height, weight, smoking status, diabetes, dyslipidemia, and hypertension (physician reported and/or treatment); and the use of exogenous hormones.

Laboratory analysis

After the first event of VTE, women were screened for acquired and hereditary thrombophilia at the visit in the outpatient clinic. Tests included prothrombin time, activated partial thromboplastin time, anticardiolipin antibodies, antithrombin (AT) heparin cofactor activity (chromogenic method), protein C (PC: chromogenic activity), protein S (chromometric activity and free antigen), activated PC resistance (modified method with factor V [FV]-deficient plasma), FV Leiden mutation, and factor II G20210A mutation after DNA extraction and polymerase chain reaction analysis. Oral and written information was provided, and written consent forms were obtained for genetic analyses. All tests were performed at the Hotel-Dieu Hospital laboratory. Women were considered as having biological thrombophilia if they presented at least one of the following laboratory abnormalities: mutation of the FV Leiden or prothrombin G20210A mutation or hereditary deficiency in natural anticoagulant PC, protein S, or AT or antiphospholipid syndrome. Diagnosis of thrombophilia was confirmed on a second blood sampling.

Follow-up and study outcome

The endpoint of the study was a documented recurrent VTE event. Self-reported recurrent VTE was identified by a subsequent visit at the outpatient clinic and/or a follow-up questionnaire sent to all participants. Detailed information on the potential recurrent event, diseases, treatments, and hormone

use (estrogen by route of administration, progestogen, dose, regimen, duration, etc) was updated. Participants who indicated that they had a recurrent VTE event were asked to complete a specific questionnaire and to provide medical documentation related to the thrombotic event. Recurrent events were adjudicated within a medical committee blinded to HT use using the same validation criteria as for the first event.

The follow-up started at the time of the discontinuation of anticoagulation therapy and finished either at the time of first thrombotic event recurrence or at the date of the follow-up questionnaire.

HT classification

Women were classified as users if they had used HT at any time during the 3 months before the date of recurrent VTE; otherwise, they were considered as nonusers. Current users of HT were classified according to the route of estrogen administration (oral or transdermal) and to the type of concomitant progestogen. Pregnane derivatives included dydrogesterone, medrogestone, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, and medroxyprogesterone acetate. Nonpregnane derivatives included noregestrol acetate and promegestone.

Statistical analysis

Baseline characteristics are presented as mean \pm SD for continuous variables and proportions for categorical variables. Differences between groups were tested with the Student's *t* test for continuous variables and the χ^2 test for categorical variables.

Cumulative incidence of recurrent VTE was estimated by the Kaplan-Meier survival method, censoring at the time of thrombotic event recurrence or the end of the study.

Univariate and multivariate Cox proportional hazard models were used to estimate the risk of recurrent VTE associated with potential risk factors. Age was used as the basic time scale. Exposition to HT was used as a time-dependent variable. Data were analyzed by classifying women according to HT by route of estrogen administration. Current users of oral estrogen and transdermal estrogens were compared separately with nonusers. The difference between the two routes of administration was tested with a χ^2 of homogeneity. Analyses were adjusted for all risk factors for recurrent VTE found in this study (age, overweight, obesity, and characteristics of first event [idiopathic vs secondary]) or identified in the literature (FV Leiden and factor II G20210A mutations).

Cox models for subgroup analyses were stratified according to risk factors of recurrent VTE estimated in this study, and interactions of transdermal estrogens with VTE recurrence risk factors on VTE recurrence were tested using a multiplicative model.

Because the basic time scale in the Cox models was age, we used a simple logistic regression to assess the risk of recurrence associated with age at the first event. Nine women were excluded from the Cox models because of an ongoing anticoagulant therapy or because the date of first event was not available.

HT AND RECURRENT VTE

TABLE 1. Clinical characteristics of the 1,023 women^a

Characteristics	All (n = 1,023)	Nonusers of HT (n = 893) ^b	Users of HT (n = 130) ^b	P ^c
Age at inclusion, mean (SD), y	57.9 (6.2)	58.3 (5.4)	55.4 (5.5)	<0.001
Age at first venous thromboembolism, mean (SD), y	54.6 (9.5)	54.7 (9.3)	49.4 (10.1)	<0.001
Age at recurrence, mean (SD), y	62.0 (6.6)	62.2 (6.8)	60.5 (5.0)	0.11
BMI, mean (SD), kg/m ²	25.0 (4.5)	25.2 (4.5)	23.7 (4.1)	<0.001
Overweight (25 kg/m ² ≤ BMI < 30 kg/m ²)	397 (39.4)	267 (30.0)	30 (23.1)	0.09
Obese (BMI ≥ 30 kg/m ²)	125 (12.6)	114 (13.2)	11 (8.6)	0.14
Duration of anticoagulant therapy, mean (SD), mo	7.3 (11.2)	7.5 (13.9)	6.0 (8.2)	0.4
Duration of the follow-up, mean (SD), mo	79.0 (82.9)	75.2 (79.6)	105 (104.7)	<0.001
Family history of VTE	456 (47.2)	406 (48.2)	50 (40.3)	0.1
Idiopathic first event	227 (24.4)	212 (24.0)	15 (11.7)	0.002
Initial location of first event (proximal DVT or/and PE)	441 (43.3)	405 (45.6)	36 (27.7)	<0.001
Thrombophilia ^d	246 (26.0)	246 (27.6)	20 (15.4)	0.003
FV Leiden	147 (14.4)	132 (14.8)	15 (11.6)	0.34
Prothrombin G20210A	83 (8.1)	80 (9.0)	3 (2.3)	0.01
Normal antithrombin deficiency	33 (3.5)	33 (3.7)	1 (0.7)	0.45

HT, hormone therapy; BMI, body mass index; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; FV Leiden, factor V Leiden.

^aData are given as n (%) unless otherwise stated.

^bAfter the first event.

^cP value comparing nonusers and users of HT.

^dThrombophilia: mutation of the FV Leiden or prothrombin G20210A, mutation or deficiency in natural anticoagulant protein C, protein S, or antithrombin or antiphospholipid syndrome.

Analyses were performed using SAS software version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC).

The study was approved by an ethics committee.

RESULTS

Study population

A total of 1,023 consecutive postmenopausal women aged 45 to 70 years with a first confirmed VTE were recruited. Table 1 shows the clinical characteristics of the women included in our cohort study for all women and separately according to the use of HT since the first event. Among 1,023 women, 130 used HT after the first event and 893 did not use any HT during the follow-up. Users of HT were, on average, younger than nonusers at first event (49.4 vs 54.7 y; $P < 0.001$), had a longer duration of follow-up (105.0 vs 75.2 mo; $P < 0.001$), were thinner than nonusers (body mass index, 23.7 vs 25.2 kg/m²;

$P < 0.001$), and presented less thrombophilia (27.6% vs 15.4%; $P = 0.003$). In addition, there were less proximal localization of the first event (45.6% vs 27.7%; $P < 0.001$) and less idiopathic first event (24.0 vs 11.7; $P = 0.002$) in the users group than in the nonusers. In contrast, there were no significant differences between users and nonusers of HT regarding age at recurrence (62.2 vs 60.5 y; $P = 0.44$), duration of anticoagulation therapy (7.5 vs 6.0 mo; $P = 0.40$), and family history of VTE (40.3% vs 48.2%; $P = 0.10$).

Cumulative incidence of VTE recurrence

During the follow-up period, 110 recurrent events were self-declared by women. Thirty-three of these recurrent events were excluded because of superficial thrombosis ($n = 15$), undocumented recurrent VTE ($n = 11$), or DVT of the upper extremity or other ($n = 7$). A total of 77 women experienced a documented recurrent VTE. Among them, 36 were proximal

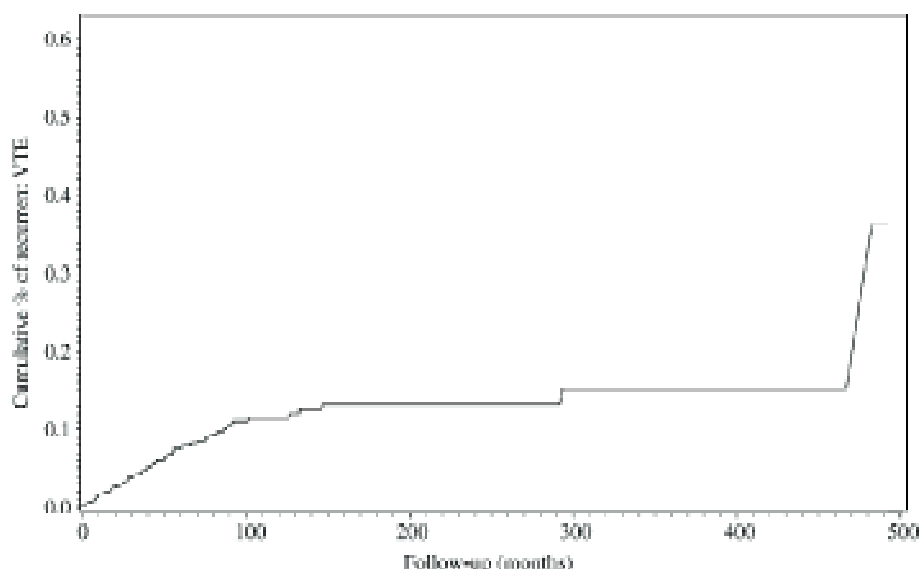


FIG. 1. Kaplan-Meier estimation of the cumulative incidence of recurrent VTE during follow-up. VTE, venous thromboembolism.

Among transdermal estrogen users, there was no significant association between micronized progesterone or estrogen alone use and the risk of VTE recurrence (adjusted HR, 1.0 [95% CI, 0.3-3.2] and 1.1 [0.2-8.1], respectively), with nonusers as the reference group. In contrast, using norpregnane derivatives was associated with a significantly increased risk of recurrent VTE (adjusted HR, 4.7; 95% CI, 1.1-20.0) compared with nonusers. Nevertheless, the heterogeneity between progestogen subgroups among transdermal estrogen users was not significant ($P = 0.22$).

Subgroup analyses

Because obesity, an idiopathic first event, a proximal DVT and/or PE, and age at first event were independent risk factors for VTE recurrence (adjusted HR, 2.2 [95% CI, 1.2-4.1], 2.1 [1.3-3.4], 1.6 [1.0-2.6], and 1.9 [1.1-3.1], respectively), we determined high-risk and low-risk subgroups for VTE recurrence.

Figure 2 shows the HRs for VTE recurrence among transdermal estrogen users in the different subgroups compared with nonusers. The HRs for recurrent VTE in women using transdermal estrogens did not differ significantly according to different VTE risk factors. No significant interaction of transdermal estrogens with age at first event, obesity, type of first event, and localization of first event on recurrent VTE was found.

DISCUSSION

In this cohort study including 1,023 postmenopausal women, the cumulative incidence of recurrence increased from 7.5% after 5 years to 11.0% after 8 years of follow-up. In a multivariate survival analysis, oral but not transdermal estrogen therapy was associated with a higher risk of recurrence in postmenopausal women. In addition, postmenopausal women who were in the high risk of recurrent VTE subgroup did not have a significantly greater excess risk of recurrent VTE using transdermal estrogens than did women without these risk factors.

The rate of recurrence reported in the present study seems to be lower than those reported in other investigations. Indeed, previous studies have reported approximately 25% higher recurrence rates after 5 years of follow-up.¹⁰⁻¹² However, these recurrence rates were estimated irrespective of the sex of the participants, and a meta-analysis¹³ showed that men had a 50% higher risk of recurrent VTE than do women after stopping anticoagulation therapy. Rates of recurrent VTE found in two studies among women only were similar to those in the present study.^{14,15} Regarding VTE risk among estrogen users, there is no available randomized controlled trial comparing routes of administration (oral vs transdermal). However, several observational studies consistently showed that transdermal estrogens did not expose women to an excess risk of first VTE.¹⁶ Although the route of estrogen administration is an important determinant of first VTE event risk,^{8,16} data regarding the influence of hormone use on VTE recurrence are scarce.^{7,17} The present study investigated for

the first time the association between transdermal estrogens and the risk of recurrent VTE and provided further data about oral estrogens and the risk of recurrent VTE. Thus, women using oral estrogen therapy had a 6.4-fold increased risk of recurrent VTE compared with nonusers. Similarly, the Estrogen in Venous Thromboembolism Trial and the Women's Health Initiative randomized trial found an excess risk of VTE recurrence in women using oral estrogen therapy, although these results were not significant.^{7,17} In contrast, in our study, transdermal estrogens were not associated with the risk of VTE recurrence and seemed to be safer than oral estrogens. Moreover, no subgroup of women had evidence for a risk of recurrent VTE with transdermal HT that differed significantly from that observed for all women. In addition, although we cannot detect any significant association between micronized progesterone and the risk of VTE recurrence, there was a significant increase in recurrent VTE risk among users of norpregnane derivatives compared with nonusers. These results are consistent with our previous data on the risk of first VTE event in women using HT.¹⁸ However, the limited number of exposed cases in the different subgroups did not allow comparing progestogen types with sufficient statistical power.

The increase in first VTE risk among users of oral estrogens is supported by biological data. Oral estrogen administration results in a hepatic first-pass effect, which may be responsible for an activation of the coagulation cascade with an increase in the plasma concentration of procoagulant factors.^{19,20} Furthermore, oral estrogens can induce a decrease in antithrombotic mechanisms.²¹ Thus, a lower AT concentration and an acquired resistance to activated PC have been demonstrated in users of oral estrogens.^{19,20} In contrast, transdermal estrogens seem to have little or no effect on hemostasis.^{19,20,22,23} Therefore, changes in hemostatic variables could also be relevant to the difference in risk of recurrent VTE by route of estrogen administration and could explain the lack of association between transdermal estrogens and the risk of recurrent VTE.

One potential limitation of our study is that observational studies are subject to bias. First, because our cohort study was retrospective, the identification of HT exposure after inclusion in the cohort was based on women's memory or records of their physicians. In addition, exposure to HT during the follow-up period was self-reported. For these reasons, misclassifications regarding HT exposure might have occurred and could partly explain the absence of association between transdermal estrogens and the risk of recurrent VTE. Nevertheless, we found a positive association between oral estrogen use and recurrent VTE risk, and there is no reason for differential misclassifications in HT exposure by route of estrogen administration. Another limitation may be the small number of recurrence cases and, more particularly, for the progestogen subgroup analysis and for oral estrogen users. Regarding the characteristics of HT, the mean dose of transdermal estrogens was 50 µg daily. There was no significant association between the dose of transdermal estrogens and the risk of recurrent VTE. However, about 50% of the data regarding the dose of

TABLE 2. Univariate and multivariate HRs of recurrent venous event

Hormone therapy	Cases (n = 76)	Person-years (n = 6,667)	Univariate HR (95% CI)	P	Multivariate HR (95% CI) ^d	P
None/en	68	6,664	1.0 (reference)		1.0 (reference)	
Oral estrogens ^b	4	59	6.7 (1.4-24.9)	0.02	6.4 (1.8-27.3)	0.01
Transdermal estrogens ^b	6	426	0.9 (0.4-2.1)	0.89	1.0 (0.4-2.4)	0.99
Estrogen alone	1	99	0.9 (0.1-6.3)	0.99	1.1 (0.2-8.1)	0.99
+Medroxyprogesterone	3	251	0.9 (0.3-2.8)	0.86	1.0 (0.3-3.2)	0.99
+Progesterone derivatives	0	94	NA		NA	
+Norethisterone derivatives	2	31	1.0 (0.9-16.5)	0.96	1.7 (1.1-29.0)	0.03
Unknown	0	86	NA		NA	

P for homogeneity between current use of oral estrogens versus current use of transdermal estrogens is significant ($P = 0.03$). P for homogeneity between progesterone subgroups among transdermal estrogen users is not significant ($P = 0.22$). Data for adjustment are missing for 32 patients. One case of use of abiraterone was excluded from the analysis.

HR, hazard ratio; NA, not applicable.

^bMultivariate model included age, overweight, obesity, and characteristics of first event (idiopathic/secondary).

^cAt the time of the recurrent event.

DVTs and/or PEs and 41 were distal DVTs. The rate of recurrence was 7.5%, with an average of 1.1% per year. The cumulative incidence of recurrent VTE was 1.8% (95% CI, 1.2-2.9) after 12 months, 7.5% (95% CI, 5.8-9.7) after 60 months, 11.0% (95% CI, 8.6-14.1) after 96 months, and 36.4% (95% CI, 12.1-79.6) after 482 months of follow-up (Fig. 1).

HT and VTE recurrence

Table 2 shows the hazard ratios (HRs) of recurrent venous thrombosis by type of HT. Transdermal estrogen use after a

first VTE event did not expose women to an excess risk of recurrence (univariate HR, 0.9; 95% CI, 0.4-2.1). After adjustment for age, characteristics of first event (idiopathic or secondary), overweight, and obesity, the risk of recurrence was 1.0 (95% CI, 0.4-2.4) among women using transdermal estrogens. In contrast, oral estrogens increased significantly the risk of recurrent VTE (adjusted HR, 6.4; 95% CI, 1.8-27.3). The test for homogeneity among the two different routes of estrogen administration was statistically significant ($P = 0.03$). Further adjustment for cancer at inclusion did not change the results.

Subgroup	Cases	Person-Years	P value
	77	6667	for Interaction
Age at first event			0.63
<55 years	4	231	
≥55 years	2	726	
Body Mass Index			0.47
<30 kg/m ²	5	394	
≥30 kg/m ²	1	73	
Type of first event			0.61
Secondary	4	409	
Idiopathic	2	48	
Territory of first event			0.19
Distal DVT	3	354	
Proximal DVT and/or PE	3	103	
Mutation of FV Leiden or FII			NA
No	6	393	
Yes	0	64	

^a Non users were used as the reference group.

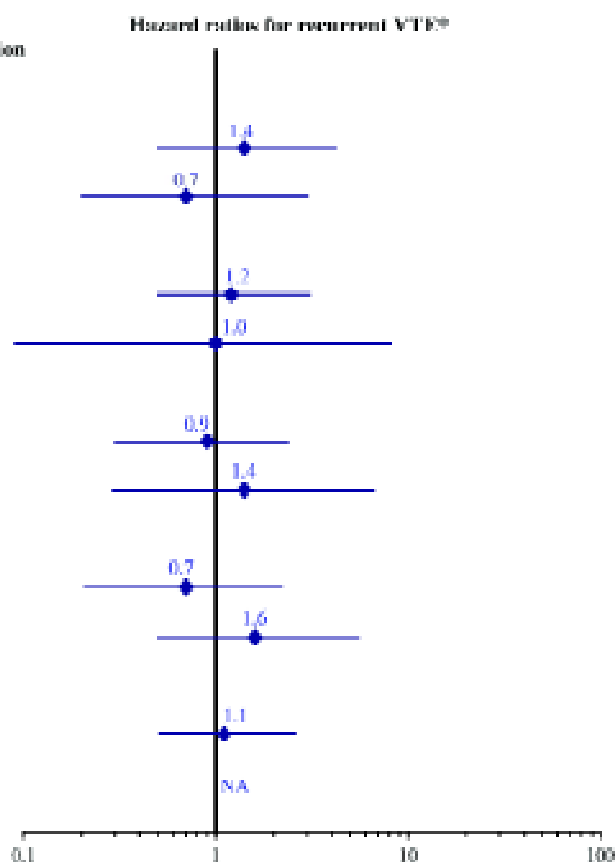


FIG. 2. Transdermal estrogen therapy and the risk of VTE recurrence by subgroup characteristics. VTE, venous thromboembolism; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; FV, factor V Leiden mutation; FII, G20210A prothrombin gene mutation; NA, not applicable.

estrogens taken were missing, and this is a limitation of our study. Finally, an indication bias might have occurred because of differential prescription of HT according to the clinical characteristics of the women (presence of thrombophilia, high body mass index, familial history of VTE, etc) and the severity of the first event (idiopathic and/or proximal localization). Women in the subgroup at low risk of recurrence may be more likely to be prescribed HT. This prescription bias could partly explain the lack of association between transdermal estrogens and VTE recurrence. However, adjustment for all these potential cofounders did not significantly change the results.

CONCLUSIONS

In conclusion, our results provide the first evidence supporting the safety of transdermal estrogen's route of administration with respect to VTE recurrence risk. These data add to the current epidemiological evidence that transdermal estrogens may be safe with respect to VTE risk in general. If confirmed, these data could have important clinical implications among women at high VTE risk who require HT for severe postmenopausal symptoms. Reducing VTE risk by using transdermal estrogens could substantially improve the benefits-risks profile of HT among postmenopausal women with a personal history of VTE.

REFERENCES

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;7:692-699.
2. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-462.
3. Palareti G, Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004;11:192-197.
4. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet* 2005;365:1163-1174.
5. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:298-310.
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
8. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-432.
9. Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340-345.
10. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160:769-774.
11. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-768.
12. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199-205.
13. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:371-378.
14. 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* 2004;350:2558-2563.
15. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-2361.
16. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* 2008;336:1227-1231.
17. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EYTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961-967.
18. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840-845.
19. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Taisne P, Agher R, Aisich M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3071-3078.
20. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;85:619-625.
21. Hemelsaar M, van der Mooren MJ, Rad M, Kluff C, Kenemans P. Effects of non-oral postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risk: a systematic review. *Fertil Steril* 2008;90:642-672.
22. Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1116-1121.
23. Oger E, Alhenc-Gelas M, Lacut K, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1671-1676.

Annexe 2 : Article original 2

Olié V., Canonico M., Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol.* 2010 Sep;17(5):457-63.

Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women

Valérie Olié^{a,b}, Marianne Canonico^{a,b} and Pierre-Yves Scarabin^{a,b}

^aInserm, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Hormones and Cardiovascular Disease and ^bUniversité Paris-Sud, UMR5 1918, Villejuif, France

Correspondence to Pierre-Yves Scarabin, MD, MSc, Inserm, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Hormones and Cardiovascular Disease, 18 Avenue Paul Vaillant-Couturier, F-94807 Villejuif, France
Tel: +33 1 45 58 81 12;
email: pierre-yves.scarabin@inserm.fr

Current Opinion in Hematology 2010, 17:457–463

Purpose of review

Venous thromboembolism (VTE) is a main harmful effect of oral estrogen therapy among postmenopausal women. Transdermal estrogens may be safer but early results need to be confirmed. This review provides a summary of the most recent findings regarding the VTE risk among oral versus transdermal estrogens users.

Recent findings

Since 2008, we identified five relevant observational studies. Among them, two large cohort studies confirmed that oral but not transdermal estrogens were associated with VTE risk among postmenopausal women. In an updated meta-analysis of current data, pooled risk ratios for VTE were 1.9 [95% confidence interval (CI) 1.3–2.8] and 1.0 (95% CI 0.9–1.1) among oral and transdermal estrogens users, respectively. In addition, one recent cohort study showed that transdermal estrogens did not confer an excess risk of recurrent VTE among postmenopausal women with a history of VTE. The difference in VTE risk between oral and transdermal estrogen users is supported by biological data. Whereas oral estrogens can increase thrombin generation and induce a resistance to activated protein C, transdermal estrogens have minimal effects on hemostatic variables.

Summary

Transdermal estrogens may improve substantially the benefit/risk ratio of postmenopausal hormone therapy and should be considered as a safer option, especially for women at high risk for VTE.

Keywords

hormone therapy, recurrent venous thromboembolism, thrombin generation time, transdermal estrogens, venous thromboembolism

Cur Opin Hematol 17:457–463
© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins
1095-6251

Introduction

Hormone therapy is the most effective treatment to counteract climacteric symptoms associated with the decline of endogenous estrogens after menopause [1]. However, venous thromboembolism (VTE) is one of the major harmful effects of hormone therapy use among postmenopausal women [2–4]. Early results suggested that increased VTE risk among hormone therapy users depended on the route of estrogen administration [5]. Indeed, oral but not transdermal estrogens were associated with an increased VTE risk among postmenopausal women. More recently, a meta-analysis found that transdermal estrogens did not confer any additional risk of a VTE event among postmenopausal women, in contrast to oral estrogens [6]. Furthermore, no subgroup of women considered at high risk for a first VTE event because of the presence of prothrombotic mutation or elevated body mass index had evidence for an increased VTE risk with transdermal hormone therapy use. Although there is

growing evidence suggesting that transdermal estrogens may be well tolerated with respect to the risk of a first VTE event, data regarding the impact of this route of administration among women with personal history of VTE are scarce [2,7,8]. This review focuses on the recent findings regarding VTE risk in relation to hormone therapy and provides additional data on changes in hemostatic variables among hormone therapy users by route of estrogen administration.

Pulmonary embolism as a main harmful effect of hormone therapy

Venous thromboembolism is an uncommon disease before the menopause. Its incidence markedly rises with increasing age to reach about 1 event per 1000 women-years around 50 years. VTE commonly arises as a deep vein thrombosis but can also occur in about 30% of cases as a pulmonary embolism, its major complication which is a potentially fatal event [9]. VTE risk factors include

genetic and acquired factors [10,11]. Hormone use, either oral contraceptive or postmenopausal hormone therapy, is also an important determinant of thrombotic risk among women.

Figure 1 shows the excess incidence of potentially fatal events attributable to oral estrogen therapy use among postmenopausal women aged 50–60 years. Data are based on combined results of both Women's Health Initiative (WHI) trials [2,3,12,13]. Pulmonary embolism is the main contributor to the burden of cardiovascular disease and accounts for more than 60% of the potentially fatal events due to hormone therapy among middle-aged women. By contrast, hormone use has little effect on the increase in the risk of breast cancer among women around 50 years. Therefore, in order to improve the benefit/risk ratio of hormone therapy, reducing VTE risk appears to be a relevant strategy.

Hormone therapy and first venous thromboembolism event

From 2008 to 2010, four cohort studies regarding hormone therapy use and VTE risk have been published [14,15**,16,17**]. Two of them were based on the United Kingdom's General Practice Research Database (GPRD) and were analysed using a nested case–control design [14,17**]. All these new studies investigated the VTE risk in relation to oral estrogen use and two of them evaluated the thrombotic risk among transdermal estrogen users [15**,17**].

GPRD-1

The nested case–control study by Schneider *et al.* [14] investigated the risk of cardiovascular disease, including

VTE, among women using oral estradiol combined with either dydrogesterone (a pregnane derivative) or other progestogens compared to nonusers. The study included more than 300 cases of first-validated VTE event and almost 2000 controls. Using the data reported in the study, the overall VTE risk associated with oral estrogen use was 1.3 [95% confidence interval (CI) 1.1–1.7] and there was no significant difference between dydrogesterone users and women using other progestogens.

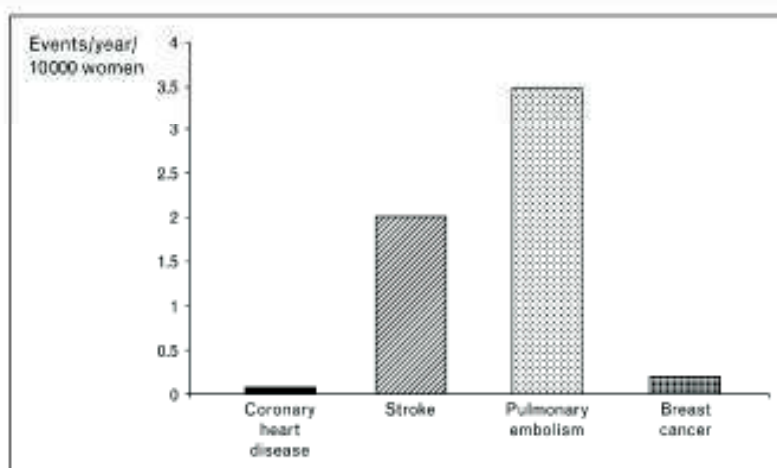
E3N study

The E3N (Etude Epidémiologique de l'Education Nationale) study was a French prospective cohort of 100 000 women born between 1925 and 1950 and followed since 1990 [15**]. Nearly 600 incident cases of idiopathic first event among 80 000 postmenopausal women without contra-indication to hormone therapy use were validated. Results showed that oral but not transdermal estrogens were associated with an increased VTE risk (hazard ratio 1.7; 95% CI 1.1–2.8 and hazard ratio 1.1; 95% CI 0.8–1.8, respectively). In addition, the thrombotic risk differed according to the type of progestogens used. Micronized progesterone, pregnane derivatives and nortestosterone derivatives were not significantly associated with VTE risk, whereas norepregnane derivatives could be thrombogenic.

LITE study

The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) study was a prospective study of VTE occurrence in two pooled, multicenter, longitudinal population-based cohort studies: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and the Cardiovascular Health Study [16]. Among the 8046 postmenopausal women

Figure 1 Excess incidence of potentially fatal events attributable to oral estrogen therapy use among women aged 50–60 years



Data from both Women's Health Initiative clinical trials.

included in the study, 190 cases of primary and secondary first VTE event were identified. Compared to nonusers, results showed an increased VTE risk among oral estrogen users with or without progestogens (hazard ratio 1.6; 95% CI 1.1–2.4).

GPRD-2

Rennou *et al.* [17**] conducted a GPRD population-based cohort study that was analysed using a nested case–control design. The study population consisted of postmenopausal women including more than 20 000 cases of first VTE, matched with more than 230 000 controls. Results based on a large population sample confirmed an increased thrombotic risk among oral estrogens users [odds ratio (OR) 1.4; 95% CI 1.3–1.5] but not among transdermal estrogens users (OR 1.0; 95% CI 0.9–1.1). Within oral and transdermal estrogen users, there was no significant difference in VTE risk between users of estrogens alone or combined with progestogens. This study also provided data on tibolone, which was not associated with an increased VTE risk.

Meta-analysis

The review was undertaken by using the same method as that used in our previous meta-analysis, including key words, quality assessment and data extraction [6]. In order to separate the first-time VTE events and recurrence, we excluded from our previous meta-analysis studies which included recurrent VTE without providing the risk of first episode of thrombotic event or without data allowing assessment of the risk of first VTE [8,12,18].

Methods

For each study, we used the most adjusted relative risks or ORs with their 95% CIs. If available, we used data assessing the main effect of oral and transdermal estrogens on thrombotic risk; otherwise we used data assessing the overall effect of estrogens by route of administration. When the overall risk of VTE in relation to either oral or transdermal estrogens was not provided in the publication, we used data reported in the study to estimate the risk. We analysed homogeneity between the studies using the χ^2 and I^2 statistics [19,20] and pooled risk ratios were assessed by standard statistical methods as previously described [6] using R software (version 2.10.1). In the figures, the area of the squares for individual studies is inversely proportional to the variances of the log OR estimates and horizontal lines indicate CIs. Diamonds denote pooled estimates; the width of which represents the CIs.

Results

Figure 2 shows the risk ratios of first time VTE in relation to hormone therapy use by route of estrogen administration and study design. Pooled analysis of case–control

studies and cohort studies showed an elevated VTE risk with oral estrogen use (pooled risk ratio = 2.1; 95% CI 1.7–2.6 and 1.4; 95% CI 1.3–1.5, respectively) (Fig. 2). However, the risk ratio for VTE obtained from case–control studies was significantly higher than the one assessed from cohort studies ($P < 0.001$). The increase in VTE risk among oral estrogens users was confirmed by the overall results from randomized controlled trials (pooled risk ratio 2.4; 95% CI 1.9–3.0). No trials and only six observational studies [15**,17**,21–24] have investigated the impact of transdermal estrogens on VTE risk. Overall, there was no association between the risk of first VTE and transdermal estrogen use (pooled risk ratio 1.0; 95% CI 0.9–1.1) and there was no significant difference in pooled risk ratios between case–control and cohort studies (data not shown). The combined risk ratio from both trials and observational studies in oral estrogen users was 1.9 (95% CI 1.3–2.3) and was higher than the summary risk among women using transdermal estrogen ($P < 0.001$) (Fig. 3).

Interpretation

The updated meta-analysis confirms the striking difference in VTE risk between oral and transdermal estrogens and suggests that transdermal estrogens may be well tolerated with respect to VTE risk. No attempt was made to analyse separately estrogen-only users and combined estrogen–progestogen users. Due to the large variety of progestogens, such an assessment would probably require a meta-analysis of individual records. However, one case–control [24] and one cohort study [15**] have recently suggested a differential effect of the type of progestogens on VTE risk. Norethisterone derivatives might increase the VTE risk, whereas micronized progesterone could be well tolerated with respect to VTE risk [25].

Our meta-analysis showed lower risk ratios for VTE in prospective cohort studies than in case–control studies. This may be due to differences in hormone therapy exposure assessment between study designs. In the context of VTE, current hormone therapy exposure is more relevant than past hormone therapy use. Therefore, cohort studies are more likely to be subject to misclassifications since hormone therapy exposure may have been modified between assessment time and the event. By contrast, in case–control studies, interview-based information on drug use may lead to more accurate estimates of actual hormone therapy use just before event. Since the effect of misclassifications is to decrease the strength of the associations, risks assessed from cohort studies are thus expected to be lower than those from case–control studies. Considering this observation, case–control studies seem to be more appropriate than cohort studies in assessing short-term effects of a given exposure.

included in the study, 190 cases of primary and secondary first VTE event were identified. Compared to nonusers, results showed an increased VTE risk among oral estrogen users with or without progestogens (hazard ratio 1.6; 95% CI 1.1–2.4).

GPRD-2

Rennou *et al.* [17**] conducted a GPRD population-based cohort study that was analysed using a nested case–control design. The study population consisted of postmenopausal women including more than 20 000 cases of first VTE, matched with more than 230 000 controls. Results based on a large population sample confirmed an increased thrombotic risk among oral estrogens users [odds ratio (OR) 1.4; 95% CI 1.3–1.5] but not among transdermal estrogens users (OR 1.0; 95% CI 0.9–1.1). Within oral and transdermal estrogen users, there was no significant difference in VTE risk between users of estrogens alone or combined with progestogens. This study also provided data on tibolone, which was not associated with an increased VTE risk.

Meta-analysis

The review was undertaken by using the same method as that used in our previous meta-analysis, including key words, quality assessment and data extraction [6]. In order to separate the first-time VTE events and recurrence, we excluded from our previous meta-analyses studies which included recurrent VTE without providing the risk of first episode of thrombotic event or without data allowing assessment of the risk of first VTE [8,12,18].

Methods

For each study, we used the most adjusted relative risks or ORs with their 95% CIs. If available, we used data assessing the main effect of oral and transdermal estrogens on thrombotic risk; otherwise we used data assessing the overall effect of estrogens by route of administration. When the overall risk of VTE in relation to either oral or transdermal estrogens was not provided in the publication, we used data reported in the study to estimate the risk. We analysed homogeneity between the studies using the χ^2 and I^2 statistics [19,20] and pooled risk ratios were assessed by standard statistical methods as previously described [6] using R software (version 2.10.1). In the figures, the area of the squares for individual studies is inversely proportional to the variances of the log OR estimates and horizontal lines indicate CIs. Diamonds denote pooled estimates; the width of which represents the CIs.

Results

Figure 2 shows the risk ratios of first time VTE in relation to hormone therapy use by route of estrogen administration and study design. Pooled analysis of case–control

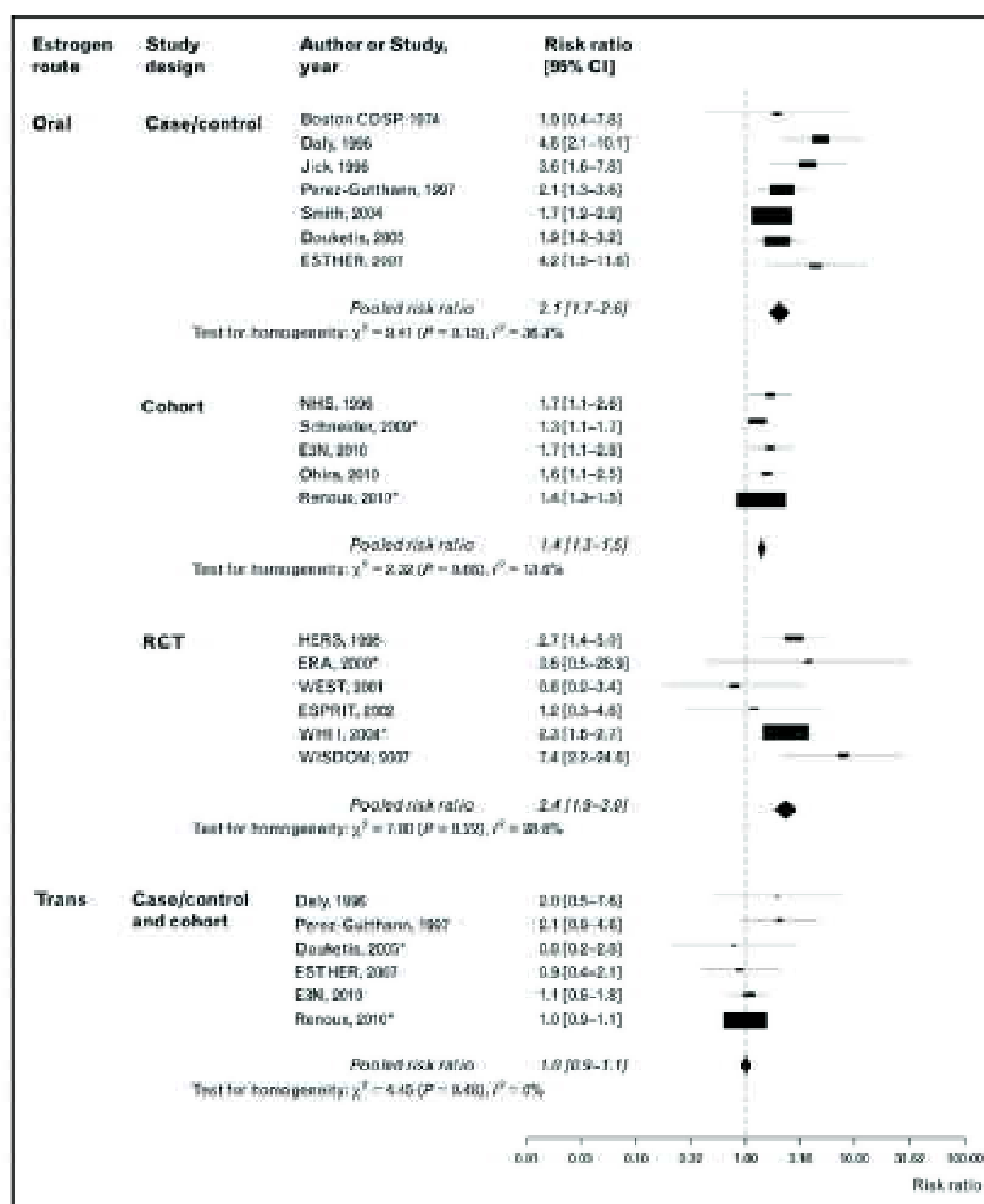
studies and cohort studies showed an elevated VTE risk with oral estrogen use (pooled risk ratio = 2.1; 95% CI 1.7–2.6 and 1.4; 95% CI 1.3–1.5, respectively) (Fig. 2). However, the risk ratio for VTE obtained from case–control studies was significantly higher than the one assessed from cohort studies ($P < 0.001$). The increase in VTE risk among oral estrogens users was confirmed by the overall results from randomized controlled trials (pooled risk ratio 2.4; 95% CI 1.9–3.0). No trials and only six observational studies [15**,17**,21–24] have investigated the impact of transdermal estrogens on VTE risk. Overall, there was no association between the risk of first VTE and transdermal estrogen use (pooled risk ratio 1.0; 95% CI 0.9–1.1) and there was no significant difference in pooled risk ratios between case–control and cohort studies (data not shown). The combined risk ratio from both trials and observational studies in oral estrogen users was 1.9 (95% CI 1.3–2.3) and was higher than the summary risk among women using transdermal estrogen ($P < 0.001$) (Fig. 3).

Interpretation

The updated meta-analysis confirms the striking difference in VTE risk between oral and transdermal estrogens and suggests that transdermal estrogens may be well tolerated with respect to VTE risk. No attempt was made to analyse separately estrogen-only users and combined estrogen–progestogen users. Due to the large variety of progestogens, such an assessment would probably require a meta-analysis of individual records. However, one case–control [24] and one cohort study [15**] have recently suggested a differential effect of the type of progestogens on VTE risk. Norethisterone derivatives might increase the VTE risk, whereas micronized progesterone could be well tolerated with respect to VTE risk [25].

Our meta-analysis showed lower risk ratios for VTE in prospective cohort studies than in case–control studies. This may be due to differences in hormone therapy exposure assessment between study designs. In the context of VTE, current hormone therapy exposure is more relevant than past hormone therapy use. Therefore, cohort studies are more likely to be subject to misclassifications since hormone therapy exposure may have been modified between assessment time and the event. By contrast, in case–control studies, interview-based information on drug use may lead to more accurate estimates of actual hormone therapy use just before event. Since the effect of misclassifications is to decrease the strength of the associations, risks assessed from cohort studies are thus expected to be lower than those from case–control studies. Considering this observation, case–control studies seem to be more appropriate than cohort studies in assessing short-term effects of a given exposure.

Figure 2 Risk of first episode of venous thromboembolism by route of estrogen administration (oral or transdermal) and study design (case-control studies, cohort studies or randomized clinical trials)



RCT, randomized controlled trial. *Risk was calculated from data reported in the study.

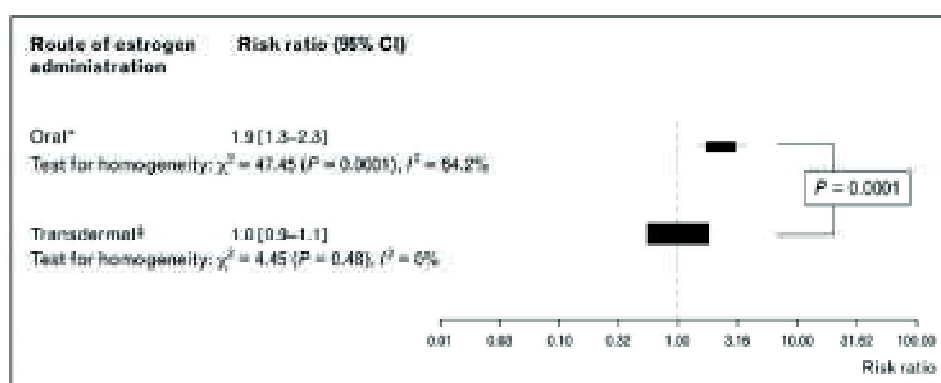
Recurrent venous thromboembolism

Hormone therapy is contraindicated in women with a personal history of VTE and data regarding the impact of hormone therapy on the risk of recurrent VTE are scarce [2,7,8]. However, the Estrogen in Venous Thromboem-

bolism Trial (EVTET) and the WHI randomized trials found an excess risk of VTE recurrence in postmenopausal women using oral estrogens [2,3].

A recent cohort study explored, for the first time, the relation between hormone therapy and the risk of

Figure 3 Meta-analysis on risk of first venous thrombosis by route of estrogens administration based on six randomized controlled trials, five cohort studies and seven case-control studies for oral estrogens, and four case-control studies and two cohort studies for transdermal estrogens



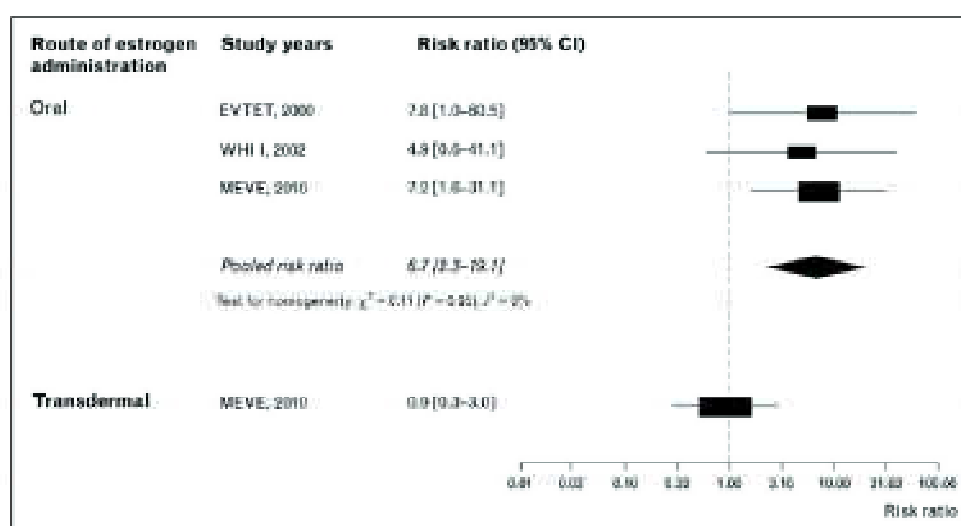
RCT, randomised controlled trial. ^aRisk assessed from 7 case-control studies, 5 cohort studies and 9 RCTs. ^bRisk assessed from 4 case-control studies and 2 cohort studies.

recurrent VTE by route of estrogen administration [7^a]. The MEVE (Menopause, Estrogen and Venous Events) study included 1023 postmenopausal women aged 45-70, with a first confirmed VTE. These women were recruited from an outpatient clinic of a haemostasis hospital unit between January 2000 and December 2008 and they were followed for an average of 80 months after discontinuation of anticoagulation therapy. Recurrent VTE occurred in 77 women during the follow-up. Results showed that oral but not transdermal estrogens were associated with an increased risk of recurrent VTE among postmenopausal women (adjusted hazard ratio 7.2 (95% CI 1.6-31.2) and 0.9 (95% CI 0.28-2.97), respec-

tively). The difference between both routes of estrogen administration was significant ($P = 0.01$).

Pooling results of the three studies of hormone therapy and VTE recurrence gives a significant increased risk of VTE recurrence among oral estrogens users (summary risk 6.7 (95% CI 2.5-19.1), without significant heterogeneity between studies (Fig. 4). Compared with this pooled estimate, the risk ratio for VTE recurrence among transdermal estrogen users in the MEVE study was lower among postmenopausal women. Although based on a limited number of exposed cases, these results suggest that transdermal estrogens may be well tolerated with

Figure 4 Risk of recurrent venous thromboembolism by route of estrogen administration



respect to VTE recurrence. Further data are needed to confirm this finding.

Hormone therapy-induced changes in hemostasis

Differential effects of hormone therapy on hemostatic variables by route of estrogen administration may explain the difference in VTE risk between oral and transdermal estrogen users. Oral estrogens result in a hepatic first-pass effect which may be responsible for an impaired biosynthesis and clearance of proteins involved in hemostasis [26,27]. Randomized trials consistently showed that oral but not transdermal estrogens activated the coagulation cascade and increased fibrinolytic activity.

Further evidence for an important role of the route of estrogen administration on hemostasis recently came from the protein C system. Activated protein C (APC) is an important natural anticoagulant which may inactivate factors Va and VIIIa, reducing the final process of coagulation. APC resistance has been described in patients at high risk for thrombosis and it was initially related to a single point mutation in the gene coding for factor V [28]. In addition to the so-called factor V Leiden mutation, an acquired APC resistance was found in women using oral contraceptives [29]. Then, a thrombin generation-based APC test has emerged as a risk factor for VTE as well as being a useful measure of hypercoagulability among estrogen users [30,31**]. Recent randomized trials showed that oral estrogens induced an APC resistance among postmenopausal women, but there was little or no effect of transdermal estrogens [8,26,32,33]. The mechanisms underlying the APC resistance in hormone users have not been fully established but protein S and tissue factor pathway inhibitor (TFPI) are the most likely candidates [31**]. Whereas a decrease in protein S levels has been documented in postmenopausal women using oral estrogens, there are few data on TFPI [26,34,35]. Using the calibrated automated thrombogram method [36], a recent study has shown that thrombin generation was increased among postmenopausal women using oral estrogens but not among transdermal estrogen users [37*]. These findings suggest that changes in other hemostatic variables may also contribute to explain the difference in VTE risk by the route of estrogens administration.

Few studies investigated the impact of progestogens on hemostasis among postmenopausal women using hormone therapy [24,38*]. However, a recent study showed that transdermal estrogens combined with norethandrolone derivatives might activate blood coagulation and induce an APC resistance. By contrast, transdermal estrogens combined with micronized progesterone had no influence on hemostasis [15**]. These data are consistent with previous clinical findings [24,38*].

Clinical implications

Current data on VTE risk among hormone therapy users may have important clinical implications. Recent guidelines regarding prescription of hormone therapy recommended the lowest dose of estrogens for the shortest period [39,40*]. Since the risk of pulmonary embolism is higher during the first year and represents the main source of the potentially fatal events attributable to hormone therapy [2-4,6], reducing VTE risk appears to be a relevant strategy to improve the benefit/risk ratio of hormone therapy. In addition, recent data including site investigation of recurrent VTE suggest that transdermal estrogens could be well tolerated with respect to VTE risk in women at high risk for VTE [7*]. In postmenopausal women requiring hormone therapy, management of menopause involves an individualized care based on a woman's medical history. Nevertheless, systematic thrombophilia testing does not appear to be cost-effective.

Conclusion

Despite a re-evaluation toward a worse benefit/risk ratio of hormone therapy use, many women with menopausal symptoms remain eligible for hormone therapy. An updated meta-analysis of current data on VTE risk among hormone therapy users, together with consistent biological findings, give further evidence that oral but not transdermal estrogens increase VTE risk. Transdermal estrogens alone or combined with micronized progesterone may improve substantially the benefit/risk ratio of postmenopausal hormone therapy and should be considered as a safer option especially in women at high risk for VTE.

References and recommended reading

Papers of particular interest, published within the annual period of review, have been highlighted as:

- of special interest
- of outstanding interest

Additional references related to this topic can also be found in the Current World Literature section in this issue (pp. 476-477).

- 1 Nisam HD. Menopause. *Lancet* 2008; 371:760-770.
- 2 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288:321-333.
- 3 Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2004; 293:1873-1880.
- 4 Cuzi JB, Prentice RL, Bay FF, et al. Venous thromboses and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2000; 160:772-780.
- 5 Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2002; 360:128-132.
- 6 Canonica M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Br Med J (Clinical research ed)* 2008; 336:1227-1234.

- 7 Olié V, Piu-Burnau G, Conrad J, et al. Hormone therapy and other risk factors for occurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16 (Suppl 1):S78.
- This is the first study to investigate the risk of recurrent VTE among postmenopausal women using hormone therapy by route of estrogen administration. This study suggests that transdermal estrogens may also be well tolerated with respect to recurrent VTE.
- 8 Holmström E, Öngsted E, Åhneson H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000; 82:961–967.
- 9 Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPi-GETEP Study Group, Groupe d'Étude de la Thrombose en Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83:657–660.
- 10 Szlachetka G, Oger E, Yari de Jange-Caraccio MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112:3495–3500.
- 11 Canonico M, Oger E, Conrad J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1228–1235.
- 12 Anderson GL, Lissacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004; 291:1709–1712.
- 13 Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *J Am Med Assoc* 2007; 297:1458–1477.
- 14 Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/hydrocortisone or other HRT preparations. *Gynecologic* 2009; 12:448–452.
- 15 Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:240–245.
- This is a large French cohort study which confirms that oral not transdermal estrogens increase the risk of VTE among postmenopausal women.
- 16 Olié T, Polzon AR, Guilman M, et al. Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Br J Haematol* 2010; 149:608–612.
- 17 Rousso C, Dell'Acquila S, Suvoso S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8:979–986.
- This study provides new epidemiological evidence suggesting that transdermal estrogens are safe with respect to VTE risk. This finding is based on more than 23 000 nested cases of VTE.
- 18 Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial: The Writing Group for the PEPI Trial. *J Am Med Assoc* 1995; 273:199–206.
- 19 DeSmetman R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1985; 7:177–185.
- 20 Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *Br Med J (Clinical research ed)* 2003; 327:557–560.
- 21 Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348:977–980.
- 22 Aron G, Gyllenstein K, Garcia Rodriguez LA, Carlberg U, Dague-Claret A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J (Clinical research ed)* 1997; 315:759–763.
- 23 Oravits ID, Allan JA, Kearse G, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemost* 2008; 8:943–948.
- 24 Canonico M, Oger E, Piu-Burnau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007; 115:840–845.
- 25 L'Hermite M, Serrhini T, Fuller S, Genuazzi AR. Could transdermal estradiol + progestosterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Menopause* 2008; 15 (3–4):185–201.
- 26 Hämäläinen M, van der Hoven MJ, Rad M, et al. Effects of normal postmenopausal hormone therapy on markers of cardiovascular risk: a systematic review. *Field Stud* 2009; 90:642–672.
- 27 Sanbot PH, Holmström E, Björnsdóttir AL, Dahl A. Mechanisms of thrombolysis related to hormone therapy. *Thromb Res* 2009; 123 (Suppl 2):S70–S73.
- 28 Bertina RM, Koster BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369:84–87.
- 29 Hoang J, Mollathurup S, Curran J, et al. Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomized cross-over study. *Lancet* 1996; 354:2039–2040.
- 30 Curran J, Thromsøen MC, Ramnar J, et al. Effects of hereditary and acquired risk factors of venous thrombosis on a thrombin generation based APC resistance test. *Thromb Haemost* 2003; 88:5–11.
- 31 Tuttle SH, Hoang J. Mechanisms of estrogen-induced venous thromboembolism. *Thromb Res* (in press).
- This is an interesting review regarding the effects of contraceptive use on hemostasis, with special emphasis on underlying mechanisms.
- 32 Oger E, Alleno-Gelas M, Lacut F, et al. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progestational regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1671–1676.
- 33 Post MS, Christella M, Thomassen LG, et al. Effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic variables associated with venous thrombosis: a randomized, placebo-controlled study in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1118–1121.
- 34 Fall T, Wadell M, Cibula D, et al. Oral but not transdermal estrogen replacement therapy reduced level of tissue factor pathway inhibitor: crossover designed study. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27:666–668.
- 35 Sloubjy SO, Sidemann J, Niss L, Jespersen J. A comparative study of the effect of continuous combined conjugated equine estrogen plus medroxyprogesterone acetate and Mestranol on blood coagulability. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2007; 22:1186–1191.
- 36 Hunter HC, Givran P, Al-Dien R, et al. Cytokine mediated fibrinolytic generation measurement in smoking plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33:4–10.
- 37 Svanström PY, Canonico M, Carcaillon L, et al. Influence of hormone therapy on fibrinolytic generation among postmenopausal women: importance of the route of estrogen administration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (in press).
- This is the first study suggesting that oral but not transdermal estrogens increased fibrinolytic generation in postmenopausal women.
- 38 Canonico M, Alleno-Gelas M, Piu-Burnau G, et al. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogen/progestosterone of the progestogens. *Menopause* (in press).
- This study shows that transdermal estrogens combined with norgestrel derivatives induce a resistance to activated protein C, whereas transdermal estrogens combined with micronized progesterone have no effect.
- 39 Martin KA, Merson DL. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:4867–4875.
- 40 Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17:242–255.
- This is the most recent guidelines of hormone therapy among postmenopausal women.

Annexe 3: Article original 3

Olié V., Zhu T., Martinez I., Scarabin P.Y., Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism.

Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism

Valérie Olié^{1,2}, Tienan Zhu³, Isabelle Martinez³, Pierre-Yves Scarabin^{1,2}, Joseph Emmerich^{3,4}.

¹ Inserm, CESP Centre for research in Epidemiology and Population Health, U1018, Hormone and cardiovascular diseases Team, F-94807, Villejuif, France.

² Université Paris Sud 11, UMR-S 1018, F-94807, Villejuif, France.

³ Inserm UMR765, Paris, France.

⁴ Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France.

Corresponding author:

Valérie Olié

Inserm, CESP Centre for research in Epidemiology and Population Health, U1018, Hormones and cardiovascular diseases Team.

16 avenue Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif cedex

Email: valerie.olie@inserm.fr

Tel: + 33 1 45 59 51 14

Key words: recurrent venous thromboembolism, gender, factor V Leiden mutation, risk factors

Word Count: 2992

BACKGROUND: Men have higher risk of recurrent venous thromboembolism (VTE) than women but this sex difference remains unexplained. In addition, whether men and women share same risk factors for recurrent VTE is unclear. **METHODS:** In a prospective cohort study, 630 patients aged 18 to 90, with a first VTE, were followed for an average of 28 months. We assessed the association between baseline characteristics and VTE recurrence by gender. **RESULTS:** Recurrent VTE occurred in 40 women and 40 men (incidence=4.4% and 7.5% per year respectively; HR=1.70; 95% CI, 1.09-2.64). This relation between sex and recurrent VTE was more pronounced in patients younger than 50 years and in the presence of factor V Leiden (FVL) mutation. Multivariate analyses showed that obesity (HR, 2.13 (95% CI, 1.06-4.31)), aging (HR, 1.26 (95% CI, 1.07-1.45) per 10 years increase) and elevated D-dimer concentration (HR, 1.96 (95% CI, 1.03-3.72) per 1 log unit increase) were related to an increased risk of recurrent VTE in women while FVL mutation (HR, 3.74 (95% CI, 1.58-8.84)), an idiopathic first event (HR, 2.82 (95% CI, 1.36-5.82)) and familial history of arterial disease (HR, 2.71 (95% CI, 1.32-5.53)) were risk factors of recurrent VTE among men. **CONCLUSION:** Men and women do not share the same risk factors for recurrent VTE. Consequently, gender has to be taken into account to improve the risk stratification and prevention of VTE recurrence.

Introduction

Venous thromboembolism (VTE) is a chronic, multifactorial and potentially fatal disease affecting more than 1 person for 1000 per year^{1,2}. The risk of recurrence is high in the first 2 years after stopping anticoagulation therapy with a cumulative incidence of recurrent VTE of 25% after 5 years³. Prolonged anticoagulation treatment can prevent most episodes of recurrence but this must be balanced with the risk of bleeding in particular in persons at low risk of recurrence⁴. Stratification of patients in low or high risk groups appears essential to tailor the duration of the anticoagulation therapy to each patient^{3,5}. Many risk factors for recurrent VTE have been identified⁶ and several studies showed that men have about 50% higher risk of recurrent VTE than women after anticoagulation therapy is stopped⁷. This sex difference in the risk of recurrent VTE was so far largely unexplained and different hypothesis have been made. Hormonal exposure of women at the time of their first event has been suggested to partly explain the lower recurrence risk observed in women compared to men^{8,9}. However, some studies showed that the difference in the recurrence risk according to gender persisted after exclusion of women with hormonal factors at first event^{10,11}. Recently, younger age at first event in women has also been considered to explain the difference in the recurrence risk between men and women^{9,12}. By contrast, some studies found that age did not play any role in the VTE recurrence risk neither in men nor in women^{13,14}.

All hypotheses that have been proposed to explain the discrepancy between men and women on the risk of recurrent are still under debate. Identification of sex-specific risk factors for recurrent VTE could provide new insight into the understanding of sex-related risk of recurrent VTE.

In this context we set up a prospective cohort study aimed to assess potential sex-specific risk factors for recurrent VTE.

Methods

Population and study design

The FARIVE study is a case-control study associated with a pre-specified cohort study of all cases performed in 11 centers in France. The detailed methodology of the case-control study has been previously described¹⁵. The present work is based on the FARIVE cohort study. Since January 2003, all consecutive patients treated as inpatients or outpatients for a first episode of proximal DVT and/or PE who fulfilled all inclusion criteria and gave their consent were enrolled in the prospective cohort study and followed up during 5 years. Cases were not eligible if they were younger than 18 years, had already had VTE, had a diagnosis of active cancer or a history of malignancy less than 5 years, had a known thrombophilia before the index event or had a short life expectancy because of other causes.

Baseline data including information on the first VTE event, age, medication history, personal and familial history of thrombotic disease, cardiovascular risk factors and the use of exogenous hormones were recorded during a face-to-face interview conducted by a medical doctor or a research assistant, using a standardized questionnaire. Hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia were based on physician reports and/or treatment. This study was approved by the Paris Broussais-HEGP ethics committee and patients were required to give their informed consent before enrolment.

First venous thromboembolic events

The protocol methods for diagnosing DVT were venography and compression-ultrasonography, and those for PE were spiral computed tomography, high probability

ventilation-perfusion lung scan, pulmonary angiography, and compatible physical findings in a patient with proven DVT.

The presence of transient risk factors in the three months preceding the first event was recorded. These factors included surgery, trauma (lower limb trauma or fracture), plaster, prolonged immobilization (> 10 days), air travel (more than 5 hours), pregnancy or hormone use (oral contraceptive or hormone therapy use).

In the absence of these transient factors in the three months preceding the first event, VTE was considered as unprovoked. Otherwise, VTE was considered as secondary.

Follow-up and study outcome

Seven months after the date of the first thrombotic event, patients were asked to return to the study center for a second visit. Information about anticoagulation (type, duration, indication and complication) and recurrence was first gathered at the interview and subsequently by repeated mailed questionnaires or telephone at every 6 months until 5 years. Recurrent DVT was diagnosed by a new non compressible venous segment or a substantial increase (3 mm or more) in the diameter of the thrombus during full compression in a previously abnormal segment on ultrasonography or a new intraluminal filling defect on venography. Recurrent PE was diagnosed by the appearance of a new intraluminal filling defect on spiral CT, a new perfusion defect of a segment with corresponding normal ventilation (high probability) or a new non-high-probability perfusion defect associated with deep-vein thrombosis documented by ultrasonography.

The follow-up started at the time of the discontinuation of anticoagulation therapy and finished either at the time of first thrombotic event recurrence, at the date of the follow-up questionnaire or at the date of death. Accordingly, patients who did not stop anticoagulation therapy were not included in the analysis. Because of their well known very low risk of VTE

recurrence, patients with surgery-related VTE (3 months before the index event) were excluded from the present analysis.

Laboratory Measurements

Blood samples were collected into 0.106 M of trisodium citrate, both at the study entry before implementing vitamin K antagonist anticoagulation if possible and for the whole population one month after anticoagulant withdrawal. Plasma was prepared by centrifugation for 20 minutes at 2000g at room temperature and aliquots were snap frozen and stored at -80°C. Genomic DNA was isolated from leucocytes by standard methods. Thrombophilic conditions including deficiencies of antithrombin, protein C and protein S, factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia and high levels of coagulation factors VIII, IX and XI were performed in the whole study population one month after oral anticoagulant withdrawal. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation was assessed by standard DNA amplification and restriction enzyme analysis. D-dimer plasma concentrations were measured by ELISA (Asserachrom D-Di; Diagnostica Stago) 1 month after withdrawal of the anticoagulation therapy.

Statistical analysis

Continuous variables were described by mean \pm standard deviation (SD) and categorical variables were described by frequency and proportions. We used logarithmic transformations to normalize the distribution of D-dimer concentrations.

Cumulative incidence of recurrent VTE was estimated by the Kaplan-Meier survival method, censoring at the time of thrombotic event recurrence, death or the end of the follow-up. Cox proportional hazard model was used to estimate the risk of recurrent VTE associated with potential risk factors. Delay from the end of the anticoagulation therapy to the end of the

follow up was used as the basic time scale. To explain the discrepancy between men and women with the risk of recurrent VTE we sought for interaction between sex and clinical variables and made some stratified analyses. Potential risk factors for recurrent venous thrombosis were examined in univariate sex-specific models. In order to investigate independent risk factors for recurrent VTE, all variables with a p value <0.10 at the univariate level were entered into sex-specific multivariate models.

Analyses were performed using SAS software version 9.1 (SAS institute, Cary, NC).

Results

Between 2003 and 2009, 990 patients were included in the cohort (Figure 1). Of these, 360 patients were excluded because of the following conditions: 9 removed their consent to the study, 71 were lost for follow-up, 208 patients did not stop the anticoagulation therapy, no information about the date of discontinuing anticoagulation for 6 patients, 52 had surgery-related VTE at first event and 14 developed a cancer during the follow-up. A total of 630 patients (253 men and 377 women) who had had a first thrombotic event fulfilled clinical entry criteria. Seven deaths occurred during the follow-up but none was related to pulmonary embolism as a primary diagnostic.

Baseline characteristics

Patient's characteristics at baseline are summarized in table 1. After anticoagulation therapy withdrawal, women were followed-up for longer time than men (2.4 years vs. 2.1). Men included in the study were older than women (54.1 years vs. 45.3), had a higher body-mass index (26.4 kg/m² vs. 25.4), presented more diabetes mellitus (9.1% vs.3.5), hypertension (28.9% vs. 19.4) and hypercholesterolemia (27.3% vs. 16.7). In addition, there were more idiopathic first events among men than among women (48.6% vs. 16.2). By contrast, men

had less familial history of VTE (30.8% vs. 43.0) and less mutation of the Factor V Leiden (7.8% vs. 13.2) than women. No significant difference were observed between men and women regarding smoking status, familial history of arterial disease, duration of anticoagulation after the first event, pulmonary embolism at first event, presence of the mutation of the Factor II G20210A and D-dimer concentrations.

Recurrent venous thromboembolism

During the follow-up, a total of 80 patients (40 men and 40 women) experienced a recurrent venous thrombosis. Cumulative incidence of recurrent VTE are shown in figure 2 separately for men and women. During the follow-up, the rate of events was significantly higher in men than in women (cumulative rate of recurrence after 4 years of follow-up: 26.8% vs. 12.8, $p=0.03$) with an unadjusted hazard ratio (HR), 1.70 (95% CI, 1.09-2.64). Nevertheless, the higher risk of recurrence in men compared with women depended on age (Table 2). Indeed, in patients younger than 50 years, men have a higher risk of recurrent VTE than women (HR, 2.47 (95% CI, 1.24-4.90)) whereas this excess of risk in men did not persist after 50 years (HR, 1.05 (95% CI, 0.59-1.88), p for interaction=0.02). In the same way, when analysis was restricted to patients younger than 50 years, the association of sex with recurrent VTE depended on the presence of FVL mutation. While sex was strongly associated with recurrent VTE among carriers of FVL mutation (HR, 14.82 (95%CI, 1.73-127.17)), this relation became non significant in patients without FVL mutation (HR, 1.72 (95%CI, 0.72-4.10), p for interaction=0.06).

Finally, exclusion of women with hormone-related VTE attenuated the discrepancy between men and women regarding the risk of VTE recurrence in patients younger than 50 years. Indeed, hormone-related VTE explained 56% of the difference in the risk of recurrent VTE between men and women irrespective of the FVL mutation.

Sex-specific risk factors for recurrent VTE

Table 3 summarizes gender-specific univariate HRs for recurrent VTE by baseline characteristics. In men, idiopathic first event (HR, 2.00 (95% CI, 1.05-3.80)) and FVL mutation (HR, 3.28 (95% CI, 1.42-7.56)) were associated with an increased risk of recurrent VTE.

By contrast, in women, age at first event (HR, 1.27 (95% CI, 1.07-1.46)), obesity (HR, 2.26 (95% CI, 1.18-4.33)), familial history of VTE (HR, 0.49 (95% CI, 0.24-0.98)), hypertension (HR, 2.00 (95% CI, 1.037-3.90)) and high D-dimer concentration (HR, 2.49 (95% CI, 1.41-4.42)) were significantly associated with the risk of recurrent VTE.

Smoking status, mutation of the factor II, familial history of arterial disease, symptomatic EP at first event and duration of anticoagulation were associated with recurrent VTE neither in men and women.

Multivariate hazard ratios of recurrent VTE are presented separately for men and women in the table 4. For men, all variables with a p value <0.10 at the univariate level (idiopathic first event, mutation of the FVL and familial history of arterial disease) were entered in a multivariate model. Results of the multivariate analysis showed that FVL mutation, familial history of arterial disease and idiopathic first event were independent risk factors for recurrent VTE in men.

For women, age, obesity, hypertension, diabetes mellitus, and familial history of VTE were entered in a multivariate model. While age and obesity were female risk factors for recurrent VTE, familial history of VTE, diabetes mellitus and hypertension were no longer related to recurrent VTE after adjustment. Although D-dimer had a p value <0.10 in the univariate model, we did not entered this variable in the multivariate model in women because D-Dimer levels represent a step in the causal chain between some risk factors and recurrent VTE. The main effect of D-dimer on recurrent VTE risk was investigated after

adjustment for others predictors identified in the univariate analysis with a p value < 0.10 (age, obesity, hypertension, diabetes mellitus, and familial history of VTE). This analysis showed that elevated concentration of D-dimer was an independent risk factor for recurrent VTE in women.

Discussion

This large prospective cohort study including 630 patients with a first episode of VTE showed that male sex was associated with a higher risk of recurrent VTE. However, this sex-related difference in VTE recurrence risk did not persist after 50 years. This result may be partly explained by the increased risk of recurrent VTE among older women compared with younger men. Recent studies confirmed that older age was associated with an increasing risk of recurrent VTE in women but not in men^{5,9}. Nevertheless, two studies failed to show an association between recurrent VTE and increasing age in men or in women^{13,14}.

In our study, the discrepancy between men and women also depended on the presence of FVL mutation. To our knowledge, this is the first study to have investigated the relation between sex and recurrent VTE in association with the presence or the absence of FVL mutation. In addition, we found that the presence of hormone-related first VTE event in women explained a substantial part of the sex-related difference in the risk of recurrent VTE among patients younger than 50 years. This result supports the finding of two previous studies which showed that the difference between men and women was partly explained by the very low risk of recurrent VTE among women with a hormone-related first event^{8,9}. Nevertheless, a meta-analysis of studies enrolling patients with idiopathic first events showed a significant higher risk of recurrence in men compared with women without hormone-related VTE⁷.

In the FARIVE study, stratification by gender showed that, besides age, obesity and high D-dimer levels were female specific risk factors for VTE recurrence. These results are consistent with data of a large prospective cohort study in which obesity and high D-dimer levels were associated with a higher risk of recurrent VTE in women only¹⁶. However, Cosmi and al. did not find any sex-related difference in the relation between abnormal D-dimer concentration and recurrent VTE risk⁹. The reasons why obesity is associated with recurrent VTE in women but not in men remain unclear. However, consistent with our finding, a recent study showed that body fat mass was associated with higher levels of thrombin generation in women but not in men¹⁷.

Idiopathic first event is a well known risk factor for recurrent VTE⁶. However, data by gender are scarce. In our study, an idiopathic first event was found to increase the risk of recurrent VTE mainly in men. This finding supports the data of a recent study in which similar result was found¹⁴.

Two meta-analyses and a recent review¹⁸ showed that the effect of FVL mutation on the risk of recurrent VTE is fairly modest. However, when stratified by gender, our results showed that the presence of FVL mutation was associated with a 3.7-fold increase in recurrent VTE risk in men but not in women. The increasing risk in men with FVL mutation persisted after exclusion of secondary first event. Nevertheless, our findings contrast with data of two previous studies in which presence of FVL mutation was related to recurrence neither in men nor in women^{10, 19}.

This study provides evidence that men and women do not share the same risk factors for recurrent VTE. The difference in the risk of recurrent VTE between men and women does not seem to be explained by a single criterion and could result from a combination of several parameters. Indeed, while some characteristics like a hormone-related first VTE event and

younger age lowered the risk of VTE recurrence among women, other factors increased the risk of recurrent VTE among men. These sex-specific risk factors lend support to the discrepancy in recurrence risk between men and women.

The FARIVE study has some potential limitations. First, a selection bias might have occurred due to the exclusion of patients with ongoing anticoagulation therapy. Comparison of baseline characteristics of these 214 patients with those of 630 patients included in the cohort showed a larger proportion of subject at high risk for recurrent VTE (serious first event, obesity, male gender) among patients who did not stopped anticoagulation therapy. However, since patients ongoing anticoagulation therapy were at low risk of recurrence, inclusion of these patients in the cohort could dilute the associations between potential risk factors and recurrent VTE. Second, the follow-up period was quite short with an average of 27 months. Nevertheless, we found some recurrent VTE predictors identified in studies with long-term follow-up^{8,9,16}. Third, patients with known thrombophilia before index event, cancer, postoperative first VTE and distal DVT were not included in the analysis. As a consequence, our study results may not be extrapolated to these patients. Fourth, it is difficult to provide some clear pathophysiological hypothesis regarding the interaction between sex and FVL mutation. Accordingly, these results have to be confirmed in additional studies. Finally, we cannot exclude that some negative findings may be due to a lack of statistical power.

In conclusion, among patients with a first proximal DVT or PE event in whom anticoagulation had been discontinued, the identification of sex-specific risk factors provides a new insight for risk stratification and prevention of VTE recurrence. If confirmed, results regarding FVL mutation could provide a new hypothesis to explain the sex difference in the risk of recurrent VTE.

Acknowledgment

Joseph Emmerich had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Financial support

The FARIVE study was supported by Fondation pour la Recherche Médicale, Programme Hospitalier de recherche clinique (PHRC), Fondation de France, and the Leducq Foundation (LINAT Leducq International Network Against Thrombosis).

References

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.* 2000;83:657-660.
2. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2007;5:692-699.
3. Palareti G, Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol.* 2004;11:192-197.
4. Garcia D. Duration of anticoagulant therapy for patients with venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2008;123 Suppl 1:S62-64.
5. Rodger M, Carrier M, Gandara E, Le Gal G. Unprovoked venous thromboembolism: Short term or indefinite anticoagulation? Balancing long-term risk and benefit. *Blood Rev.* 2010;24:171-178.
6. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous Thromboembolism Risk Factors for Recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:298-310.
7. McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368:371-378.
8. Cushman M, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bauer KA, Deitcher S, Shrivastava S, Ridker PM. Hormonal factors and risk of recurrent venous thrombosis: the prevention of recurrent venous thromboembolism trial. *J Thromb Haemost.* 2006;4:2199-2203.
9. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Prisco D, Poli D, Tripodi A, Palareti G. Sex, age and normal post-anticoagulation d-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the prolong study extension. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1933-1942.
10. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost.* 2004;2:2152-2155.

11. 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*. 2004;350:2558-2563.
12. Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, van der Meer J. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood*. 2009;114:2031-2036.
13. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88:366-370.
14. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2159-2168.
15. Zhu T, Carcaillon L, Martinez I, Cambou JP, Kyndt X, Guillot K, Vergnes MC, Scarabin PY, Emmerich J. Association of influenza vaccination with reduced risk of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009;102:1259-1264.
16. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le Gal G, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Cmaj*. 2008;179:417-426.
17. Beijers HJ, Ferreira I, Spronk HM, Bravenboer B, Dekker JM, Nijpels G, Ten Cate H, Stehouwer CD. Body composition as determinant of thrombin generation in plasma: the hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2639-2647.
18. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010;376:2032-2039.
19. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Schonauer V, Lechner K, Kyrle PA. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2002;162:2357-2360.

Legends

Figure 1: Flow-chart of the FARIVE cohort

Figure 2: Kaplan-Meier estimation of the cumulative incidence of recurrent VTE during follow-up according to gender

Table 1. Baseline characteristics of 630 patients by sex*

	Women	Men	P
Patients, No.	377	253	
Age, yrs (SD)	45.3 (19.3)	54.1 (14.7)	<0.0001
Cardiovascular risk factors			
Diabetes mellitus	13 (3.5)	23 (9.1)	0.003
Hypertension	73 (19.4)	73 (28.9)	0.006
Hypercholesterolemia	63 (16.7)	69 (27.3)	0.001
Body-mass index, kg/m ² , m (SD)	25.4 (5.4)	26.4 (4.7)	0.01
Obesity	75 (20.0)	47 (18.7)	0.69
Familial history			
Familial history of VTE	162 (43.0)	78 (30.8)	0.002
Familial history of arterial disease	140 (37.2)	98 (38.7)	0.7
Characteristics of first event			
Site of thrombosis			0,44
Isolated proximal DVT	113 (30,0)	80 (31,6)	
Isolated PE	166 (44,0)	116 (45,9)	
Proximal DVT and PE	98 (26,0)	57 (22,5)	
Idiopathic first event	61 (16.2)	123 (48.6)	<0.0001
VTE risk factors			0,004
Immobilization [†]	67 (17,8)	52 (20,6)	
Trauma	10 (2,7)	19 (7,5)	
long term travel	25 (6,7)	49 (19,4)	
Hormonal risk factor [‡]	205 (54,4)	–	
Duration of anticoagulation, yrs (SD)	0.7 (0.3)	0.6 (0.4)	0.22
Duration of follow-up, yrs (SD)	2.4 (1.4)	2.1 (1.4)	0.006
Smoking status			
Current smoker	77 (20.5)	60 (23.7)	0.34
Laboratory abnormalities			
Factor V Leiden mutation	38 (13.2)	15 (7.8)	0.06
Factor II G20210A	21 (7.4)	18 (9.4)	0.44
D-dimer, ng/ml (SD)	543.4 (370.3)	542.0 (381.7)	0.97

Abbreviations : m, mean; sd, standard deviation; yrs, years; DVT, deep venous thromboembolism; PE, pulmonary embolism

*Data are given as n(%) unless otherwise stated

† Immobilization includes bed rest, hospitalization, plaster

Table 2: Hazard ratios of the risk of recurrent VTE in men as compared with women, according to age, FVL mutation and hormone-related first event

		Age ≤50 years				Age >50 years			
		Ment†	Woment†	HR (95% CI)	p	Ment†	Woment†	HR (95% CI)	p
Total cohort	Model A	15/97	18/252	2.47 (1.24-4.90)*	0.01	25/156	22/125	1.05 (0.59-1.88)	0.86
	Model B	15/97	7/65	1.64 (0.67-4.04)	0.28	25/156	19/107	1.01 (0.55-1.85)	0.97
Patients with presence of FVL mutation	Model A	5/9	1/29	14.82 (1.73-127.17)**	0.01	2/6	1/9	2.68 (0.24-29.64)	0.42
	Model B	5/9	1/6	2.27 (0.25-20.37)	0.46	2/6	1/8	2.32 (0.21-25.71)	0.49
Patients with absence of FVL mutation	Model A	8/61	14/159	1.72 (0.72-4.10)	0.22	19/116	17/90	0.93 (0.49-1.80)	0.84
	Model B	8/61	4/49	1.83 (0.55-6.08)	0.32	19/116	14/78	0.94 (0.47-1.87)	0.85

Model A: all

Model B: After exclusion of women with hormone-related VTE

† number of recurrent/ number of patients

*Interaction between sex and age was significant (p=0.02)

** Interaction between sex and FVL mutation among patient younger than 50 years was borderline significant (p=0.06)

Table 3. Univariate sex-specific risks of recurrent VTE

	Hazard ratios (95% CI)			
	Women (n=377)	p	Men (n=253)	p
Age (per 10 yrs increase)	1.27 (1.07-1.46)	0,002	0.91 (0.64-1.17)	0,49
Cardiovascular risk factors				
Obesity (BMI≥30)	2.26 (1.18-4.33)	0,01	0.93 (0.41-2.10)	0,86
Diabetes mellitus	2.77 (0.85-9.03)	0,09	0.53 (0.13-2.21)	0,39
Hypertension	2.00 (1.03-3.90)	0,04	0.74 (0.36-1.52)	0,41
Hypercholesterolemia	1.68 (0.82-3.44)	0,16	0.70 (0.33-1.46)	0,34
Familial history				
Familial history of VTE	0.49 (0.24-0.98)	0,04	0.92 (0.47-1.82)	0,81
Familial history of AD	1.06 (0.56-2.01)	0,86	1.75 (0.94-3.26)	0,08
Smoking status				
Current smoker*	0.79 (0.32-1.90)	0,51	1.23 (0.61-2.46)	0,56
Characteristics of first event				
Idiopathic first event**	1.47 (0.68-3.20)	0,33	2.00 (1.05-3.80)	0,03
Symptomatic pulmonary embolism [§]	1.27 (0.62-2.61)	0,51	0.91 (0.46-1.80)	0,79
Duration of anticoagulation	0.84 (0.30-2.37)	0,74	0.65 (0.20-2.07)	0,46
Laboratory abnormalities				
Factor V Leiden	0.46 (0.11-1.93)	0,29	3.28 (1.42-7.56)	0,005
Factor II G20210A	0.33 (0.04-2.43)	0,28	0.73 (0.18-3.05)	0,67
D-dimer concentration [†] (ng/ml)	2.49 (1.41-4.42)	0,002	0.86 (0.50-1.50)	0,6

* compared with no (or ex) smoker; ** compared with secondary first event; § compared with isolated DVT

Abbreviations: CI, Confidence Interval; Yrs; years; BMI, Body-Mass Index; VTE, Venous Thromboembolism; AD, Arterial diseases; PE, Pulmonary Embolism

† for an augmentation of one unit of log transformed concentration of D-dimer

Table 4. Multivariate gender-specific risks of recurrent VTE

Characteristics	HR (95% CI)	p
Women		
Age (per 10 years increase)	1.26 (1,07-1,45)	0,02
Obesity	2,13 (1,06-4,31)	0,03
Hypertension	0,75 (0,32-1,76)	0,51
Diabetes mellitus	1,40 (0,38-5,18)	0,62
Familial history of VTE	0,62 (0,30-1,27)	0,19
D-dimer concentration [†] (ng/ml)	1,96 (1,03-3,72)	0,04
Men		
Idiopathic first event	2,82 (1,36-5,82)	<0,01
Familial history of AD	2,71 (1,32-5,53)	<0,01
Factor V Leiden	3,74 (1,58-8,84)	<0,01

Abbreviations: HR, Hazard ratio; CI, Confidence Interval; Yrs; years; VTE, Venous Thromboembolism; AD, Arterial diseases;

† for an increase of one unit of log transformed concentration of D-dimer

Annexe 4 : lettre au Lancet

Olié V, Plu-Bureau G, Canonico M, Scarabin PY. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. Author's reply. *Lancet*. 2011 (in press).

Elsevier Editorial System(tm) for The Lancet
Manuscript Draft

Manuscript Number: THELANCET-D-10-08885

Title: Response to the review published by P. Kyrle et al. entitled "Risk assessment for recurrent venous thrombosis"

Article Type: Correspondence

Keywords: Venous thrombosis, Hormone therapy, transdermal estrogen, recurrence

Corresponding Author: mrs valerie olie,

Corresponding Author's Institution: inserm-cesp

First Author: valerie olie

Order of Authors: valerie olie; Geneviève Plu-Bureau; Marianne Canonico; Pierre-Yves Scarabin

Manuscript Region of Origin: FRANCE

Response to the review published by P. Kyrle et al. entitled « Risk assessment for recurrent venous thrombosis »

Valérie Olié, Geneviève Plu-Bureau, Marianne Canonico, Pierre-Yves Scarabin

Dear Editor,

In the review entitled "Risk assessment for recurrent venous thrombosis", Pr Kyrle and colleagues reported that women who continued hormone intake after a first event of venous thromboembolism (VTE) were at high risk of recurrent VTE. However, a French cohort of postmenopausal women has recently emphasized that the risk of recurrent VTE among users of hormone therapy depended upon the route of estrogen administration. Indeed, consistent with previous data (1), women using oral estrogens after a first thrombotic event were at high risk of recurrent VTE (adjusted hazard ratio=6.4 (95% CI, 1.5-27.3)). By contrast, transdermal estrogens were not associated with an increased risk of recurrent VTE compared with non-use (adjusted hazard ratio=1.0 (95% CI, 0.4-2.4)) (2). These data provide the first evidence supporting the safety of transdermal route of estrogens administration with respect to VTE recurrence risk and add to the current epidemiological evidence that transdermal estrogens had no effect on thrombotic risk in postmenopausal women (3, 4).

In light of this recent data, the evidence for the implication of continuous estrogen use in the increased risk of recurrent venous thrombosis should be modulated according to the route of estrogen administration in postmenopausal women.

1. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy--results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thrombosis and haemostasis*. 2000 Dec;84(6):961-7.
2. Olie V, Plu-Bureau G., Conard J., Horellou MH., Canonico M., Scarabin PY. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*.(in press).
3. Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current opinion in hematology*. 2010 Sep;17(5):457-63.
4. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):428-32.

Annexe 5 : Questionnaire d'inclusion de l'étude MEVE

Questionnaire MEVE Hôtel-Dieu

Identification de la patiente

Numéro du dossier : /_/_/_/_/_/_/ Date de 1ère consultation : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_/

NOM : Prénom :

Date de naissance : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_/

Lieu de naissance (Ville,Pays)

Adresse de la patiente :
.....

Ville et Code Postal : /_/_/_/_/_/_/

Téléphone de la patiente : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Médecin traitant (Nom et adresse):
.....
.....

Tel :

Gynécologue (Nom, adresse) :
.....
.....

Tel :

Motif de consultation

- | | | | |
|---------|-----------------------------------|---------|----------|
| 1 / _ / | Maladie veineuse thromboembolique | 4 / _ / | Avis THS |
| 2 / _ / | Anomalie biologique seule | 5 / _ / | Autre |
| 3 / _ / | Enquête familiale | | |

Informations médicales générales, antécédents personnels et familiaux

Profession :

Poids / _ / _ / _ / kgs

Taille / _ / _ / _ / cm

Groupe sanguin

1 / _ / A 2 / _ / B 3 / _ / AB 4 / _ / O 9 / _ / Ne sait pas

Rhésus : 1 / _ / Négatif 2 / _ / Positif 9 / _ / Ne sait pas

Tabac : 0 / _ / Non 1 / _ / Ancien 2 / _ / Actuel

Combien de cigarettes par jour en moyenne / _ / _ /

Traitements (autres que la contraception)

Nom et posologie en clair, noter si contention et AVK en cours...

- | | |
|---------|-----------------------------------|
| 1 | / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / |
| 2 | / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / |
| 3 | / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / |
| 4 | / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / |

Maladie grave

0 / _ / Non 1 / _ / Oui

Si oui la (es) quelle(s) :

1.
2.
3.
4.

Varices

0 / _ / Non 1 / _ / Oui

Chirurgie varices

0 / _ / Non 1 / _ / Oui

Antécédents familiaux (parents au premier degré, avant 65 ans)

Cancers gynécologiques (ovaire, endomètre, sein)	0 / _ / Non	1 / _ / Oui	9 / _ / Ne sait pas
Maladie veineuse thromboembolique	0 / _ / Non	1 / _ / Oui	9 / _ / Ne sait pas

Infarctus du myocarde 0 / _ / Non 1 / _ / Oui 9 / _ / Ne sait pas
 Accidents vasculaires cérébraux 0 / _ / Non 1 / _ / Oui 9 / _ / Ne sait pas

Histoire gynécologique

Prise de contraception 0 / _ / Non 1 / _ / Oui

	Type de contraception (Nom, dose)	Date de début	Date de fin	Durée (mois)
1				
2				
3				
4				
5				
6				

Prise de traitements progestatifs 0 / _ / Non 1 / _ / Oui

	Type de progestatifs (Nom, dose, jour par cycle)	Date de début	Date de fin	Durée (mois)
1				
2				
3				
4				
5				
6				

Nombre de grossesses menées à terme? / _ / _ /

Année de naissance

Type accouchement (normal ou césarienne)

1. / _ / _ / _ / _ /

.....

2. / _ / _ / _ / _ /

.....

3. / _ / _ / _ / _ /

.....

4. / _ / _ / _ / _ /

.....

Fausse couche 0 / _ / Non 1 / _ / Oui Nombre total : / _ / _ / Age :

IVG 0 / _ / Non 1 / _ / Oui Nombre total : / _ / _ / Age :

GEU 0 / _ / Non 1 / _ / Oui Nombre total : / _ / _ / Age :

Ménopause : 0 / _ / Non 1 / _ / Oui

Date des dernières règles

Si oui age de la ménopause ? ou date

Type de ménopause : 0 / _ / Naturelle 1 / _ / Chirurgicale

Hystérectomie seule sans ovariectomie bilatérale : 0 / _ / Non 1 / _ / Oui: si oui : age / _ / _ /

Hystérectomie non précisée 0 / _ / Non 1 / _ / Oui: si oui : age / _ / _ /

Prise d'un traitement hormonal substitutif ? 0 / _ / Non 1 / _ / Oui

	Type de THS (nom, dose, nb de jour par mois)	Date de début	Date de fin	Durée (mois)
1				
2				
3				
4				
5				
6				

Prenez vous actuellement un THS ? 0 / _ / Non 1 / _ / Oui

- Nom et date de début

Date de cette thrombose :	/ _ / _ / / _ / _ / / _ / _ / _ / _ /
Thrombose veineuse profonde :	0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Thrombose cérébrale :	0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Embolie pulmonaire :	0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Autres (préciser) :	

Facteurs Favorisants

- 1 / _ / Contraception Orale
- 2 / _ / Progestatifs
- 3 / _ / THS
- 4 / _ / Grossesse
- 5 / _ / Chirurgie
- 6 / _ / Alitement
- 7 / _ / Cancer
- 8 / _ / Plâtre
- 9 / _ / Sclérose
- 10 / _ / Voyage
- 11 / _ / Tabac
- 12 / _ / Post partum
- 13 / _ / Prise de poids
- 14 / _ / Autre :

Anomalies Biologiques

- 1 / _ / Déficit en antithrombine
- 2 / _ / Déficit en protéine C
- 3 / _ / Déficit en protéine S
- 4 / _ / Mutation du Facteur V
- 5 / _ / Mutation du Facteur II
- 6 / _ / Anticorps anticardiolipines
- 7 / _ / Anticoagulant circulant
- 8 / _ / Hyperhomocystéinémie
- 9 / _ / Facteur VIII
- 10 / _ / Autre anomalie biologique :

Localisation

Type :

- 1 / _ / Cave
- 2 / _ / Iliaque
- 3 / _ / Fémorale
- 4 / _ / Poplitée
- 5 / _ / Surale (tibiale postérieur, péronière)
- 6 / _ / Jumelle, soléaire
- 7 / _ / Superficielle
- 8 / _ / Membre supérieur

Coté :

- 1 / _ / Droite
- 2 / _ / Gauche
- 3 / _ / Bilatéral

Diagnostic documenté par :

Echo-Doppler	0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Scintigraphie pulmonaire	0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Angioscanner pulmonaire	0 / _ / Non 1 / _ / Oui
Autres (préciser) :	

Traitements :

HBPM	0 / _ / Non	1 / _ / Oui	Durée de la prise (mois) : / _ / _ / _ /
AVK	0 / _ / Non	1 / _ / Oui	Durée de la prise (mois) : / _ / _ / _ /
Contention	0 / _ / Non	1 / _ / Oui	

Autres (préciser) :

Antécédents de TVS: 0 / _ / Non 1 / _ / Oui Si oui : Date de la TVS :

Récidive de thrombose veineuse

Date de la récidive de thrombose :	/ _ / _ /	/ _ / _ /	/ _ / _ / _ / _ /
---	-----------	-----------	-------------------

Thrombose veineuse profonde	0 / _ / Non	1 / _ / Oui
Thrombose cérébrale	0 / _ / Non	1 / _ / Oui
Embolie pulmonaire :	0 / _ / Non	1 / _ / Oui
Thrombose veineuse superficielle	0 / _ / Non	1 / _ / Oui

Diagnostic documenté par :

Echo-Doppler	0 / _ / Non	1 / _ / Oui
Scintigraphie pulmonaire	0 / _ / Non	1 / _ / Oui
Angiographie pulmonaire	0 / _ / Non	1 / _ / Oui

Type :

1 / _ / Cave
 2 / _ / Iliaque
 3 / _ / Fémorale
 4 / _ / Poplitée
 5 / _ / Surale, tibiale postérieur, péronière
 6 / _ / Jumelle, soléaire
 7 / _ / Superficielle
 8 / _ / Membre supérieur

Coté :

1 / _ / Droite
 2 / _ / Gauche
 3 / _ / Bilatéral

Facteurs Favorisants :

1 / _ / Contraception Orale	9 / _ / Sclérose
2 / _ / Progestatifs	10 / _ / Voyage
3 / _ / THS	11 / _ / Tabac
4 / _ / Grossesse	12 / _ / Post-partum
5 / _ / Chirurgie	13 / _ / Prise de poids
6 / _ / Alitement	14 / _ / autres
7 / _ / Cancer	
8 / _ / Plâtre	

Traitements :

HBPM	0 / _ / Non	1 / _ / Oui	Durée de la prise (mois) :	/ _ / _ / _ /
AVK	0 / _ / Non	1 / _ / Oui	Durée de la prise (mois) :	/ _ / _ / _ /
Contention	0 / _ / Non	1 / _ / Oui		
Autres (préciser):				

Annexe 6 : Questionnaire de suivi des patientes de l'étude
MEVE

QUESTIONNAIRE

Code patient : / _ / / _ / / _ / / _ / / _ / / _ / / _ /

Madame, vous avez consulté pour la dernière fois à l'Hôtel Dieu le (**date dernière consultation Hôtel Dieu=date1**).
Pouvez vous répondre à ce questionnaire médical :

1. Avez-vous présenté **un nouvel épisode de thrombose veineuse** depuis la consultation du (**date1**) à l'Hôtel-dieu (phlébite et/ou embolie pulmonaire) ?

OUI **NON**

Si oui, merci de remplir également le questionnaire au verso.

2. Avez-vous présenté une (des) autre(s) maladie(s) grave(s) depuis la consultation du (**date1**) à l'Hôtel-dieu ??

OUI **NON**

Si oui, pouvez vous préciser ces maladies : _____

3. Depuis la consultation du (**date1**) à l'Hôtel-dieu, pouvez-vous nous indiquer à l'aide du tableau ci-dessous les différents traitement hormonaux de la ménopause que vous avez utilisées :

	Nom du traitement	Date début	Date de fin	Motif d'arrêt
1				
2				
3				
4				

OUI **NON**

4. Utilisez-vous tous les jours des médicaments ?

Si oui, le ou lesquels (en clair) : _____

5. Pouvez-vous nous indiquer votre poids actuel ? : / ___ / ___ / ___ /

OUI **NON**

6. Avez vous changé de coordonnées depuis le (**date1**)?

Si oui, pouvez vous préciser vos nouvelles coordonnées: _____

7. Avez vous changé de médecin depuis le (**date1**)?

OUI **NON**

Si oui, pouvez vous préciser ses nouvelles coordonnées: _____

8. Accepter vous qu'un médecin vous téléphone pour compléter ces renseignements ?

Si oui, pouvez vous préciser votre numéro de téléphone : / ___ / ___ / ___ / ___ / ___ /

QUESTIONNAIRE (uniquement pour les récidives)

1. Date de la première récurrence depuis le (date1):
Jour Mois Année

2. S'agissait-il :

	OUI	NON
- d'une thrombose veineuse superficielle (paraphlébite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'une thrombose veineuse profonde (phlébite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'une thrombose veineuse associée à une embolie pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'une embolie pulmonaire isolée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- d'un autre accident veineux (à préciser): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Avez-vous eu des **examens** pour confirmer cette thrombose ?

- écho doppler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- phlébographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- scintigraphie pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- angioscanner ou angiographie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- autre (à préciser) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si vous avez eu un examen, pouvez vous nous envoyer **une photocopie** du compte rendu dans l'enveloppe ci-jointe?

S'il s'agit **d'une thrombose veineuse profonde** (membres inférieurs ou supérieurs), pouvez-vous préciser le territoire veineux atteint inscrit sur le compte rendu (soléaire, jumelle, péronière, tibiale postérieure, poplitée, fémorale, iliaque, cave, axillaire, sous clavière, humérale.....) (en clair) : _____

4. Existait-il un facteur déclenchant à cette thrombose veineuse ou embolie :

	OUI	NON
- intervention chirurgicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- immobilisation (alitement prolongé ou plâtre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- cancer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- grossesse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- post-partum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- long voyage en avion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- scléroses de varices ou de varicosités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- autre (à préciser en clair): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Aviez-vous une contraception **au moment de la récurrence** ?

	OUI	NON
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Si oui, laquelle (en clair): _____

Durée de prise de cette contraception (en mois)/___/___/___/

6. Avez-vous eu **un traitement** pour cette récurrence ?

	OUI	NON
- Héparine (injection)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durée de prise de ce traitement (en mois)/___/___/___/		
- Antivitamines K (Previscan, Sintrom, Coumadine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durée de prise de ce traitement (en mois)/___/___/___/		
- Autre (en clair) _____		
- durée _____		

Maladie veineuse thromboembolique : étude des facteurs de risque de récurrence

A partir des données de deux études de cohortes hospitalières françaises (MEVE et FARIVE), nous nous sommes intéressés aux facteurs de risque de récurrence de maladie veineuse thromboembolique (MVTE).

Nous avons confirmé un excès de risque de récurrence de MVTE chez les hommes comparés aux femmes et montré que cette relation dépendait en partie de l'âge, de la mutation du FV Leiden et de la présence d'hormones au premier événement. Une analyse en fonction du sexe a mis en évidence que l'âge, l'obésité et des niveaux élevés de D-dimères augmentaient significativement le risque de récurrence de MVTE chez les femmes. Par ailleurs, contrairement aux estrogènes oraux, les estrogènes transdermiques seuls ou combinés à la progestérone micronisée n'exposaient pas les femmes ménopausées à un risque accru de récurrence de MVTE. Chez les hommes, la mutation du facteur V Leiden, un antécédent familial de maladie artérielle et un premier événement idiopathique étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence.

L'identification de profils de risque différents en fonction du sexe pourrait permettre une meilleure stratification du risque de récurrence de MVTE. Ces résultats devraient contribuer à améliorer la prise en charge de la maladie par une évaluation individuelle de la durée optimale du traitement anticoagulant. De plus, une bonne sécurité d'emploi des estrogènes transdermiques seuls ou combinés à la progestérone micronisée ouvre des perspectives cliniques intéressantes dans le traitement des troubles sévères de la ménopause chez des patientes avec un antécédent personnel de MVTE.

Mots clés : Maladie veineuse thromboembolique, récurrence, facteurs de risque, sexe, estrogènes transdermiques.

Venous thromboembolism : risk factors for recurrence

Based on data from two French hospital cohort studies, we investigated the risk factors for recurrent venous thromboembolism (VTE).

We confirmed the higher risk of recurrent VTE among men compared with women and we suggested that this relation depended on age, Factor V Leiden mutation and hormone-related first event. A sex-specific analysis showed that advancing age, obesity and elevated D-dimer significantly increased the risk of recurrent VTE in women. Moreover, oral but not transdermal estrogens, were associated with a higher risk of recurrent VTE among postmenopausal women. In men, factor V Leiden mutation, family history of arterial disease and an idiopathic first event were independent risk factors for VTE recurrence.

The identification of sex-specific risk factors provides a new insight to risk stratification for VTE recurrence. These results could improve the prevention of this disease by an individual assessment of the optimal duration of anticoagulation therapy. In addition, our results provide first evidence supporting the safety of transdermal estrogens alone or combined with micronized progesterone with respect to VTE recurrence risk. These data could have important clinical implications for women with personal history of VTE who require hormone therapy for severe postmenopausal symptoms.

Key-words : Venous thromboembolism, recurrence, risk factors, gender, transdermal estrogens.