



**HAL**  
open science

**Risque de récurrence après un premier épisode de maladie  
veineuse thromboembolique chez la femme jeune :  
étude de cohorte**

Dorothée Le Bihan-Le Paix

► **To cite this version:**

Dorothée Le Bihan-Le Paix. Risque de récurrence après un premier épisode de maladie veineuse thromboembolique chez la femme jeune : étude de cohorte. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00700134

**HAL Id: dumas-00700134**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00700134>**

Submitted on 22 May 2014

**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.

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

FACULTE DE MEDECINE

BREST

Année 2012

N°

**THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE**

**DIPLOME D'ETAT**

Par

Dorothée Le Bihan-Le Paix

Née le 13 mai 1982 à Vannes

Présentée et soutenue publiquement le 3avril 2012

**RISQUE DE RECIDIVE APRES UN PREMIER EPISODE DE MALADIE  
VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE CHEZ LA FEMME JEUNE  
ETUDE DE COHORTE**

Président du jury : Monsieur le Professeur G. LE GAL

Membres du jury : Monsieur le Professeur D. MOTTIER

Monsieur le Professeur M. COLLET

Madame le Docteur E. LE MOIGNE

Madame le Docteur C. MOAL

**UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE**

**FACULTE DE MEDECINE ET  
DES SCIENCES DE LA SANTE B R E S T**

*DOYENS HONORAIRES:*

**Professeur H. H. FLOCH**

**Professeur G. LE MENN**

**Professeur B. SENECAIL**

**Professeur J. M. BOLES**

**Professeur Y. BIZAIS (†)**

**Professeur M. DE BRAEKELEER**

**DOYEN :**

**Professeur C. BERTHOU**

**Professeurs Emérites**

---

**Professeur BARRA Jean-Aubert**

**Chirurgie Thoracique & Cardiovasculaire**

**Professeur LAZARTIGUES Alain**

**Pédopsychiatrie**

## Professeurs des Universités en surnombre

---

Professeur BLANC Jean-Jacques	Cardiologie
Professeur CENAC Arnaud	Médecine Interne

## Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers de Classe Exceptionnelle

---

BOLES Jean-Michel	Réanimation Médicale
FEREC Claude	Génétique
GARRE Michel	Maladies Infectieuses-Maladies tropicales
MOTTIER Dominique	Thérapeutique

## Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers de 1<sup>ère</sup> Classe

---

ABGRALL Jean-François	Hématologie - Transfusion
BOSCHAT Jacques	Cardiologie & Maladies Vasculaires
BRESSOLLETTE Luc	Médecine Vasculaire
COCHENER - LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
COLLET Michel	Gynécologie - Obstétrique
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DE BRAEKELEER Marc	Génétique
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine & Santé au Travail
FENOLL Bertrand	Chirurgie Infantile

GOUNY Pierre	Chirurgie Vasculaire
JOUQUAN Jean	Médecine Interne
KERLAN Véronique	Endocrinologie, Diabète & maladies
métaboliques	
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEJEUNE Benoist	Epidémiologie, Economie de la santé &
	De la prévention
LEHN Pierre	Biologie Cellulaire
LEROYER Christophe	Pneumologie
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie Orthopédique et
Traumatologique	
LOZAC'H Patrick	Chirurgie Digestive
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
OZIER Yves	Anesthésiologie- Réanimation chirurgical
REMY-NERIS Olivier	Médecine Physique -Réadaptation
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie - Hépatologie
SENECAIL Bernard	Anatomie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
TILLY - GENTRIC Armelle	Gériatrie & biologie du vieillissement

---

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers de 2<sup>ème</sup> Classe

BAIL Jean-Pierre	Chirurgie Digestive
BERTHOU Christian	Hématologie – Transfusion
BEZON Eric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BOTBOL Michel	Psychiatrie Infantile

CARRE Jean-Luc	Biochimie et Biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DAM HIEU Phong	Neurochirurgie
DEHNI Nidal	Chirurgie Générale
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie Orthopédique et
Traumatologique	
FOURNIER Georges	Urologie
GILARD Martine	Cardiologie
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weigo	Chirurgie plastique, reconstructrice et
esthétique ; brûlologie	
LACUT Karine	Thérapeutique
LE GAL Grégoire	Médecine interne
LE MARECHAL Cédric	Génétique
L'HER Erwan	Réanimation Médicale
MARIANOWSKI Rémi	Oto. Rhino. Laryngologie
MISERY Laurent	Dermatologie - Vénérologie
NEVEZ Gilles	Parasitologie et Mycologie
NONENT Michel	Radiologie & Imagerie médicale
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie - Hépatologie
PAYAN Christopher	Bactériologie – Virologie; Hygiène
PRADIER Olivier	Cancérologie - Radiothérapie
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et de réadaptation
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
RICHE Christian	Pharmacologie fondamentale
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et Médecine Nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
STINDEL Eric	Biostatistiques, Informatique Médicale

et technologies de communication

TIMSIT Serge

Neurologie

VALERI Antoine

Urologie

WALTER Michel

Psychiatrie d'Adultes

## Professeurs Associés

---

LE RESTE Jean Yves

Médecine Générale

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

**PRATICIENS HOSPITALIERS**

## HORS CLASSE

---

ABALAIN-COLLOC Marie Louise

Bactériologie – Virologie ; Hygiène

AMET Yolande

Biochimie et Biologie moléculaire

LE MEVEL Jean Claude

Physiologie

LUCAS Danièle

Biochimie et Biologie moléculaire

RATANASAVANH Damrong

Pharmacologie fondamentale

SEBERT Philippe

Physiologie

## 1ÈRE CLASSE

---

ABALAIN Jean-Hervé

Biochimie et Biologie moléculaire

AMICE Jean	Cytologie et Histologie
CHEZE-LE REST Catherine	Biophysique et Médecine nucléaire
DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
GIROUX – METGES Marie-Agnès	Physiologie
JAMIN Christophe	Immunologie
MIALON Philippe	Physiologie
MOREL Frédéric	Médecine & biologie du développement et de la reproduction
PERSON Hervé	Anatomie
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
UGO Valérie	Hématologie, transfusion
VALLET Sophie	Bactériologie – Virologie ; Hygiène
VOLANT Alain	Anatomie et Cytologie Pathologiques

## 2EME CLASSE

---

DELLUC Aurélien	Médecine interne
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses-Maladies Tropicales
LE GAC Gérard	Génétique
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
QUERELLOU Solène	Biophysique et Médecine nucléaire
SEIZEUR Romuald	Anatomie-Neurochirurgie



## MAITRES DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM

---

MIGNEN Olivier

Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES

---

AMOUROUX Rémy

Psychologie

HAXAIRE Claudie

Sociologie - Démographie

LANCIEN Frédéric

Physiologie

LE CORRE Rozenn

Biologie cellulaire

MONTIER Tristan

Biochimie et biologie moléculaire

MORIN Vincent

Electronique et Informatique

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS

---

BARRAINE Pierre

Médecine Générale

LE FLOC'H Bernard

Médecine Générale

NABBE Patrice

Médecine Générale

## AGREGES DU SECOND DEGRE

---

MONOT Alain

Français

RIOU Morgan

Anglais

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur LE GAL, pour avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse ainsi que votre aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Professeur MOTTIER vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail .Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur COLLET avec gentillesse, vous avez accepté d'estimer ce travail veuillez accepter l'expression de ma respectueuse reconnaissance.

A Emmanuelle Le MOIGNE, par ta disponibilité et tes encouragements tu m'as permis de mener à bien ce travail. Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour tes conseils judicieux. C'est avec un grand plaisir que j'ai travaillé à tes côtés. Sois assurée de mon immense reconnaissance et de mon profond respect.

A Carole MOAL, merci d'avoir accepté de faire partie du jury et d'évaluer ce travail. Tu as suivi mon petit bout de chemin, durant mes longues études.

A Emmanuel NOWAK, ingénieur biostatisticien du CIC, qui a réalisé les analyses statistiques pour cette étude, et nous a guidés dans la compréhension des résultats. Merci pour sa disponibilité.

Merci à toute l'équipe du CIC, pour la saisie des données, et tout particulièrement à Céline BERGOT et Ghislaine CALVEZ, Laurent BRIZE et Aurélie LOSSOUARN pour leur motivation.

Merci aux médecins du CIC, pour avoir reçu en consultation les patientes incluses dans cette étude et pour avoir permis le recueil des informations.

Merci à Marie Laure Roudaut-Le Gall, Claire Gueguen, Aurore Daoudal pour ce travail complémentaire.

Aux médecins que je remplace, avec toute ma reconnaissance pour la confiance qu'ils m'accordent.

Merci à Anne CLEUZIOU, pour m'avoir orientée dans le choix de mon sujet de thèse. Et un grand merci pour les connaissances que vous m'avez transmis ainsi que votre gentillesse lors de mon poste de FFI.

A mon Mari, avec tout mon Amour. Merci pour ton soutien durant toutes ces années passées.

A mes Amours, Garance et Eliott, mes rayons de soleil, qui me font pétiller la vie

A mes parents, pour m'avoir épaulé, soutenue et encouragée. Et surtout de m'avoir permis d'être ce que je suis aujourd'hui et d'être arrivée là où je suis.

A ma grande-sœur Karine et « sa petite famille » pour m'avoir soutenue et guidée tout le long de mes études. De votre sens de la famille.

A mes grands-parents et surtout Maminette, qui m'a suivie un petit bout de chemin durant mes études. Votre absence reste parmi mes plus grandes peines.

Au reste de ma famille.

A ma belle-famille.

A mes amis d'enfance.

A Sophie et Oliv, Sarah et Daniel, Katia, Claire, et tous les autres, pour ces moments de bonheur et d'amitiés partagés.

A mes collègues de promo.

## Table des matières

INTRODUCTION.....	16
I- Rappels généraux sur la MVTE.....	18
A Définition.....	18
B Epidémiologie chez la femme jeune .....	18
C Présentation clinique .....	20
D Physiopathologie .....	21
1-La triade de Virchow .....	21
2-Facteurs de risques de la MVTE .....	21
a-Les facteurs de risque acquis sont les suivants.....	22
b-Le risque lié à la thrombophilie.....	23
E Le risque lié aux hormones .....	24
1- Epidémiologie .....	24
2- Données physiopathologiques.....	26
II- Facteurs de risque de récurrences de la MVTE.....	28
A Facteurs déclenchants majeurs et récurrence .....	28
B Age et récurrence .....	30
C Obésité et récurrence .....	30
D Génétique et récurrence .....	31
E Sexe, hormones et récurrence de MVTE.....	31
1- Le sexe et la récurrence de la MVTE .....	31
2- Les hormones et la récurrence de MVTE .....	32
F Les autres facteurs de risque de récurrence .....	37
METHODE.....	38
I- COHORTE.....	38
A REGISTRE MVTE .....	38
B LE PROJET EDITH : ETUDE DES DETERMINANTS ET INTERACTIONS DE LA THROMBOSE VEINEUSE .....	39
1– Objectif de la recherche .....	39
2– Sélection des cas du projet EDITH.....	39
3– Modalités de diagnostic.....	39
a- Les cas de TVP.....	39
b- Les cas d'EP.....	39
4– Investigations biologiques.....	40
5– Aspects éthiques .....	40

II- NOTRE TRAVAIL DE RECHERCHE.....	41
A Critères d'inclusion.....	41
B Le questionnaire (annexe1).....	41
C Contact.....	41
D Paramètres recueillis.....	42
1- exposition à un facteur de risque thromboembolique veineux.....	42
2 - la grossesse.....	42
3 -contraception et THS de la ménopause.....	42
4- traitement anticoagulant et accidents hémorragiques.....	43
5 -maladie thromboembolique artérielle et traitements.....	43
6 - récurrence.....	43
7 - généralités.....	43
E Recueil des données et analyses statistiques.....	44
RESULTATS.....	45
I -Qualités des entretiens.....	45
II -Caractéristiques des femmes à l'inclusion.....	45
A Organigramme.....	45
B Les caractéristiques de l'épisode initial dans notre étude.....	47
C Les données du suivi (tableau7).....	48
D La Récurrence.....	49
1-Incidence des récurrences selon le contexte hormonal initial (tableau 8).....	49
2 -Description des femmes ayant récidivé.....	53
a-Femmes sous COP lors de l'évènement initial.....	53
1/à l'inclusion.....	53
2/ lors du suivi.....	53
b-Femmes sans COP lors de l'évènement initial.....	54
1/à l' inclusion.....	54
2/lors du suivi.....	55
DISCUSSION.....	58
CONCLUSION.....	65
BIBLIOGRAPHIE.....	66
ANNEXES.....	72
ANNEXE1: Questionnaire de suivi EDITH.....	73
ANNEXE 2: Consentement EDITH.....	81

## Table des tableaux et des figures

Tableau1=Facteurs de risque de MVTE.....	22
Tableau2=Incidences des thrombophilies biologiques et risques relatifs associés.....	23
Tableau3=Incidence de la MVTE en fonction de l'âge et du contexte hormonal.....	24
Tableau 4=Circonstances cliniques de survenue de la MVTE et durée recommandée du traitement anticoagulant....	29
Tableau5 = La récurrence de MVTE en fonction de l'exposition à la COP lors du cas initial ,dans la littérature.....	35
Tableau6=Caractéristiques générales des femmes à l'inclusion.....	47
Tableau7=Caractéristiques de suivi après l'arrêt de l' anticoagulation.....	49
Tableau8=Risque de récurrence de MVTE chez les femmes sous COP et sans COP.....	50
Tableau 9=Incidence du risque de récurrence en fonction du temps selon le contexte hormonal initial.....	50
Tableau10=Caractéristiques de l'inclusion et de la récurrence des femmes ayant présenté un premier épisode de MVTE sous COP.....	56
Tableau 11=Caractéristiques de l'inclusion et de la récurrence des femmes ayant présenté un premier épisode de MVTE sans COP .....	57
Tableau12= Récurrence en fonction de la prise ou non de COP lors de l'évènement initial .....	60
Figure 1= Incidence de TVP ou EP pour 1000 femmes en fonction de l'âge en France .....	19
Figure 2 = Régulation de la coagulation sanguine et de la fibrinolyse .....	27
Figure 3= Probabilité de récurrence de la MVTE en fonction du sexe et de l'exposition hormonale lors du premier évènement thromboembolique.....	33
Figure 4= Probabilité de récurrence de MVTE chez les femmes ayant fait leur premier évènement thromboembolique sous COP ou non.....	34
Figure 5= L'organigramme .....	46
Figure 6= Récurrence de la MVTE d'après la méthode de Kaplan-Meier, après arrêt des AVK en fonction du caractère hormonal initial.....	51
Figure 7= Récurrence des cas idiopathiques après l'arrêt des AVK en fonction du contexte initial (exposition ou non à la contraception oestroprogestative).....	52
Figure 8= Récurrence à l'arrêt des AVK en fonction des œstrogènes .....	52

## Liste des abréviations

ACCP: American college of chest physician's guidelines

APC : Protéine C Activée

APL : anticorps antiphospholipides

AT : Antithrombine

AVK : Anti-Vitamine K

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BAT : Bas Anti-Thrombotique

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CO : Contraception orale

COP : Contraception Oestroprogestative

DIU : Dispositif Intra-utérin

EP : Embolie Pulmonaire

FII : Facteur II

FVL : Facteur V Leiden

GEU : Grossesse Extra-utérine

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HNF : Héparine Non Fractionnée

HR : Hazard Ratio

IMC : Indice de Masse Corporelle (P/T<sup>2</sup>)

INR : Index Normalized Ratio

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MVTE : Maladie Veineuse Thromboembolique

RR : Risque Relatif

SAPL : Syndrome des AntiPhosphoLipides

TFPI : "Tissue Factor Pathway Inhibitor"

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TVP : Thrombose Veineuse Profonde



# Introduction

La thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs est indissociable de sa complication immédiate qu'est l'embolie pulmonaire (EP) ce qui justifie le concept de maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Plus de 70% des EP sont dues à une TVP des membres inférieurs.

La MVTE présente un risque immédiat potentiellement vital, l'EP, alors qu'à distance de l'épisode aigu le risque est lié au développement d'une récurrence de MVTE et plus rarement, une pathologie pulmonaire chronique « l'HTAP », ou un syndrome post-thrombotique veineux.

La MVTE est la 4<sup>e</sup> cause de mortalité dans les pays industrialisés et la 3<sup>e</sup> cause de mortalité cardio-vasculaire derrière l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (1)(2).

Cela représente environ 150000 cas de MVTE par an responsables d'environ 15000 décès par an en France.

La MVTE représente un enjeu majeur de santé publique du fait de la mortalité, des séquelles pulmonaires et veineuses et d'une morbidité importante engendrée par les effets secondaires des traitements. La MVTE est souvent sous diagnostiquée. Une meilleure prévention primaire et secondaire de la maladie aurait pour conséquence des bénéfices considérables en termes de coût et de santé publique.

Chez la femme la MVTE peut être potentialisée par des facteurs hormonaux (contraception oestroprogestative, grossesse, THS), ce qui peut avoir d'importantes répercussions sur la vie future des femmes d'un point de vue hormonal et génital.

La MVTE est donc une pathologie récidivante potentiellement fatale. Après un premier événement, la mise en place pendant plusieurs mois d'un traitement anticoagulant permet d'éviter l'extension du thrombus, de prévenir ou de limiter la migration pulmonaire et de prévenir les récurrences. Si un consensus est aujourd'hui établi sur le schéma thérapeutique initial de cette pathologie (héparine puis relais dès le premier jour par des anti-vitamines K)(3), la durée optimale du traitement après un premier épisode de MVTE reste controversée.

Il est essentiel d'évaluer le rapport bénéfice risque du traitement anticoagulant notamment en terme de réduction du risque de récurrence et du risque hémorragique qui est le principal effet secondaire. De plus pendant le traitement il est recommandé d'éviter toute grossesse car les anticoagulants sont contre-indiqués au premier trimestre (risque d'embryopathie sévère surtout en cas d'exposition entre le 8<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée) et au 3<sup>e</sup> trimestre (risque de saignement fœtale, notamment d'hémorragie intracrânienne)(4).

De nombreux travaux mettent en avant le besoin 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 de récurrence (78).

Pour une prise en charge adaptée de la MVTE, il est donc important d'identifier les facteurs de risque de récurrence de MVTE.

En tant que futur médecin généraliste prescripteur et étant donné le nombre important de jeunes femmes consultant pour délivrance de contraception, il me paraît essentiel de savoir identifier un terrain à haut risque thromboembolique chez les femmes jeunes ayant une MVTE, afin de diminuer l'impact de cette maladie sur la vie des femmes jeunes.

Après une MVTE chez la femme jeune, l'évaluation du risque de récurrence est particulièrement importante, étant donné la difficulté, pour les sujets jeunes d'accepter un traitement au long cours. De plus chez ces femmes jeunes se posent, de façon primordiale, les questions de contraception et de grossesse.

Le médecin généraliste est dans ce cadre un acteur essentiel de la démarche de prévention, en relation avec les gynécologues et les médecins vasculaires notamment dans la contraception et dans la visite préconceptionnelle.

Après quelques rappels sur la MVTE, nous présenterons nos objectifs de recherche par rapport aux connaissances actuelles sur les facteurs de risques de récurrences après un premier épisode notamment lorsqu'il survient chez les femmes utilisatrices d'oestroprogestatifs.

Nous présenterons nos résultats à partir d'une étude de cohorte prospective au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Brest entre 1992 et 2011 en nous intéressant aux femmes de la cohorte en âge de procréer.

Les objectifs de ce travail sont d'évaluer le risque de récurrence thromboembolique chez les femmes jeunes selon que le premier épisode soit survenu sous contraception oestroprogestative ou en dehors d'une contraception combinée.

# I - Rappels généraux sur la MVTE

## A définition

La Maladie Veineuse Thromboembolique (MVTE) regroupe les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP). Un thrombus, résultant de l'activation locale de la coagulation, provoque une occlusion partielle ou totale de la lumière veineuse, le plus souvent au niveau du réseau veineux profond des membres inférieurs. Puis, ce thrombus peut migrer dans les artères pulmonaires et provoquer l'embolie pulmonaire, avec un risque de mort subite.

La complication la plus fréquente de la MVTE est le syndrome post-thrombotique (persistance de douleurs et d'un œdème du membre inférieur avec insuffisance veineuse). Il touche environ 7% des femmes jeunes après un premier épisode, 44% après une récurrence (5). L'hypertension artérielle pulmonaire chronique post-embolique est une complication plus rare mais grave, elle survient dans 3,8% des cas (tout âge confondu), dans les 2 premières années après une embolie pulmonaire (6).

Les épisodes thromboemboliques peuvent-être provoqués, c'est-à-dire qu'ils surviennent à l'occasion d'une circonstance déclenchante majeure (chirurgie, immobilisation ou fracture d'un membre inférieur, cancer évolutif) ou à l'occasion d'une grossesse ou du post-partum. Ils sont dits « idiopathiques » dans les autres cas (7). C'est la définition qui sera utilisée dans ce travail. La définition du caractère « non-provoqué » ou « idiopathique » de la thrombose varie selon les équipes (8). Certains considèrent la contraception oestroprogestative comme une circonstance déclenchante à part entière (9)(10)(11).

La MVTE doit être considérée comme une maladie chronique avec un risque de récurrence.

## B Epidémiologie chez la femme jeune

Les données de la littérature sur le risque de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) chez les femmes en âge de procréer sont très hétérogènes selon :

- Les critères retenus pour le diagnostic de MVTE (thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ou autres localisations, embolie pulmonaire, idiopathiques...).
- La méthodologie de l'étude et selon la période (évolution des techniques diagnostiques) et le lieu d'observation (12)(13).
- Enfin, dans la majorité des études les morts subites ne sont pas imputées à l'embolie pulmonaire.

Une étude a décrit l'incidence de la MVTE dans la population de l'arrondissement de Brest concernant tous les patients (hospitalisés ou traités en ambulatoire), en prenant en compte les thromboses veineuses profondes (TVP) des membres inférieurs et les embolies pulmonaires

(EP)(14). Dans la population globale, l'incidence de la MVTE est de 1.83 / 1000 /an avec des incidences respectives pour la TVP et l'EP de 1,24 /1000/an et 0.60 /1000/an avec une mortalité associée dans 5 à10 % des cas (14).

Chez les femmes, l'incidence annuelle est de 0.02 / 1000 avant 19 ans, 0.58 / 1000 entre 20 et 39 ans, 1.05 / 1000 entre 40 et 59 ans. Chez l'homme l'incidence est identique avant 20 ans, puis plus faible que chez les femmes à 0.4/1000/an entre 20 et 39 ans, elle est ensuite plus élevée chez les hommes que chez les femmes de 40 à 59 ans (1.52 / 1000 / an). Un tiers des femmes avait déjà un antécédent de MVTE (14). Par ailleurs l'incidence de la MVTE augmente exponentiellement avec l'âge (14). En effet la MVTE est très rare avant 20ans, son incidence est de l'ordre de 0.02 pour 1000 par an et atteint plus de 1/100/an après 75 ans (14).

La figure 1 reprend le taux d'incidence annuelle de TVP ou d'EP pour 1.000 femmes en fonction de l'âge, en France :

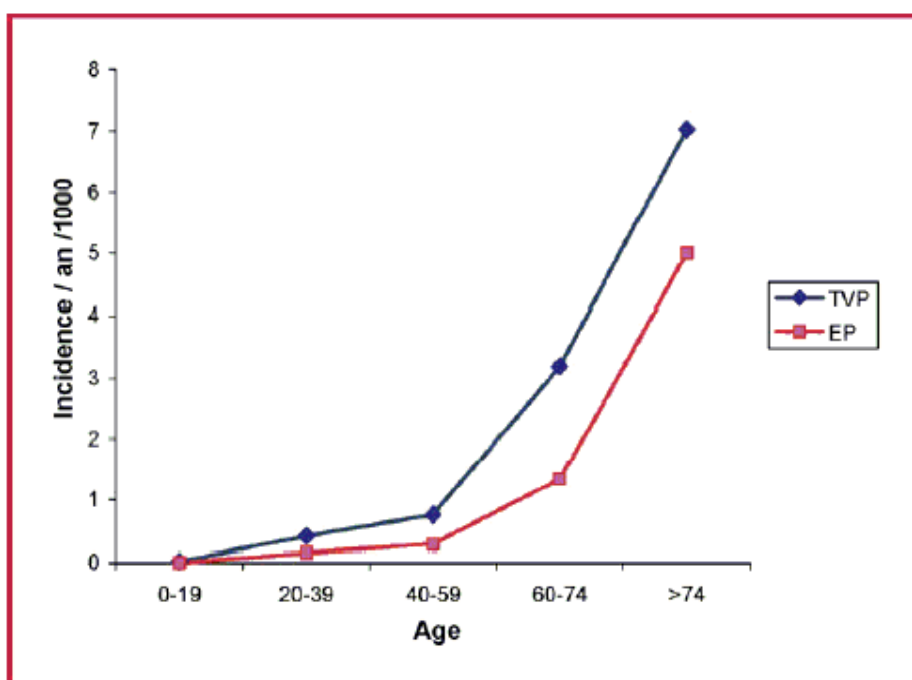


Figure 1: Incidence de TVP ou d'EP pour 1000 femmes en fonction de l'âge en France

D'après référence(15).

Plus récemment, une étude de population et une étude de cohorte européennes, montrent des incidences comparables: 0.3 /1000 / an pour les femmes de 20 à 25 ans jusqu'à 0.8 / 1000 / an pour les femmes de 45 à 50 ans(16)(17).

Une méta-analyse de 2007 rapporte une incidence de MVTE comprise entre 0.5 et 1.0 pour 1000 femmes-année chez les femmes en âge de procréer. Toutefois ce taux dépendait du type d'étude (population, cohorte, base de données) de la définition de la MVTE et des modalités de confirmation diagnostique devant une suspicion de MVTE (18).

En conclusion, l'incidence de la MVTE chez la femme en âge de procréer peut être estimée à :

- <0.2 /1000 femmes / an chez les moins de 20ans
- 0.3 /1000 femmes / an de 20 à 30 ans
- 0.45 /1000 femmes / an de 30 à 45 ans
- 0.6 à 1/1000 femmes / an de 45 à 50 ans.

## C Présentation clinique

La présentation clinique de la MVTE chez la femme jeune est une embolie symptomatique associée ou non à une thrombose veineuse profonde dans 30% des cas et une thrombose veineuse profonde seule dans 70% des cas. Les données sont les mêmes chez l'homme jeune (14)(20).

La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs se traduit cliniquement par une douleur et un œdème d'apparition brutale, surtout au niveau du mollet. A l'examen clinique, on note une diminution du ballonnement du mollet, une douleur à la flexion dorsale du pied (signe de Homans), une augmentation de la chaleur locale. Il existe des présentations atypiques, comme par exemple une fièvre ou une douleur pelvienne. La TVP des membres inférieurs peut être distale (au niveau du réseau jambier profond) ou proximale (concernant les veines profondes à partir des veines poplitées jusqu'aux veines iliaques primitives). Elle concerne en général seulement un membre inférieur mais elle peut aussi être bilatérale (surtout en cas de facteur compressif associé : grossesse, cancer...).

L'embolie pulmonaire est responsable de douleur thoracique, dyspnée, toux, parfois hémoptysie et malaise. Elle est parfois mortelle d'emblée. A l'examen clinique, on note une tachycardie, une polypnée, un fébricule, une turgescence jugulaire. L'EP peut être associée à une TVP des membres inférieurs ou être isolée.

Le risque de TVP des membres inférieurs et d' EP associé à la grossesse est deux à cinq fois supérieur à celui des femmes de même âge non enceinte (21), 85% des événements thromboemboliques survenant au cours de la grossesse sont des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs sans EP(22)(23)(24). Dans 85% des cas la TVP est localisée au membre inférieur gauche. Cette prédilection pour le membre inférieur gauche provient de la compression de la veine iliaque primitive gauche par l'artère iliaque primitive droite et l'utérus gravide.

Le diagnostic clinique est difficile et nécessite la réalisation d'examens complémentaires.

Nous ne parlerons pas ici des thromboses veineuses superficielles.

## D Physiopathologie

### 1- La triade de Virchow

La thrombose veineuse est une pathologie multifactorielle. Elle résulte d'une activation localisée de la coagulation.

A partir de 1856 Rudolph Virchow décrit dans sa triade, les mécanismes pouvant amener à la formation d'un thrombus :

-la stase veineuse= ralentissement circulatoire ce mécanisme peut-être lié à l'augmentation de la pression veineuse centrale, à un obstacle endoluminal, à une dilatation veineuse (varices), à l'immobilisation, à la compression extrinsèque d'une veine.

-la lésion de la paroi vasculaire responsable d'un déséquilibre des fonctions endothéliales en faveur de ses propriétés procoagulantes. L'origine peut être iatrogène, chirurgicale, variqueuse, séquellaire ou secondaire à une compression.

-les modifications de l'hémostase =hypercoagulabilité.

Le thrombus constitué de fibrine de globules blancs et de plaquettes peut provoquer une occlusion partielle ou totale de la lumière veineuse. Elle peut affecter n'importe quelle partie du système veineux, mais les plus fréquentes concernent les sites de bas débit sanguin du réseau veineux profond des membres inférieurs. Ainsi le thrombus peut se détacher ou se fractionner, migrer dans les artères pulmonaires via la circulation sanguine et provoquer une EP, complication aiguë pouvant être fatale. L'insuffisance veineuse secondaire ou syndrome post thrombotique est une complication secondaire et plus tardive de la thrombose veineuse.

### 2- Facteurs de risques de la MVTE

Actuellement la triade de Virchow (notamment la stase et l'hypercoagulabilité), a été remplacée par la notion de facteurs de risque thromboembolique.

Différents facteurs peuvent déclencher les mécanismes impliqués dans la survenue de la MVTE : stase veineuse, lésion de la paroi endothéliale et altération de la coagulation.

Malgré l'identification de nombreux facteurs de risque, près de 40à50% de thromboses sont dites idiopathiques c'est-à-dire sans causes ni circonstances favorisées.

Il existe des facteurs de risques génétiques et des facteurs de risque acquis, permanents ou temporaires, pouvant interagir entre eux (25).

L'âge est le principal facteur de risque de la MVTE, en effet l'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge(14).

Il existe plusieurs modifications génétiques connues favorisant la survenue de la MVTE. Les premières anomalies décrites aboutissaient à des déficits quantitatifs ou qualitatifs

d'anticoagulants naturels= antithrombine, protéine c ou protéine S. Plus récemment ont été décrites la mutation du facteur V appelé facteur V de Leiden (FVL) et la mutation du gène G20210A de la prothrombine.

**a) Les facteurs de risque acquis sont les suivants(25)**

- immobilisation (en particulier, plâtre d'un membre inférieur)
- chirurgie
- traumatisme
- grossesse et *post-partum*
- anticoagulant lupique (syndrome des anticorps antiphospholipides)
- néoplasie
- hormones féminines (contraception oestroprogestative, traitement hormonal substitutif de la ménopause).

Le tableau suivant reprend le risque relatif associé à chaque facteur :

<b>Facteur de risque de MVTE</b>	<b>Risque relatif</b>
Antécédent de thrombose veineuse	16-35*
Chirurgie	6-22*
Cancer	6
Grossesse et <i>post-partum</i>	4-14
Immobilisation : alitement, plâtre...	13
Thrombophilies biologiques héréditaires ou acquises	2-50*
Contraception oestroprogestative	3-4
Traitement hormonal substitutif de la ménopause par voie orale et autres traitements hormonaux (tamoxifène, ramoxifène ...)*	3-4
Obésité	2-4
Long voyage (avion > 5 heures)	2-4
Varices	2-4

**Tableau 1 : Facteurs de risque de MVTE, d'après référence (15).**

(\* Le niveau de risque dépend des types de thrombose, de chirurgie et de thrombophilie biologique).

## b) Le risque lié à la thrombophilie

Certaines anomalies de la coagulation sont associées à une augmentation du risque de MVTE, elles sont regroupées sous le terme de « thrombophilies », même si le terme de « thrombophilies biologiques » apparaît plus précise(25)(26). Ces anomalies sont soit héréditaires, soit acquises.

Tout d'abord, parmi les anomalies congénitales, on distingue :

- les anomalies associées à une perte de fonction : déficit en inhibiteurs de la coagulation :
  - Antithrombine,
  - Protéine C,
  - Protéine S.
- les anomalies associées à un gain de fonction :
  - résistance congénitale à la Protéine C activée avec mutation du gène R506Q du facteur V de Leiden (FVL)(27)
  - taux élevés et persistants de facteur VIII
  - hypo fibrinolyse,
  - hyperhomocystéinémie.

Les anomalies le plus fréquemment rencontrées sont la mutation du FVL, le déficit en antithrombine, l'augmentation du facteur VIII et l'hyperhomocystéinémie. Mais, à l'échelle de la population générale, ces déficiences restent rares, y compris chez les patients aux antécédents de thrombose. Le facteur V Leiden et l'augmentation du facteur VIII ne sont présents respectivement que chez 20% et 25% des patients aux antécédents de thrombose veineuse. De plus, toutes les thrombophilies n'induisent pas le même risque thromboembolique. L'incidence de MVTE la plus élevée est observée chez les porteurs de déficit en antithrombine et la plus faible chez les porteurs de FVL hétérozygotes. Le tableau 2 regroupe les incidences des thrombophilies biologiques au sein de la population générale et leurs risques relatifs respectifs :

Anomalies	Incidence	Risque relatif
Facteur V Leiden	5 %	
- hétérozygote		4-10
- homozygote		50-100
Déficit en antithrombine	2 %	10-40
Augmentation du facteur VIII	11 %	6.0
Hyperhomocystéinémie	5 %	3.0-4.0
Mutation du facteur II (prothrombine)	2%	2.0-4.0

**Tableau 2 : Incidences des thrombophilies biologiques et risques relatifs associés.** D'après références(25)(28)(29).



Selon l'âge, le risque associé aux thrombophilies héréditaires n'est pas le même. Le risque est significatif seulement chez les sujets jeunes. Enfin, même si aucune anomalie biologique n'est identifiée dans la famille, le risque de MVTE est majoré en cas d'antécédents familiaux de MVTE (8)(30)(31).

Par ailleurs, la principale anomalie acquise est la présence d'anticorps antiphospholipides (APL) : anticoagulant circulant lupique, associé ou non à la présence d'anticorps anticardiolipine. La fréquence des APL dans la population générale se situe entre 1.5 et 4%. L'incidence des APL au cours des thromboses veineuses des membres a été étudiée prospectivement avec des fréquences allant de 3.2 % à 30 %. En cas de SAPL associé à un antécédent de MVTE, le traitement de choix est l'anticoagulation curative à vie (32).

## E Le risque lié aux hormones

### 1 - Epidémiologie

Les hormones féminines sont parfois impliquées dans la survenue d'un événement thromboembolique, pendant la grossesse et le post-partum, sous contraception oestroprogestative (33) ou traitement hormonal substitutif de la ménopause. Les œstrogènes, responsables de modifications de l'hémostase, sont les hormones essentiellement incriminées.

La contraception hormonale est le facteur de risque de MVTE le plus fréquent chez les femmes en âge de procréer (20). Dans une étude espagnole, 36% des femmes < 50 ans et 70% des femmes de moins de 25 ans utilisaient un contraceptif hormonal au moment de leur épisode thrombotique.

Le risque de MVTE sous COP est multiplié par 3 à 4 d'après Petitti et al (34). Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) génère lui aussi un risque accru de MVTE(35). Ce risque est multiplié par 2 à 3 sous THS d'après la méta-analyse de Canonico et al(36).

L'incidence de la MVTE sous contraception oestroprogestative (COP) est 2 à 6 fois plus élevée que sans traitement hormonal. Dans la MEGA study (étude cas-témoins comptant 1524 patientes incluses pour un épisode de MVTE) (37) le risque relatif de thrombose sous contraception orale (type non précisé) augmente avec l'âge(34).

Tranche d'âge	Incidence de MVTE sans contexte hormonal (pour 10 000 femmes-années)	Risque relatif lié à la contraception orale (par rapport à l'absence de contexte hormonal)
< 30 ans	1,2	3,1
30-40 ans	2	5
40-50 ans	2,3	5,8

**Tableau3=Incidence de la MVTE en fonction de l'âge et du contexte hormonal (34).**

Le risque est plus important si l'œstrogène est dosé à 50 µg plutôt qu'à 20 ou 30 µg. De plus, une étude danoise (17) menée entre 1995 et 2005, a constaté un risque thromboembolique significativement supérieur pour les COP contenant du desogestrel, du gestodène, ou de la drospirène par rapport au levonorgestrel. Cette différence est retrouvée dans plusieurs études avec un risque relatif d'1,5 à 2,7, c'est-à-dire que les femmes sous COP de 3e génération (éthinyloestradiol et desogestrel ou gestodène) ou contenant de la drospirène ont un risque de MVTE jusqu'à 6 fois plus important que les femmes qui ne prennent pas d'hormone (37)(38)(39)(40)(41)(42)(43).

Par contre, une étude de cohorte prospective multicentrique regroupant 58 674 femmes ne retrouve pas ces différences entre progestatifs mais ce résultat est peut-être lié à un biais de recrutement (44).

Le risque thromboembolique n'est pas encore précisé pour la pilule Qlaira (valérate d'estradiol associé au dienogest). Une étude prospective randomisée a été publiée récemment : vingt-neuf femmes en bonne santé ont été réparties en deux groupes (Qlaira versus Trinordiol, c'est-à-dire oestroprogestatif de 2e génération) et ont été suivies pendant 7 mois (48). Aucun événement thromboembolique n'est survenu. Mais l'effectif et la durée du suivi étaient très limités. D'autres études sont en cours.

Par ailleurs, le risque de MVTE sous COP augmente surtout lors de la première année d'utilisation (17). Dans la MEGA study (37), le risque est 12 fois plus élevé pendant les 3 premiers mois d'utilisation que chez une femme ne prenant pas d'hormone.

En ce qui concerne les facteurs associés, on remarque à nouveau qu'il existe des interactions entre les facteurs hormonaux et constitutionnels : par exemple, une femme hétérozygote pour le facteur V Leiden (ce qui multiplie déjà le risque de MVTE par 3 à 7), et qui prend une COP, a un risque de MVTE multiplié par 15 à 34 selon les études (26)(49)(50).

De même, en cas de chirurgie (notamment gynécologique) à risque modéré, il est recommandé de réaliser une prophylaxie par HBPM si la femme est traitée par oestroprogestatif (51). L'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommande de ne pas interrompre la contraception avant un geste chirurgical bref (52).

Par ailleurs, les voyages de plus de 4 heures augmentent également le risque thromboembolique chez les femmes traitées, avec un risque relatif de 3,6 chez les femmes qui ont voyagé par rapport aux femmes qui n'ont pas voyagé (53).

Dans le registre RIETE, 46 % des épisodes survenant chez les femmes de moins de 50 ans non utilisatrices de contraception oestroprogestative sont idiopathiques, contre 75% d'épisodes non provoqués chez les femmes utilisatrices de pilule (20).

Avant toute prescription de contraception oestroprogestative, le médecin doit s'assurer de l'absence d'antécédent personnel ou familial de MVTE et de l'absence de thrombophilie connue dans la famille. C'est seulement dans l'une de ces circonstances qu'il est recommandé de réaliser un bilan de thrombophilie avant d'envisager une COP (8)(15).

## 2-Données physiopathologiques

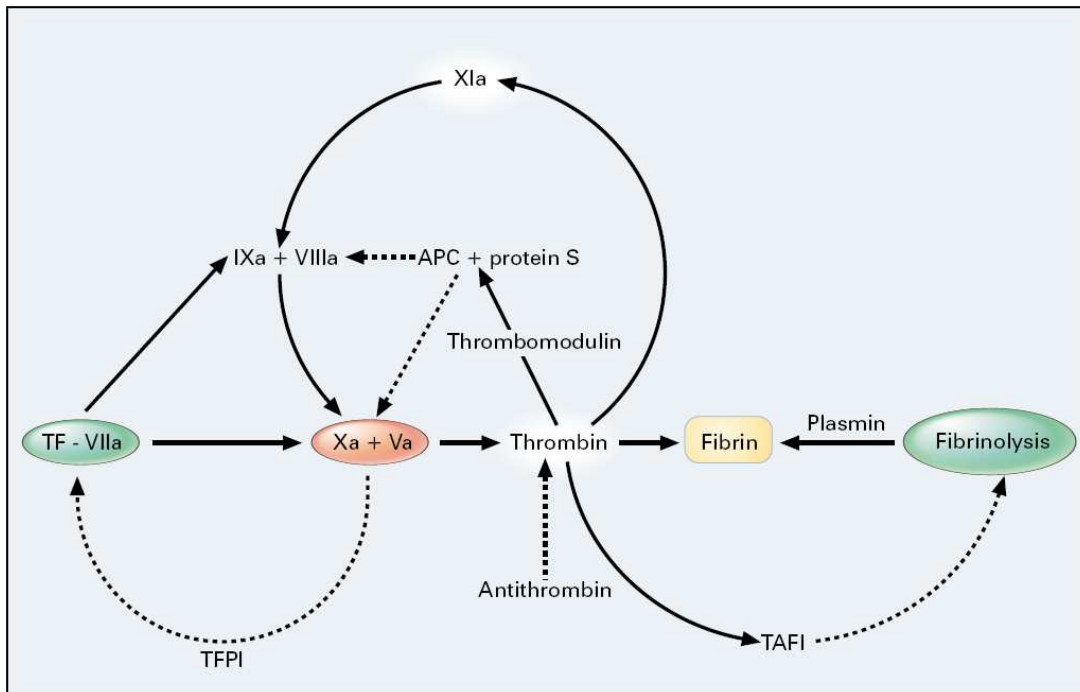
Il apparaît que les œstrogènes induisent des modifications de l'hémostase favorisant la MVTE. Ces hormones augmentent les facteurs de coagulation et, diminuent le taux protéine anticoagulante, antithrombine III et protéines S. Ces modifications seraient au moins ou en partie contrebalancées par une augmentation du taux de d'autres protéines anticoagulante, et l'augmentation de la fibrinolyse(49).

La COP induit une augmentation de substances pro coagulantes, telles que le facteur VII, le facteur VIII, le facteur X, le fibrinogène, la prothrombine. Les taux de facteur VII et de prothrombine varient de façon plus importante en cas d'utilisation de pilule de 3<sup>ème</sup> génération, par rapport à celles de 2<sup>ème</sup> génération. On observe par contre une diminution du taux de facteur V(49).

L'action anticoagulante de la Protéine C activée est mise en défaut par la contraception oestroprogestative qui induit une résistance à cette Protéine C activée. Cette résistance est héréditaire chez les porteurs du Facteur V Leiden. La résistance à la Protéine C activée est supérieure avec les progestatifs de 3<sup>ème</sup> génération qu'avec ceux de 2<sup>ème</sup> génération. Le mécanisme d'induction de cette résistance par la COP reste inconnu. Il n'est que partiellement expliqué par la diminution du taux plasmatique de la Protéine S, cofacteur de la Protéine C activée (49)(26).

La contraception orale a également un effet sur la fibrinolyse, l'activité fibrinolytique étant accélérée. Nous ignorons si les modifications du système fibrinolytique ont des conséquences sur le risque de thrombose veineuse. Cependant des taux élevés de TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), un inhibiteur de la fibrinolyse dépendant de la thrombine, augmentent le risque de thrombose veineuse(118). Cette activité est augmentée chez les utilisatrices de contraception orale, ce qui contrebalance l'augmentation de l'activité fibrinolytique (119). Le taux de TAFI est supérieur lors de l'usage de pilules contenant du désogestrel par rapport à celles contenant du lévonorgestrel(49) (figure2).

La figure 2 reprend les différents facteurs sanguins de la coagulation et de la fibrinolyse :



**Figure 2 : Régulation de la coagulation sanguine et de la fibrinolyse.** D'après référence (49).

Les contraceptions orales progestatives seules qu'elles soient microprogestatives ou plus fortement dosées (acétate de chlormadinone) ne modifient pas les paramètres de la coagulation (45).

Les stérilets et implants contenant un progestatif ne sont pas considérés comme pouvant augmenter le risque de thrombose veineuse(46).

Concernant les patchs Evra et les anneaux contraceptifs NuvaRing, le risque thrombotique semble être aussi élevé malgré l'absence de premier passage hépatique (47).

## II-Facteurs de risque de récurrences de la MVTE

Après un premier événement de MVTE, l'incidence de la récurrence est élevée les 2 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% (11)(55).

Selon différentes études, les facteurs de risque du premier épisode de MVTE sont différents de ceux de la récurrence (56).

L'identification des facteurs de risque de récurrence est importante pour la durée du traitement (3) et pour le bilan réalisé (notamment recherche d'une thrombophilie, d'une néoplasie sous-jacente..).

### A Facteurs déclenchants majeurs et récurrence

Le facteur de risque de récurrence de MVTE le plus important 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 (11)(57)(58). 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 ....) comparé aux patients dont le premier événement était idiopathique.

Par exemple la chirurgie d'un membre inférieur est associée à un risque de MVTE multiplié par 30 à 40. Par la suite le risque revient à son niveau de base. Il a été prouvé que le risque de récurrence à l'arrêt du traitement est proche de zéro après 3 à 6 mois de traitement et que la balance bénéfice-risque du traitement anticoagulant devient clairement défavorable après ce délai (59). Après arrêt du traitement anticoagulant, le risque de récurrence thromboembolique veineuse est faible (moins de 3 % par an) chez les patients ayant une MVTE « provoquée » par un facteur de risque majeur réversible (chirurgie, immobilisation prolongée, fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois) (60) (61) (62).

Ce résultat suggère que les MVTE « provoquées » par un facteur majeur réversible nécessitent un traitement court, tandis que les MVTE « non provoquées » par des facteurs réversibles (idiopathiques) ou associées à un facteur persistant requièrent un traitement prolongé. La plupart des scientifiques s'accordent à dire qu'il est sans danger d'arrêter l'anticoagulation après 3 mois chez les patients dont le risque de récurrence de MVTE serait inférieur à 3% par an, ceci étant la situation des événements provoqués.

L'American College of Chest Physicians Guidelines on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (ACCP) recommande une durée de traitement de 3 mois dans les cas d'une MVTE secondaire(4).

Une TVP ou une EP est nommée idiopathique ou « non provoquée » quand elle survient hors contexte favorisant, sans cause décelable ou en association avec un facteur de risque persistant (cancer) (60) (61) (62). Dans ce cas, le risque de récurrence après arrêt du traitement anticoagulant est plus important (entre 5 et 10% la première année) et pourrait justifier d'un traitement anticoagulant prolongé. Les dernières recommandations de l'ACCP proposent un traitement au long cours pour un premier épisode de phlébite proximale ou d'EP idiopathique si le risque de saignement est faible ou modéré (grade 2B)(116).

Cette observation est indépendante de la présence ou non d'autres facteurs de risque associés, tels une homophilie héréditaire fréquente ou un thrombus résiduel.

En France, les recommandations de l'AFSSAPS guident la durée du traitement par AVK après la MVTE. Après confirmation du diagnostic, un relais du traitement anticoagulant initial (par héparine) par les AVK est recommandé. Quelque soit le contexte clinique, une durée minimale de 3 mois de traitement anticoagulant en cas de TVP et/ou d'EP est recommandée. Au delà de 3 mois, le contexte clinique de survenue de l'événement thromboembolique veineux est le paramètre déterminant du risque de récurrence thromboembolique et de la durée du traitement anticoagulant.

Le tableau suivant reprend les circonstances cliniques et la durée du traitement anticoagulant associée recommandée :

	<b>Facteurs</b>	<b>Risque annuel de récurrence après arrêt d'un traitement de trois mois</b>	<b>Durée recommandée de traitement</b>	<b>Grade de recommandation</b>
<b>MVTE avec facteur déclenchant majeur transitoire</b>	- chirurgie, - immobilisation plus de 3 jours - fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	Faible (3%)	3 mois	Grade A
<b>MVTE avec facteur de risque persistant majeur</b>	- cancer en cours de traitement, - SAPL	Elevé (9%)	> 6 mois, prolongé tant que le facteur persiste	Accord professionnel
<b>MVTE idiopathique</b>	- absence de facteur déclenchant majeur - absence de facteur de risque persistant majeur	Elevé (9%)	> 6 mois	Grade B

**Tableau 4: Circonstances cliniques de survenue de la MVTE et durée recommandée du traitement anticoagulant.** D'après référence (3).

Néanmoins, l'AFSSAPS suggère d'allonger la durée de traitement en cas :

- de thrombophilie majeure connue (déficit en antithrombine, facteur V Leiden homozygote, mutation homozygote sur le gène de la prothrombine, thrombophilie multiple) ;
- de récurrence de TVP proximale ou d'embolie pulmonaire ;
- de mise en place d'un filtre cave permanent ;
- de persistance d'un syndrome obstructif post-thrombotique symptomatique sévère ;
- d'HTAP ;
- d'embolie pulmonaire associée à un état de choc ;
- de préférence du patient (en fonction de la perception que le patient a du risque et en l'absence de consensus sur la durée optimale de traitement).

En présence d'un des facteurs cités ci-dessus, la durée totale du traitement recommandée est :

- en cas de MVTE avec facteur déclenchant majeur transitoire : 6 mois (Accord professionnel) ;
- en cas de premier épisode de MVTE idiopathique : 1 à 2 ans (Accord professionnel) ;
- en cas de MVTE idiopathique récidivante, le rapport bénéfice/risque d'un traitement d'une durée non limitée est favorable (Grade B).

En ce qui concerne les facteurs déclenchants hormonaux, à l'heure actuelle, la classification, comme idiopathique ou secondaire, de la MVTE survenue dans un contexte hormonal (COP ou THS) est controversée. Certaines études la considèrent comme idiopathique, comme l'étude EDITH (63)(64)(65)(66). D'autres considèrent qu'il s'agit de MVTE provoquée (61)(67)(68). Il est donc difficile d'avoir des conclusions pour cette population précise.

Cette controverse s'explique probablement par le risque relatif faible de MVTE, compris entre 2 et 4, bien moins important que le risque lié à la chirurgie par exemple.

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 (4).

## **B Age et récidive**

Le risque serait moins élevé quand le premier épisode survient avant l'âge de 60ans (69). Les résultats concernant la relation entre l'âge, facteur de risque établi du premier événement, et la survenue de récidive de MVTE sont très hétérogènes et conflictuels. Alors que plusieurs études n'ont montré aucun lien entre l'âge au premier événement et la survenue de récidive de MVTE (55)(70), d'autres études ont mis en évidence une relation négative entre l'âge au premier événement et le risque de récidive (71)(72). Enfin certaines études ont montré une association positive entre l'âge et la survenue de récidive(69)(73)(11)(74)(75).

## **C Obésité et récidive**

Différentes études ont montré un lien positif entre le risque de récidive de MVTE et l'indice de masse corporel (IMC) (76)(77)(78)ou une dyslipidémie(79). L'obésité (IMC>30) et le surpoids (IMC compris entre 25et30) augmentent significativement le risque de récidive chez la femme jeune(77).

## D Génétique et récursive

Les mutations thrombogènes (mutations du FV Leiden et du FII ) fortement associées à la survenue d'un premier évènement de MVTE sont, contre toute attente , assez faiblement associées à la récursive de MVTE (80). En effet, le risque de récursive 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 récursive de MVTE (risque relatif < 2)(68)(9).

Les antécédents familiaux de MVTE, suggérant la présence de mutations génétiques connues ou inconnues, pourraient être un bon prédicteur de récursive de MVTE. Cependant, aucun lien n'a pu être établi entre ce facteur et la récursive de MVTE dans une étude de cohorte prospective et un essai randomisé(81)(82).

## E Sexe, hormones et récursive de MVTE

Très peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risque de récursive 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 récursive de MVTE et une meilleure prise en charge et prévention de la maladie.

### **1-Le sexe et la récursive de la MVTE**

Les résultats concernant la relation entre sexe et risque de récursive de MVTE sont beaucoup plus cohérents que ceux portant sur le premier évènement. 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 évènement soit idiopathique ou non (62)(83). De même, la méta-analyse de Mc Rae retrouve chez l'homme un risque de récursive 50% plus élevé par rapport à la femme après l'arrêt du traitement anticoagulant (99).

D'autre part certaines études ne retrouvent pas de différence de risque de récursive entre les hommes et les femmes, elles sont plus rares, notamment comme de grandes études d'Italie, de Suède(55)(11).

Cependant si une association positive entre le sexe masculin et le risque de récursive semble assez bien établie, les raisons de cet excès de risque chez les hommes font aujourd'hui l'objet de nombreuses controverses. Un âge différent, les caractéristiques de la MVTE ou des facteurs hormonaux pourraient expliquer cette différence.



L'étude rétrospective de Lijfering et al. a inclus 816 patients, dont 523 femmes (109 sous COP) et 293 hommes, ayant présenté une MVTE idiopathique ou provoquée (84). Le délai de survenue de la récurrence est plus long chez les femmes que chez les hommes (10.4 ans versus 2.7 ans), les femmes étant par ailleurs plus jeunes lors de l'événement initial (34 ans versus 44 ans) et lors de la récurrence (40 ans versus 48 ans) (84).

Par contre, lorsque l'on ne considère que les événements idiopathiques (sans contexte hormonal), le taux de récurrence entre hommes et femmes est identique ainsi que l'âge lors de la récurrence et que son délai de survenue (84).

Il existe une différence entre les hommes et les femmes, lorsque les femmes étaient en contexte hormonal lors de leur épisode de MVTE (84).

La méta-analyse de Douketis retrouve une différence significative entre les hommes les femmes puisque les hommes ont un risque de récurrence 2,2 fois plus élevé que les femmes lors que le premier événement thromboembolique est idiopathique, alors que cette différence disparaît pour les événements provoqués. Après ajustement pour les femmes utilisatrices d'hormones lors de l'épisode initial, le risque de récurrence est resté 1,8 fois plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes, après un événement idiopathique. Ceci qui suggère que les femmes utilisatrices de COP seraient à faible risque de récurrence (83).

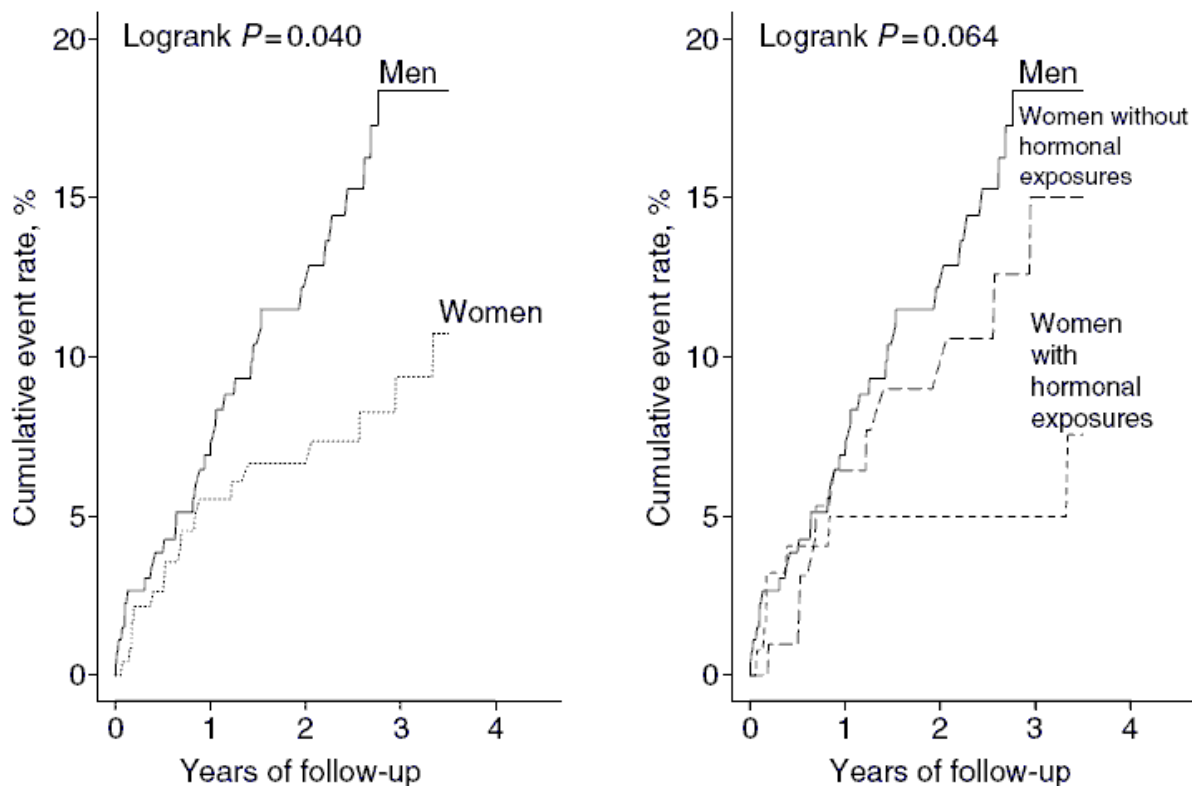
La principale hypothèse résultante de ces travaux serait donc, que, la différence de risque de récurrence de MVTE entre hommes et femmes, est liée à la présence de facteurs hormonaux, notamment les œstrogènes, chez la femme lors du premier événement. Cette hypothèse a fait l'objet d'études spécifiques(60) (62) (66) (83).

## 2- Les hormones et la récurrence de MVTE

Il existe peu d'études spécifiques à la récurrence de la MVTE chez les femmes ayant présenté un épisode thromboembolique veineux sous contraception oestroprogestative. Ces études sont représentées dans le tableau 5.

Tous d'abord, plusieurs études ont mis en évidence un taux de récurrence de la MVTE plus faible si le premier événement thromboembolique veineux est survenu dans un contexte hormonal et notamment sous COP. Ainsi l'étude Cushman et AL (60) cherche à déterminer l'implication des facteurs hormonaux dans la récurrence de la MVTE, afin d'établir des recommandations dans la prévention de la récurrence chez les femmes notamment .

Les données issues de la population incluse dans l'étude PREVENT (60) sont analysées ; 508 patients sont inclus dont 268 hommes, 109 femmes ayant fait un premier événement hors contexte hormonal, 129 femmes ayant un cas-index survenu dans un contexte hormonal (6 lors d'une grossesse ou en *post-partum*, 42 sous COP, 81 sous THS de la ménopause). Dans cette étude, le risque de récurrence de la MVTE est presque 2 fois plus faible chez les femmes dont le cas initial a lieu en contexte hormonal par rapport aux autres femmes, le risque étant légèrement inférieur sous COP par rapport au THS (Figure 3). Cet odds-ratio est similaire lorsque les femmes ayant présenté une thrombose veineuse pendant la grossesse sont exclues, or celles-ci ont un taux de récurrence très faible.



**Figure 3=Probabilité de récurrence de la MVTE en fonction du sexe et en fonction de l'exposition hormonale lors du premier évènement thromboembolique.**

**D'après référence(60).**

Plusieurs études ont mis en évidence un risque de récurrence très bas dans un groupe de femme chez qui le principal facteur déclenchant de l'évènement veineux est supprimé, les traitements hormonaux oestroprogestatifs 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 la MVTE.

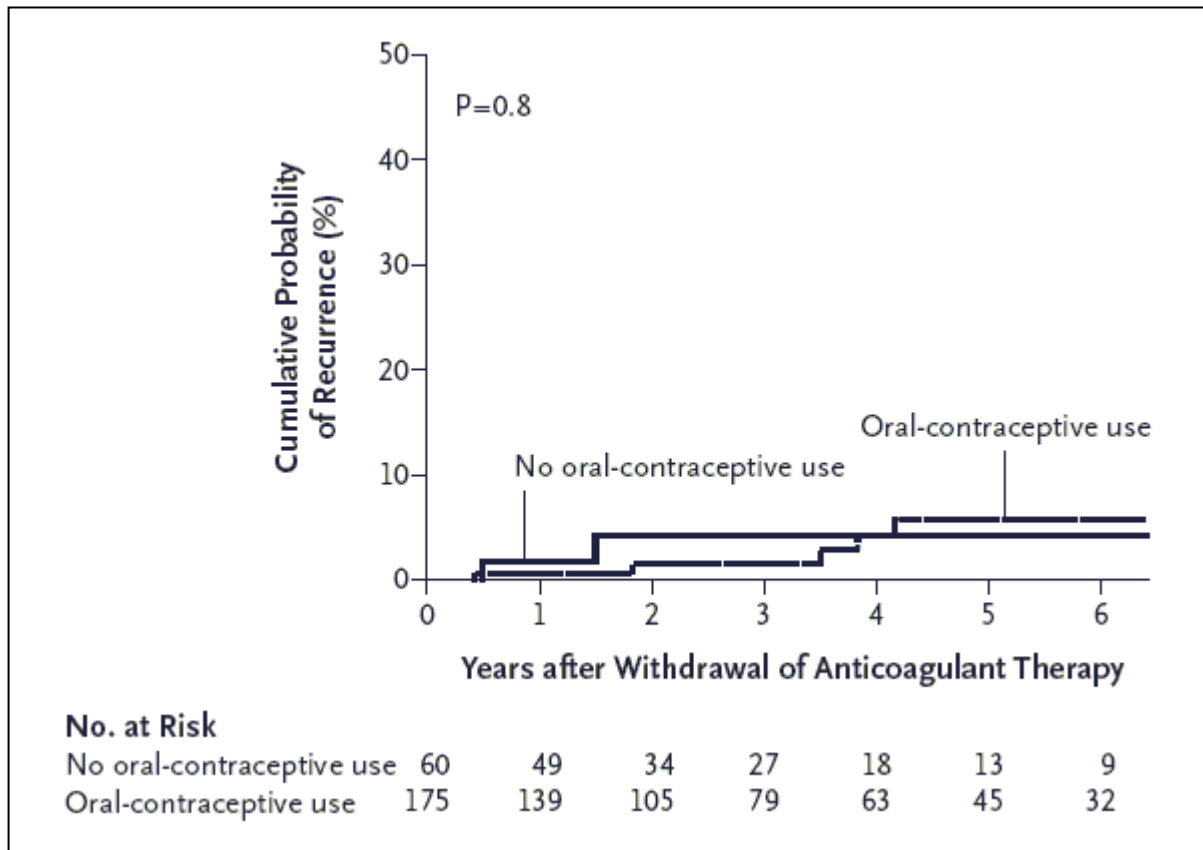
Les contraceptions oestroprogestatives sont contre-indiquées dans le cas d'antécédents de MVTE car le risque associé à la prise de ce type de contraception est très élevé (85)(86).

La méta-analyse de Douketis met en évidence que chez les femmes avec un premier épisode thromboembolique lié aux hormones, le risque de récurrence était 50% plus bas que celui des femmes sans hormones au moment de l'épisode initial (83).

Néanmoins, cette hypothèse est remise en cause par différents travaux (7)(62)(66) et les raisons de l'excès de risque de récurrence chez les hommes comparés aux femmes restent incertaines. Certaines études trouvent un risque relatif de récurrence de la MVTE supérieur chez les hommes par rapport aux femmes mais n'expliquent pas cette différence par les facteurs hormonaux, la récurrence étant similaire chez les femmes exposées à la COP lors du premier épisode ou pas.

En effet, dans les études de Baglin et Kyrle, le risque relatif lié au sexe est de, respectivement, 2.5 à 3 ans et 3.6 à 5 ans, après ajustement lié à l'âge dans l'étude de Baglin

(62)(66). Par ailleurs, la différence du taux de récurrence n'est pas significative entre le groupe de femmes exposées à la COP lors de leur premier épisode thromboembolique et le groupe de femme du même âge non-exposées à la COP: respectivement 5.9 et 4.3% à 5 ans (66). La récurrence est donc équivalente que les femmes soient exposées ou non à la COP lors de la MVTE initiale, ce que décrit la figure 4.



**Figure 4 : Probabilité de récurrence de MVTE chez les femmes ayant fait leur premier événement thromboembolique sous COP ou non.**

D'après référence (66).

Ainsi, d'après ces deux auteurs, l'arrêt de l'exposition aux œstrogènes ne semble pas être la raison de la différence de la récurrence entre les deux sexes.

Dans l'étude REVERSE, les femmes ont été suivies, pendant environ 2 ans après l'arrêt du traitement anticoagulant, pour un premier épisode de MVTE idiopathique. Il n'y avait pas de différence pour le risque de récurrence des épisodes associés ou non à la prise d'œstrogène (7).

Tableau 5 regroupent les données de la littérature, sur la récurrence de la MVTE en fonction de l'exposition à la COP ou non.

Etude	Période	Population	Nb de femmes sous COP à l'inclusion	Critères d'inclusion	Suivi	récurrence (IC95%) en fonction du sexe	Récurrence (IC 95%) en fonction de COP
<b>Prandoni</b> Cohorte prospective (11)	1991-1993	1626 patients 735 hommes 891 femmes	Groupe composite de 100 femmes : grossesse + post-partum + œstrogènes	1 <sup>er</sup> épisode MVTE Idiopathique ou secondaire	10 ans	Pas d'augmentation du risque de récurrence lié au sexe : RR : 1.6 (0.94-1.43)	
<b>Heit</b> Cohorte prospective (73)	1966-1990	1719 patients 475 hommes 1244 femmes âge moyen 61.7 ans	? inconnu.	1 <sup>er</sup> épisode MVTE 25 critères prédictifs	25 ans	HR (1,29 à 2,07)	Risque diminué si : (RR 0.58) prise de CO ou grossesse ou post-partum
<b>Lijfering</b> Cohorte rétrospective (84)	1999-2004	877 patients 293 hommes âge moyen 44 ans 523 femmes âge moyen 34 ans	109 femmes Sous COP	Familles avec thrombophilie >15 ans Idiopathique ou provoqué		Hommes / Femmes : 1.7 (5.1% vs 7.3%)	4.3% par an si COP RR 0.6 COP+/COP-
<b>Douketis 2011</b> Méta-analyse (83) (7 études prospectives)	2003-2008	2554 patients 1268 femmes Age moyen 57,6 ans	390 femmes (traitement hormonal) 27 COP 17% traitement inconnu	1 <sup>er</sup> épisode de MVTE	Suivi moyen 27 mois	1 <sup>er</sup> année : femmes 5,3% (4,1-6,7) Hommes 9,5% (7,9-11,4)	<b>HR=0,39</b> (0,16-0,91) COP+/COP-
<b>Cushman PREVENT</b> (60) essai randomisé		506 patients 268 hommes 238 femmes Age moyen 51 ans	Groupe composite : 129 femmes 42 COP	1 <sup>er</sup> épisode de MVTE documenté	24 mois	RR 0.61 (0.34-1.08)	<b>MVTE et HORMONES :</b> RR femmes hormones + / hommes : HR 0.42 (0.19-0.97) RR femmes hormones - : 0.54 (0.19-1.54)

<b>Etude</b>	<b>Période</b>	<b>Population</b>	<b>Nb de femmes sous COP à l'inclusion</b>	<b>Critères d'inclusion</b>	<b>Suivi</b>	<b>récidive (IC95%) en fonction du sexe</b>	<b>Récidive (IC 95%) en fonction de COP</b>
<b>Christiansen2010</b> Cohorte prospective(86)	1988 1992	474patients 272femmes 202hommes	128 femmes sous COP	1 <sup>er</sup> épisode TE Idiopathique ou provoqué	12 ans	RR 2.7 (1.8-4.2)	RR plus faible si 1 <sup>er</sup> évt sous COP
<b>Kyrle</b> Cohorte prospective (66)	1992 2003	826 patients 373 hommes : âge moyen 51 ans  453 femmes : âge moyen 45 ans	175 femmes	1 <sup>er</sup> épisode MVTE idiopathique	36 mois	Hommes : 20% / Femmes 6% RR : 3.6 (2.3 - 5.5)	RR non significatif (0.8, 0.1 - 4.0)
<b>Baglin</b> Cohorte prospective (62)	1997 2004	570 patients  251 hommes 319 femmes  âge moyen 67 ans	Groupe composite :  29 femmes	1 <sup>er</sup> épisode MVTE documenté	24 mois	Hommes : 19.2% / Femmes : 7.7%	RR non significatif
<b>Le Gal</b> Cohorte Prospective (7)	2001 2006	646 patients  332 hommes 314 femmes  âge moyen 50 ans	49 femmes	1 <sup>er</sup> épisode idiopathique de MVTE documenté	24 mois	HR 2.6 (1.6-3.9) si sexe masculin	incidence annuelle 1.7% vs 3.1% : HR 0.6 (0.1-2.7) COP+/COP-

**Tableau 5 : La récurrence de la MVTE en fonction de l'exposition à la COP lors du cas initial, dans la littérature.**

## F-Les autres facteurs de risque de récurrence

D'autres facteurs liés au premier événement sont aujourd'hui clairement reconnus comme facteurs de risque de récurrence. C'est le cas, par exemple du caractère proximal (associé ou non à une embolie pulmonaire) ou au développement d'un syndrome post-thrombotique à la suite de ce premier événement(85)(88). La présence d'un caillot résiduel dans la veine comme prédictif de récurrence fait aujourd'hui débat (89)(90).

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(83) (86). L'évaluation de l'association entre ces facteurs de risque environnementaux et la récurrence de MVTE est difficilement estimable.

Les cancers sont comme pour le premier événement, un facteur de risque de récurrence de MVTE, notamment lors du traitement anticoagulant(88)(91). 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 (76)(92).

L'augmentation de la génération de thrombine a été associée à une augmentation du risque de récurrence de MVTE dans plusieurs études récentes (93)(94). De même des taux élevés de DDimères, de fibrinogène (85) de facteur VIII (95) de facteur IX (96) ou une hyperhomocystéinémie (97) sont positivement associés à la récurrence de MVTE.

En conclusion, les études sur la récurrence de la MVTE ont parfois des conclusions discordantes. C'est ce que l'on observe notamment dans le cas des études comparant la récurrence dans les deux sexes ou en fonction de l'exposition à la COP. Notre étude a pour but de recueillir des données plus significatives sur la récurrence chez les femmes jeunes en utilisant un nombre important de cas avec une longue durée de suivi.

Notre hypothèse est qu'un taux annuel de récurrence inférieur à 3% permettrait de considérer un premier événement thromboembolique veineux survenu sous contraception oestroprogestative comme secondaire et ainsi de ne pas prolonger la durée du traitement par AVK.

Ainsi en fonction du taux de récurrence de la MVTE, nous pourrions adapter la durée de l'anticoagulation curative qu'elle soit survenue sous ou sans COP. Nous pourrions guider la femme sur la conduite à tenir en fonction des situations à risque rencontrées au cours de sa vie (voyage, grossesse, immobilisation ...).

# METHODE

L'objectif de notre travail est en premier lieu d'étudier l'incidence de récurrence de la MVTE survenue sans contraception oestroprogestative (COP) comparée à la récurrence de la MVTE survenue sous COP et leurs facteurs de risque. Nous analyserons également, à cette fin, les caractéristiques de l'épisode thromboembolique initial.

Nous avons inclus toutes les femmes âgées de 18 à 50 ans prises en charge au CHU de Brest de janvier 1992 à juin 2011 et présentant une MVTE documentée survenue sous ou sans COP. Ces femmes ont été incluses initialement, entre 1992 et 1999, dans un registre de maladie veineuse thromboembolique, nommé REGISTRE MVTE, puis à partir de 2000 dans l'étude cas-témoin EDITH (GETBO BREST).

Ces femmes ont bénéficié d'un suivi dans le cadre du protocole EDITH avec des consultations ou des enquêtes téléphoniques régulières. Elles ont également pu participer à des études thérapeutiques.

Nous avons utilisé un questionnaire qui concernait l'état de santé des patientes depuis le dernier suivi. Il nous a permis d'identifier certaines expositions à des facteurs de risque thromboembolique et de comptabiliser les récurrences de MVTE ainsi que les circonstances de leur survenue. De plus, une consultation de suivi était systématiquement proposée en cas d'entretien téléphonique.

## I – COHORTE

### A REGISTRE MVTE

Le REGISTRE MVTE concernait tous les sujets hospitalisés au CHU de Brest pour suspicion de MVTE de 1992 à 1999, inclus après le recueil de leur consentement. Les données démographiques, cliniques et diagnostiques étaient recueillies. Nous avons retenu dans le cadre de notre travail les cas confirmés de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire chez les femmes âgées de 18 à 50 ans.

## **B LE PROJET EDITH : ETUDE DES DETERMINANTS ET INTERACTIONS DE LA THROMBOSE VEINEUSE**

### **1– Objectif de la recherche**

Le but initial du projet EDITH est d'étudier les interactions entre les déterminants acquis et génétiques de la MVTE. C'est une étude mono centrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'interaction entre l'hyperhomocystéinémie et la mutation du FVL. Les objectifs secondaires étaient l'étude des interactions gène-environnement, gène-gène, environnement-environnement. Par environnement, il faut entendre les circonstances à risque de thrombose. Ces dernières sont bien connues : immobilisation par plâtre, contexte postopératoire, grossesse et *post-partum*, cancer, traitement hormonal substitutif de la ménopause ou contraception orale.

Dans notre étude des interactions gène-environnement nous intéressent plus particulièrement, soit l'analyse du facteur V de Leiden, Facteur II et la contraception oestroprogestative.

### **2– Sélection des cas du projet EDITH**

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- sujet âgé de plus de 18 ans ;
- de nationalité française ;
- habitant la région brestoise ;
- acceptant de participer à l'enquête ;
- présentant une TVP et/ou une EP documentée.

### **3– Modalités de diagnostic**

#### **a– les cas de TVP**

Le diagnostic de TVP est retenu en cas d'absence de compressibilité complète du segment veineux, avec ou sans image échogène endoveineuse, par un appareil d'échographie bidimensionnelle avec sondes de 3,5 et 7,5 MHz étudiant le réseau veineux en coupes longitudinales puis transversales. Le résultat de l'examen précise la topographie exacte du caillot, en particulier le pôle supérieur du thrombus. Une taille minimale de la thrombose de 5 centimètres est nécessaire pour affirmer le diagnostic.

#### **b – les cas d'EP**

Les cas d'embolie pulmonaire sans TVP des membres inférieurs documentée par échodoppler sont inclus s'il existe :



- soit une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion interprétée comme une forte probabilité scintigraphique d'embolie selon les critères de PIOPED,
- soit un angioscanner spiralé montrant une image de caillot dans une artère pulmonaire,
- soit une angiographie pulmonaire par cathétérisme sélectif montrant une image de caillot dans une artère pulmonaire.

#### 4 – Investigations biologiques

Des prélèvements biologiques ont été réalisés chez les patients, suivant les dispositions précisées dans l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale.

Plusieurs mutations génétiques sont recherchées, concernant :

- le facteur V: mutation R506Q du gène du facteur V ;
- la prothrombine: mutation G20210A du gène de la prothrombine.

Les dosages suivants ont été réalisés :

- dosage des protéines de la coagulation : protéine C, protéine S, antithrombine,
- mesure de la résistance à l'action de la protéine C,
- recherche d'un anticoagulant circulant,
- recherche d'anticorps antiphospholipides.

#### 5– Aspects éthiques

Le projet EDITH est une recherche « sans bénéfice individuel direct immédiat ». Les risques encourus par les sujets inclus se limitent à la réalisation d'un prélèvement sanguin dans un lieu agréé.

Un consentement libre et éclairé est obtenu (Annexe 2). La confidentialité et l'anonymat sont respectés. L'avis du CCPPRB de Brest est demandé et obtenu. La CNIL est sollicitée

## II – NOTRE TRAVAIL DE RECHERCHE

### A Critères d'inclusion

Parmi les patients inclus dans LE REGISTRE MVTE et l'étude EDITH ont été sélectionnés ceux :

- de sexe féminin ;
- d'âge compris entre 18 et 50 ans inclus ;
- inclus dans le REGISTRE MVTE ou dans l'étude EDITH à l'occasion d'un premier événement thromboembolique veineux survenu sans contraception oestroprogestative et sous COP, hors cancer, grossesse et traitement hormonal substitutif.

Les femmes ayant subi une chirurgie sous anesthésie générale, un traumatisme des membres inférieurs avec une fracture ou une immobilisation plâtrée, ou admises à l'hôpital pour une durée >ou égale à 48h dans les 3mois précédents l'évènement ont été classées comme ayant un évènement provoqué. Les femmes utilisant une méthode contraceptive contenant des œstrogènes associés aux progestatifs, depuis moins de 3mois ont été considérées comme utilisatrices de COP et les femmes n'utilisant pas d'œstrogène comme femmes non-utilisatrices de COP.

### B Le questionnaire (annexe1)

Les questions, ciblées sur l'objectif de recherche, ont été organisées en parties claires, allant du général au particulier, allant de questions neutres à des questions plus personnelles, comme celle de la contraception ou des grossesses. Nous avons pris soin d'utiliser un langage compréhensible et adapté, sans jargon technique.

### C Contact

Les informations de suivi sont recueillies annuellement soit lors d'une consultation ou un entretien téléphonique. Dans notre étude les contacts avec les patientes ont eu lieu entre les mois de décembre 2010 et janvier 2012, par téléphone. Nous avons préalablement préparé une lettre-type de présentation et d'explications de notre démarche. Le questionnaire téléphonique nous a permis un recueil précis des informations.

De plus, il a été proposé à chaque femme, si elle le souhaitait, une consultation spécialisée auprès d'un médecin du service de Médecine Interne.

Certaines femmes n'ont pu être interrogées faute de coordonnées valides et malgré une recherche auprès de leur médecin traitant, de leur gynécologue ou de leur angiologue. Nous avons alors utilisé les données à la date de leur dernier suivi. La notion de décès a systématiquement été recherchée auprès des mairies des communes de naissance ou des médecins traitants.

## D Paramètres recueillis

Les thèmes abordés se rapportaient :

- à l'exposition à un ou des facteur(s) de risque thromboembolique veineux,
- au traitement anticoagulant, à des hémorragies éventuelles,
- à l'existence d'une maladie artérielle concomitante,
- à la récurrence.

### **1- exposition à un facteur de risque thromboembolique veineux**

En cas d'intervention chirurgicale, nous avons précisé son type. Les immobilisations d'un membre inférieur ont été notées avec leur cause : entorse ou fracture. Les dates d'éventuelles hospitalisations pour raison médicale ou encore psychiatrique ont été relevées. Les cas de cancer ont été recherchés avec, le cas échéant, le type de cancer. Enfin, nous nous sommes intéressés aux voyages réalisés et aux durées de transport.

Dans chaque situation à risque thromboembolique veineux à laquelle toute femme a pu être confrontée, nous avons recherché l'existence d'une éventuelle prévention de la MVTE par anticoagulant et la durée de cette prévention.

### **2 - la grossesse**

Les femmes ont été plus particulièrement interrogées sur la situation à risque de récurrence que représente la grossesse. Nous leur avons demandé de détailler leurs grossesses, avec les dates de début et de fin. Les fausses-couches spontanées et les interruptions volontaires de grossesse ont été notées. Nous avons demandé aux patientes la durée et les modalités d'une éventuelle prévention de la MVTE pendant la grossesse et lors du *post-partum*.

### **3 - contraception et THS de la ménopause**

Le questionnaire était particulièrement précis sur la contraception reçue par les femmes dans les suites de leur thrombose initiale. Nous avons détaillé les différents types de contraception et voies d'administration

- contraception hormonale
  - nouvelle exposition aux oestroprogestatifs
  - progestatifs : pilule microprogestative, stérilet à la progestérone, implant sous-cutané
  - autres : macroprogestatifs
- contraception non hormonale :
  - stérilet sans progestérone (au cuivre)
  - préservatifs
  - spermicides ...

Par ailleurs, les femmes ménopausées ont été interrogées sur une prise éventuelle de traitement hormonal substitutif de la ménopause.

#### **4 - traitement anticoagulant et accidents hémorragiques**

Nous avons repris avec les patientes les durées des différents traitements anticoagulants à visée curative qu'elles avaient pu recevoir lors de l'épisode thromboembolique initial, lors d'une éventuelle récurrence ou pour une autre raison. Nous les avons interrogées sur les effets secondaires de ce traitement, notamment sur la survenue d'accident hémorragique. L'existence d'hémorragies hors traitement anticoagulant était également recherchée.

#### **5 - maladie thromboembolique artérielle et traitements**

Nous avons interrogé les femmes sur leurs antécédents cardiovasculaires artériels

- infarctus du myocarde,
- accident vasculaire cérébral,
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Nous avons repris avec elles les éventuels traitements associés à ces pathologies :

- antiagrégant plaquettaire : aspirine, clopidogrel ;
- statine.

#### **6 - récurrence**

La question de la récurrence de la MVTE était une question primordiale de l'interrogatoire. En cas de récurrence, nous avons interrogé la patiente sur son type, TVP et/ou EP, sur l'existence d'une éventuelle circonstance favorisante. En cas de circonstance favorisante, nous avons recherché la réalisation ou non d'une prévention par anticoagulants. Nous avons obtenu dans chaque cas les résultats des examens ayant permis le diagnostic et les récurrences ont été validées par un comité d'experts indépendants. Les récurrences ont été documentées par écho-doppler en cas de TVP, et en cas d'EP sans TVP par scanner, angiographie ou scintigraphie.

#### **7 - généralités**

Les dernières questions se rapportaient à la survie. En cas de décès, la cause est recherchée dans le dossier médical en cas de décès à l'hôpital, auprès du Médecin traitant en cas de décès au domicile.

Enfin, nous avons noté les données concernant le type de contact avec la patiente : téléphonique, consultation. En l'absence de contact direct, nous avons précisé l'interlocuteur grâce auquel nous avons recueilli les informations : médecin, infirmière.

## E Recueil des données et analyses statistiques

Les données de suivi recueillies ont été saisies dans la base de données gérée via le logiciel dédié Capture System en lien avec les données initiales par les personnes en charge du « data-management » de l'étude EDITH au Centre d'Investigation Clinique (CIC) de Brest.

Les caractéristiques initiales sont définies à l'aide d'un test de Wilcoxon pour l'âge et l'IMC, et d'un test de Chie-2ou Fisher pour les autres données.

L'incidence annuelle d'évènements récidivants a été exprimée en taux d'incidence (récidive pour 1000 femmes-année).

L'analyse de survie sans récurrence a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de Kaplan-Meier ont été comparées à l'aide d'un test du Logrank.

Un modèle linéaire généralisé, en utilisant une probabilité de Poisson, a été utilisé pour estimer le ratio d'incidence (IR) avec un intervalle de confiance (IC) de 95% de récurrence en fonction des caractéristiques de base et de l'exposition à un facteur de risque majeur.

Les analyses ont été réalisées par Emmanuel NOWAK, biostatisticien du CIC de Brest.

# RESULTATS

## I- Qualité des entretiens

Dans la grande majorité des cas, l'accueil a été positif, avec une attention particulière des femmes pour les questions que nous leur avons posées. Le questionnaire avait été réalisé en parties claires allant des questions les plus neutres aux plus personnelles, il n'y a eu que peu de réticence à ces questions plus intimes.

Leur antécédent de MVTE les ayant fortement touchées, elles ont fréquemment eu des interrogations sur les avancées de la recherche dans ce domaine. Il y avait parfois des questions plus individuelles, notamment sur la conduite à tenir en cas de voyage, de grossesse ou encore sur les moyens contraceptifs auxquels elles avaient droit.

Par ailleurs, elles avaient parfois des interrogations sur la contraception ou les grossesses de leurs filles.

## II- Caractéristiques des femmes à l'inclusion

### A Organigramme

L'organigramme de sélection de la population de l'étude est détaillé dans la figure 5. Parmi les 3148 patients inclus dans l'étude entre le 01/01/1992 et 30/06/ 2011, il y avait 1733 femmes, parmi elles 392 avaient 50 ans ou moins. Un ensemble de 338 femmes ont été incluses avec un premier épisode de MVTE.

Parmi ces femmes, 6 souffrant d'un cancer lié au premier épisode veineux thromboembolique (EVTE) ont été exclues, 28 femmes avec une MVTE liées à la grossesse, 25 femmes liés au postpartum et 8 femmes ayant présenté une MVTE liées à un traitement hormonal substitutif.

Ce qui représente 271 femmes éligibles pour le suivi. Parmi les 199 femmes utilisatrices de COP, 15 femmes traitées par anticoagulant au long cours ont été exclues et également 8 femmes ayant eu leur dernière visite de suivi avant la fin du traitement anticoagulant initial

Parmi les 72 femmes non utilisatrices de COP au moment du premier épisode de MVTE 10 femmes avec un traitement anticoagulant en cours et 3 femmes ayant eu leur dernière visite de suivi avant la fin du traitement anticoagulant ont été exclues.

Au total, notre échantillon final comporte 235 femmes : 176 femmes utilisatrices de contraception œstroprogestative au moment du diagnostic de MVTE et 59 femmes sans contraception

oestroprogestative au moment du premier épisode de MVTE. Il n'y avait pas de femme utilisatrice de patch transdermique ou d'anneau vaginal.

La durée médiane d'utilisation de la pilule est de 25 mois, avec un écart interquartile de (5 -102 mois). Cette durée représente l'intervalle entre la date de début de la contraception orale en cours et la date de l'évènement thromboembolique. Dans le groupe des 176 femmes utilisatrices d'oestroprogestatifs, il existe 43 données manquantes pour la date de début de contraception orale. Nous distinguons 5 femmes sous COP de première génération, 75 femmes sous COP de deuxième génération et 96 femmes sous COP troisième ou quatrième génération ou acétate de cyprotérone (DIANE 35, HOLGIEME et LUMALIA).

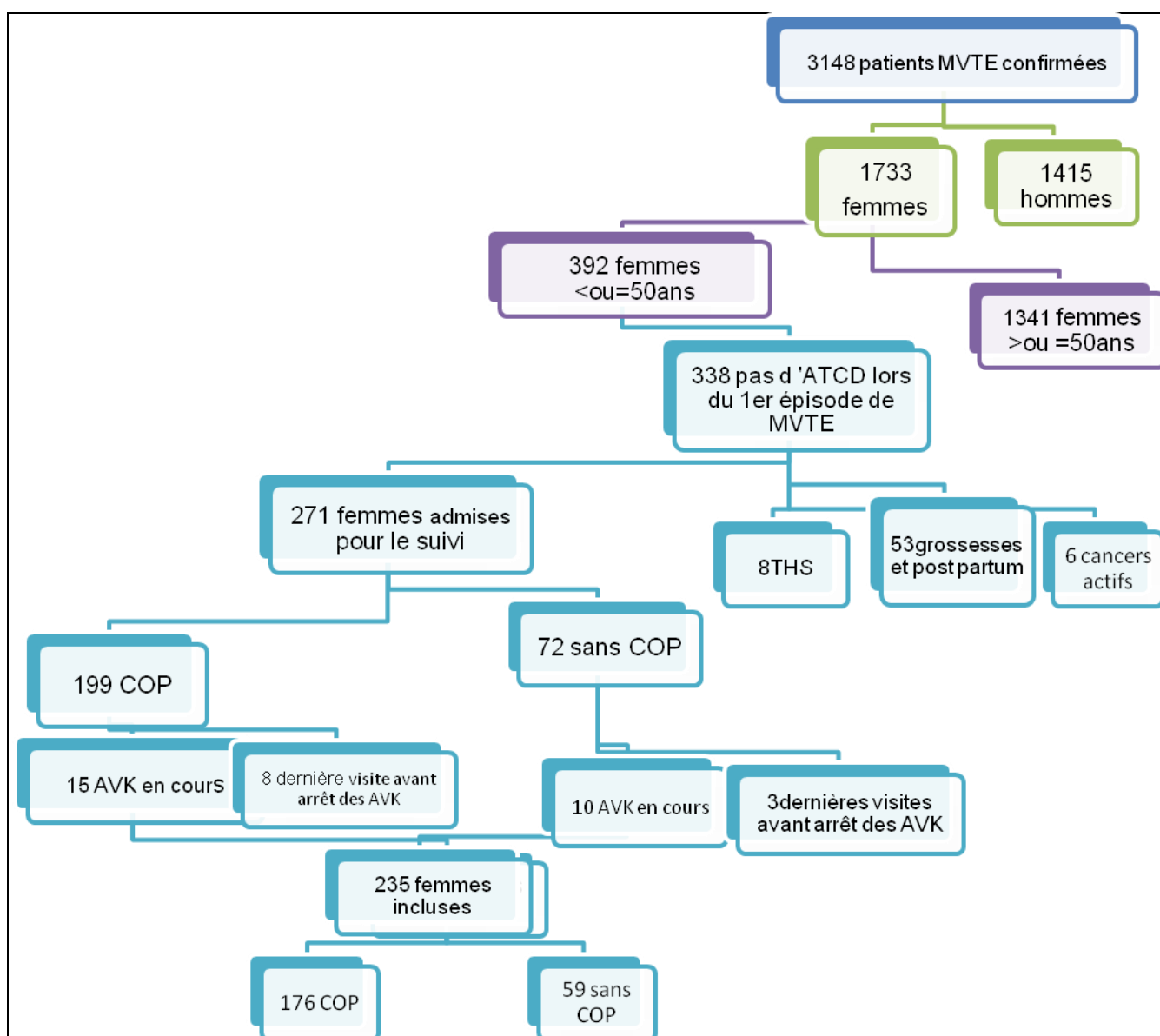


Figure 5= Organigramme.

## B Les caractéristiques de l'épisode initial dans notre étude

Les caractéristiques initiales des femmes utilisatrices ou non d'œstrogènes retrouvés sont résumées dans le tableau 6. Les deux groupes de femmes sont comparables sauf pour l'âge. En effet il existe une différence significative, l'âge médian pour les femmes utilisatrices de COP et les femmes sans COP étaient respectivement de 31 ans et 40 ans, ( $P < 0,0001$ ).

Il n'y avait pas de différence dans la proportion d'évènements provoqués par les facteurs de risques majeurs (chirurgie, plâtre, immobilisation). Ces facteurs étaient présents chez 50 femmes (28,4%) sous COP au moment de l'épisode thromboembolique veineux initial et 126 évènements ont été considérés comme idiopathiques. Parmi les femmes sans COP, 19 femmes (32,2%) présentaient ces facteurs de risque majeurs, 40 ont été considérés comme idiopathiques. Dans les 2 groupes l'indice de masse corporel moyen est de 24.

Il n'existe pas de différence significative sur le site initial de MVTE: les TVP sont majoritaires par rapport aux EP, avec respectivement 61,4%(108) et 38,6%(68) chez les femmes sous COP et 64,4%(38) et 35,6%(21) chez les femmes sans COP.

Les antécédents familiaux sont présents de façon quasiment identique chez les femmes sous et sans oestroprogestatif ils sont retrouvés respectivement chez 34,7%(60) chez les utilisatrices de COP et 40%(22) chez les non utilisatrices de COP.

L'analyse de l'ADN était disponible pour 220 patients, soit 6,38% de données manquantes. La mutation du Facteur V de Leiden est retrouvée chez 33(19,5%) femmes utilisatrices de COP contre 5 (9,4%) chez les femmes sans COP, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes, ( $P < 0,089$ ).

Par ailleurs la présence de la mutation du Facteur II (G20210A) met en évidence une différence significative ( $P = 0,025$ ) avec 14 mutations chez les femmes sous COP, tandis qu'aucune chez les femmes sans COP, mais l'effectif est limité ce qui ne nous permet pas de retenir ce résultat.

Caractéristiques	COP n=174	sans COP n=59	valeur p
Age (année) médian(IQR)	31(22-39)	40(33-45)	<0,0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) médian(IQR)	23,2(20,9-27,5)	24(21,7-29,5)	0,16
Site initial MVTE, n (%)			0,68
.TVP	108(61,4%)	38(64,4%)	
.EP+/-TVP	68(38,6%)	21(35,6%)	
FDR majeur, n(%)	50(28,4%)	19(32,2)	0,58
ATCD familiaux de MVTE, n(%)	60(34,7%)	22(40%)	0,47
Mutation FV Leiden, n(%)	33(19,5%) DM=7	5(9,4%) DM=6	0,089
Prothrombine G20210A, n(%)	14(8,3%) DM=7	0(0%) DM=6	0,025
<i>n=nombre, IQR =interquartile, FDR =facteur de risque *=chirurgie, trauma, immobilisation, DM=données manquantes</i>			

**Tableau 6=Caractéristiques générales des femmes à l'inclusion.** Test de Wilcoxon pour l'âge et IMC, un test de Chi-2 ou Fisher pour les autres caractéristiques.



## C Les données du suivi (tableau7)

Les femmes utilisatrices de COP, ont été suivies moins longtemps que les femmes non-utilisatrices de COP, soit respectivement une durée médiane de suivi de 66,05 mois, soit environ 5,5 ans avec un écart interquartile de (32,99-100,53), et 77,76 mois (29,14-120,33). C'est -à-dire que la durée de suivi la plus courte, après l'arrêt des anticoagulants est de 2ans et demi. La date d'arrêt de l'anticoagulation a été utilisée comme date de début du suivi.

Les deux groupes de femmes ont reçu sensiblement la même durée d'anticoagulation, soit 5,95(3,26-7,14) mois pour le groupe des femmes utilisatrices de COP, tandis que les femmes non-utilisatrices de COP ont reçu, une anticoagulation durant 5,33mois (3,03-6,05).

Au cours du suivi, il y a eu 2 décès, les 2 cas dans le groupe des femmes non-utilisatrices de COP, sans étiologie liée à la MVTE, (l'une par suicide et l'autre dû à une sclérose en plaque). Dans le groupe des femmes exposées à la contraception oestroprogestative, 61d'entre elles (34,66%) ont été exposées à un facteur de risque majeur, soit à une chirurgie, à un traumatisme, une immobilisation, une hospitalisation >ou égale à 48H, et 2(1,14%) femmes ont présentées un cancer (0,57%).

La contraception oestroprogestative a été reprise chez 1 femme, alors qu'un nombre plus important soit 76 femmes (43,18%) ont utilisé une contraception progestative durant le suivi, et 2(1,14%) femmes ont eut recours à un traitement hormonal substitutif. Toujours dans ce même groupe de femmes, 52(29,55%) femmes ont eut au moins une grossesse depuis leur évènement thromboembolique initial. La majorité d'entre elles ont eut une prévention durant leur grossesse soit 36 femmes (69,2%), tandis que 14 femmes (27%) n'ont eu aucune prévention durant leur grossesse.

Les femmes non-utilisatrice de COP, sont plus exposées à un facteur de risque majeur que les femmes précédentes, avec un résultat de 34 femmes (57,63%) et plus de femmes ont présenté un cancer, soit 3femmes (5,08%). De même, les femmes non-utilisatrices de COP prennent plus de contraception oestroprogestative que l'autre groupe durant le suivi, soit 3femmes (5,08%), tandis que 6femmes (10,16%) utilisent une contraception progestative, ce qui est plus faible, que par rapport au groupe de femmes précédent. Le traitement hormonal substitutif est utilisé par 2 femmes (3,39%) durant le suivi. Un nombre 3 fois plus faible de femmes, soit 6femmes (10,16%) ont au moins une grossesse durant le suivi, par rapport aux femmes utilisatrices de COP. Parmi elles, 3 femmes (50%), ont reçu une prévention durant leur grossesse, et 1 seule femme (16,6%) n'a pas reçu de prophylaxie durant sa grossesse.

Caractéristiques n (%) ou médian (IQR)	utilisatrices COP	non -utilisatrices COP
Durée d'anticoagulation, mois	5,95(3,26-7,14)	5,33(3,03-6,05)
Durée de suivi, mois	66,05 (32,99-100,53)	77,76 (29,14-120,33)
Facteur de risque majeur*n(%)	61(34,66)	34(57,63)
Cancer n(%)	2(1,14)	3(5,08)
Traitement hormonal n(%)		
COP	1(0,57)	3(5,08)
Progestatif seul	76(43,18)	6(10,17)
THS	2(1,14)	2(3,39)
Grossesse n(%)		
Femmes au moins une grossesse	52(29,55)	6(10,17)
Grossesse avec prévention	36(69,2)	3(50)
Grossesse sans prévention	14(27)	1(16,6)
<i>n=nombre, IQR=écart interquartile, *= chirurgie, traumatisme, immobilisation, hospitalisation&gt;ou=48h</i>		

**Tableau 7=Caractéristiques de suivi après l'arrêt de l'anticoagulation**

## D La Récidive

### 1–Incidence des récurrences selon le contexte hormonal initial (tableau 8)

Nous avons étudié la récurrence chez l'ensemble des femmes, en fonction de l'exposition ou non à la contraception oestrogénique. Nous avons ensuite étudié la récurrence chez les femmes ayant présenté un événement idiopathique, puis chez les femmes ayant eu un premier événement majeur (TVP proximale avec ou sans EP).

Durant le suivi, il y a eu 17 cas de récurrences de MVTE. Ainsi, 12 récurrences dans le groupe des femmes exposées aux œstrogènes au moment du premier épisode, soit une incidence de 11,7 pour 1000 femmes-année( IC 95% :6,7-20,7) et 5 dans le groupe des femmes non exposées à la contraception oestroprogestative lors du premier événement, ce qui représente une incidence de 12,8 pour 1000 femmes-année(IC 95% :5,3-30,8). Le ratio d'incidence du risque de récurrence de MVTE chez les femmes exposées aux œstrogènes par rapport aux non-exposées était IR=0,9(IC95% :0,3-2,6). Le ratio d'incidence ajusté à l'âge était de 0,8(IC 95% :0,3-2,3, p=0 ,63).

Parmi les femmes ayant une MVTE majeure non provoquée, 100 femmes utilisaient une COP et 30 femmes étaient non-utilisatrices de COP au moment du premier épisode de MVTE. Dans le groupe des femmes utilisatrices de COP, l'incidence de récurrence des événements idiopathiques initiaux est de 15,8 pour 1000 femmes-année (IC 95% :8,8-28,6), ce qui est légèrement plus faible dans le groupe des femmes non utilisatrices de COP, puisque l'incidence de ces mêmes événements est de 12, 2 pour 1000 femmes-année (IC95% :3,9-37,8). Ce qui représente un ratio d'incidence IR=1,3(IC95% :0,4-4, 7, p=0,69).Le ratio d'incidence ajusté à l'âge est IR=1,1(IC 95% :0,3-4, 3, p=0,85).

Concernant les événements initiaux idiopathiques majeurs (TVP proximale avec ou sans EP), dans le groupe de femmes exposées à la COP, l'incidence de récurrence est de 16,5 pour 1000 femmes-année (IC 95% :8,6-31,7). Dans le groupe de femmes non exposées à la COP, l'incidence de récurrence de ces mêmes événements est de 14,8 pour 1000 femmes-année (IC 95% :4,8-45,9). Ce qui représente un ratio d'incidence IR=1,1(IC95% :0,3-4,1, p=0,87), et un ratio d'incidence ajusté à l'âge IR=0,8(IC 95% :0,2-3,2, p=0,76).

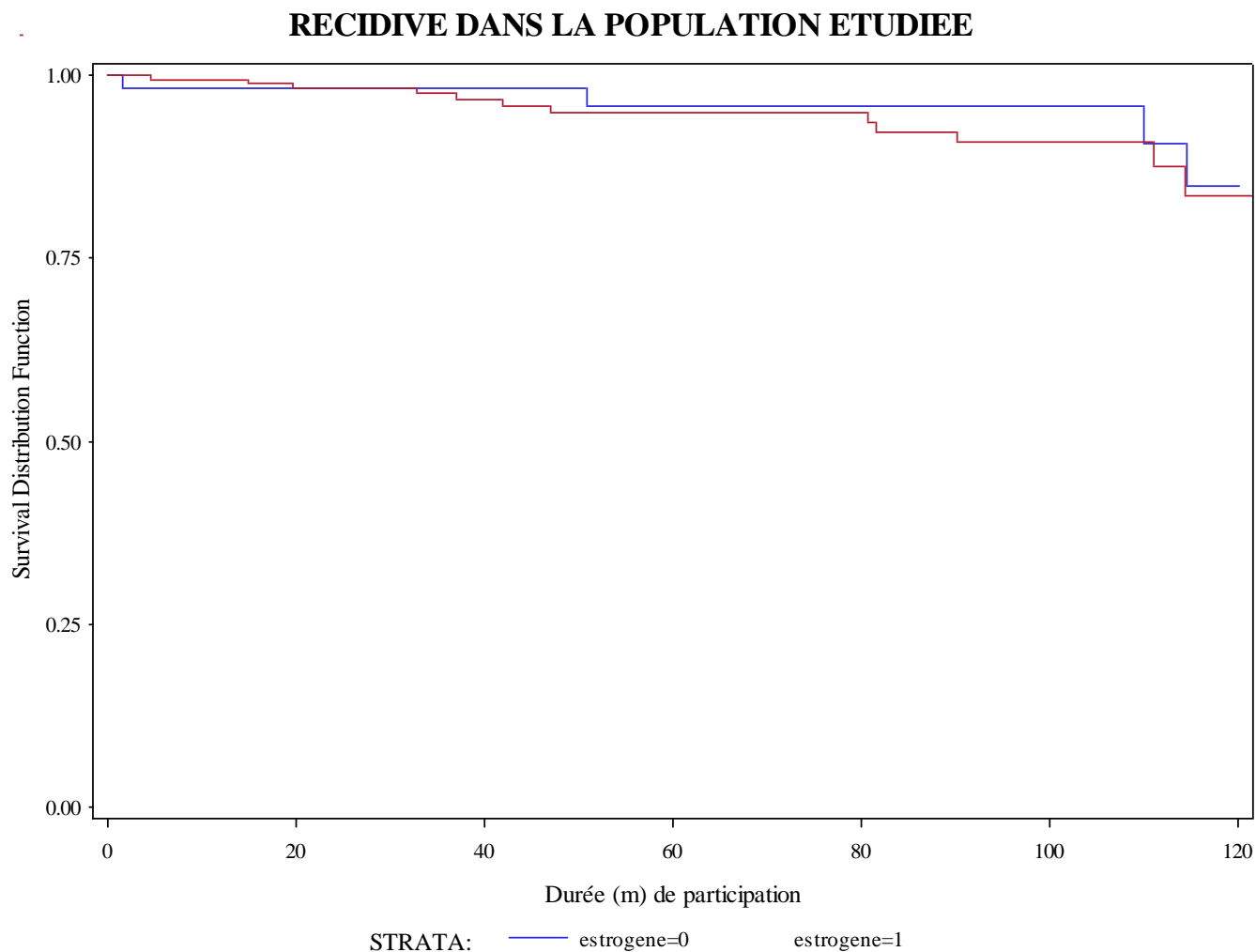
Caractéristiques de la MVTE initiale	nb récurrences/mois	nb de récurrences MVTE/1000femmes-année	IR (IC 95%), Valeur P	IR ajusté*(IC95%), Valeur P
Toutes MVTE			0,9(0,3-2,6), 0,87	0,8(0,3-2,3), 0,63
COP (n=176)	12/12258	11,7(6,7-20,7)		
pas de COP (n=59)	5/4683	12,8(5,3-30,8)		
MVTE non provoquées			1,3(0,4-4,7), 0,69	1,1(0,3-4,3), 0,85
COP (n=126)	11/8335	15,8(8,8-28,6)		
pas COP (n=40)	3/2953	12,2(3,9-37,8)		
MVTE non provoquées majeures *			1,1(0,3-4,1), 0,87	0,8(0,2-3,2), 0,76
COP (n=100)	9/6549	16,5(8,6-31,7)		
pas de COP (n=30)	3/2434	14,8(4,8-45,9)		
nb=nombre, *TVP proximale+/-EP				*ajusté à l'âge

**Tableau 8=risque de récurrence de MVTE chez les femmes sous COP et sans COP**

incidence de récurrence(%)	2 ans	5ans	10ans
COP+	1,7	3,9	6,8
COP-	1,7	3,4	6,7

**Tableau 9=Incidence du risque de récurrence en fonction du temps selon le contexte hormonal initial**

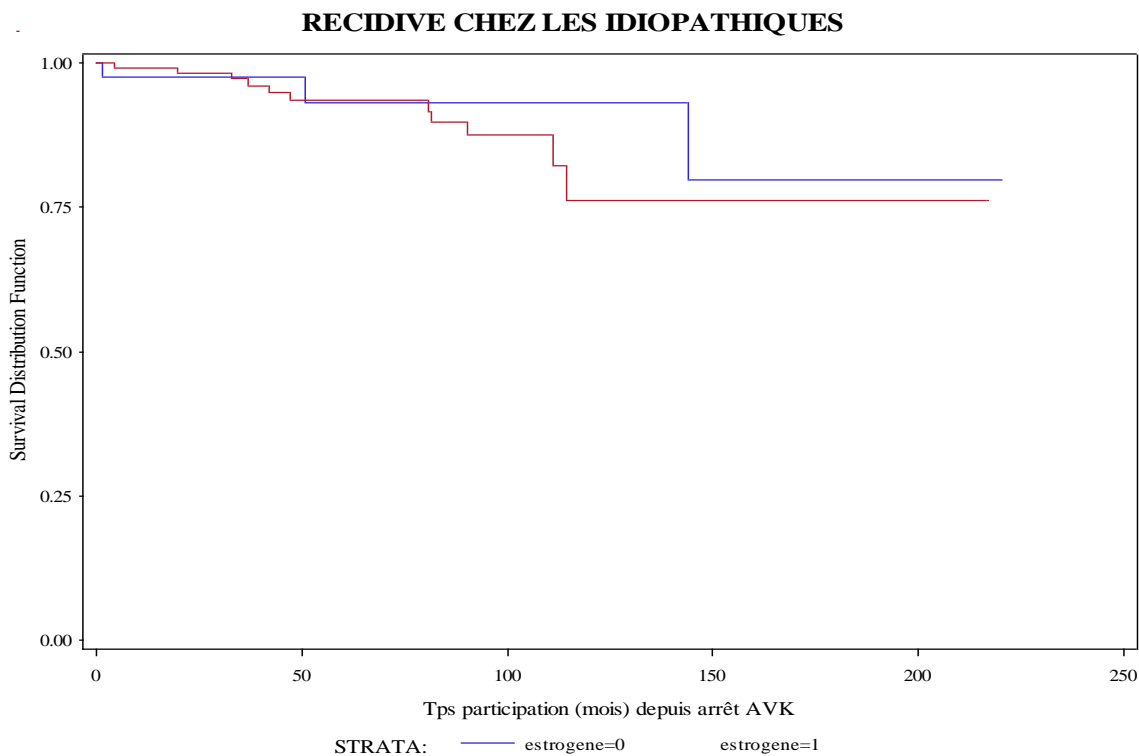
La courbe suivante représente la probabilité de survie sans récurrence, en fonction de l'exposition ou non à la contraception oestroprogestative au moment de l'évènement initial, selon la méthode de Kaplan-Meier.



<i>nombre de femmes suivies</i>	<i>fonction du temps</i>							
	To	1an	2ans	3ans	5ans	6ans	8ans	10ans
COP -	59	53	45	43	34	30	26	15
COP +	176	163	143	125	93	83	52	18

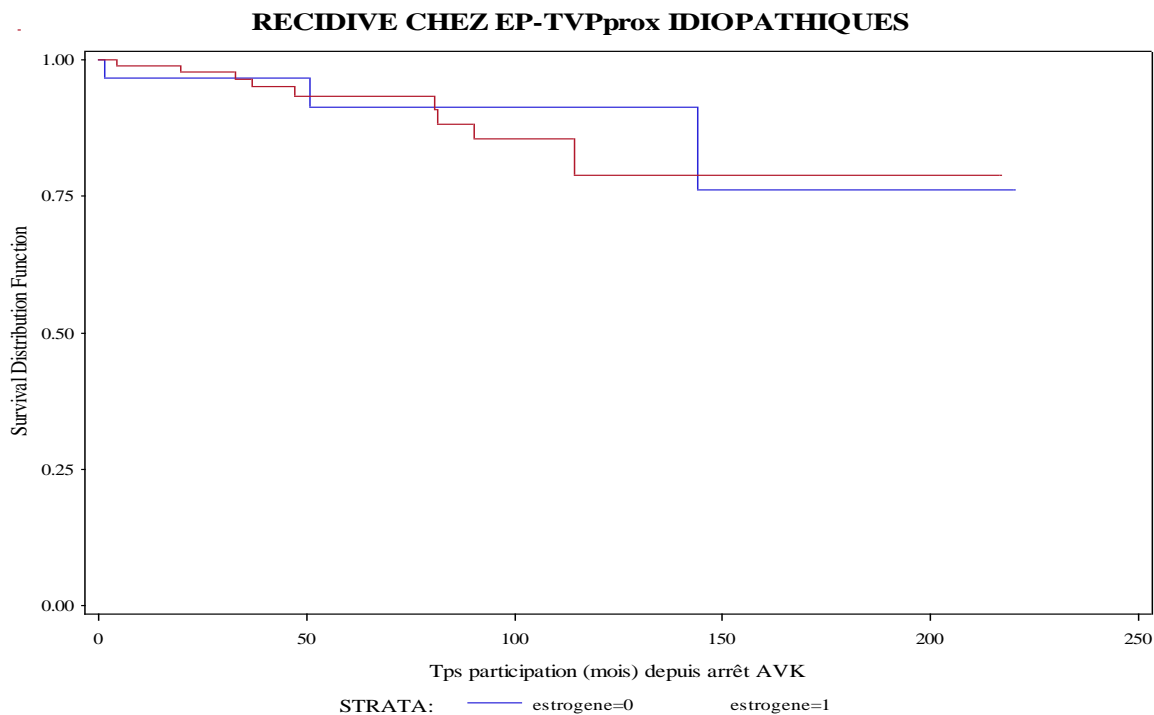
**Figure 6= Récidive de la MVTE d'après la méthode de Kaplan-Meier, après arrêt des AVK en fonction du caractère hormonal initial.**

La courbe suivante représente la probabilité de survie sans récurrence en fonction de la présence ou non d'œstrogènes chez les femmes idiopathiques.



**Figure 7 =Récidive des cas idiopathiques après l'arrêt des AVK en fonction du contexte initial (exposition ou non à la contraception oestroprogestative).**

La courbe suivante représente la probabilité de survie sans récurrence en fonction de la présence ou non d'œstrogènes, dans le groupe des événements idiopathiques majeurs, soit après avoir exclu les TVP distales.



**Figure 8 = récurrence après l'arrêt des AVK en fonction des œstrogènes.**

## 2 –Description des femmes ayant récidivé

### a- Femmes sous COP lors de l'évènement initial (tableau10)

#### 1/ à l'inclusion

Dans notre étude, parmi les 12 femmes ayant récidivé, dans le groupe des utilisatrices de COP, les évènements thromboemboliques initiaux étaient tous idiopathiques à l'inclusion. Aucun évènement initial ne s'était produit lors d'une intervention chirurgicale, d'un traumatisme avec immobilisation plâtrée ou lors d'une hospitalisation en milieu médical.

Quatre femmes avaient un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> et six femmes fumaient à l'inclusion.

Une femme avait des antécédents personnels de thrombose veineuse superficielle, survenus lors d'une grossesse antérieure, 7 avaient des antécédents familiaux connus de MVTE. La mutation G20210A est retrouvée chez 4 patientes tandis que le Facteur V de Leiden n'est présent chez aucune des femmes récidivantes. Une femme présente un SAPL diagnostiqué au moment de la récurrence. Une femme souffre d'une agénésie du système cave inférieur et iliaque.

Lors de l'évènement initial, une TVP a été retrouvée chez 8 femmes dont 2 associées à une EP. Quatre femmes ont présenté une EP isolée.

Quatre femmes avaient déjà eu une grossesse précédemment.

#### 2 /Lors du suivi

Sur les 12 femmes ayant récidivé, 3 ont récidivé à plusieurs reprises, 3 fois pour la première, 2 fois pour la seconde et 3 fois pour la dernière, soit un total de 17 récurrences.

La récurrence survient avec un délai moyen de 6 ans après l'épisode thromboembolique initial.

L'âge moyen lors de la récurrence est de 35 ans.

70% des récurrences se présentent sous la forme d'une TVP.

Voici les formes de récurrences en fonction de la présentation initiale: sur les 8 femmes ayant présenté une TVP à l'inclusion, une a récidivé sous la forme d'une EP idiopathique et la femme aux antécédents d'agénésie du système cave inférieur et iliaque a récidivé sous la forme d'une TVP utéro-ovarienne au cours du 5<sup>e</sup> mois de grossesse sans prévention anticoagulante.

Sur les 4 femmes ayant présenté une EP isolée lors de l'inclusion, une femme a récidivé sous la forme d'une EP isolée idiopathique, une autre femme a récidivé sous la forme d'une TVP idiopathique, la femme présentant le syndrome des antiphospholipides a présenté une première récurrence sous la forme d'une EP sous microprogestatifs (microval), idiopathique, puis, la seconde récurrence sous la forme d'une TVP cérébral, sous stérilet à la progestérone (Miréna) à l'arrêt d'une anticoagulation curative pour une intervention chirurgicale gynécologique et une dernière a

récidivé sous la forme d'une EP associé à une TVP en post-partum sous prévention anticoagulante.

Les deux femmes ayant présenté une TVP associé à une EP lors de l'inclusion, l'une a récidivé sous la forme d'une TVP lors d'une grossesse au cours du deuxième mois, sans prévention thromboembolique, l'autre femme a récidivé 3 fois, une première fois sous forme d'une TVP au cours du deuxième mois de sa première grossesse, sans prophylaxie, une deuxième récurrence sous forme d'une EP lors du post-partum de sa deuxième grossesse, il a été mis en évidence une mauvaise observance de la prévention thromboembolique, et une troisième récurrence un mois plus tard sous forme d'une EP toujours en post-partum sous AVK.

Au total sur les 17 récurrences des femmes du groupe sous COP, 5 ont eu lieu lors d'une grossesse dont une TVP utéro-ovarienne et 6 femmes lors du post-partum, soit un total de 11 récurrences liées à la grossesse. En période de post-partum elles étaient toutes sous prévention anticoagulante, sauf une, qui l'avait arrêté après les 15 premiers jours de post-partum. Parmi les récurrences aucune grossesse n'était sous prévention anticoagulante. Toutes les grossesses ont récidivé sous la forme d'une TVP entre le 2<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> mois de grossesse, avant le début de la prévention. Le risque de récurrence au cours d'une grossesse ultérieure chez les patientes ayant présenté un épisode de MVTE sous contraception oestroprogestative était donc de 9,6% (5 femmes sur 52 grossesses).

Et enfin aucune contraception oestroprogestative n'a été reprise, durant le suivi parmi toutes les récurrences.

## **b- Femmes sans COP lors de l'évènement initial (tableau 11)**

### **1/à l'inclusion**

Dans notre étude, parmi les femmes du groupe sans COP, on observe cinq récurrences. L'évènement thromboembolique à l'inclusion était idiopathique chez quatre femmes, et chez une seule femme, l'évènement était provoqué. En effet elle a présenté une TVP sous anticoagulants à dose préventive 3 semaines après une chirurgie rotulienne.

Elles ont toutes présenté à l'inclusion une TVP dont une seule associée à une EP. Trois d'entre elles sont âgées de plus de 40 ans au moment du premier épisode, soit un âge moyen lors de la récurrence de 41 ans.

Trois femmes avaient un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> et trois femmes fumaient à l'inclusion.

Deux femmes avaient des antécédents familiaux de MVTE connus.

Aucune femme n'était porteuse d'une mutation G20210A du Facteur II et une femme présente un Facteur V de Leiden.

Une femme souffre d'une agénésie du système cave inférieur. Une autre femme a présenté la TVP dans un contexte de thrombose artérielle avec thrombectomie poplitée. Il se pose la question

d'une embolie paradoxale sachant qu'elle est porteuse d'un foramen ovale perméable. Est-ce-que la TVP était initiale ou secondaire au geste chirurgical malgré l'anticoagulation efficace ?

### **2/lors du suivi**

Parmi les 5 femmes non utilisatrices de COP lors de l'inclusion, 4 femmes ont récidivé sous la forme d'une TVP et une seule a récidivé sous la forme d'une EP idiopathique.

Deux femmes ont récidivé dans un contexte de grossesse. La première est la femme porteuse d'une agénésie de la veine cave inférieure. Elle a récidivé dans un contexte d'IVG et 15 jours après le début d'une contraception oestroprogestative (Minidril). L'autre femme a récidivé lors du post-partum de sa deuxième grossesse, trois semaines après la mise sous contraception oestroprogestative également. Elle avait bénéficié de 5 jours de prévention anticoagulante après son accouchement. Elle a depuis une contraception microprogestative (cérazette).

Une femme a présenté une TVP dans un contexte d'AVC ischémique sylvien gauche. Un diagnostic d'embolie paradoxale a été retenu, l'écho-doppler transcrânien ayant confirmé l'existence d'un shunt D-G.

Enfin deux récurrences sont idiopathiques. Deux femmes ont récidivé lors de l'introduction d'une COP. Aucune femme n'a récidivé sous progestatif. Dans 40% des cas la récurrence survient dans un contexte de grossesse.



INCLUSION									RECIDIVE						
	Age	Type	Circonstances favorisantes majeures (hors COP)	ATCD de grossesse	BMI	Tabac	ATCD Fam.	Thrombophilie biologique	Nb	Age	Type	Circonstances favorisantes	Prévention si grossesse	Contraception hormonale	Commentaires
1	37	TVP	Non	Oui	23	Oui	Oui	Oui (II)	3	39	TVP	Grossesse	Non		2è mois de grossesse
										40	TVP	Grossesse +voyage	Non		2è mois de grossesse
										41	TVP	Post-partum	Oui	Non	Sous anticoagulants en post- partum
2	24	TVP+EP	Non	Non	24	Oui	Oui	Oui (II)	1	31	TVP	Grossesse	Non		2è mois de grossesse
3	23	EP	Non	Non	24	Oui	Non	Oui (SAPL)	2	24	EP	Non		Microval®	
										35	TVP	Arrêt AVK		Mirena®	TVP cérébrale
4	19	TVP	Non	Non	29	Non	Oui	Oui (II)	1	27	TVP	Post-partum	Non	Non	Arrêt à J15 du PP
5	45	TVP	Non	Oui	28	Non	Non	Non	1	50	TVP	Non		Non	
6	32	EP	Non	Oui	26	Oui	Oui	Oui (II)	1	36	TVP	Non		Non	
7	20	TVP	Non	Non	19	Non	Oui	Non	1	25	TVP	Post-partum (césarienne)	Oui	Non	TVP cérébrale
8	48	TVP	Non	oui	31	Non	Oui	Non	1	57	EP	Non		Non	
9	46	EP	Non	oui	23	Non	Non	Non	1	49	EP	Non		Non	
10	21	TVP	Non	Non	18	Non	Non	Non (agénésie)	1	31	TVP	Grossesse	Non		5è mois de grossesse Utéro-ovarienne
11	22	TVP+EP	Non	Non	22	Oui	Oui	Non	3	29	TVP	Grossesse	Non		2è mois de grossesse
										33	EP	Post-partum	Oui		mauvaise observance
										33	EP	Post -partum	OUI	Non	
12	27	EP	Non	Non	20	Oui	Non	Non	1	31	TVP+EP	Post-partum	Oui	Non	

Tableau10 =Caractéristiques de l'inclusion et de la récidence des femmes ayant présenté un premier épisode de MVTE sous COP

INCLUSION									RECIDIVE						
	Age	Type	Circonstances favorisantes majeures	ATCD de grossesse	BMI	Tabac	ATCD Fam.	Thrombophilie biologique	Nb	Age	Type	Circonstances favorisantes	Prévention si grossesse	Contraception hormonale	Commentaires
1	15	TVP	Non	Non		Non	oui	oui(II)	1	28	TVP	IVG	Non	Minidril	15 jours après début COP
2	45	TVP	Non	Non	33	Oui	Oui	Non	1	55	TVP	AVC ischémique		stérilet	Shunt D-G grade3 Embolie paradoxale
3	44	TVP +EP	Non (thrombose artérielle embolie paradoxale?)	oui(4)	23	Oui	Non	Non	1	45	TVP	à l'arrêt des AVK			
4	40	TVP	Non	oui(4)	27	Non	Oui	Oui (V)	1	45	EP	Non	-	Non	
5	23	TVP	3 semaines après chirurgie genou sous anticoagulants	Non	27	oui	Non	Non	1	33	TVP	post-partum		Jasminelle	

Tableau 11= Caractéristiques de l'inclusion et de la récurrence des femmes ayant présenté un premier épisode de MVTE sans COP

# DISCUSSION

Cette étude représente une des plus grandes séries prospectives de femmes ayant présenté une MVTE sous contraception oestroprogestative. Les femmes ont été comparé aux femmes jeunes ayant présenté une MVTE sans contraception oestroprogestative avec un suivi prolongé. Nous avons consécutivement inclus 235 femmes ayant présenté un premier évènement thromboembolique veineux réparties en 176 femmes sous oestroprogestatifs et 59 femmes sans COP, d'âge moyen 35 ans et 41 ans respectivement, que nous avons suivies pendant une durée médiane de 67 mois après l'arrêt de anticoagulation initiale.

Dans cette étude de cohorte, les femmes jeunes ayant eu un premier évènement thromboembolique veineux confirmé ont un faible risque de récurrence. Il n'y a aucune différence de risque de récurrence de MVTE entre les femmes utilisatrices de COP et les femmes sans COP au moment de leur premier évènement thromboembolique veineux (incidence de 11,7 pour 1000 femmes-année dans le groupe des femmes utilisatrices de COP et de 12,8 pour 1000 femmes-année dans le groupe des femmes non utilisatrices de COP). Ceci est vérifié lorsque l'on considère seulement les évènements idiopathiques et les évènements idiopathiques majeurs.

Avec un risque de récurrence dans notre étude de 1.7 % à deux ans, 3.9% à 5 ans et 6.8 % à 10 ans, le taux de récurrence de la MVTE dans notre étude est beaucoup moins élevé que dans la population globale de MVTE, dans laquelle le risque de récurrence est évalué à 11% à 2 ans, 21.5% à 5 ans et 40% à 10 ans (11)(55)(59). Ceci est probablement lié au jeune âge de nos patientes et au sexe féminin (dans la population masculine les taux de récurrence atteignent 20% à 3 ans (60)(66)).

Plusieurs études rapportent des résultats différents en fonction du sexe, des hormones et la thrombose. Cependant, dans la littérature, il est difficile de trouver des études qui analysent les facteurs de risques tels que le sexe et les hormones de façon indépendante. La plupart du temps, la récurrence dans cette population est commentée dans des études portant sur une population plus large : femmes en général, femmes ayant présenté une thrombose dans un contexte hormonal (COP, THS, grossesse ou post-partum). Parfois le critère de contraception est peu précis, sans détail sur son type (oestroprogestatif ou progestatif notamment). Dans ces études, les femmes chez qui le premier évènement est survenu sous COP représentent un groupe composite, comportant un nombre limité de cas. De plus, nous devons prendre en compte le type d'étude (essai randomisé ou cohorte), le type d'évènement étudié (idiopathique ou provoqué, évènements majeurs ou non) et la poursuite ou non du traitement anticoagulant.

Dans l'étude PREVENT(60), le risque de récurrence est de 15% à 3 ans chez les femmes ayant thrombosé sans contexte hormonal et de 4.8% à 3 ans en cas de contexte hormonal. L'âge moyen des femmes est de 55 ans et il s'agit d'un groupe composite de 42 femmes sous contraception orale, de 81 femmes sous THS et de femmes enceintes. Enfin, il s'agit d'un essai contrôlé et une partie des femmes est sous traitement anticoagulant prolongé.

Dans la méta-analyse de Douketis (83) incluant 2500 patients sélectionnés à travers 7 études prospectives (essais randomisés ou cohortes), suivis sur 2 ans, le risque de récurrence globale est de 11% et le risque chez les femmes de 7.9% à 2 ans. L'âge moyen chez les femmes était de 57.6 ans et le type de contexte hormonal était connu seulement dans 17% des cas (27 contraceptions orales). Dans ces conditions, une différence entre les récurrences après les événements survenus en contexte hormonal et les autres cas était mise en évidence seulement pour les événements idiopathiques.

Dans une cohorte néerlandaise, Christiansen met en évidence une différence faible dans le risque de récurrence en fonction du contexte hormonal initial (9,7 pour 1000 patients-année pour les femmes utilisatrices de COP et 16,2 pour 1000 patients-année pour les femmes sans COP au moment du premier événement de MVTE) uniquement pour les événements provoqués. L'âge moyen des patientes est de 43 ans et le traitement est poursuivi ou repris chez plus de la moitié des patients de l'étude (85).

Enfin, en France, nous disposons de deux études chez les femmes jeunes : une étude sur la récurrence sous contraception progestative retrouve un taux de récurrence de 5% à 3 ans (102), et une étude chez 172 femmes ayant thrombosé sous contraception oestroprogestative avec un risque cumulé de récurrence de 18% sur un suivi de 6 ans environ (98). Dans cette étude on note une proportion importante de thrombophilies. De plus, la comparaison est difficile car nous ne disposons pas de l'incidence annuelle dans ces études qui ont néanmoins inclus des événements idiopathiques et provoqués dans les mêmes proportions que la nôtre.

Nos résultats sont comparables à ceux de l'étude REVERSE, qui évalue la récurrence après un premier événement thromboembolique majeur traité 5 à 7 mois. Cette étude retrouve une incidence annuelle de récurrence de la MVTE similaire que le premier événement thromboembolique veineux soit survenu ou non sous COP (17 pour 1000 femmes-année chez les femmes ayant présenté une MVTE sous COP et 31 pour 1000 femmes-année pour les femmes non utilisatrices d'œstrogène (Hazard Ratio=0,6 (IC95% 0,1-2,7) (7). Néanmoins, ces résultats sont obtenus après un suivi court de 24 mois et ne concernent que 49 femmes sous COP.

Ces résultats suggèrent que la prolongation du traitement au-delà des 3 à 6 mois après un premier événement n'est pas justifiée chez les femmes jeunes (à l'exception des personnes présentant des facteurs de risque persistants, un risque élevé de thrombophilie, ou un risque élevé selon le score « Men and Herdoo2 »(7).

Le tableau 12 reprend les différentes études ayant analysé la récurrence en prenant en compte le facteur de risque que représente la COP lors de l'évènement initial.

Etude	Premier événement	Nb de patientes à l'inclusion	Durée de suivi	Age médian à l'inclusion	Taux cumulé	Incidence annuelle (femmes-année)	Risque relatif
Kyrle	Sous COP Hors COP	175 60	6 ans	45 ans			0.8
Baglin	Sous COP Hors COP	29 144	2 ans	61 ans	8.7% 8.7%		1
Christiansen	Sous COP Hors COP	127 88	10 ans	43 ans		9.7‰ 16.2‰	
Le Gal	Sous COP Hors COP	49 265	2 ans	50 ans		17‰ 31‰	0.6
Lijfering	Sous COP Hors COP	114 409	6.6 ans	34 ans	43% 7.5%		0.6
Notre étude	Sous COP	176	5.9 ans	35 ans		11,76‰	0,8
	Hors COP	59	5,3ans	41 ans		12,84‰	

**Tableau 12= Récurrence en fonction de la prise ou non de COP lors de l'évènement initial.**

Dans notre étude avons analysé de façon plus précise les caractéristiques initiales et du suivi des femmes ayant récidivé, afin de déterminer les facteurs ou les circonstances à risque de récurrence.

On note plus d'antécédents familiaux chez les femmes ayant récidivé (que l'évènement initial soit survenu ou non sous contraception) que dans la population initiale (60% versus 34.7% sous COP et 40% sans COP). Dans une étude randomisée contrôlée (69) et dans une cohorte prospective(82), la présence d'un antécédent familial de MVTE n'était pas associée à un risque accru de récurrence thromboembolique veineuse. Cependant ces études concernent le risque de récurrence dans la population globale de MVTE et non dans une population de femmes jeunes.

Dans notre étude, la présence de la mutation du gène de la prothrombine est associée à un risque de récurrence de la maladie veineuse thromboembolique. Dans le groupe des femmes utilisatrices de COP, quatre femmes porteuses d'une mutation du facteur II récidivent. Ces récurrences surviennent dans 3 cas au cours d'une grossesse ou du post-partum. Parmi les récurrences, aucune femme n'est porteuse de la mutation FVL. Ces résultats corroborent l'étude de

Ruivard (98) qui ne présentait pas le FVL comme un facteur de risque de récurrence à l'inverse de la mutation G20210A du facteur II. Le rôle favorisant de la mutation G20210A dans les récurrences est, confirmé dans la méta-analyse de HO (114). L'interaction biologique démontrée entre la contraception oestroprogestative et le FVL pourrait expliquer ce résultat : à l'arrêt de la contraception, la diminution du potentiel thrombogène serait plus importante chez les femmes porteuses de la mutation du facteur V que chez celles porteuses de la mutation du gène de la prothrombine (115).

Au cours du suivi, les femmes utilisatrices de COP ont été exposées à différentes situations à risque thromboembolique. Près de 34% des femmes utilisatrices de COP et 60% des femmes non-utilisatrices de notre étude ont été exposées à un facteur de risque majeur durant leur suivi (chirurgie, immobilisation plâtrée, hospitalisation en milieu médical). Cette exposition plus importante aurait pu entraîner un sur-risque chez les non-utilisatrices, mais il n'y a eu dans notre étude qu'une récurrence dans ces circonstances, les patientes ayant reçu une prévention adaptée de la MVTE.

Un autre problème majeur chez les femmes jeunes est le problème de la contraception. Chez les femmes aux antécédents de thrombose veineuse, la contraception orale combinée est définitivement contre-indiquée comme l'indique l' HAS en 2004 (110) et l'OMS en 2009 (109). La réexposition à la contraception oestroprogestative est reconnue comme un facteur de risque de récurrence de la MVTE, ce qui est confirmé dans notre étude (85). Dans l'étude française de Ruivard (98) la nouvelle prise de COP est considérée comme un facteur de risque de récurrence avec un HR équivalent à 8, 2 ( $p < 0,001$ ) et on retrouve ces résultats dans l'étude LETS. Dans notre étude seules 4 femmes ont repris des oestroprogestatifs, 1 dans le groupe des femmes initialement sous COP et 3 dans le groupe des non-utilisatrices. Parmi ces dernières 2 femmes sur 3 ont récidivé.

Parmi les nombreuses femmes recevant des progestatifs seuls lors du suivi dans notre étude (76 femmes dans le groupe des utilisatrices de COP et 6 femmes dans le groupe des femmes sans COP), nous n'observons que 3 récurrences, soit 3,6% des femmes au total. Ceci confirme les résultats de Ruivard (98) et Conard(102), qui ne considèrent pas la contraception progestative pure comme risque de récurrence. Dans une étude Bretoise menée en 2011(113), le risque annuel de récurrence sous progestatif est de 4,8/1000 femmes-année. Le risque observé est comparable à celui obtenu au cours d'une étude prospective cas-témoins qui a été réalisée à l'Hôtel-Dieu, analysant l'impact d'un macroprogestatif (acétate de chlormadinone), pendant presque 3 ans chez des femmes à risque (antécédent personnel de MVTE dans 70% des cas, ou familial sévère dans 10% des cas ou thrombophilie dans 19% des cas dont SAPL) (102). Il n'a pas été observé d'augmentation du risque chez les 102 femmes ayant reçu de l'acétate de chlormadinone (OR = 0,8 [0,2-3,9]). Il existe, par contre, une différence importante entre l'étude Bretoise et l'étude LETS (86). Cette dernière conclut que le risque de récurrence au cours d'un traitement progestatif est élevé à 38,4/1000 femmes-année (c'est-à-dire à peine inférieur à celui retrouvé lors de l'utilisation d'un oestroprogestatif) soit 8 fois plus que dans l'étude Bretoise (4,8/1000 femme-années). Il faut noter que dans cette l'étude néerlandaise, les récurrences survenaient sous medroxyprogestérone, dont l'effet sur le métabolisme et les récepteurs vasculaires est différent des autres progestatifs. D'autres études prenant en compte notamment des patientes traitées par microprogestatifs ou DIU hormonal (Mirena), n'ont pas mis en évidence de majoration du risque de premier épisode de MVTE par rapport à une population non traitée(17) (112)(113). L'OMS autorise l'utilisation des progestatifs chez les femmes ayant un antécédent de MVTE, avec un suivi attentif (109).

Dans notre étude, la grossesse et le post-partum favorisent particulièrement la récurrence. La moitié des récurrences surviennent dans ce contexte, malgré une prévention dans certains cas. Le risque de récurrence est de 9,6% pendant la grossesse. Cette observation est très similaire aux résultats d'une étude autrichienne, qui met en évidence un risque de récurrence de 9,7% chez des femmes enceintes qui avaient un antécédent de thrombose veineuse et ne recevaient pas de prophylaxie. Parmi les 8 femmes qui ont récidivé pendant la grossesse, sept avaient présenté un premier événement sous COP (10). Le taux élevé de récurrence pendant la grossesse, après un événement sous ou sans COP, est comparable au risque de récurrence pour les femmes ayant un antécédent au cours d'une grossesse antérieure(107). En cas de grossesse, le risque de récurrence est plus élevé chez les femmes ayant thrombosé initialement lors d'une grossesse par rapport à celles ayant eu un cas idiopathique. Ce risque est confirmé par une autre étude pendant la grossesse chez les femmes ayant un antécédent personnel de MVTE (108).

Dans notre étude le taux de prophylaxie par HBPM pendant les grossesses est très faible, malgré les recommandations françaises publiées par l'HAS en 2003 (104)(105)(annexe 3) et en dépit des directives de l'ACCP en 2008 (grade 2 C)(21) et les recommandations de la SFAR en 2005 (grade D)(106). Toutes les femmes avec un antécédent de thrombose veineuse devraient avoir reçu une prophylaxie en post-partum. Comme recommandé dans les directives françaises de 2003, les femmes avec un antécédent d'événement thromboembolique idiopathique auraient dû commencer la prophylaxie au moins au début du troisième trimestre. Quoiqu'il en soit 5 récurrences sont survenues avant le terme recommandé pour la prophylaxie. Ceci confirme l'intérêt des recommandations de la SFAR en 2005 (106) et de l'ACCP en 2008 (21) pour les femmes ayant présenté un premier événement thromboembolique veineux lié à la grossesse ou à la COP. Dans ce cas, l'ACCP suggère soit une surveillance clinique, soit une prophylaxie pendant toute la grossesse et le post -partum. La prévention devrait débuter en cours de grossesse et se terminer au moins après les six premières semaines du post-partum. Dans la littérature, aucun auteur ne recommande de date précise de début de l'anticoagulation préventive. Nos résultats sont en faveur d'un traitement dès la confirmation de la grossesse.

De plus, 6 femmes du groupe « utilisatrices d'une COP » lors du premier événement ont récidivé lors du post-partum, toutes sous prévention anticoagulante sauf une qui l'avait arrêté à 15 jours de post-partum. L'étude de Pabinger observe 15 récurrences en post-partum sur les 293 grossesses de leur étude rétrospective, dont 5 malgré une prévention bien conduite. Ils en concluent que, pour certaines femmes pendant cette période à fort risque de récurrence, les dosages prophylactiques ne sont pas suffisants(10). C'est ce qui est confirmé dans notre étude avec la survenue d'un cas de thrombophlébite cérébrale au cours du post-partum après une césarienne et malgré une prévention bien conduite. Dans ce cas la responsabilité bien connue de la césarienne dans la survenue de la MVTE peut -être mise en cause (105).

Dans le groupe des femmes non utilisatrices d'une COP lors du premier événement, une femme a récidivé après une IVG et une autre femme a récidivé dans la période du post-partum alors qu'elle n'était plus sous anticoagulant. Dans ces deux cas il y a eu une reprise précoce de contraception oestroprogestative. Les recommandations lors d'une IVG indiquent la possibilité de débuter tôt la contraception oestroprogestative, d'autant plus qu'il y a une nette demande de la patiente afin d'éviter une grossesse non désirée de nouveau, et malgré le risque lié aux manœuvres instrumentales, le risque étant faible dans cette population(3)(106). Ceci pose problème chez les femmes ayant un antécédent personnel de MVTE.

Enfin, nous pouvons noter que les grossesses sont 3 fois plus nombreuses dans le groupe de femmes utilisatrices de COP à l'inclusion, par rapport aux femmes sans COP. Malgré cette différence dans l'exposition, les femmes ayant thrombosé sous COP n'ont pas plus de récurrences que les femmes non-utilisatrices, ce qui pourrait suggérer un risque moindre de récurrence en dehors de la grossesse.

## ***Force et limites***

Notre étude présente les avantages et les limites suivantes :

En effet notre travail est une étude de cohorte prospective et un grand nombre de femmes exposées à la contraception oestroprogestative ont été incluses et suivies pendant une longue durée (soit une durée médiane de 5 ans et demie). Les patientes ayant présenté un événement thrombotique idiopathique ainsi que provoqué ont été incluses. L'âge des patientes est homogène et l'exposition hormonale est exclusivement représentée par la contraception oestroprogestative du fait des critères de sélection. La proportion relativement élevée de contraception oestroprogestative dans cette étude est représentative de l'utilisation importante de la pilule chez la femme jeune en France (80% des femmes entre 18 et 29 ans (120)).

Notre étude est une étude observationnelle soumise à des biais qui peuvent rendre difficile l'interprétation et la généralisation des résultats. Cependant le caractère observationnel de notre étude nous a permis de suivre des femmes utilisant une contraception oestroprogestative par voie orale en principe contre-indiquée après un premier événement de MVTE. Ainsi nous avons pu étudier l'impact différentiel de la présence ou non des oestrogènes sur le risque de récurrence de MVTE. Cela n'aurait pas été possible dans un essai randomisé en raison des contre-indications des œstrogènes oraux après un premier événement thrombotique veineux.

Plusieurs limites peuvent être mises en évidence. En premier lieu, il s'agit d'une étude mono centrique. Notre étude a été menée dans un service spécialisé dans la MVTE, appartenant au CHU de Brest et au centre d'investigation clinique (CIC). Cependant, ce recrutement en partie spécialisé n'a pas conduit à sélectionner une population ayant un taux élevé de récurrence.

Deuxièmement, il y avait une différence statistiquement significative pour l'âge entre les deux groupes de femmes (les femmes sans COP étaient près de 10 ans plus âgées que les femmes avec COP). Cependant ceci aurait dû donner lieu à un risque de récurrence plus élevé dans le groupe des femmes sans COP, du fait de l'âge (73) (11). Le risque relatif ajusté sur l'âge n'est pas modifié dans notre étude.

Troisièmement, en raison du rythme annuel de suivi et de recueil de données, les épisodes thromboemboliques veineux peuvent avoir été sous estimés. Cependant lors du suivi il est recherché pour chaque femme, la prise d'un traitement anticoagulant, des tests diagnostiques,



des épisodes potentiels. Le biais de mémorisation doit être plutôt limité dans cette population jeune.

Quatrièmement il n'a pas été possible d'analyser les autres facteurs de risques de récurrence (antécédents familiaux, thrombophilies héréditaires) en raison du faible nombre dans chaque groupe, ce qui conduit à de grands intervalles de confiance.

### ***Les implications cliniques liées à l'étude.***

La durée du traitement anticoagulant chez les femmes jeunes, après un premier événement thromboembolique est controversée. Dans notre étude, le risque de récurrence étant faible chez les femmes utilisatrices de COP comme chez les femmes non utilisatrices de COP lors du premier événement, même dans les cas d'événements non provoqués majeurs, il n'y a pas d'indication à un traitement prolongé, mais plutôt une durée de traitement limitée même si le risque de saignement est bas. Nos résultats vont à l'encontre de récentes recommandations qui suggèrent une thérapie prolongée pour un premier événement idiopathique majeur, si le risque de saignement est faible à modéré (grade 2B), et un traitement anticoagulant de 3 mois si le risque de saignement est élevé (grade 2 B) (116). Malgré les progrès dans l'identification des déterminants des risques de récurrence, sa prédiction chez un patient est souvent difficile dans les soins quotidiens. Idéalement, un guide de pratique clinique, comme un score, incluant la clinique, l'imagerie (thrombus résiduel à l'écho doppler) et la biologie (DDimère) permettant d'évaluer les facteurs de risque de récurrence serait intéressant (58).

Dans notre cohorte observationnelle nous constatons que, pour ces femmes jeunes, le principal facteur de risque de récurrence est lié à une grossesse survenant après l'épisode thromboembolique et à la période du post-partum. Nos résultats sont en faveur d'un traitement précoce, comme les recommandations de l'ACCP 2008(4) et de la SFAR 2005(106) ainsi que l'HAS 2003 (104). Il est important de respecter ces recommandations.

Le post-partum est la période la plus à risque de la grossesse, d'où la nécessité de prescrire une prophylaxie médicamenteuse pendant au moins 4 à 6 semaines après l'accouchement, chez la femme à risque. Les récurrences sous prophylaxie posent la question d'un traitement à dose plus élevée, intermédiaire voire curative, chez certaines patientes à risque élevé. Il n'y a pas de recommandations pour ces situations pour l'instant.

Par ailleurs la contraception progestative semble être sûre chez les femmes à haut risque de maladie thromboembolique veineuse(102).

# CONCLUSION

Dans cette grande série de femmes ayant présenté un épisode thromboembolique veineux avec ou sans contraception oestroprogestative, le risque de récurrence est faible avec une incidence annuelle de 11,76 pour 1000 femmes-année dans le groupe des femmes utilisatrices de COP et de 12,84 pour 1000 femmes-année pour les femmes non utilisatrices de COP. Le risque est le même quelque soit le contexte hormonal initial même en cas d'évènement initial idiopathique majeur. Ce risque faible justifie un arrêt du traitement anticoagulant après la période initiale. Le risque de récurrence est faible sous contraception progestative et important pendant la grossesse et le post-partum, ce qui nécessite une prise en charge précoce et prolongée de la prophylaxie de la maladie veineuse thromboembolique pendant les grossesses.

Cette étude renforce nos connaissances en termes de risque de récurrence de MVTE chez la femme jeune, ce qui nous permet une information claire et adaptée à la patiente.

La contraception, ainsi que la grossesse sont des motifs de consultation très fréquents en Médecine Générale. Cette étude conforte l'importance des problèmes de contraception et de suivi de la grossesse chez les femmes jeunes ayant un antécédent de maladie veineuse thromboembolique. Bien informer la femme nécessite de connaître son histoire médicale, gynécologique et obstétricale d'écouter ses préférences, d'évaluer le bénéfice, le risque, les effets indésirables et les contre-indications de chaque traitement que ce soit la contraception ou la prophylaxie de la MVTE. Le rôle du Médecin Généraliste est donc central, dans le suivi de la femme après un épisode de MVTE, puisqu'il coordonne la prise en charge pluridisciplinaire, adapte la contraception, organise la prophylaxie et la surveillance si besoin.

Cette étude souligne à nouveau le manque de données scientifiques concernant le risque de récurrence de la MVTE pendant la grossesse. Une étude randomisée étudiant la prophylaxie au premier trimestre de grossesse versus troisième trimestre de grossesse serait utile pour évaluer le rapport bénéfice-risque de ce traitement.

D'autre part devant une récurrence accrue pendant le post-partum et parfois malgré une prévention bien menée, il serait intéressant de mener une étude randomisée évaluant la dose de prophylaxie optimale durant le post-partum, surtout chez les femmes à haut risque thromboembolique veineux.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Ferrières 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). *Am. J. Cardiol.* 1995 Jun 15;75(17):1202–5.
2. Abildstrom SZ, Rasmussen S, Rosén M, Madsen M. Trends in incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction in Denmark and Sweden. *Heart.* 2003 May;89(5):507–11.
3. Recommandation de bonne pratique. Prévention et traitement de la maladie veineuse thromboembolique en médecine AFSSAPS décembre 2009;
4. 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.
5. McColl MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br. J. Haematol.* 2000 Feb;108(2):272–4.
6. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004 May 27;350(22):2257–64.
7. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb. Haemost.* 2010 Sep;104(3):498–503.
8. Pernod G, Biron-Andreani C, Morange P-E, Boehlen F, Constans J, Couturaud F, et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: a French consensus guideline. *J Mal Vasc.* 2009 May;34(3):156–203.
9. 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.
10. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2005 May;3(5):949–54.
11. 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.
12. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J. Intern. Med.* 1992 Aug;232(2):155–60.
13. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. *Ann. Intern. Med.* 1998 May 1;128(9):737–40.
14. 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 May;83(5):657–60.
15. Plu-Bureau G, Horellou M-H, Gompel A, Conard J. [Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: When to ask for an assessment of hemostasis? Which parameters?]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 Apr;36(4):448–54.
16. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J. Thromb. Haemost.* 2007 Apr;5(4):692–9.
17. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009;339:b2890.
18. Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception.* 2007 May;75(5):328–36.
19. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1997 Jul;78(1):1–6.

20. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2009 Mar;101(3):478–82.
21. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):844S–886S.
22. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999 Nov;94(5 Pt 1):730–4.
23. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann. Intern. Med.* 2005 Nov 15;143(10):697–706.
24. Witlin AG, Mattar FM, Saade GR, Van Hook JW, Sibai BM. Presentation of venous thromboembolism during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999 Nov;181(5 Pt 1):1118–21.
25. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999 Apr 3;353(9159):1167–73.
26. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GDO, 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. *Thromb. Haemost.* 2005 Jul;94(1):17–25.
27. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993 Feb 1;90(3):1004–8.
28. 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.
29. kujovich JL, Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stéphen K editors. Prothrombin thrombophilia. In *GeneReview*(internet)Seattle(WA). 1993 Jul;
30. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Büller HR, Helmerhorst FM, Colly LP, Vandenbroucke JP. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch. Intern. Med.* 1999 Jan 11;159(1):65–70.
31. Couturaud F, Leroyer C, Mottier D. Risk factors and clinical presentation of venous thromboembolism according to the age of relatives of patients with factor V Leiden. *Thromb. Haemost.* 2008 Apr;99(4):793–4.
32. Goujard C, Delfraissy JF( service de medecine Interne et d 'Immunologie Clinique Hôpital Antoine Béclère Clamart). syndrome des antiphospholipides et obstétrique. 1994;
33. Plu-Bureau G, Bricaire C. contraception chez la femme à risque. *rev Prat Med G.* 2008;22:347–53.
34. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N. Engl. J. Med.* 2003 Oct 9;349(15):1443–50.
35. Gomes MPV, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch. Intern. Med.* 2004 Oct 11;164(18):1965–76.
36. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin P-Y. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008 May 31;336(7655):1227–31.
37. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJM, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.
38. WHO. Medical Eligibility Criteria for contraceptive use . 2009;
39. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ.* 2001 Jul 21;323(7305):131–4.
40. Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception.* 1998 Mar;57(3):211–30.
41. Hennessy S, Berlin JA, Kinman JL, Margolis DJ, Marcus SM, Strom BL. Risk of venous thromboembolism from oral contraceptives containing gestodene and desogestrel versus levonorgestrel: a

- meta-analysis and formal sensitivity analysis. *Contraception*. 2001 Aug;64(2):125–33.
42. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ*. 2011;342:d2151.
43. Walker AM. Newer oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 1998 Mar;57(3):169–81.
44. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007 May;75(5):344–54.
45. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Guillonnet S, Kirzin J-M, Aiach M, Ochat N, et al. Impact of progestagens on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *J. Thromb. Haemost.* 2004 Sep;2(9):1594–600.
46. Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, Hulkko S, Hirvonen E, Larsson-Cohn U, et al. Effects on the hemostatic system and liver function in relation to Implanon and Norplant. A prospective randomized clinical trial. *Contraception*. 1998 Aug;58(2):93–8.
47. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011 Jun;12(2):63–75.
48. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and haemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(8):573–84.
49. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2001 May 17;344(20):1527–35.
50. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, Cosmi B, Lunghi B, Bernardi F, et al. Venous thromboembolism in young women; role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur. Heart J.* 2002 Jun;23(12):984–90.
51. Société Française d' Anesthésie et de Réanimation. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. 2005;
52. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol.* 2006 Jun;107(6):1453–72.
53. Kuipers S, Cannegieter SC, Middeldorp S, Robyn L, Büller HR, Rosendaal FR. The absolute risk of venous thrombosis after air travel: a cohort study of 8,755 employees of international organisations. *PLoS Med.* 2007 Sep;4(9):e290.
54. Le Moigne E ,Gueguen C ,Delluc A ,Nowak E , Mottier D, Le Gal G;écidive après une MVTE survenue sous contraception oestroprogestative:Quel risque ?Quels facteurs de risque?la Revue de Médecine Interne 2010 Dec 31 (supplement 3)S382 .
55. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch. Intern. Med.* 2000 Mar 27;160(6):769–74.
56. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br. J. Haematol.* 2010 Jun;149(6):824–33.
57. 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. *Thromb. Haemost.* 1995 Aug;74(2):606–11.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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. *N. Engl. J. Med.* 2001 Jul 19;345(3):165–9.
62. 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.
  63. Oger E, Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, Guénet D, Abalain J-H, et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from the EDITH study: a hospital-based case-control study. *J. Thromb. Haemost.* 2006 Apr;4(4):793–9.
  64. 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. *N. Engl. J. Med.* 1999 Mar 25;340(12):901–7.
  65. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N. Engl. J. Med.* 2006 Oct 26;355(17):1780–9.
  66. 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 Jun 17;350(25):2558–63.
  67. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2004 Jun;2(6):884–9.
  68. 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.
  69. Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, Lärfaars 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.
  70. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2009 Nov;88(6):366–70.
  71. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 1995 May 22;155(10):1031–7.
  72. White RH, Zhou H, Romano PS. Length of hospital stay for treatment of deep venous thrombosis and the incidence of recurrent thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 1998 May 11;158(9):1005–10.
  73. 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 Mar 27;160(6):761–8.
  74. 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 Sep;8(9):1933–42.
  75. 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.
  76. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O’Fallon WM, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb. Haemost.* 2001 Jul;86(1):452–63.
  77. 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.
  78. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 2008 Aug 11;168(15):1678–83.
  79. 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.
  80. 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.
  81. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfaars 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. *N. Engl. J. Med.* 1995 Jun 22;332(25):1661–5.
  82. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am. J. Med.* 2006 Jan;119(1):50–3.

83. 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*. 2011;342:d813.
84. Lijfering WM, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller 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.
85. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2005 May 18;293(19):2352–61.
86. 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 Oct;8(10):2159–68.
87. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2003 Apr 10;348(15):1425–34.
88. Lee AYY, 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. *N. Engl. J. Med.* 2003 Jul 10;349(2):146–53.
89. Piovello F, Crippa L, Barone M, Viganò 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.
90. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, 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 Jun;9(6):1119–25.
91. Prandoni P, Lensing AWA, 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.
92. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2002 Sep;88(3):407–14.
93. 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.
94. 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.
95. 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. *N. Engl. J. Med.* 2000 Aug 17;343(7):457–62.
96. 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.
97. Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 1998 Oct;80(4):566–9.
98. Ruivard M, Vaillant-Roussel H, Ouchchane L, Dauphin C, Rieu V, Le Guenno G, et al. Caractéristiques et facteurs de récurrence d'une maladie thrombo-embolique veineuse survenue sous contraception œstro-progestative (172 patientes). *La Revue de Médecine Interne*. 2009 Dec;30:S379–80.
99. 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.
100. 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.
101. Agnelli G, Becattini C, Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism in men and women. *N. Engl. J. Med.* 2004 Nov 4;351(19):2015–8; author reply 2015–8.
102. Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou M-H, Pelissier C, Thalabard J-C. Progestogen-only

- contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2004 Dec;70(6):437–41.
103. 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.
104. Haute Autorité de Santé - Thrombophilie et grossesse - Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires [Internet]. [cited 2012 Feb 9]; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_240362/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240362/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires)
105. Haute Autorité de Santé - Thrombophilie et grossesse - Prévention des risques thrombotiques maternels et placentaires [Internet]. [cited 2012 Feb 9]; Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272236/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires?xtmc=grossesse%20et%20thrombophilie&xtr=2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272236/thrombophilie-et-grossesse-prevention-des-risques-thrombotiques-maternels-et-placentaires?xtmc=grossesse%20et%20thrombophilie&xtr=2)
106. [cited 2012 Feb 9]; Available from: [http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca05/html/ca05\\_24/ca05\\_24.htm](http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca05/html/ca05_24/ca05_24.htm)
107. White RH, Chan WS, Zhou H, Ginsberg JS. Recurrent venous thromboembolism after pregnancy-associated versus unprovoked thromboembolism. 2008;
108. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br. J. Haematol.* 2006 Nov;135(3):386–91.
109. OMS | Critères de recevabilité pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives [Internet]. WHO. [cited 2012 Feb 9]; Available from: [http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9789241563888/fr/index.html](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/fr/index.html)
110. Anaes-Afssaps-Inpes. Services des recommandations professionnelles de l' Anaes. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. déc2004;
111. 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 Oct;8(10):2159–68.
112. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010 Nov;30(11):2297–300.
113. thèse Marie-Laure Roudaut- Le Gall. La contraception progestative après un premier épisode thromboembolique veineux=étude de cohorte. 2011 Sep 7;
114. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2006 Apr 10;166(7):729–36.
115. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ*. 1996 Nov 2;313(7065):1127–30.
116. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
117. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br. J. Haematol.* 2012 Feb;156(3):366–73.
118. Van Tilburg NH, Rodendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95:2855-9
119. Meijers JCM, Middeldorp S, Tekelenburg W, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI -independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2000; 84:9-14
120. Moreau C, Trussell J, Gilbert F, Bajos N, Bouyer J. Oral contraceptive tolerance. Does the type of pill matter? *Obstet Gynecol* 2007; 109(6):1277-85



# ANNEXES



<b>EDITH</b>	Investigateur  __ __	<b>N° patient</b>  __ __ __ __ __ __	<b>Page 2</b>
<b>VISITE DE SUIVI</b>		Date  __ __ __ __ __ __	

**3- Hospitalisations pour raison médicale :**                    ↑Non   ↑Oui

• Date début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Date fin : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Prévention médicamenteuse : ↑non ↑oui

↑En cours de séjour

Si prévention, début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    durée (jours) : |\_\_|\_\_|\_\_|    Type : .....

• Date début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Date fin : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Prévention médicamenteuse : ↑non ↑oui

↑En cours de séjour

Si prévention, début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    durée (jours) : |\_\_|\_\_|\_\_|    Type : .....

*Continuer si nécessaire selon le même mode :*

**4- Séjours dans une clinique psychiatrique :**                    ↑Non   ↑Oui

• Date début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Date fin : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|                    ↑En cours de séjour

• Date début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Date fin : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|                    ↑En cours de séjour

*Continuer si nécessaire selon le même mode :*

**5- Grossesses, post-partum :**                    ↑Non   ↑Oui

• Date début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Date fin : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Prévention médicamenteuse : ↑non ↑oui

↑Grossesse en cours

Si prévention, début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Durée (jours) : |\_\_|\_\_|\_\_|    Type : .....

• Date début : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Date fin : |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|    Prévention médicamenteuse : ↑non ↑oui

↑Grossesse en cours

Si prévention, début : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| Durée (jours) : |\_|\_|\_|\_| Type : .....

<b>EDITH</b>	Investigateur  _ _	N° patient  _ _ _ _ _ _	<b>Page 3</b>
<b>VISITE DE SUIVI</b>		Date  _ _   _ _   _ _ _ _ _ _	

**6- Voyages depuis le dernier suivi :**

↑Non ↑Oui

• Date du voyage : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| Durée du trajet : |\_|\_| heures

Mode de transport : Avion↑ Train↑ Automobile↑ Bateau↑

• Date du voyage : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| Durée du trajet : |\_|\_| heures

Mode de transport : Avion↑ Train↑ Automobile↑ Bateau↑

*Continuer si nécessaire selon le même mode :*

**7- Découverte de cancer depuis le dernier suivi :**

↑Non ↑Oui

Si oui, date de diagnostic : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Localisation primitive (organe) : |\_|\_|

**8- Traitement anticoagulant curatif depuis le dernier suivi :**

Avez-vous pris un traitement anticoagulant depuis le dernier suivi?

↑Non ↑Oui • Date début : |\_|\_| |\_|\_|

|\_|\_|\_|\_|\_| Date fin : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| ↑En cours

• Date début : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| Date fin : |\_|\_| |\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|\_| ↑En cours

*Continuer si nécessaire selon le même mode :*

Commentaires en cas d'arrêt ou de reprise du traitement anticoagulant :

.....





**13-Accidents hémorragiques depuis le dernier suivi :**      ↑Non    ↑Oui

• Date d'accident : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|      Localisation .....

Sous traitement anticoagulant ? ↑Non    ↑Oui

• Date d'accident : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|      Localisation .....

Sous traitement anticoagulant ? ↑Non    ↑Oui

**14-Infarctus du myocarde ou syndrome coronarien aigu :**      ↑Non    ↑Oui

• Date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| Observations : .....

• Date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| Observations : .....

**15-Accident vasculaire cérébral :**      ↑Non    ↑Oui

• Date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| Type d'AVC :    ↑Ischémique ↑Hémorragique

• Date : |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_| Type d'AVC :    ↑Ischémique ↑Hémorragique

**16-Artériopathie :**      ↑Non    ↑Oui

• Date |\_|\_|\_| |\_|\_|\_| |\_|\_|\_|\_|\_|      Observations : .....

<b>EDITH</b>	Investigateur  _ _	N° patient  _ _ _ _ _ _ _	<b>Page 6</b>
<b>VISITE DE SUIVI</b>		Date  _ _ _   _ _ _   _ _ _ _ _	









### ANNEXE 3: Anticoagulation en fonction du risque de MVTE maternelle

Risque	Risque majeur	Risque élevé	Risque modéré
<b>Situations à risque</b>	anticoagulation définitive dans les suites d'une MVTE  déficit en antithrombine symptomatique  SAPL	antécédent de MVTE idiopathique avec ou sans FDR biologique	antécédent de MVTE provoquée sans FDR biologique  facteurs de risque cliniques (âge > 35 ans, césarienne surtout non programmée, obésité, varices, HTA)  facteurs prédisposant obstétricaux  maladie thrombogène sous-jacente
<b>Moyens</b>	héparine à dose curative pendant toute la grossesse  AVK les 3 premiers mois du <i>post-partum</i> minimum	héparine à dose préventive au 3ème trimestre et les 6 à 8 premières semaines du <i>post-partum</i>  début + précoce avant si FDR surajoutés	héparine à dose préventive les 6 à 8 premières semaines du <i>post-partum</i>

Tableau 13= Anticoagulation en fonction du risque de MVTE maternelle.

D'après référence (104).

UNIVERSITE DE BREST - BRETAGNE OCCIDENTALE

Faculté de Médecine

\*\*\*\*\*

AUTORISATION D'IMPRIMER

\*\*\*\*\*

Présentée par Monsieur le Professeur ..... *Le Gal G* .....

Titre de la thèse ..... *Risque de récurrence après un premier épisode de maladie veineuse thromboembolique de la femme jeune - étude de cohorte* .....

ACCORD DU PRESIDENT DU JURY DE THESE SUR L'IMPRESSION DE LA THESE :

OUI...

NON...

En foi de quoi la présente autorisation d'imprimer sa thèse est délivrée à

M<sup>e</sup> ..... *Le Bihan - Le Paix Denottee* .....

Fait à BREST, le *6/3/12*

VISA du Doyen de la faculté

A BREST, le *7 mars 2012*

Le Doyen,



A large, stylized handwritten signature in black ink, overlapping the circular stamp.

Le Président du Jury de Thèse,

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE BREST  
Hôpital de la Cavale Blanche  
20005 BREST C. DE V.

Département de Médecine Interne et Pneumologie

..... *G. Le Gal* .....

Professeur des Universités

Président du jury



LE BIHAN-LE PAIX (Dorothee) – Risque de récurrence après un premier épisode de Maladie Veineuse Thromboembolique chez la femme jeune : étude de cohorte

Th. Med : Brest 2012

**RESUME** : La contraception oestroprogestative (COP) est l'un des facteurs de risque les plus fréquents de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) chez les femmes jeunes. Cependant, le risque de récurrence après une MVTE survenue sous COP est mal connu. Notre objectif était de déterminer le risque de récurrence d'un premier épisode thromboembolique veineux chez la femme jeune, en fonction du contexte hormonal initial, des facteurs de risque initiaux, et de l'exposition à des circonstances à risque au cours du suivi. De 1992 à 2011 toutes les patientes de notre centre, âgées de 18 à 50 ans, présentant une MVTE confirmée survenue sous COP ont été incluses consécutivement. Nous avons inclus 235 femmes, avec un suivi médian de 67 mois après l'arrêt de l'anticoagulation initiale.

L'incidence annuelle des récurrences est de 11,76 pour 1000 femmes-année chez les femmes utilisatrices de contraception oestroprogestative lors de l'évènement initial et de 12,84 pour 1000 femmes –année dans le groupe de femmes sans COP. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes même lorsque l'analyse était restreinte aux évènements majeurs idiopathiques. Ce taux de récurrence est faible par rapport au risque global après MVTE, comparable au risque observé après un évènement provoqué dans une population de femmes jeunes.

Pendant le suivi, la grossesse et le *post-partum* étaient des circonstances à risque de récurrence soit 50% des récurrences, la MVTE survenant soit en début de grossesse avant le début de la prophylaxie, soit en *post-partum* après l'arrêt des anticoagulants mais aussi sous prophylaxie bien conduite.

**MOTS CLES** :

MALADIE VEINEUSE THROMBOEMBOLIQUE

CONTRACEPTION OESTROPROGESTATIVE

RECIDIVE

**JURY** :

Président : M. LE GAL

Membres : M. MOTTIER

M. COLLET

Mme LE MOIGNE

Mme MOAL

**DATE DE SOUTENANCE** :

3 avril 2012

**ADRESSE DE L'AUTEUR** :

2 allée des Grillons 29460 Dirinon