



HAL
open science

Intérêt du dosage des F1+2 dans l'évaluation du risque de récurrence thrombotique dans la maladie thromboembolique veineuse non provoquée : une étude de cohorte rétrospective

Justine Lammens

► To cite this version:

Justine Lammens. Intérêt du dosage des F1+2 dans l'évaluation du risque de récurrence thrombotique dans la maladie thromboembolique veineuse non provoquée : une étude de cohorte rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03398736

HAL Id: dumas-03398736

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03398736>

Submitted on 23 Oct 2021

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2021

N°

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par

LAMMENS Justine

Née le 08/07/1993 à ROUEN

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 OCTOBRE 2021

**Intérêt du dosage des F1+2 dans l'évaluation du risque de récurrence thrombotique
dans la maladie thromboembolique veineuse non provoquée :
une étude de cohorte rétrospective**

PRESIDENT DE JURY : Pr Ygal BENHAMOU

DIRECTEUR DE THESE : Dr Sébastien MIRANDA

MEMBRES DU JURY : Pr Hervé LEVESQUE

Dr Véronique LE CAM DUCHEZ

Dr Alexis DHAMY

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbations.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney GILARD	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine SAULNIER	UFR	Biologie
-----------------------------	-----	----------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Chervin HASSEL	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBÉ	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina GUAOUA-ELJADDI	Informatique
Mme Clémence MEAUSSONE	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

PLAN

ILLUSTRATIONS.....	20
ABREVIATIONS.....	21
I- INTRODUCTION.....	22
II- MATERIEL ET METHODES.....	29
1) Population.....	29
2) Mode de recrutement.....	29
3) Critères de jugement principal et secondaires.....	30
4) Modalités de suivi.....	31
5) Analyses statistiques.....	31
III- RESULTATS.....	34
1) Caractéristiques de la population.....	34
2) Critères de jugement principal et secondaires.....	37
3) Évènement hémorragique.....	38
4) Analyses des sous-groupes selon le risque de récurrence HERDOO2.....	42
5) Calcul du seuil des F1+2.....	47
IV- DISCUSSION.....	49
1) Synthèse des résultats et données de la littérature.....	49
2) Forces et limites de l'étude.....	55
3) Implications cliniques.....	56
V- CONCLUSION.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	57
ANNEXES.....	65
RESUME.....	70

ILLUSTRATIONS

Tableaux

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion.....	32
Tableau 2 : Données cliniques et biologiques recueillies pour chaque dosage de F1+2.....	33
Tableau 3 : Caractéristiques de la population.....	36
Tableau 4 : Facteurs de risque de récurrence en analyse univariée de Cox.....	40
Tableau 5 : Facteurs de risque de récurrence en analyse multivariée de Cox.....	41
Tableau 6 : Caractéristiques des sous-groupes HERDOO2.....	44
Tableau 7 : Analyses des sous-groupes HERDOO2 en modèle de Cox univarié.....	45

Figures

Figure 1 : Flow chart.....	35
Figure 2 : Taux d'incidence de récurrence de MTEV exprimé en pourcentage de patient année en fonction du sexe et du score HERDOO2.....	39
Figure 3 : Courbe de survie en fonction du score HERDOO2.....	46
Figure 4 : Courbe ROC en population générale et dans le sous-groupe HERDOO2 <2.....	48

ABREVIATIONS

MTEV = maladie thromboembolique veineuse

ISTH = International Society of Thrombosis and Hemostasis

F1+2 = fragments f1+2 de la prothrombine

TVP= thrombose veineuse profonde

TVS = thrombose veineuse superficielle

TVE = thrombose veineuse de siège insolite

EP = embolie pulmonaire

PVOI = obstruction vasculaire pulmonaire

COP = contraception oestro progestative

IVS = insuffisance veineuse superficielle

SPT = syndrome post thrombotique

FDRCV = facteurs de risque cardiovasculaires

HTA = hypertension artérielle

HCT = hypercholestérolémie

IMC = indice de masse corporelle

ATCD = antécédent

AngioTDM= angioscanner

HBPM = héparine de bas poids moléculaire

AVK= anti vitamine K

AOD = anticoagulant oral direct

IC = intervalle de confiance

Se = sensibilité

Sp= spécificité

RR= risque relatif

HR = hazard ratio

OR = Odds ratio

VPN = valeur prédictive négative

I- INTRODUCTION

Épidémiologie

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une maladie fréquente, responsable d'environ 10 000 décès par an en France. Elle représente la quatrième cause de mortalité dans les pays industrialisés et la troisième cause de mortalité cardiovasculaire derrière les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (1).

L'incidence annuelle est estimée à 1,25 cas pour 1000 habitants avec la survenue dans 2/3 des cas d'un épisode de TVP et 1/3 des cas d'un épisode d'EP. Elle augmente progressivement avec l'âge avec un risque de survenue de 1/100 après 75 ans contre 1/10 000 avant 40 ans. Sa morbi-mortalité est élevée avec, à 3 mois, un taux de mortalité globale à 8,65 % dont 1,68 % d'embolie pulmonaire fatale (2) (3).

MTEV non provoquée et anticoagulation

Le risque de récurrence de MTEV varie considérablement entre les patients atteints de MTEV provoquée ou non provoquée (4) (5). La MTEV peut être provoquée par un facteur de risque transitoire majeur comme la chirurgie ou la grossesse, un facteur de risque transitoire mineur ou un facteur de risque persistant telle que la néoplasie (6). Le risque de récurrence après trois mois ou plus de traitement anticoagulant tout patient confondu après un premier épisode de TVP proximale ou d'EP est estimé à 10 % à 1 an et 30 % à 5 ans (7). L'ISTH définit comme acceptable un risque de récurrence, à l'arrêt de l'anticoagulation curative, de 5 % à 1 an et de 15% à 5 ans après un premier épisode d'EP ou TVP proximale (8).

Les patients atteints de MTEV provoquée par un facteur de risque transitoire majeur (annexe 1) ont un risque de récurrence de 1% à un an après l'arrêt des anticoagulants c'est pourquoi les recommandations actuelles préconisent dans ce cas une durée de traitement limitée de 3 à 6 mois (6). Les patients ayant un risque de récurrence de 5% à 1 an et de 15% à 5 ans dans les suites d'une MTEV sont considérés comme étant atteints d'une MTEV provoquée par un facteur de risque transitoire mineur pour lesquels l'ISTH recommande un traitement d'une durée non limitée en cas de risque hémorragique faible (<3%/an) (9). Pour plus de 50% des patients atteints de MTEV, celle-ci est dite non provoquée et le risque de récurrence est alors considérablement plus élevé ; 10 % la première année

après l'arrêt du traitement anticoagulant, 5 % l'année suivante et jusqu'à 30 % à huit ans avec un risque de récurrence mortelle de 3,6% (10) (11). Dans ce cas, un traitement anticoagulant d'une durée non limitée est aussi privilégié permettant une réduction du risque de récurrence de 80 à 90% (12). Pour ces patients ayant un risque de récurrence de 5 à 10% la première année, l'identification de sous-groupes à faible et haut risque est nécessaire pour aider à la poursuite ou non de l'anticoagulation curative (7) (annexe 2). Ainsi, plusieurs scores ont été élaborés comme le score DASH, VIENNA RIETE et le score HERDOO2. Seul le score HERDOO2 a été validé de façon prospective et a donc été retenu par les recommandations françaises comme une aide à la justification de la poursuite du traitement anticoagulant.

L'étude PADIS-EP, une étude multicentrique française randomisée contrôlée en double aveugle, a comparé, après la période thérapeutique initiale de 6 mois, 18 mois de traitement supplémentaire par warfarine à 18 mois de placebo chez 374 patients ayant eu un premier épisode d'EP non provoquée. Après cette période thérapeutique, un suivi supplémentaire des patients a été effectué pendant 2 ans, alors que les 2 groupes ne recevaient plus de traitement actif. Cette étude a démontré et confirmé les résultats des essais précédents montrant que la prolongation du traitement par AVK avec un INR entre 2 et 3 réduisait de 80 % le risque de récurrence de MTEV mais multipliait par 4 le risque d'hémorragies majeures. En revanche, dès l'arrêt du traitement, le risque de récurrence durant les 2 ans qui suivaient était de l'ordre de 10 % par an (13).

Facteurs de risque de récurrence

Plusieurs facteurs ont été identifiés et décrits dans la littérature comme pouvant favoriser la récurrence : il s'agit de l'âge, du sexe masculin (taux cumulé de récurrence à 2 ans de 19,2% chez les hommes et de 7,7% chez les femmes, HR 2.66, $p = 0,0006$) (14), de l'obésité (risque de récurrence de 9.3% contre 17,5% chez les IMC >30, IC 95% 13-22%) (15), du caractère non provoqué d'un premier événement de MTEV (16), du caractère proximal de la MTEV (RR 2.30, $p < 0,001$)(17), des antécédents personnels de MTEV (RR 1.71, $p = 0,007$) (17) et de l'existence d'un syndrome post thrombotique.

La plupart des anomalies responsables de thrombophilie n'étaient pas associées à un risque augmenté de récurrence (18). Le risque de récurrence chez les porteurs hétérozygotes de la mutation du facteur V n'était multiplié que par 1,4 et par 1,2 chez les porteurs hétérozygotes du facteur II. Les

déficits en protéine S et C étaient également associés de manière assez faible à la récurrence de MTEV (RR <2) (19).

D'autres paramètres ont été identifiés comme facteurs de risque potentiels mais restent aujourd'hui controversés. C'est le cas par exemple des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et le tabac (20) (21).

L'existence d'une obstruction veineuse résiduelle après un épisode de TVP (définie par un diamètre dans le plan transversal > 2 mm sur un seul test ou > 3 mm sur deux tests consécutifs ou un thrombus occupant > 40 % du diamètre de la veine ou toute épaisseur > 1 mm de thrombus résiduel détecté à l'échodoppler après 3 mois d'anticoagulation curative) n'était significativement pas associée à un risque de récurrence de thrombose veineuse profonde après un épisode provoqué ou non (OR 1.24, IC 95% 0.9–1.7) (22). En ce qui concernait l'obstruction veineuse résiduelle pulmonaire, celle-ci semblait être associée à un risque de récurrence de MTEV. Dans une première étude, celle-ci montrait qu'un âge > 65 ans, le caractère non provoqué de l'EP et un score d'obstruction vasculaire pulmonaire initiale (PVOI) \geq 20 % au diagnostic semblaient être des facteurs de risque d'obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle >5% dans les 3 à 24 mois après l'épisode de MTEV. Planquette et al. ont trouvé que le PVOI > 10 % à la fin de la période de traitement anticoagulant était un facteur prédictif indépendant de récurrence après un premier épisode d'embolie pulmonaire (23) (24). Enfin, plus récemment, un PVOI \geq 40 % au diagnostic a été décrit comme un facteur de risque indépendant de récurrence (HR 1.77, $p < 0,01$), que l'EP ait été provoquée ou non par un facteur de risque transitoire majeur. Un seuil à 41 % a été identifié comme la meilleure valeur associée au risque de récurrence 6 mois après l'arrêt de l'anticoagulation (aire sous la courbe = 0,64) (25).

Score HERDOO2

Le score HERDOO2 a été dérivé et validé dans l'étude prospective REVERSE 2 pour identifier un groupe de femmes à faible risque (score HERDOO2= 0 ou 1), c'est-à-dire ayant un risque de récurrence <3%/an et qui pourrait arrêter les anticoagulants après 6 mois d'anticoagulation curative (26). Il se compose de 4 variables statistiquement significatives en analyse multivariée, chacune comptant pour un point, dont le syndrome post thrombotique, âge > 65 ans, IMC > 30 et les Ddimères sous anticoagulant avec un seuil de 250ug/l (RR 3.02, $p= 0,003$). Un score HERDOO2 = 0 ou 1 définissait un risque annuel de récurrence de MTEV de 1,6 % (IC à 95 %, 0,3 % à 4,6 %) alors que les

femmes ayant un score HERDOO2 ≥ 2 avaient un risque annuel de récurrence de 14,1 % (IC à 95 % 10,9 % à 17,3 %) (27). Il n'a pas été mis en évidence de sous-groupe d'hommes à faible risque.

Il existe également d'autres scores de risque pour stratifier le risque de récurrence de la MTEV non provoquée comme les scores de Vienne et de DASH qui pour ce dernier paraissait intéressant pour sa valeur prédictive négative (risque de récurrence $< 5\%$ pour un score ≤ 1). Cependant, ils n'ont pas été validés de manière prospective (28) (29).

Dans une étude récente issue de la population de l'étude PADIS EP, l'impact de l'ajout de l'indice d'obstruction vasculaire pulmonaire (PVOI) au diagnostic et à 6 mois d'anticoagulation aux scores HERDOO2, DASH et Vienne a été étudié chez ces patients après un premier épisode d'EP non provoquée. Le score HERDOO2 a classé 279 (77,3 %) patients (dont 98 femmes) à haut risque et 82 (22,7%, toutes femmes) à faible risque. Au cours de la période de suivi, le risque cumulé de récurrence thromboembolique veineuse était de 23,5% (IC 95%, 18,5-29,5 ; 59 événements) dans le groupe à haut risque et de 10,5 % (IC 95%, 5,4-20,0 ; 8 événements) dans le groupe à faible risque. Le score HERDOO2 avait une sensibilité élevée de 88,4% et une de VPN 90,7% alors que les scores DASH et Vienne avaient respectivement une sensibilité et VPN de 63,3% et 83,3% pour le premier et de 60 et 75% pour le deuxième. Le PVOI combiné à chacun de ces scores en analyse multivariée montrait une augmentation du risque de récurrence statistiquement significative de MTEV 2 à 5 fois plus importante. Chez les HERDOO2 <2 , l'ajout du PVOI défini comme un PVOI $\geq 5\%$ à l'inclusion ou PVOI $\geq 40\%$ au diagnostic d'embolie pulmonaire ou la combinaison des deux PVOI dans le modèle multivarié a identifié des patients à haut risque de récurrence chez qui seul le score seul aurait orienté vers une anticoagulation d'une durée limitée. Le PVOI a donc montré une association plus forte avec le risque de récurrence que n'importe lequel des scores de prédiction actuellement disponibles utilisés seul (annexe 3). L'ajout du PVOI au score de risque de récurrence a identifié au moins 50 % des patients ayant récidivé qui n'auraient pas reçu d'anticoagulation prolongée sur la base des scores seuls (30).

Marqueurs biologiques

L'évaluation de marqueurs d'activation de la coagulation en fin de traitement anticoagulant pourrait être utile dans la stratification du risque de récurrence. Un état d'hypercoagulabilité, après

l'arrêt du traitement anticoagulant, a été rapporté chez une proportion significative de patients atteints de MTEV traités par warfarine pour une MTEV (31).

La ré-ascension des Ddimères à l'arrêt des anticoagulants pourrait être un marqueur de risque de récurrence thrombotique (32). Plusieurs méta-analyses ont utilisé la ré-ascension du taux des Ddimères à l'arrêt du traitement comme un facteur prédictif de récurrence et incitait le praticien à reprendre un traitement anticoagulant. Ainsi, une méta-analyse regroupant 7 études, dont 2 rétrospectives (1109 patients dont 550 thromboses non provoquées) et 5 prospectives (3116 sujets dont 1338 formes non provoquées), objectivait avec près de deux ans de suivi, un risque annuel de récurrences de 3.5% chez les patients dont les Ddimères restaient dans des valeurs identiques après l'arrêt des anticoagulants et un risque annuel de 8.9% chez les patients pour lesquels une ré-ascension des Ddimères était survenue. L'évaluation d'une telle stratégie de reprise du traitement anticoagulant permettait de réduire le nombre de récurrence mais du fait d'une grande sensibilité des tests et d'une faible spécificité, imposait la reprise d'un traitement prolongé à un certain nombre de patients (33).

L'activation de la coagulation peut être également détectée par la mesure des taux plasmatiques des fragments 1+2 de la prothrombine, du fibrinopeptide A (FpA), des complexes thrombine-anti-thrombine (TAT) (34). Le fragment F1+2 est constitué pour sa partie N-terminale de l'ancien domaine 1 de la prothrombine, responsable de la liaison de cette molécule aux phospholipides par des ponts dicalciques, et pour sa partie C-terminale, de l'ancien domaine 2 de la prothrombine, responsable de la fixation du facteur V activé. Ces deux domaines du fragment F1+2 sont clivés par la thrombine en deux fragments F1 et F2. La séparation de la thrombine et du F1+2 est équimoléculaire : de ce fait, la concentration de F1+2 est strictement corrélée à la génération de thrombine. Son taux traduit l'état d'activation de la cascade enzymatique du système de la coagulation qui reflète donc un état d'hypercoagulabilité de façon précoce.

Dans une étude prospective, des dosages de F1+2 ont été réalisés la veille de l'arrêt du traitement anticoagulant puis 4 semaines après l'arrêt. Les dosages des F1+2 réalisés la veille de l'arrêt (T0) et 4 semaines plus tard (T1) étaient similaires chez les patients atteints de MTEV non provoquée par rapport à ceux présentant des facteurs de risque transitoires de MTEV. Par ailleurs, les dosages de F1 + 2 augmentaient de T0 à T1 ($p < 0,0005$). A T1, la valeur des F1+2 était significativement plus élevée chez les patients ayant récidivé par rapport aux patients n'ayant pas récidivé ($p < 0,005$). En ce qui

concernait la valeur des F1+2 à T0 c'est-à-dire sous anticoagulant, les résultats n'étaient pas significatifs. La valeur prédictive négative d'un niveau normal de F1+2 à T1 était de 95 % ce qui signifiait que seulement 5% des F1+2 en dessous du seuil de positivité avaient récidivé. Les résultats de cette étude suggéraient que des taux plasmatiques plus élevés de F1+2 à l'arrêt du traitement anticoagulant pourraient être un facteur de risque indépendant de récurrence de MTEV (35).

Complications hémorragiques

Le risque d'évènement hémorragique majeur chez les patients sous anticoagulant pour une durée non limitée après un premier épisode de MTEV non provoqué est considérable. Une méta analyse de 27 études, ayant inclus des patients sous anticoagulation curative au long cours après un premier épisode de MTEV non provoqué, a étudié le risque d'évènement hémorragique majeur à long terme. En tout, 9982 patients recevaient un traitement par AVK et 7220 par AOD. Le risque d'évènement hémorragique majeur était de 1,74 évènements (IC 95%, 1,34 – 2,20) pour 100 patients année sous AVK et de 1,12 évènements pour 100 patients année (IC 95%, 0,72 – 1.62) sous AOD. Le risque était significativement plus important chez les patients âgés de plus de 65 ans, en cas de clairance de la créatinine < 50ml/min ou un antécédent hémorragique ou la prise concomitante d'antiagrégant plaquettaire ou un taux d'hémoglobine < 10g/dl. Le risque d'évènement hémorragique fatal était de 8,3% sous AVK et 9,7% sous AOD (36).

L'évaluation du risque hémorragique peut se faire à l'aide de paramètres cliniques et biologiques à l'origine de scores de risque, comme par exemple le score VTE-BLEED qui est spécifique de la maladie thromboembolique veineuse à la phase chronique (≥ 30 jours) pour une population sous AVK ou AOD. Il a été élaboré et validé rétrospectivement à partir des études RE-COVER et RE-COVER II (37). Six variables cliniques ont été associées de manière significative à un risque hémorragique élevé après un mois de traitement et ont été pondérées en fonction de leurs hazard ratio : le cancer actif (2 points), l'hypertension artérielle non contrôlée chez l'homme (1 point), l'anémie (1,5 points), un antécédent de saignement (1,5 points), une dysfonction rénale avec clairance de la créatinine entre 30 et 60ml/min (1,5 points) et l'âge > 60 ans (1,5 points). Un score ≥ 2 définissait un risque élevé soit un risque hémorragique de 12,6%/an versus 2,8% pour le groupe à faible risque. L'odds ratio calculé indiquait un risque de saignement 5 fois (IC à 95 % 3,5-7,1) plus élevé pour les patients appartenant à la catégorie de risque élevé. Il permettait d'évaluer à 6 mois le risque hémorragique sous traitement anticoagulant dans la MTEV, soit au moment où se discutait la poursuite ou l'arrêt du traitement

anticoagulant. Sa construction ne prenait pas en compte les hémorragies survenant le premier mois pour éviter la variabilité, notamment pour les AVK, liée à l'instauration du traitement. L'intérêt de ce score, par rapport aux scores HAS BLED et HEMORRAGE (38), était d'avoir été étudié uniquement chez des patients atteints de MTEV et d'avoir été testé à la fois avec un AVK et un AOD.

Le taux de létalité pour l'hémorragie majeure est deux à trois fois plus élevé que le taux de létalité pour la MTEV récidivante (39). Il existe un risque d'hémorragie majeure d'environ 0,5 % par an chez les patients atteints de MTEV non provoquée sans anticoagulant et un risque incrémentiel de saignement majeur de 0,8 %/an sous anticoagulant.

Objectifs de l'étude

La principale limite concernant l'estimation du risque de récurrence par le score HERDOO2 est qu'il exclut de principe les hommes et qu'il ne permet de classer que 12% des femmes dans le groupe à faible risque de récurrence. Il y'a donc intérêt à rechercher des marqueurs permettant de mieux définir le risque de récurrence chez les patients ayant un antécédent de MTEV non provoquée unique.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si l'élévation des fragments F1+2 après l'arrêt du traitement anticoagulant était associée au risque de récurrence chez des patients atteints de MTEV non provoquée.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risque de récurrence de MTEV et de déterminer si l'ajout du dosage des F1+2 permettait d'améliorer les performances du score de risque HERDOO2.

II- MATERIEL ET METHODES

1) Population

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective, monocentrique, menée au CHU de Rouen à partir des données de patients suivis en consultation au laboratoire d'hémostase.

Nous avons recueilli les données des patients pour lesquels a été réalisé un dosage des fragments F1+2, du 01/01/2014 au 31/12/2017, au décours d'un épisode thromboembolique veineux non provoqué et après interruption du traitement anticoagulant.

Les patients inclus avaient pour antécédent un épisode thromboembolique veineux (TVP proximale des membres inférieurs, EP, thrombose veineuse des membres supérieurs ou thrombose veineuse de siège inhabituel) non provoqué, diagnostiqué au décours d'une clinique évocatrice et confirmé à l'imagerie, pour lequel un traitement anticoagulant a été instauré pour une durée d'au minimum 3 mois.

Les patients étaient exclus s'ils étaient mineurs, si l'antécédent de MTEV correspondait à un épisode de TVS ou de TVP distale, si le dosage des fragments F1+2 avait été réalisé sans antécédent de MTEV ou au décours d'un épisode thromboembolique veineux provoqué par un facteur majeur transitoire ou persistant tel que défini par l'ISTH ou encore sous traitement anticoagulant (tableau 1). Les TVP distales, pour lesquelles un traitement anticoagulant d'une durée limitée de 6 semaines à 3 mois est recommandée (40) ont été exclues de cette étude en raison de leur faible risque de récurrence (41) et leur faible risque de SPT (42).

2) Mode de recrutement

Les dosages de fragments F1+2 réalisés du 01/01/2014 au 31/12/2017 lors d'une consultation dans le service d'hématologie du laboratoire du CHU de Rouen, ont été extraits par un médecin biologiste avec exclusion informatique préalable des dosages réalisés au cours d'une grossesse.

Puis, les dossiers informatisés des patients correspondant au dosage biologique étaient analysés via le logiciel CDP2 du CHU de Rouen et leurs données recueillies sur la plateforme sécurisée Doqboard.

Les données cliniques recueillies comportaient l'âge, l'IMC, les FDRCV, les antécédents personnel et familial de MTEV, les caractéristiques de la MTEV, le traitement anticoagulant et sa durée (tableau 2). Les données biologiques recueillies comprenaient le dosage de Ddimeres sous anticoagulant et les dosages de Ddimeres et F1+2 à l'arrêt du traitement. Elles étaient relevées à partir du logiciel Biocare du service d'hématologie et étaient précisées par le délai à l'arrêt du traitement. Le dosage des Ddimeres était déterminé par technique ELISA (Asserachrom, Diagnostica Stago, Asnieres, France) et le dosage des fragments F1+2 de la prothrombine était réalisé par technique immunologique sanguine (Enzygnost F1+2 monoclonal, Siemens, Maburg, Germany).

3) Critères de jugement principal et secondaires

L'objectif principal de cette étude était de déterminer le taux d'incidence de récurrences thrombotiques veineuses proximales ou distales en fonction du dosage de F1+2.

On considérait comme récurrence tout épisode de MTEV telle qu'une TVP distale ou proximale des membres inférieurs, une TVS avec extension au réseau veineux profond, une EP ou une TVE découverte au décours d'une symptomatologie et clinique évocatrices (score de Wells, score de Genève) (annexe 4 et 5). La récurrence thromboembolique devait avoir été confirmée par un examen complémentaire (echodoppler veineux, angioTDM thoracique, scintigraphie pulmonaire, imagerie cérébrale ou digestive) et traitée par anticoagulant (HBPM ou apparentés, AVK ou AOD). Les fragments F1+2 étaient considérés comme positifs lorsque leur taux était supérieur à 280pmol/l (norme du laboratoire).

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risque de MTEV et de déterminer l'incidence de la récurrence thrombotique selon le score HERDOO2 et le taux de F1+2.

Le score HERDOO2 était calculé à posteriori à partir du recueil du dosage de Ddimeres sous anticoagulant et des données cliniques (SPT, IMC et âge).

4) Modalités du suivi

Les patients étaient contactés par téléphone sur l'existence ou non d'un nouvel épisode thromboembolique veineux survenu entre l'arrêt du traitement anticoagulant et le 31/12/2020.

En cas de réponse affirmative et après accord oral du patient, le médecin traitant était appelé pour confirmer la récurrence. Les informations suivantes étaient alors recueillies :

- le mode de récurrence (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire ou thrombose de siège inhabituel)
- la date
- la présence ou non d'un facteur transitoire ou persistant majeur selon l'ISTH
- le traitement anticoagulant et sa durée
- l'existence ou non d'une complication hémorragique liée au traitement.

La commission de qualification des projets de recherche a classé cette étude en catégorie 3 ne nécessitant pas de déclaration auprès d'un comité de protection des personnes.

5) Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS.

Les caractéristiques qualitatives de la population ont été exprimées en pourcentage. Les données quantitatives ont été exprimées par la moyenne +/- écart type. La distribution normale des données a été vérifiée par le test de Shapiro.

Les facteurs de risque associés à la survenue d'un épisode thrombotique ont été identifiés par une analyse de survie avec un modèle de COX univarié puis multivarié. Nous avons retenu pour l'analyse multivariée de COX toutes les variables avec un $p < 0,2$ ainsi que les variables décrites dans la littérature comme associées à un risque de récurrence. Les sous-groupes des scores HERDOO2 à bas risque et haut risque ont été comparés par une analyse de COX univariée. Le taux d'incidence de récurrence de MTEV chez les hommes et les femmes ainsi que dans les sous-groupes HERDOO2 a été estimé pour 100 personnes années.

L'importance du risque a été estimée par le calcul du Hazard ratio avec un seuil de significativité $p < 0.05$ et un IC 95%.

En cas de résultat non significatif en ce qui concernait l'association des F1+2 au risque de récurrence, la performance du seuil de positivité des F1+2 à 280pmol/l (norme du laboratoire) était alors étudiée par une analyse ROC.

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion

- **Critères d'inclusion**

- Age > 18 ans
- MTEV diagnostiquée au décours d'une clinique évocatrice
 - TVP proximale des membres inférieurs
 - TVP des membres supérieurs
 - EP
 - TVE (thrombose veineuse cérébrale ou digestive)
- MTEV confirmée par un examen d'imagerie
 - échodoppler veineux des membres inférieurs ou supérieurs
 - angioTDM thoracique
 - scintigraphie pulmonaire
 - imagerie cérébrale ou digestive
- Absence de facteur majeur transitoire ou persistant tel que défini par l'ISTH
- Avoir reçu un traitement anticoagulant (AOD, AVK ou HBPM et apparentés) d'au moins 3 mois
- Interruption du traitement anticoagulant
- Dosages des F1+2 après interruption du traitement

- **Critères d'exclusion**

- MTEV provoquée par un facteur majeur transitoire ou persistant tel que définis par l'ISTH
 - Facteur majeur transitoire:
 - chirurgie avec anesthésie générale > 30min dans les 3 derniers mois
 - fracture des membres inférieurs ou immobilisation pour un motif médical aigu dans les 3 derniers mois
 - la grossesse et le post partum.
 - Facteur majeur persistant:
 - cancer actif
 - thrombophilie sévère (déficit en anti thrombine, SAPL) nécessitant une anticoagulation au long cours
- TVS
- TVP distale des membres inférieurs
- Dosage de F1+2 sans antécédent de MTEV
- Anticoagulation au long cours
- Patients décédés de cause non thrombo-embolique dans les 6 mois qui ont suivi l'évènement thromboembolique qualifiant

Tableau 2 : Données cliniques et biologiques recueillies pour chaque dosage de F1+2

- Sexe
- Age
- IMC
- FDRCV (tabac, HTA, HCT, obésité et diabète)
- Antécédents MTEV personnelle et familiale
- IVS
- COP
- SPT
- Caractéristiques de l'épisode thrombo embolique veineux non provoqué
 - o type (TVP, EP, TVE)
 - o date
 - o traitement anticoagulant, durée et date de l'arrêt
- Complications hémorragiques (date, localisation, facteur traumatique, traitement associé)
- Données biologiques :
 - o Ddimeres sous anticoagulant, Ddimeres et fragments F1+2 en fin de traitement
 - o CRP
 - o fibrinogène
 - o bilan de thrombophilie (mutation facteur V, II, déficit en protéine C et S, antiphospholipides)

III- RESULTATS

Nous avons extrait 1117 dosages de F1+2 réalisés au cours d'une consultation au sein de l'IBC du CHU de Rouen entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2017. Parmi ces dosages, 972 dosages ont été exclus dont 171 (15,3%) réalisés en double dans le suivi d'un même patient et 801 ne répondant pas aux critères d'inclusion ou présentant des critères d'exclusion.

Dans les patients exclus, 255 (22,8%) dosages avaient été réalisés au cours d'un bilan de thrombophilie, 191 (17,1%) dans le cadre d'une MTEV provoquée, 57 (5,1%) dans les suites d'une TVP distale non provoquée, 168 (15%) sous anticoagulant et 73 (6,5%) au cours d'un bilan de thrombose artérielle (figure 1). Au total, 89 dosages de F1+2 ont été inclus et analysés.

1) Caractéristiques de la population

La population de cette étude était majoritairement féminine, composée de 60 (67,4%) femmes jeunes (âge moyen de 54 ans) avec peu de facteur de risque cardiovasculaire hormis l'obésité (31,1%). Quasiment 40% (37%) de la population était porteuse d'une thrombophilie, 30% avait un antécédent personnel de MTEV et 20% un antécédent familial.

La moitié des patients inclus avaient eu un dosage des F1+2 dans les suites d'une EP, 30% dans les suites d'une TVP proximale des membres inférieurs et 20% au décours d'un épisode d'EP associée à une TVP des membres inférieurs (tableau 3).

La durée de l'anticoagulation curative était en moyenne d'un an.

Figure 1 : Flow chart

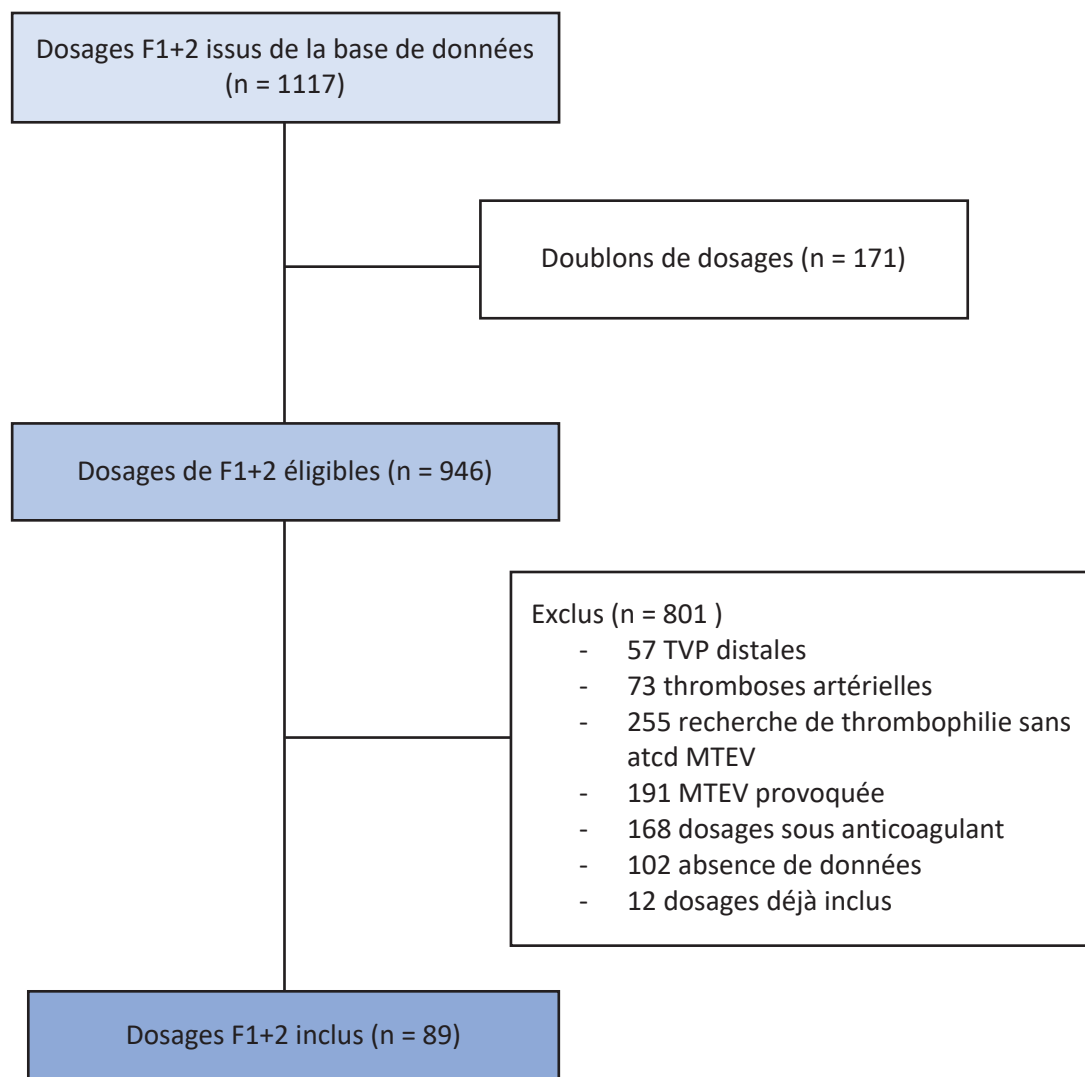


Tableau 3 : Caractéristiques de la population

	n = 89
Sexe (%)	
Femme	60 (67,4)
Age moyen (extrêmes)¹	54 (20 – 87)
IMC moyen (extrêmes)²	30,2 (17 – 54)
Facteurs de risque cardiovasculaires (%)	
- HTA	28 (31,4)
- Hypercholestérolémie	18 (20,2)
- Diabète	9 (10,1)
- Obésité	33 (37,1)
- Tabagisme	22 (24,7)
Antécédents MTEV (%)	
- Personnel	27 (30,3)
- Familial	21 (23,6)
Insuffisance veineuse superficielle (%)	18 (20)
Contraception oestro progestative (%)	15 (16,8)
Thrombophilie (%)	33 (37)
- Mutation facteur V	20
- Mutation facteur II	6
- Déficit en protéine C	7
- Déficit en protéine S	2
- SAPL	3
- Thrombophilie double	5
Caractéristiques épisode thrombotique (%)	
- TVP isolée	29 (32,6)
○ Unilatérale	27
○ Bilatérale	2
- EP isolée	42 (47,2)
○ EP proximale	12
- EP + TVP	17 (19,1)
○ TVP bilatérale	2
- TVE siège insolite	1 (1,1)
Voyage >6H (%)	4 (4,5)
Traitement anticoagulant (%)	
- AVK	58 (65)
- AOD	29 (32,6)
- HBPM	1 (1,1)
Durée de traitement moyenne (extrêmes)³	12 (3 – 120)
- 3 mois	3
- 6 mois	20
- 9 mois	5
- ≥ 12 mois	57

^{1,2,3} Les données sont respectivement exprimées en années, kg/m² et mois.

2) Critères de jugement principal et secondaires

La durée moyenne de suivi après arrêt du traitement anticoagulant était de $91,9 \pm 64,3$ mois avec un minimum de 6 mois et un maximum de 410 mois. Durant la période de suivi, 31 (35%) patients ont récidivé soit un taux de récurrence de 3,4% patient année (figure 2), 47 (53%) patients n'ont pas récidivé et 11 (12%) patients ont été perdus de vue (3 décès et 8 absences de réponse téléphonique du patient ou de coordonnées du médecin traitant). Parmi les récurrences, 7 (22,6%) récurrences étaient provoquées par un facteur transitoire ou persistant majeur (2 grossesses, 2 TVS sur veines variqueuses avec extension au réseau veineux profond, 3 néoplasies). 31 (35%) patients avaient un taux élevé de F1+2 et seulement 15 (48%) patients ont récidivé (HR 1,13, $p = 0,85$) (tableau 5).

Au sein des sous-groupes HERDOO2, 47 (53%) patients avaient un risque élevé selon le score HERDOO2 et 24 (27%) femmes avaient un risque faible selon le score HERDOO2. Le taux de récurrence parmi les hommes et les femmes à haut risque était respectivement de 4% et 3,7% patient année. Le taux de récurrence parmi les femmes à faible risque était de 2,8% patient année (figure 2).

Au sein du groupe récurrence, 18 hommes ont récidivé soit 58 % de la population masculine ($p = 0,23$). Il existait un risque de récurrence de MTEV, statistiquement significatif en analyse univariée, multiplié par 2,5 chez les patients ayant un antécédent familial de MTEV ($p = 0,02$) et multiplié par 3 chez les patients ayant un antécédent personnel de MTEV ($p = 0,009$) en analyse multivariée (tableau 4 et 5). Parmi les différents types de MTEV, l'association EP + TVP était contrairement aux TVP et EP isolées ou TVP bilatérales, significativement associée à un risque de récurrence ($p = 0,03$) en analyse univariée et une tendance à la significativité en analyse multivariée, avec un risque de récurrence multiplié par 2,5 (tableau 4).

La prise d'une contraception oestro progestative, la présence d'une thrombophilie héréditaire ou acquise, l'insuffisance veineuse superficielle et le syndrome post thrombotique n'étaient pas associés de manière significative à un risque de récurrence. La prise d'une COP apparaissait cependant, en analyse univariée et multivariée, comme un facteur protecteur mais sans association statistiquement significative ($p = 0,31$).

Les facteurs de risque cardiovasculaires n'étaient pas non plus significativement associés à un risque majoré de récurrence de MTEV.

Le score HERDOO2 calculé à posteriori, à partir d'un dosage de Ddimères sous anticoagulant et des paramètres cliniques, n'était significativement pas associé à un risque de récurrence en analyse univariée et multivariée ($p = 0,23$) tout comme le dosage des Ddimères à l'arrêt du traitement anticoagulant. La durée de traitement était d'en moyenne 11 mois dans le groupe récurrence contre 9 sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0,14$)

3) Évènement hémorragique

Un seul évènement hémorragique non grave (mélène) sous anticoagulant est survenu dans le groupe récurrence ayant nécessité l'arrêt de l'anticoagulation curative.

Figure 2 : Taux d'incidence de récurrence de MTEV exprimé en pourcentage de patient année en fonction du sexe et du score HERDOO2

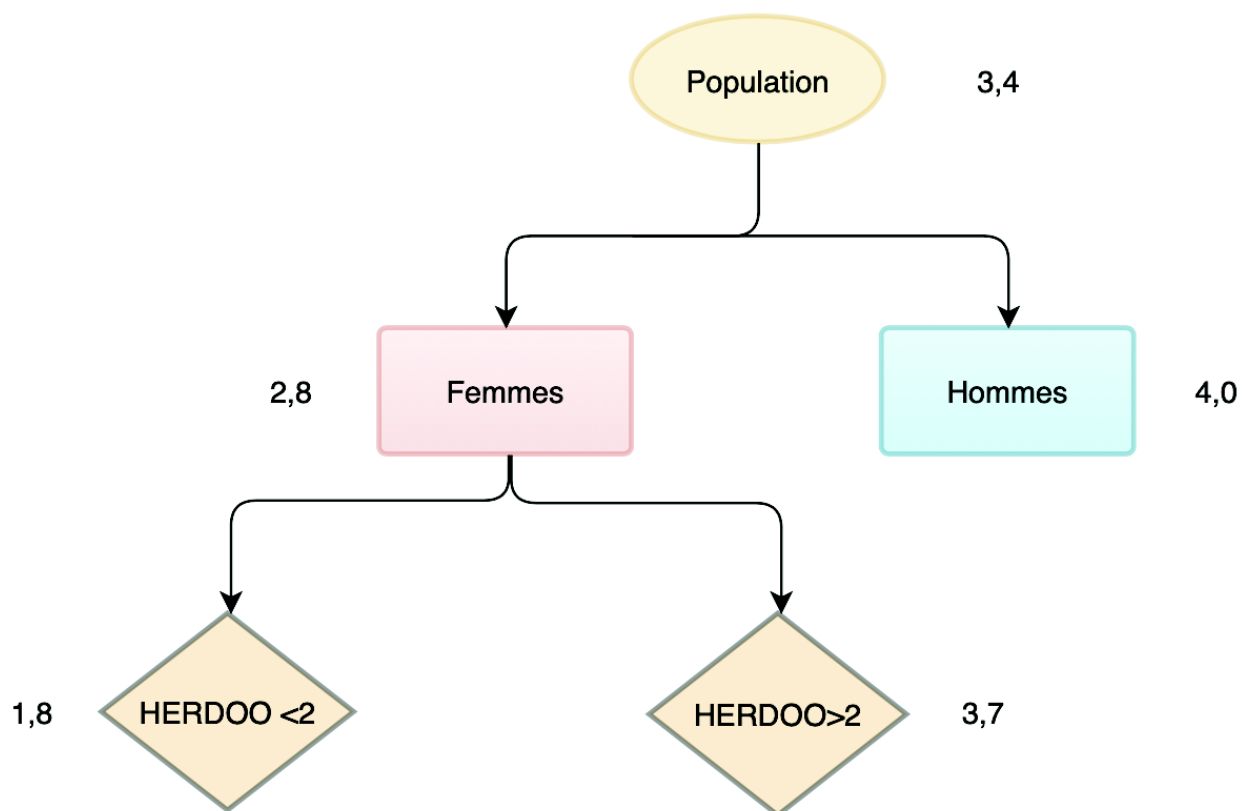


Tableau 4 : Facteurs de risque de récurrence en analyse univariée de Cox

	Récidive + (n= 31)	Récidive – (n = 47)	HR (IC 95%)	p
Sexe (%)				
- Femme	13 (42)	13 (27,6)	1,60 (0,75 – 3,44)	0,23
- Homme	18 (58)	34 (72,4)		
Age¹ (moyenne ± écart type)	53,45 ± 16,9	52,49 ± 17,8		0,81
Poids² (moyenne ± écart type)	84,29 ± 16,3	84,34 ± 24		0,99
IMC³ (moyenne ± écart type)	29,79 ± 6,2	29,44 ± 8,5		0,84
Facteurs de risques cardiovasculaires (%)				
- HTA	10 (32)	14 (30)	0,98 (0,44 – 2,20)	0,96
- Hypercholestérolémie	7 (22,6)	10 (21,3)	0,98 (0,41 – 2,33)	0,96
- Diabète	2 (6,4)	6 (12,8)	0,40 (0,09 – 1,75)	0,23
- Obésité	13 (42)	19 (40,4)	0,85 (0,38 – 1,91)	0,70
- Tabagisme	11 (35,5)	9 (19,1)	1,34 (0,60 – 2,99)	0,47
Antécédents MTEV (%)				
- Personnel	15 (48,4)	9 (19,1)	2,08 (0,97 – 4,50)	0,06
- Familial	13 (42)	8 (17)	2,46 (1,11 – 5,45)	0,02*
COP (%)	2 (6,4)	13 (27,6)	0,18 (0,02 – 1,33)	0,09
Thrombophilie (%)	10 (32,2)	13 (27,6)	1,13 (0,50 – 2,60)	0,76
IVS (%)	5 (16,1)	12 (25,5)	0,72 (0,27 – 1,93)	0,51
SPT (%)	2 (6,4)	5 (10,6)	0,31 (0,04 – 2,37)	0,26
Caractéristiques épisode thrombotique (%)				
- TVP isolée	9 (29)	20 (42,5)	0,76 (0,32 – 1,81)	0,54
- EP isolée	13 (42)	25 (53,2)	0,68 (0,32 – 1,47)	0,33
- TVP bilatérale	2 (6,4)	2 (4,2)	1,18 (0,27 – 5,10)	0,82
- EP + TVP	8 (25,8)	6 (12,8)	2,57 (1,08 - 6,07)	0,03*
Durée traitement ⁴ (moyenne ± écart type)	11,13 ± 4,7	8,8± 6		0,14
HERDOO2 > 2 (%)	19 (61,2)	23 (48,9)	1,99 (0,77 – 5,14)	0,15
Ddimeres >250µg/l antico (%)	8 (25,8)	13 (27,6)	0,84 (0,30 – 2,37)	0,44
Ddimeres > 500µg/l (%)	21 (67,7)	22 (46,8)	2,05 (0,90 – 4,71)	0,09
F1+2 > 280 pmol/l (%)	15 (48,4)	16 (34)	1,80 (0,84 – 3,84)	0,13

^{1,2,3} et ⁴ Les données sont respectivement exprimées en années, kg, kg/m² et mois

Tableau 5 : Facteurs de risque de récurrence de MTEV en analyse de Cox multivariée

	HR (IC 95%)	p
Sexe	2,33 (0,89 – 6,13)	0,09
Antécédents MTEV		
- Personnel	3,18 (1,24 – 8,13)	0,02*
- Familial	1,56 (0,64 – 3,82)	0,33
COP	0,32 (0,04 – 2,82)	0,31
Caractéristiques épisode thrombotique		
- EP + TVP	2,46 (0,91 – 6,65)	0,07
HERDOO2 > 2	2,43 (0,57 – 10,40)	0,23
Ddimeres > 500µg/l	0,83 (0,22 – 3,18)	0,79
F1+2 > 280 pmol/l	1,13 (0,32 – 3,97)	0,85

4) Analyse des sous-groupes selon le risque de récurrence HERDOO2

Risque faible, femmes avec score HERDOO2<2

La population était exclusivement féminine avec peu de facteurs de risque cardiovasculaires. 40% des femmes de ce sous-groupe avaient un antécédent personnel de MTEV et prenaient une contraception oestro progestative au moment de l'évènement thromboembolique veineux. L'épisode thromboembolique veineux non provoqué était une embolie pulmonaire dans 60% des cas. Il existait un risque de récurrence de MTEV 9 fois plus important quand l'épisode thromboembolique veineux initial était une embolie pulmonaire associée à une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs ($p=0,05$) (tableau 7).

Risque élevé

Femmes avec score HERDOO2>2

La moitié des femmes de ce sous-groupe était atteinte d'hypertension artérielle et d'obésité. L'épisode thromboembolique veineux était soit une embolie pulmonaire soit une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs soit une association thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire sans type dominant.

En ce qui concernait les dosages des F1+2 et des Ddimères sous et à l'arrêt du traitement anticoagulant, ces derniers étaient élevés chez 70 à 80% des femmes du sous-groupe.

Il n'y avait pas de facteur associé à un risque de récurrence statistiquement significatif après analyse univariée de Cox dans ce sous-groupe (tableau 7).

Hommes

Les hommes avaient peu de facteurs de risque cardiovasculaire hormis un tabagisme. Ils étaient dans 50% des cas porteurs d'une thrombophilie. La moitié d'entre eux avaient été inclus au décours d'un épisode de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Les Ddimères à l'arrêt du traitement anticoagulant étaient élevés pour 65% de ce sous-groupe.

Les hommes de ce sous-groupe avec un antécédent personnel de MTEV avaient un risque de récurrence multiplié par 5 ($p=0,01$) (tableau 7).

Le taux de survie sans récurrence était plus important dans le sous-groupe HERDOO2 <2 par rapport au sous-groupe HERDOO2 > 2 avec un taux de survie de 0,75 dans le sous-groupe HERDOO2 <2 contre 0,45 dans le sous-groupe HERDOO2 >2 à 300 mois de l'arrêt de l'anticoagulation (figure 3).

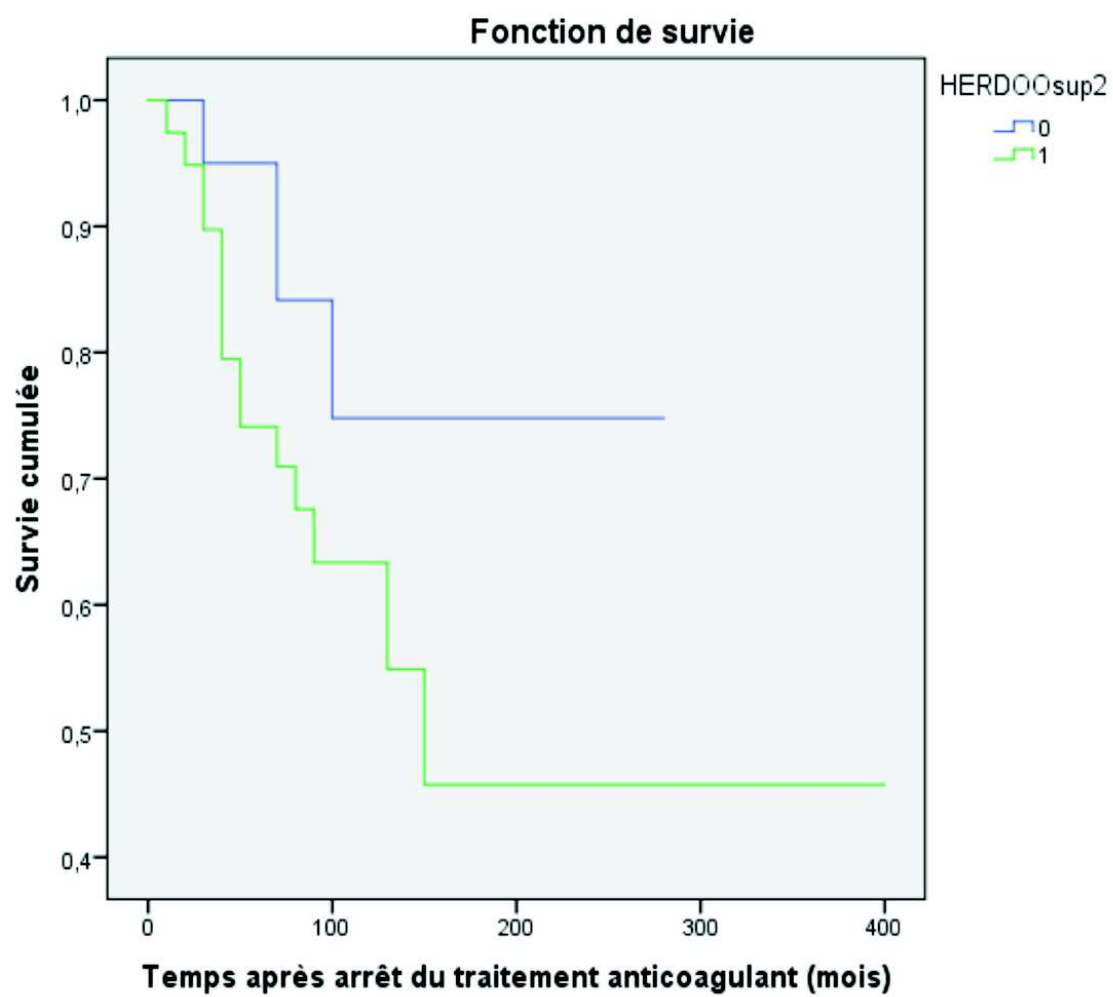
Tableau 6 : Caractéristiques des sous-groupes HERDOO2

	Risque faible	Risque élevé	
	Femmes avec score HERDOO2<2 n = 24	Femmes avec score HERDOO2>2 n = 18	Hommes n = 29
Facteurs de risque cardiovasculaires (%)			
- HTA	6 (25)	9 (50)	5 (17,2)
- HCT	4 (17)	5 (27,8)	5 (17,2)
- Diabète	2 (8)	4 (22)	1 (3,4)
- Obésité	5 (21)	11 (61)	7 (24)
- Tabagisme	4 (17)	4 (22)	9 (31)
Antécédents MTEV (%)			
- Personnel	9 (37,5)	6 (33)	7 (24)
- Familial	5 (21)	4 (22)	8 (33,3)
COP (%)	9 (37,5)	2 (11)	0
Thrombophilie (%)	6 (25)	6 (33)	14 (48)
IVS (%)	3 (12,5)	5 (27,8)	5 (17,2)
SPT (%)	2 (8)	2 (11)	2 (7)
Caractéristiques épisode thrombotique (%)			
- TVP isolée	4 (17)	4 (22)	15 (51,7)
- EP isolée	15 (62,5)	8 (44,4)	10 (34,5)
- TVP bilatérale	0	2 (11)	2 (7)
- EP + TVP	5 (21)	6 (33)	4 (13,8)
Ddimeres >500µg/l (%)	7 (29)	13 (72)	19 (65,5)
Ddimeres > 250µg/l (%)	3 (12,5)	14 (78)	4 (14)
antico			
F1+2 >280 pmol/l (%)	6 (25)	12 (67)	10 (35)

Tableau 7 : Analyse des sous-groupes HERDOO2 en modèle de Cox univarié

	Risque faible	Risque élevé	
	Femmes avec score HERDOO2<2 HR (p)	Femmes avec score HERDOO2>2	Hommes
Facteurs de risque cardiovasculaires			
- HTA	1,42 (0,71)	1,82 (0,60)	0,93 (0,92)
- HCT	0,77 (0,82)	1,28 (0,81)	0,93 (0,92)
- Diabète	0,03 (0,47)	0,02 (0,42)	4,48 (0,17)
- Obésité	0,65 (0,71)	0,65 (0,68)	0,71 (0,70)
- Tabagisme	1,30 (0,82)	2,34 (0,40)	1,67 (0,39)
Antécédents MTEV			
- Personnel	4,01 (0,23)	1,16 (0,89)	5,40 (0,01*)
- Familial	4,40 (0,11)	2,02 (0,57)	1,36 (0,60)
COP	0,49 (0,53)	0,04 (0,74)	0
Thrombophilie	1,36 (0,74)	4,63 (0,19)	1,30 (0,67)
IVS	2,48 (0,46)	0,87 (0,90)	0,35 (0,18)
SPT	0,04 (0,69)	0,04 (0,74)	0,04 (0,46)
Caractéristiques épisode thrombotique			
- TVP isolée	1,88 (0,59)	1,59 (0,70)	0,61 (0,43)
- EP isolée	0,01 (0,27)	0,56 (0,63)	1,27 (0,69)
- TVP bilatérale	5,04 (0,16)	0,04 (0,74)	0,52 (0,54)
- EP + TVP	8,97 (0,05*)	1,23 (0,87)	1,63 (0,53)
Ddimeres >500 µg/l	2,04 (0,48)	0,95 (0,96)	1,47 (0,53)
Ddimeres > 250µg/l antico	1,66 (0,68)	0,42 (0,48)	0,04 (0,47)
F1+2 >280 pmol/l	3,92 (0,14)	1,07 (0,95)	1,06 (0,92)

Figure 3 : Courbe de survie en fonction du score HERDOO2



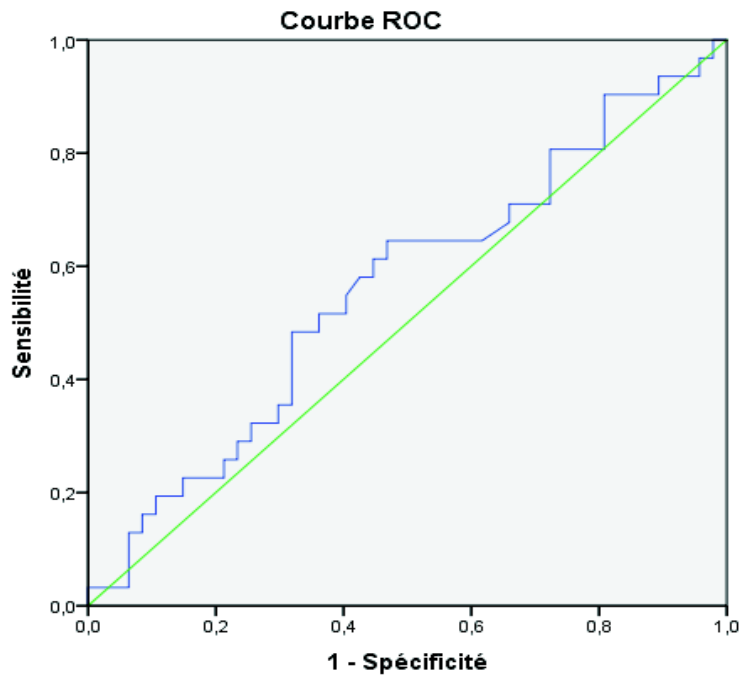
5) Calcul du seuil des F1+2

Une analyse de Roc a été faite pour déterminer la performance du seuil de positivité des F1+2 de 280pmol/l du laboratoire.

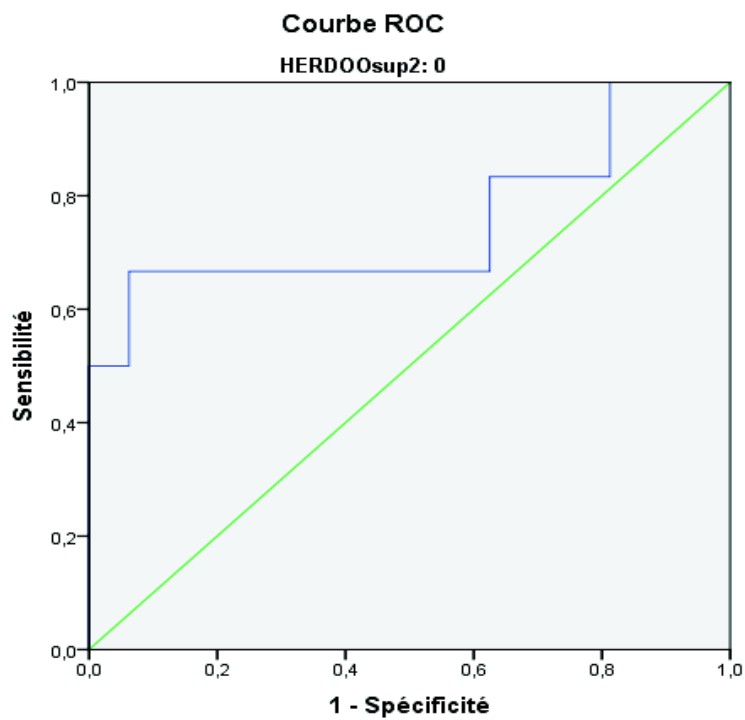
Il n'a pas été mis en évidence de variable améliorant la sensibilité et la spécificité dans l'ensemble de la population de l'étude (figure 4) ni dans le sous-groupe HERDOO>2 homme et femmes. En ce qui concernait le sous-groupe HERDOO<2, les dosages de F1+2 s'étendaient de 100 pmol/l à 617pmol/l. La meilleure sensibilité et spécificité étaient obtenues pour le chiffre de F1+2 = 283pmol/l (Se = 0.7, Sp = 0,937).

Figure 4 : Courbe ROC en population générale et dans le sous-groupe HERDOO<2

Population générale



Sous-groupe risque faible de récurrence, femmes HERDOO <2



IV- DISCUSSION

1) Synthèse des résultats et données de la littérature

F1+2 et récurrence

Les résultats de notre étude montraient qu'il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre un taux élevé de F1+2 à l'arrêt du traitement anticoagulant et la récurrence de MTEV. Les données existantes dans la littérature concernant l'utilisation des F1+2 dans la stratification du risque de récurrence de MTEV sont peu nombreuses et les résultats hétérogènes. Quelques études ont montré une association significative (43) (44) (35) entre la récurrence de MTEV et un dosage des F1+2 élevé après l'arrêt de l'anticoagulation curative contrairement aux dosages de F1+2 élevés réalisés sous anticoagulant. Certaines études n'ont même pas retrouvé d'association quel que soit la période du dosage (45).

Dans une étude comportant seulement 15 patients, traités pendant 3 mois par AVK après un premier épisode d'EP, les taux plasmatiques de F1+2 étaient mesurés au cours de l'anticoagulation puis 3 mois après l'arrêt. Le taux de F1+2 était significativement augmenté au 4^e jour après la survenue de l'évènement thrombotique initial puis s'était normalisé sous warfarine. Les F1+2 mesurés 3 mois après l'arrêt de l'anticoagulation curative étaient significativement plus élevés chez les patients ayant récidivé quelques mois après le dosage (43). Une autre étude plus récente, prospective, ayant inclus près de 300 patients après cette fois 6 mois d'anticoagulation curative pour une EP non provoquée, étudiait le taux de F1+2 un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant. Celui-ci était augmenté chez 30% des patients et un taux augmenté était significativement associé au risque de récurrence de MTEV ($p = 0,002$) (44). La population de cette étude était composée de 50% d'hommes, une moyenne d'âge de 59 ans et la présence de 20% de thrombophilie. Seuls les patients ayant eu un épisode d'EP pouvaient être inclus. Enfin dans une autre étude de cohorte prospective de 295 patients (46), des dosages de F1+2 étaient réalisés 1 mois après l'arrêt de l'anticoagulation curative. Dans cette étude, la population était composée de 50% d'hommes, un âge moyen de 62 ans, et avait reçu une anticoagulation curative par AVK après un épisode de MTEV (TVP proximale ou EP) provoquée (62%) ou non provoquée. Les patients ayant eu un épisode provoqué ont reçu 3 mois d'anticoagulation curative au minimum et 6 mois au minimum pour un épisode non provoqué (durée moyenne

d'anticoagulation de 9 mois). Les dosages de F1+2 réalisés 1 mois après l'arrêt étaient associés de manière significative à une récurrence de MTEV en analyse multivariée (OR 2.6, $p=0,02$).

Une étude similaire rétrospective monocentrique (47) a été conduite au CHU de Rouen au cours de l'année 2016 avec inclusion des dosages de F1+2 après l'arrêt du traitement anticoagulant pour une MTEV provoquée (45%) ou non. L'étude montrait que l'utilisation seule des Ddimères comme facteur de reprise d'une anticoagulation entraînait le retraitement de 13 patients pour éviter 1 récurrence. Cependant, en présence d'un dosage des F1+2 normal, une récurrence apparaissait dans seulement 2,3 % des cas.

Les principales études ayant retrouvé une association significative entre un dosage de F1+2 augmenté et la récurrence de MTEV concernaient les dosages réalisés après arrêt de l'anticoagulation curative ce qui a motivé l'inclusion dans notre étude des dosages uniquement réalisés après l'arrêt. Les caractéristiques de la population des études citées précédemment étaient globalement similaires à la nôtre en terme de moyenne d'âge, durée de l'anticoagulation curative (3 à 72 mois) (46) et prévalence de la thrombophilie. Néanmoins elles avaient une population masculine plus importante (50% dans la littérature versus 30% dans notre étude) et inclus des patients après des épisodes non provoqués mais aussi provoqués. Ces études ont été conduites pour la plupart il y'a plus de 10 ans et ont majoritairement inclus des patients traités par AVK. Le « phénomène de rebond » (36) à l'arrêt des AVK a été décrit dans la littérature comme pouvant expliquer l'activation des marqueurs de la coagulation. Dans notre étude, 65% de la population était traitée par AVK et 30% par AOD mais quel que soit le traitement, les F1+2 ont montré une augmentation similaire entre le dosage après l'arrêt de l'anticoagulation et à un mois (48).

Nous nous sommes concentrés sur la population de MTEV non provoquée chez laquelle la durée de l'anticoagulation fait débat mais l'augmentation des F1+2 semblait peu prédictive de récurrence dans notre étude. Nous n'avons pas non plus retrouvé de résultat dans le sous-groupe $HERDOO_2 < 2$ ou dans le sous-groupe $HERDOO_2 > 2$ nous permettant de déterminer une sous population à plus haut risque de récurrence. L'analyse de la courbe ROC n'a pas permis de déterminer un seuil de F1+2 qui serait plus prédictif de récurrence. Cependant les seuils de positivité des F1+2 fixés par les laboratoires dans les études retrouvant des résultats significatifs étaient beaucoup plus élevés que dans notre étude (1400 pmol/l) (35) (46) (44). En ce qui concernait l'étude ne retrouvant pas de résultat en faveur d'une association avec la récurrence, le seuil de F1+2 n'était pas précisé (45).

Facteurs de risque de récurrence

Parmi les autres facteurs prédictifs de récurrence connus, le dosage des Ddimeres juste avant puis après l'arrêt du traitement anticoagulant a été décrit dans la littérature comme pouvant être un facteur prédictif de récurrence. Un dosage de Ddimeres augmenté ($>500\mu\text{g/l}$) (49) un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant a été décrit comme pouvant être associé à un risque de récurrence mais ne pouvait pas à lui seul déterminer la poursuite ou non de l'anticoagulation curative (50)(51).

Dans l'étude Prolong (32), une étude prospective multicentrique, des Ddimeres étaient dosés 1 mois après l'arrêt de l'anticoagulation curative chez 700 patients après un premier épisode de MTEV (EP ou TVP proximale) après un minimum de 3 mois d'anticoagulation curative. Le dosage des Ddimeres a 1 mois de l'arrêt du traitement anticoagulant était anormal chez 223 des 608 patients (36,7%). Au total, 18 événements sont survenus parmi les 120 patients qui ont arrêté l'anticoagulation (15,0%), contre 3 événements parmi les 103 patients qui ont repris l'anticoagulation (2,9%), pour un RR ajusté de 4,26 ($p=0,02$). Les patients qui avaient un dosage élevé de Ddimeres à l'arrêt de l'anticoagulant avaient un taux de récurrence de MTEV de 15% par an ($p= 0,005$). Les patients avec un taux de Ddimeres anormal étaient significativement plus âgés que ceux avec un taux de Ddimeres normal. Aucune différence significative dans les résultats des Ddimeres n'était détectée en ce qui concernait le sexe, la durée de l'anticoagulation avant l'inclusion ou le type d'événement index.

Dans une autre étude prospective multicentrique (52), les dosages de Ddimeres étaient cette fois réalisés avant l'arrêt de l'anticoagulation curative. En cas de dosage négatif les anticoagulants étaient arrêtés puis le dosage de Ddimeres répété à 15 jours puis 1, 2 et 3 mois avec en cas de positivité des Ddimeres, une reprise de l'anticoagulation curative. Une récurrence de MTEV était survenue chez 25 des 528 patients avec des Ddimeres négatifs et chez 15 des 109 patients avec des Ddimeres positifs mais qui refusaient de reprendre l'anticoagulation (RR 2,92, $p = 0,006$). Parmi les patients avec des Ddimeres négatifs, les événements étaient significativement plus fréquents chez les patients âgés de plus de 70 ans ($p = 0,08$) et chez les patients atteints d'une MTEV non provoquée que chez ceux avec une MTEV provoquée (6,1 % contre 1,3 % ; $p = 0,036$). L'arrêt des anticoagulants, le dosage des Ddimeres 1 mois plus tard et la reprise du traitement anticoagulant si nécessaire, étaient peu pratiques pour la majorité des patients et exposaient les patients à haut risque à une longue période sans anticoagulant. Les auteurs concluaient (53) qu'un dosage de Ddimeres négatif n'était pas suffisant à lui seul pour justifier l'arrêt du traitement mais qu'il pourrait permettre une aide à l'arrêt s'il était intégré dans un modèle de risque pronostique comprenant d'autres facteurs cliniques, c'est

pourquoi des scores intégrant le dosage des Ddimeres comme le score HERDOO2 permettent une aide à l'arrêt chez les femmes à risque faible de récurrence, avec un seuil de sensibilité de 0,88 et une spécificité de 0,57 (27).

Dans notre étude, le dosage des Ddimeres $>500\mu\text{g/l}$ à l'arrêt du traitement et $>250\mu\text{g/l}$ sous anticoagulant n'était pas associé à un risque de récurrence. Ceci pouvait s'expliquer par le faible nombre de patients inclus dans notre étude par rapport aux études citées précédemment mais aussi par les dosages de Ddimeres qui ont été recueillis de manière rétrospective à partir de biologies réalisées au cours du suivi en consultation et donc non réalisées de manière systématique pour chaque patient à 6 mois sous traitement anticoagulant et 1 mois après l'arrêt (19 dosages de Ddimeres sur 89 réalisés dans les 15 jours à 1 mois après l'arrêt de l'anticoagulation curative et seulement 23 dosages de Ddimeres réalisés à 6 mois du début de l'anticoagulation curative).

Par ailleurs, les résultats de notre étude confirmaient les données des précédentes études (54) (55) en ce qui concernait l'association d'un antécédent personnel et/ou familial de MTEV et le risque de récurrence.

Dans notre étude le risque de récurrence en cas d'antécédent familial de MTEV était multiplié par 2,5 ($p = 0,02$). Dans la littérature, le risque de MTEV était décrit comme multiplié par 2 en cas d'antécédent familial et même jusqu'à 3 et 4 en cas d'antécédent familial de MTEV avant 50 ans et ça indépendamment de la présence d'une thrombophilie (13). En ce qui concernait les patients aux antécédents personnels de MTEV, le risque de récurrence était plus faible en cas d'antécédent personnel de MTEV provoqué comparé aux patients dont le premier événement était non provoqué (5) (29). Dans notre étude, le risque de récurrence était multiplié par 3 en analyse multivariée en cas d'antécédent personnel ($p = 0,009$). Parmi les 31 patients ayant récidivé, 15 (48,4%) avaient un antécédent personnel de MTEV dont 8 (53,3%) provoqués.

En cohérence avec les études précédentes la présence d'une thrombophilie héréditaire (46) (56) et la prise d'une COP au cours d'un premier épisode (57) n'étaient pas des facteurs associés à un plus haut risque de récurrence. La présence ou l'absence d'une thrombophilie ne paraît pas discriminante pour identifier des sujets à risque thrombotique élevé car beaucoup de patients développant un premier épisode de MTEV avant 50 ans avaient un bilan de thrombophilie « faussement » normal alors qu'ils étaient probablement porteurs d'une thrombophilie non identifiée à ce jour. L'hypothèse actuelle principale est que le risque de MTEV soit plus élevé chez les membres de famille avec un

antécédent de 1^{er} degré non provoqué au cours d'une exposition hormonale que chez les membres d'une famille au 1^{er} degré n'ayant pas eu de MVTE pour une même exposition hormonale, et ce indépendamment de la présence ou non d'une thrombophilie héréditaire détectable (56).

Le taux de récurrence de MTEV était diminué de 29% (HR 0,71, IC 95 % 0,58-0,88) à 50 % (HR 0,5, IC 95% 0,3-0,8) chez les femmes utilisatrices de COP par rapport aux non utilisatrices (58) (59). Les femmes présentant une MTEV au cours d'une prise de COP avec un score HERDOO2 < 2 avaient un risque huit fois plus faible de récurrence que les femmes utilisatrices de COP avec un score HERDOO2 > 2 (26). Dans une étude prospective, réalisée à partir de la population de l'étude REVERSE, le risque de récurrence de MTEV chez les utilisatrices de COP était de 1,1 % patient année (IC à 95 % 0,3-2,9) contre 3,2 % patient-année (IC à 95 % 2,4-4,3) chez les non-utilisatrices. Les femmes qui étaient des utilisatrices de COP et à haut risque selon le score HERDOO2 avaient un taux de récurrence de 3,5 % (IC à 95 % 0,4-12,5) par rapport à 6,1 % (IC à 95 % 4,3-8,5) chez les femmes qui n'étaient pas utilisatrices de COP et à haut risque par le score HERDOO2. L'étude confirmait également les résultats des études précédentes sur le faible taux de récurrence de MTEV chez les femmes qui utilisaient des COP au moment d'un premier événement de MTEV non provoqué (60).

Parmi les 18 femmes ayant récidivé, 2 femmes seulement prenaient une COP au cours du premier épisode de MTEV et les récurrences étaient toutes les deux provoquées avec pour la première la survenue au cours d'une grossesse et la deuxième une TVS sur veine variqueuse avec extension au réseau veineux profond. Il existait une tendance à la significativité en analyse univariée (HR = 0,18, p = 0,09) cependant l'effectif de l'étude n'a pas permis de montrer de différence significative. De plus, parmi ces 18 femmes, 6 femmes ayant récidivé avaient un score HERDOO2 > 2 et seulement une (16,7%) prenait une COP au moment du premier épisode.

En ce qui concernait l'association statistiquement significative de la combinaison EP + TVP et de la récurrence en analyse univariée et dans le sous-groupe HERDOO2 < 2 il y'a peu de résultats similaires dans la littérature.

Dans l'étude REVERSE qui a permis d'établir la règle (27) puis dans REVERSE 2 l'ayant validée (26), les patients étaient inclus respectivement dans 40% des cas dans les suites d'une TVP proximale isolée et 40% dans les suites d'une EP pour la première et 30% dans les suites d'une TVP et 50% d'EP pour la deuxième. Dans chacune des deux études 20% des patients étaient inclus dans les suites d'une EP + TVP, comme dans notre étude. Il n'y avait pas d'analyse en ce qui concernait la combinaison EP +

TVP et le risque de récurrence dans l'ensemble de la population mais en ce qui concernait celle effectuée dans le sous-groupe HERDOO2 <2 il n'y avait pas d'association statistiquement significative.

Dans deux autres études (61) (5), les caractéristiques de la population incluse étaient similaires avec également 18% d'inclusion d'EP + TVP. Cependant, l'analyse était effectuée sur l'ensemble des EP sans analyser l'association EP + TVP et la récurrence. Dans d'autres études (28), des analyses comparant les TVP proximale isolées à l'association TVP + EP ne retrouvaient pas une majoration du risque de récurrence ($p = 0,69$). Toutefois, une méta analyse récente MARVELOUS (62) portant sur 7515 patients et 18 essais, mettait en évidence un risque de récurrence plus important pour l'association EP + TVP après l'arrêt de l'anticoagulation curative, avec un risque de récurrence après un premier épisode d'EP non provoquée de 7,7 événements pour 100 personnes-années (IC 95 % 5,6 à 10) contre 10,2 événements pour 100 personnes-années (IC 95% 6,7 à 14,2) après un premier épisode d'EP + TVP. Le risque de récurrence de MTEV après un premier épisode d'EP + TVP était multiplié par 1,5 par rapport à un premier épisode d'EP isolée ($p = 0,005$). Ainsi, la recherche systématique au cours d'un épisode d'EP d'une TVP associée pourrait aider le clinicien quant à l'estimation du risque de récurrence.

Récurrence MTEV

Dans notre étude nous avons retrouvé un risque de récurrence après un premier épisode de MTEV non provoqué de 2,8% événements par patient année chez les femmes, avec un taux d'incidence de 1,8% événements pour le sous-groupe HERDOO2 <2 et 3,4% pour le sous-groupe HERDOO2 >2. Les hommes avaient le risque de récurrence le plus important avec un taux d'incidence de 4,0% événements par patient année.

Ces données étaient en adéquation avec celles retrouvées dans l'étude REVERSE 2 avec un risque de récurrence plus faible chez les femmes HERDOO2 <2 et similaires entre les femmes HERDOO>2 et les hommes (respectivement 7,4% et 8,4% par patient année) (26). Dans une autre méta analyse de 18 études, le taux d'incidence après un premier épisode de MTEV non provoqué était de 11,9 pour les hommes et 8,9 pour les femmes toutes femmes confondues avec un risque de récurrence à 10 ans de 41% pour les hommes et 29% pour les femmes (62).

2) Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude était la période d'inclusion de 4 ans et nos critères d'inclusion sélectifs qui permettait d'avoir une population homogène et représentative des patients suivi en consultation. Concernant le suivi, le recueil du suivi par téléphone était standardisé avec des questions fermées sur l'existence ou non d'une récurrence ce qui permettait d'obtenir un suivi identique entre les patients. En cas de réponse positive, les données précises concernant l'épisode récidivant étaient communiquées par les médecins traitants à partir de leurs dossiers médicaux ce qui limitait les informations médicales erronées qu'auraient pu transmettre les patients. Un autre point fort de notre étude était le faible nombre de perdus de vue (11 perdus de vue) et la longue durée de suivi (moyenne de 9,6 ans). Pour pallier aux durées de suivi plus ou moins longues (3 à 35 ans) et donc de durée d'anticoagulation parfois très longues chez les patients suivis le plus longtemps, nous avons effectué nos analyses et calculé le risque de récurrence pour 100 patients année à partir de la durée de suivi sans anticoagulant.

Cependant notre étude comportait plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective avec des critères d'inclusion assez restreints (exclusion des MTEV provoquée, des dosages de F1+2 sous anticoagulant) ce qui a entraîné un faible nombre de patients inclus et donc un manque de puissance dans nos analyses. Notre population était principalement composée de femmes jeunes peu comorbides car issue à partir de dosages de F1+2 effectués en consultation et non au cours d'une hospitalisation, les résultats n'étaient donc pas extrapolables à une population de patients hospitalisés, plus âgée et comorbide. Notre étude montrait un risque de récurrence plus faible que dans la littérature probablement en lien avec notre population principalement féminine mais aussi à cause de la durée de suivi très longue (15% de suivi >10 ans) pour certains patients et notamment sous anticoagulant. D'autre part, l'existence ou non d'une récurrence a été recueillie de manière déclarative, auprès du patient, ce qui a pu engendrer un biais de mémoire. En ce qui concernait le score HERDOO2, celui-ci a été calculé à posteriori à partir du recueil d'un dosage de Ddimères sous anticoagulant effectué au cours du suivi des patients de manière aléatoire et souvent à un an de traitement et non 6 mois (moyenne 3.19 an, 40% dosages sans date précise par manque de données, 26% des dosages à 6 mois). Le dosage des F1+2 n'était pas non plus réalisé au même moment pour chaque patient (seulement 55% des dosages réalisés dans les 3 premiers mois après l'arrêt).

3) Implications cliniques

Le dosage des F1+2 pourrait être intéressant dans la stratégie d'aide à l'arrêt du traitement anticoagulant notamment chez la population masculine plus à risque de récurrence chez qui il n'est pas établi de sous-groupe à faible risque de récurrence ce qui entraîne chez ces patients une anticoagulation curative au long cours. Il pourrait être intéressant de réaliser une étude prospective étudiant les dosages de F1+2 à un mois de l'arrêt de l'anticoagulation chez une population plus comorbide et mixte avec un seuil de F1+2 se rapprochant de celui de la littérature.

En ce qui concernait l'association EP + TVP, elle semblait être associée à un risque de récurrence plus important mais nous manquons d'études avec des résultats similaires pour permettre de conclure sur cette association statistiquement significative.

V- CONCLUSION

En conclusion, un taux élevé de F1+2 à l'arrêt du traitement anticoagulant n'était pas associé à un plus haut risque de récurrence chez les patients atteints de MTEV non provoquée et ne permettait pas d'affiner le score de récurrence HERDOO2. Les antécédents personnels et familiaux étaient statistiquement associés à un plus haut risque de récurrence en accord avec les données de la littérature. L'association EP + TVP dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe HERDOO<2 semblait associée à un surrisque de récurrence mais nous manquons de données comparatives pour conclure sur cette association.

BIBLIOGRAPHIE

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 17 juin 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
2. 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*. avr 2007;5(4):692-9.
3. Delluc A, Tromeur C, Le Ven F, Gouillou M, Paleiron N, Bressollette L, et al. Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost*. 28 oct 2016;116(5):967-74.
4. 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*. 16 août 2003;362(9383):523-6.
5. 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*. févr 2007;92(2):199-205.
6. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. juill 2016;14(7):1480-3.
7. Rodger MA, Le Gal G. Who should get long-term anticoagulant therapy for venous thromboembolism and with what? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 30 nov 2018;2018(1):426-31.
8. Kearon C, Iorio A, Palareti G, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the

ISTH. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost.* oct 2010;8(10):2313-5.

9. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* févr 2016;149(2):315-52.

10. Rodger MA, Scarvelis D, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, et al. Long-term risk of venous thrombosis after stopping anticoagulants for a first unprovoked event: A multi-national cohort. *Thromb Res.* juill 2016;143:152-8.

11. Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, Weltermann A, Minar E, Hirschl M, et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* déc 2016;14(12):2402-9.

12. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 30 août 2013;347:f5133.

13. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 7 juill 2015;314(1):31-40.

14. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost.* déc 2004;2(12):2152-5.

15. 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.* 11 août 2008;168(15):1678-83.

16. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a

systematic review. Arch Intern Med. 25 oct 2010;170(19):1710-6.

17. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch Intern Med. 27 mars 2000;160(6):769-74.

18. Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, Wells PS, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. Chest. déc 2009;136(6):1537-45.

19. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA. 18 mai 2005;293(19):2352-61.

20. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism?: a population-based case-control study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. sept 2009;29(9):1399-405.

21. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, et al. Comorbidities, alone and in combination with D-dimer, as risk factors for recurrence after a first episode of unprovoked venous thromboembolism in the extended follow-up of the PROLONG study. Thromb Haemost. juin 2010;103(6):1152-60.

22. 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. juin 2011;9(6):1119-25.

23. Planquette B, Ferré A, Peron J, Vial-Dupuy A, Pastre J, Mourin G, et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. Thromb Res. déc 2016;148:70-5.

24. Picart G, Robin P, Tromeur C, Orione C, Raj L, Ferrière N, et al. Predictors of residual pulmonary vascular obstruction after pulmonary embolism: Results from a prospective cohort study. Thromb

Res. oct 2020;194:1-7.

25. Orione C, Tromeur C, Le Mao R, Le Floch P-Y, Robin P, Hoffmann C, et al. The Impact of Pulmonary Vascular Obstruction on the Risk of Recurrence of Pulmonary Embolism: A French Prospective Cohort. *Thromb Haemost.* juill 2021;121(7):955-63.

26. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 17 mars 2017;356:j1065.

27. 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.* 26 août 2008;179(5):417-26.

28. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* juin 2012;10(6):1019-25.

29. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation.* 13 avr 2010;121(14):1630-6.

30. Raj L, Presles E, Le Mao R, Robin P, Sanchez O, Pernod G, et al. Evaluation of Venous Thromboembolism Recurrence Scores in an Unprovoked Pulmonary Embolism Population: A Post-hoc Analysis of the PADIS-PE trial. *Am J Med.* août 2020;133(8):e406-21.

31. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Frascaro M, Grauso F, De Rosa F, et al. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants--a prospective study. *Thromb Haemost.* août 1994;72(2):222-6.

32. 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.* 26 oct 2006;355(17):1780-9.

33. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 7 oct 2008;149(7):481-90, W94.

34. Mannucci PM, Bottasso B, Tripodi A, Bianchi Bonomi A. Prothrombin fragment 1 + 2 and intensity of treatment with oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2 déc 1991;66(6):741.

35. Poli D, Antonucci E, Cecchi E, Betti I, Lapini I, Gazzini A, et al. Clotting activation after oral anticoagulant therapy discontinuation: a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* avr 2004;15(3):221-5.

36. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JI, et al. Long-Term Risk for Major Bleeding During Extended Oral Anticoagulant Therapy for First Unprovoked Venous Thromboembolism : A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 14 sept 2021;

37. Klok FA, Hösel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J.* nov 2016;48(5):1369-76.

38. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 1 févr 2021;42(5):373-498.

39. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 4 mai 2010;152(9):578-89.

40. Sanchez O, Benhamou Y, Bertolotti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. [Recommendations of good practice for the management of thromboembolic venous disease in adults. Short version]. *Rev Mal Respir.* févr 2019;36(2):249-83.
41. Galanaud J-P, Sevestre M-A, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* avr 2014;12(4):436-43.
42. Tick LW, Kramer MHH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJM. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* déc 2008;6(12):2075-81.
43. de Raucourt E, Meyer G, Landais P, Gouaref Z, Morinet P, Monge F, et al. Markers of hemostatic system activation in pulmonary embolism. Changes during and after cessation of anticoagulant treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* avr 2000;11(3):249-53.
44. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* oct 2010;30(3):294-9.
45. Kyrle PA, Eichinger S, Pabinger I, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, et al. Prothrombin fragment F1+2 is not predictive for recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* mai 1997;77(5):829-33.
46. Poli D, Antonucci E, Ciuti G, Abbate R, Prisco D. Combination of D-dimer, F1+2 and residual vein obstruction as predictors of VTE recurrence in patients with first VTE episode after OAT withdrawal. *J Thromb Haemost.* avr 2008;6(4):708-10.
47. Dhamy A. Évaluation du risque de récurrence de la maladie thrombo-embolique veineuse par les dosages de D-Dimères et du fragment F1 2 de la prothrombine: analyse d'une cohorte de 125 patients [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rouen Normandie; 2016.

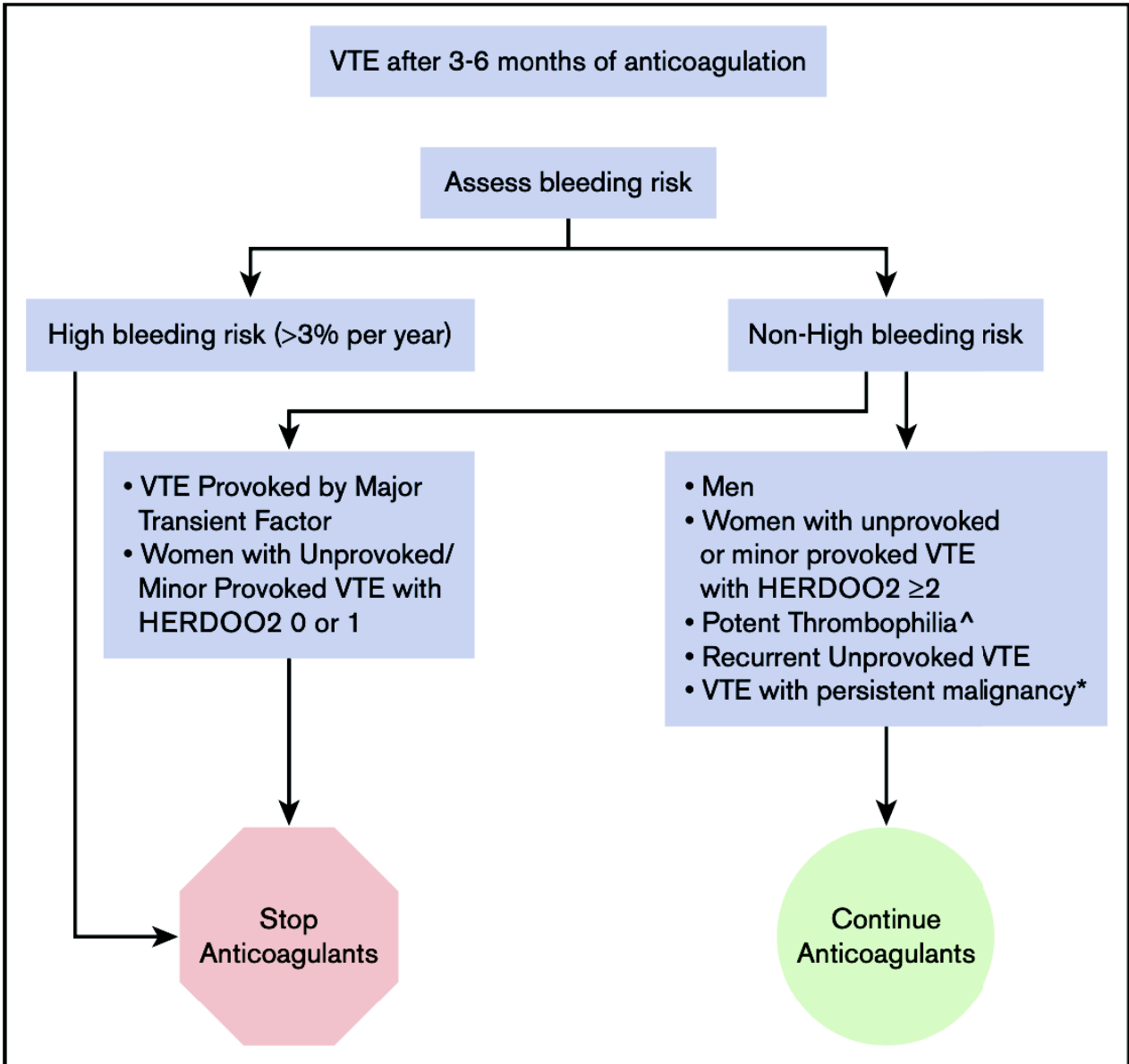
48. Beyer-Westendorf J, Gehrisch S, Stange T, Tittl L, Siegert G, Weiss N. Coagulation activation after discontinuation of VTE treatment with different oral anticoagulants and impact on 12-month clinical outcomes. *Thromb Res.* août 2015;136(2):261-6.
49. Cini M, Legnani C, Cavallaroni K, Bettini F, Palareti G. A new rapid bedside assay for D-dimer measurement (Simplify D-dimer) in the diagnostic work-up for deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* déc 2003;1(12):2681-3.
50. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* janv 2002;87(1):7-12.
51. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 27 août 2003;290(8):1071-4.
52. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, De Micheli V, Ghirarduzzi A, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood.* 10 juill 2014;124(2):196-203.
53. Kearon C, Spencer FA, O’Keeffe D, Parpia S, Schulman S, Baglin T, et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.* 6 janv 2015;162(1):27-34.
54. de Moreuil C, Le Mao R, Le Moigne E, Pan-Petes B, Tromeur C, Hoffmann C, et al. Long-term recurrence risk after a first venous thromboembolism in men and women under 50 years old: A French prospective cohort. *Eur J Intern Med.* févr 2021;84:24-31.
55. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol.* juin 2010;149(6):824-33.

56. Tromeur C, Le Mao R, Jego P, El-Kouri D, Gruel Y, Pan-Petes B, et al. [Risk factors for thromboembolic disease in young women-the role of hormones]. *Rev Mal Respir.* févr 2019;36(2):219-26.
57. Le Moigne E, Delluc A, Tromeur C, Nowak E, Mottier D, Lacut K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism among young women after a first event while exposed to combined oral contraception versus not exposed to: a cohort study. *Thromb Res.* juill 2013;132(1):51-5.
58. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 24 févr 2011;342:d813.
59. Kiconco S, Abdul Sultan A, Grainge MJ. Recurrence risk of venous thromboembolism and hormone use in women from England: a cohort study using clinical practice research datalink. *Br J Haematol.* avr 2017;177(1):127-35.
60. Aziz D, Skeith L, Rodger MA, Sabri E, Righini M, Kovacs MJ, et al. Long-term risk of recurrent venous thromboembolism after a first contraceptive-related event: Data from REVERSE cohort study. *J Thromb Haemost.* juin 2021;19(6):1526-32.
61. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation.* 22 mai 2001;103(20):2453-60.
62. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 24 juill 2019;366:l4363.

ANNEXE 1 (40)

Tableau 12 Définition des facteurs de risque cliniques de MVTE.	
	Persistant
	Persistant
	Cancer actif
Majeur^a	
Chirurgie avec anesthésie générale > 30 minutes dans les 3 derniers mois	
Fracture des membres inférieurs dans les 3 derniers mois	
Immobilisation > 3 jours pour motif médical aigu dans les 3 derniers mois	
Contraception estroprogestative ^b , grossesse ^b , <i>post-partum</i> ^b , traitement hormonal de la ménopause ^b	
Mineur^c	
Chirurgie avec anesthésie générale < 30 minutes dans les 2 derniers mois	Maladies inflammatoires chroniques digestives ou articulaires : Crohn, recto-colite hémorragique
Traumatisme d'un membre inférieur non plâtré avec mobilité réduite \geq 3 jours	
Immobilisation < 3 jours pour motif médical aigu dans les 2 derniers mois	
Voyage > 6 heures	
<p>Une MVTE est non provoquée si elle survient en l'absence de facteur majeur transitoire et de facteur majeur persistant.</p> <p>^a Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme majeurs car ils ont un impact majeur sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant.</p> <p>^b Ces facteurs sont définis comme mineurs transitoires dans la classification de Kearon et al. Toutefois, dans notre classification, ils sont classés comme majeurs transitoires car le risque de récurrence après arrêt de traitement est aussi faible (une fois le facteur absent) qu'après une chirurgie et que leur impact est donc majeur sur la décision de stopper le traitement anticoagulant.</p> <p>^c Ces facteurs de risque de récurrence sont définis comme mineurs car ils ont un impact mineurs ou non démontré sur la décision de stopper ou de prolonger le traitement anticoagulant (il s'agit donc de facteurs de modulation).</p>	

ANNEXE 2 (7)



ANNEXE 3 (25)

Table 3. Hypothesis-Driven Multivariable Models Including Current Recurrence Prediction Scores and Pulmonary Vascular Obstruction Thresholds

	Hazard Ratio (95% CI)	P-value	Harrell's c-Statistic (95% CI)
Models Including the HERDOO2 Score and Pulmonary Vascular Obstruction Thresholds			
Model 1			
Patients Classified "at risk" according to the HERDOO2 score	2.29 (1.04-5.05)	0.038	0.67 (0.60-0.75)
PVOI \geq 5% at inclusion	2.45 (1.47-4.08)	0.0006	
Model 2			
Patients Classified "at risk" according to the HERDOO2 score	2.43 (1.11-5.34)	0.027	0.68 (0.60-0.75)
PVOI \geq 40% at diagnosis	2.86 (1.69-4.84)	<0.0001	
Model 3			
Patients Classified "at risk" according to the HERDOO2 score	2.32 (1.05-5.10)	0.036	0.71 (0.64-0.78)
PVOI \geq 40% at diagnosis and/or PVOI \geq 5% at inclusion	4.80 (2.28-10.1)	<0.0001	
Models Including the DASH Score and Pulmonary Vascular Obstruction Thresholds			
Model 1			
Patients Classified "at risk" according to the DASH score	1.66 (1.00-2.75)	0.050	0.67 (0.60-0.74)
PVOI \geq 5% at diagnosis	2.56 (1.54-4.25)	0.0003	
Model 2			
Patients Classified "at risk" according to the DASH score	1.51 (0.91-2.52)	0.112	0.66 (0.59-0.73)
PVOI \geq 40% at diagnosis	2.92 (1.73-4.95)	<0.0001	
Model 3			
Patients Classified "at risk" according to the DASH score	1.40 (0.84-2.34)	0.195	0.69 (0.62-0.77)
PVOI \geq 40% at diagnosis and/or PVOI \geq 5% at inclusion	4.80 (2.28-10.1)	<0.0001	
Models Including the Updated Vienna Prediction Model and Pulmonary Vascular Obstruction Thresholds			
Model 1			
Patients Classified "at risk" according to the Updated Vienna Model	1.33 (0.76-2.33)	0.323	0.65 (0.57-0.73)
PVOI \geq 5% at inclusion	2.33 (1.33-4.11)	0.003	
Model 2			
Patients Classified "at risk" according to the Updated Vienna Model	1.50 (0.84-2.67)	0.170	0.66 (0.58-0.74)
PVOI \geq 40% at diagnosis	2.88 (1.60-5.18)	0.0004	
Model 3			
Patients Classified "at risk" according to the Updated Vienna Model	1.47 (0.82-2.62)	0.191	0.69 (0.61-0.78)
PVOI \geq 40% at diagnosis and/or PVOI \geq 5% at inclusion	5.02 (2.13-11.8)	0.0002	

CI, confidence interval; PVOI, pulmonary vascular obstruction index

ANNEXE 4 (40)

Tableau 2 Score de Wells.

	Version originale	Version simplifiée
Signes et symptômes de TVP (gonflement et douleur)	+3,0	+1
Diagnostic différentiel moins probable que l'EP	+3,0	+1
Fréquence cardiaque > 100/min	+1,5	+1
Immobilisation ou chirurgie sous AG < 4 semaines	+1,5	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+1,5	+1
Hémoptysie	+1,0	+1
Cancer actif (traitement en cours, < 6 mois ou palliatif)	+1,0	+1

Version originale (3 catégories) : < 2 : PC faible ; 2–6 : PC modérée ; > 6 : PC élevée. Version originale (2 catégories) : 0–4 : EP improbable ; ≥ 5 : EP probable. Version simplifiée (2 catégories) : 0–1 : EP improbable ; ≥ 2 : EP probable.

ANNEXE 5 (40)

Tableau 3 Score révisé de Genève.

	Version originale	Version simplifiée
Âge > 65 ans	+1	+1
Antécédent personnel de TVP ou EP	+3	+1
Immobilisation ou chirurgie sous AG < 4 semaines	+2	+1
Cancer actif (traitement en cours, palliatif ou rémission < 1 an)	+2	+1
Douleur de jambe unilatérale	+3	+1
Hémoptysie	+2	+1
Fréquence cardiaque entre 75 et 94/min	+3	+1
Fréquence cardiaque \geq 95/min	+5	+2
Douleur à la palpation et œdème unilatéral de jambe	+4	+1

Version originale (3 catégories) : 0–3 : PC faible ; 4–10 : PC modérée ; \geq 11 : PC élevée. Version originale (2 catégories) : 0–5 : EP improbable ; \geq 6 : EP probable. Version simplifiée (3 catégories) : 0–1 : PC faible ; 2–4 : PC modérée ; \geq 5 : PC élevée. Version simplifiée (2 catégories) : 0–2 : EP improbable ; \geq 3 : EP probable.

RESUME

Introduction : La maladie thromboembolique veineuse non provoquée (MTEV) est une maladie fréquente avec un risque de récurrence élevé à l'arrêt du traitement anticoagulant. Le score HERDOO2 permet une aide à l'arrêt du traitement mais il comporte des limites (exclusion des hommes, 12% seulement des femmes classées dans le groupe à faible risque). Il y'a donc intérêt à rechercher des marqueurs permettant de mieux définir le risque de récurrence. L'objectif principal était de déterminer si l'élévation des fragments F1+2 après l'arrêt du traitement anticoagulant était associée au risque de récurrence chez les patients avec un premier ATCD de MTEV non provoqué. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les facteurs de risque de récurrence de MTEV et de déterminer si l'ajout du dosage des F1+2 permettait d'améliorer les performances du score HERDOO2.

Matériel et méthodes : Il s'agissait d'une étude de cohorte monocentrique rétrospective ayant inclus des patients suivis en consultation d'hémostase au CHU de Rouen pour une MTEV non provoquée. Ils devaient avoir eu un dosage de F1+2 à la fin du traitement anticoagulant. Pour chaque patient nous avons recueilli les antécédents de MTEV, les FDRCV, les caractéristiques de l'épisode de MTEV, le traitement et les dosages biologiques de Ddimeres et F1+2. Les patients ont été contactés par téléphone sur la survenue ou non d'une récurrence de MTEV entre l'arrêt de l'anticoagulation et le 31/12/2020.

Résultats : 89 patients ont été inclus. La population de l'étude était composée de 67,4% de femmes, avec une moyenne d'âge de 54 ans. La durée moyenne de suivi après l'arrêt du traitement était de $91,9 \pm 64,3$ mois (6-410 mois). Durant la période de suivi, 31 (35%) patients ont récidivé soit un taux de récurrence de 3,4% patient année. Parmi les récurrences, 7 (22,6%) étaient provoquées par un facteur transitoire ou persistant majeur (2 grossesses, 2 TVS sur veines variqueuses avec extension au réseau veineux profond, 3 néoplasies). 47 patients (53%) n'ont pas récidivé et 11 (12%) ont été perdus de vue. 31 patients (35%) avaient un taux élevé de F1+2 et seulement 15 (48%) ont récidivé (HR 1,13, $p = 0,85$). Au sein des sous-groupes HERDOO2, 47 patients (53%) avaient un risque élevé selon le score HERDOO2 et 24 femmes (27%) avaient un risque faible. Le taux de récurrence parmi les hommes et les femmes à haut risque était respectivement de 4% et 3,7% patient année. Le taux de récurrence parmi les femmes à faible risque était de 2,8% patient année. Il existait un risque de récurrence de MTEV statistiquement significatif en analyse univariée multiplié par 2,5 chez les patients ayant un antécédent familial de MTEV ($p=0,02$) et multiplié par 3 chez les patients ayant un antécédent personnel de MTEV en analyse multivariée ($p = 0,009$). L'association EP + TVP était significativement associée à un risque de récurrence en analyse univariée ($p = 0,03$) avec un risque de récurrence multiplié par 2,5. La prise d'une COP, la présence d'une thrombophilie, les facteurs de risque cardiovasculaires et un dosage augmenté de Ddimeres n'influençaient pas le risque de récurrence. On retrouvait également une association statistiquement significative entre un antécédent personnel de MTEV et la récurrence chez les hommes (HR 5,40, $p = 0,01$) et entre l'association EP + TVP et la récurrence chez les femmes HERDOO2 <2 (HR 8,97, $p = 0,05$).

Conclusion : Un taux élevé de F1+2 à l'arrêt du traitement anticoagulant n'était pas associé à un plus haut risque de récurrence chez les patients atteints de MTEV non provoquée et ne permettait pas d'affiner le score de récurrence HERDOO2. Les antécédents personnels et familiaux étaient statistiquement associés à un plus haut risque de récurrence en accord avec les données de la littérature. L'association EP + TVP dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe HERDOO2 <2 semblait associée à un surrisque de récurrence mais nous manquons de données comparatives.

Mots clés : maladie thromboembolique veineuse – récurrence – fragments F1+2 de la prothrombine