



**HAL**  
open science

# Évaluation du risque d'événement thrombotique artériel dans une population atteinte de maladie thrombo-embolique veineuse : données issues de la cohorte OPTIMEV

Félix Garcin

► **To cite this version:**

Félix Garcin. Évaluation du risque d'événement thrombotique artériel dans une population atteinte de maladie thrombo-embolique veineuse : données issues de la cohorte OPTIMEV. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04768622

**HAL Id: dumas-04768622**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04768622v1>**

Submitted on 6 Nov 2024

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2024

**ÉVALUATION DU RISQUE D'ÉVÉNEMENT THROMBOTIQUE  
ARTÉRIEL DANS UNE POPULATION ATTEINTE DE MALADIE  
THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE : DONNÉES ISSUES DE LA  
COHORTE OPTIMEV**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : MÉDECINE VASCULAIRE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 21/10/2024

Par M. Félix GARCIN

*[Données à caractère personnel]*

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Jean-Luc BOSSON

Membres :

M. le Pr Gilles PERNOD (directeur de thèse)

M. le Dr Christophe SEINTURIER

M. le Dr Pierre GILLOIS

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF	ADAM Jean-François	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	ATALLAH Ihab	Oto-rhyno-laryngologie
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCU-PH	BELLIER Alexandre	Anatomie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	CASEZ Olivier	Neurologie
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH émérite	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURÉ Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
PU-PH	GIRARD Edouard	Chirurgie viscérale et digestive
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PR Ass. Méd.	MAURENT-PALOMBI Karine	Ophtalmologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCF Ass.MG	MINIER Pierre	Médecine Générale
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	NAVARRE Manon	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	NGUON Anne-Sophie	Psychiatrie d'adultes
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH émérite	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PR	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TRILLING Bertrand	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VERRY Camille	Cancérologie ; Radiothérapie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché



## DÉDICACES

À l'équipe de professeurs et praticiens qui m'ont enseigné la médecine vasculaire : Pr Pernod, Pr Blaise, Dr Seinturier, Dr Imbert, Dr Joly, Dr Menez, Dr Sonnet, Dr Zenati, Dr Barbour, Dr Chevallier, Dr Aumeunier et Dr Collet. Un merci tout particulier à toi Sylvain pour tous les échanges que nous avons eus, je me suis beaucoup retrouvé dans ta façon d'exercer, et humainement. Aux trois assistants de médecine vasculaire par qui j'ai eu la chance d'être encadrés et qui m'ont tant appris : Marion, la première, Alex et Nordine. Et évidemment, aux autres co-internes : Pauline, Gwendal, Jodie, Nisrine, Paul, Maël et Marwa. Je suis très heureux de vous avoir rencontrés et d'avoir partagé un bout de chemin ensemble, j'espère que cela se poursuivra. À toi Marion S qui m'aura épaulé pendant mon tout premier semestre, complètement perdu, je mesure encore aujourd'hui la chance que j'ai eue de partager ce semestre avec toi.

À l'équipe de médecine interne du CHU dont je garde un souvenir ému de mon passage grâce aux rencontres que j'y ai faites. Au Dr Bosseray pour tout son enseignement.

À l'équipe de MPR vasculaire de l'hôpital Sud, aux Dr Escobar, Dr Bernard et Dr Maret, je n'aurai plus jamais le même regard sur l'amputation et sur la médecine de manière plus globale, j'espère m'inspirer au mieux de votre approche des malades.

Aux copains rencontrés au cours de mon internat : Olivier, Nicolas, Marie V., Alice F., Justine, Noémie, Alex, Marie S., Charlène, Khadidja, Alice T., Amel, les colloqs de Chambéry (Lucas, Aglaé, Julie, Anne (et Thomas bien sûr)), Ludo, Valentine, Maureen, Julie, Amandine, Anne Flore, Charlotte, Juliette et bien d'autres...

À tous les patients, IDE, AS, médecins, ergothérapeutes, diététiciens que j'ai croisé le long de ma route et qui auront, eux aussi, façonné le médecin que je suis devenu.

À toi Étienne qui m'aura aidé à traverser cette difficile première 1<sup>ère</sup> année.

Aux copains de la fac de médecine avec qui j'ai grandi et réussi à arriver jusque-là avec quelques années de retard... Sarah, Anne-Lise, Louis G, Antoine A, Marc-Enzo, Baz, Ouriel,

Agathe, Constance, Youcef, Valentin, Marc, Raphael, Helena, Aude, Louis P, Maxine, Jade, Margaux, Alizée, Julie, Jeanne, Alex M, Luc, Alex P, Morgane et bien d'autres...

Évidemment à vous Thibaut, Ernest et Ilane. J'ai un souvenir très ému de ses années études avec vous. Je suis le plus heureux des hommes de vous compter parmi mes plus proches amis, vous êtes des frères. Je sais que l'on a encore beaucoup de temps devant nous, à nous d'en profiter ! Merci pour tout, sans vous ça n'aurait jamais été pareil.

À ma famille, oncles et tantes, cousins et cousines qui auront suivi années après années mes récits. À mes grands-parents Papi, Mamie, Mamou quelle fierté de me tenir devant vous en cette occasion, et bien sûr à toi Papou qui nous regarde ; j'imagine le bonheur et la fierté que tu aurais eus de voir tes petits-enfants là où ils sont maintenant.

À mon frère Robin et ma sœur Coline, beaucoup de fierté de nous voir tous les trois aussi bien réussir. Vous n'imaginez pas la place que vous avez dans mon cœur. J'espère que l'on se retrouvera vite et que l'on saura se réunir autant que possible. Merci Coco pour la correction.

À mes parents à qui je dois tout, je mesure la chance que j'ai eue de faire ces études, avec votre aide et votre soutien indéfectibles. C'est un moment tout particulier de me tenir devant vous deux pour clôturer ces études de médecine. Je sais ce que je vous dois. En première année de mes études de médecine, je me souviendrai d'une phrase que tu m'as dit, maman, qui a pris tout son sens dans ma pratique, dont je ne mesurais pas toute la portée et qui doit résonner en tout soignant : « dans le soin, il n'y a pas d'obligation de résultat, tu as une obligation de moyen ». Sans ça, je n'aurais probablement pas eu le même parcours.

Et enfin, à toi Olivia, tu es sans aucun doute la plus belle rencontre de ces études de médecine. Je n'imagine pas le parcours que ça aurait été sans toi. Tu auras été pour moi un atout infailible, un moteur dans la vie, un exemple dans le travail (que je n'ai pas très bien réussi à égaler, oups...), une contradiction de la pensée sur certains sujets (merci pour ça, quel ennui ce serait sinon), surtout une source de bonheur inépuisable. Je trépigne d'impatience de cette vie d'après avec toi...

Merci à tous ceux qui m'auront accompagné dans cette aventure  
qui ne fait finalement que commencer...

## TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES .....	7
TABLE DES MATIÈRES .....	9
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	11
RÉSUMÉ.....	12
ABSTRACT.....	14
INTRODUCTION.....	15
MATÉRIEL ET MÉTHODE .....	19
Recueil des données .....	20
Analyse statistique.....	21
RÉSULTATS .....	23
Nombre de patients.....	23
Caractéristiques de base .....	23
Fréquence des évènements artériels cardiovasculaires .....	27
Facteurs prédictifs d'évènements cardiovasculaires sur l'ensemble de la population .....	29
Analyse du risque d'évènement cardiovasculaire chez des patients avec syndrome post-thrombotique .....	36
DISCUSSION .....	38
Étude du risque d'évènement cardio-vasculaire.....	38
Analyse des facteurs de risque cardiovasculaire .....	39
Analyse de l'impact du traitement antithrombotique sur le risque d'évènement artériel ....	41
Analyse en sous-groupes dans la population de MTEV .....	41
Relation entre syndrome post-thrombotique et évènement artériel .....	42
Relation physiologique et moléculaire entre thromboses artérielle et veineuse .....	43
Implication thérapeutique.....	44
Limites de notre étude .....	45
CONCLUSION.....	47
BIBLIOGRAPHIE .....	49
ANNEXES .....	55
Annexe 1 : Détail des segments veineux pris en compte pour le calcul de l'étendue des TVP des membres inférieurs .....	55
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	56

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Flow chart .....	24
Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan-Meier correspondante au nombre d'évènement artériel thrombotique au sein des deux populations avec et sans MTEV .....	27
Figure 3 : Courbes de survie de Kaplan-Meier correspondantes au nombre d'évènement artériel thrombotique au sein de la population sans MTEV et au sein de chaque sous-groupe de MTEV selon la topographie de l'évènement thrombo-embolique veineux .....	28

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Caractéristiques de base des patients .....	25
Tableau 2 : Caractéristiques des évènements thromboemboliques veineux au sein de la population avec MTEV .....	26
Tableau 3 : Nombre d'évènements thrombotiques artériels au sein des populations avec et sans MTEV.....	27
Tableau 4 : Nombre d'évènements thrombotiques artériels au sein de la population sans MTEV et au sein de chaque sous-groupe de MTEV selon la topographie de l'évènement thrombo-embolique veineux .....	28
Tableau 5 : Analyse univariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction de différents facteurs de risque dans la population totale.....	30
Tableau 6 : Analyse multivariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction de différents facteurs de risque dans la population totale ..	31
Tableau 7 : Analyse univariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction de différents facteurs de risque dans la population avec MTEV. ....	34
Tableau 8 : Analyse univariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction des différentes caractéristiques de l'évènement thromboembolique veineux dans la population avec MTEV .....	35
Tableau 9 : Analyse multivariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction de différents facteurs de risque dans la population avec MTEV.....	36
Tableau 10 : Comparaison du nombre d'évènements artériel thrombotique (EVC) en fonction de la présence ou non d'un syndrome post-thrombotique cliniquement invalidant.....	37

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

**AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**AVK** : Antivitamine K

**CI** : Intervalle de confiance (« confidence interval »)

**ECV** : Évènement cardiovasculaire

**EP** : Embolie pulmonaire

**FDRCV** : Facteur de risque cardiovasculaire

**HR** : Hazard ratio

**HTA** : Hypertension artérielle

**IDM** : Infarctus du myocarde

**IMC** : Indice de masse corporelle

**MACE** : Major adverse cardiovascular event

**MALE** : Major adverse limb event

**MCV** : Maladie cardiovasculaire

**MTEV** : Maladie thromboembolique veineuse

**NET** : Neutrophil extra-cellular trap

**OVR** : Obstruction veineuse résiduelle

**Patients IN** : Patients in-hospital (*i.e* hospitalisés)

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles

**SAPL** : Syndrome des anti-phospholipides

**SPT** : Syndrome post-thrombotique

**tPA** : Activateur tissulaire du plasminogène

**TVP** : Thrombose veineuse profonde

**TVS** : Thrombose veineuse superficielle

## RÉSUMÉ

Introduction : Historiquement, les maladies thrombotiques veineuse et artérielle sont considérées distinctement. Plusieurs études ont mis en évidence un surrisque d'athérosclérose et d'évènement clinique thrombotique artériel dans des populations avec antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Plus récemment, deux études ont montré un surrisque d'évènement artériel chez des patients présentant une obstruction veineuse résiduelle après thrombose veineuse profonde (TVP). L'objectif principal était d'évaluer le risque d'évènement thrombotique artériel à 3 ans (infarctus du myocarde, accident cérébro-vasculaire, artériopathie des membres inférieurs) dans une population atteinte de MTEV avec thrombose veineuse profonde, associée ou non à une embolie pulmonaire. Les objectifs secondaires consistaient à étudier ce risque dans des sous-groupes de notre population atteinte de MTEV (selon la topographie de la TVP, selon le caractère récidivant, selon le caractère spontané ou provoqué de l'étiologie, selon l'étendue de l'atteinte, selon la présence d'un syndrome post-thrombotique (SPT) invalidant).

Méthode : Nous avons utilisé les données de la cohorte OPTIMEV. La population d'intérêt était atteinte de MTEV. La population contrôle était adressée pour une suspicion clinique de MTEV et dont le diagnostic était rejeté. Nous avons calculé la fréquence des évènements thrombotiques artériels à 3 ans de suivi. L'analyse statistique a permis de calculer le hazard ratio (HR) de présenter un tel évènement artériel, en population globale, puis en fonction des différentes caractéristiques de la MTEV.

Résultats : Un total de 3323 patients a été inclus dans notre analyse. Le taux d'évènement artériel était plus faible dans la population avec MTEV (4.8 %) en comparaison de la population contrôle sans MTEV (7.2 %). En considérant seulement les TVP proximales, la fréquence des évènements artériels est d'environ 6 %, comparable à la population contrôle. Sur l'ensemble de la population, la MTEV était significativement protectrice sur la survenue d'un évènement artériel (HR 0.67 ; IC95% [0.50-0.89] ;  $p = 0.006$ ). La prise d'un traitement anticoagulant ne modifiait pas le risque d'évènement artériel. Seules les TVP proximales, avec ou sans embolie pulmonaire, étaient associées à un surrisque d'évènement artériel (HR 1.80,  $p = 0.03$  et HR 2.03,  $p = 0.04$ , respectivement) comparativement aux TVP distales seules. Nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre SPT et risque artériel.

Conclusion : Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence un risque majoré d'évènement artériel thrombotique chez les patients atteints de MTEV comparativement à une population contrôle. Les TVP proximales sont plus à risque d'évènement artériel, en comparaison des TVP distales sans embolie pulmonaire. La fréquence d'évènement artériel chez les TVP proximales reste élevée et comparable à la population contrôle qui semblait plus à risque cardiovasculaire selon les caractéristiques de base. En comparaison des taux recensés dans OPTIMEV d'hémorragie sous anticoagulant, de cancer au décours de la MTEV et de récurrence, la fréquence des évènements artériels est élevée dans la population avec MTEV.

## **ABSTRACT**

**Introduction** : Historically, venous and arterial thrombotic diseases have been considered separately. Several studies have showed a significant enhanced risk of atherosclerosis and clinical arterial event in populations with a venous thromboembolism (VTE) history. More recently, two studies have shown an enhanced risk of arterial thrombotic event in patients with a residual venous obstruction after a deep vein thrombosis (DVT). Primary endpoint was to assess the 3-years risk of arterial event (myocardial infarction, stroke, peripheral artery disease) in a VTE population with deep vein thrombosis, associated with a pulmonary embolism or not. Secondary endpoints were to assess this risk in VTE population subgroups (according to DVT topography, VTE recurrency status, whether the VTE was provoked or unprovoked, DVT extension, disabling post thrombotic syndrome (PTS) presence).

**Method** : We used data from the OPTIMEV cohort. Population of interest has been diagnosed with VTE. Control population was sent to a practitioner for VTE clinical suspicion with a ruled-out diagnosis. Thrombotic arterial events rate was collected after a 3-years follow up. Statistical analysis used hazard ratio (HR) to assess the arterial risk in the whole population and then in VTE subgroups.

**Results** : A total of 3323 patients have been included in the analysis. Arterial events rate was lower in VTE population (4.8 %) than in control population without VTE (7.2 %). Considering proximal DVT only, arterial event rate was approximately 6 %, likely to control population. In the whole population, VTE was significantly protective against arterial events (HR 0.67 ; IC95% [0.50-0.89] ;  $p = 0.006$ ). Anticoagulant treatment did not change arterial event risk. Only proximal DVT, with or without pulmonary embolism, were significantly at higher risk of arterial event (HR 1.80,  $p = 0.03$  et HR 2.03,  $p = 0.04$ , respectively) compared to isolated distal DVT. Post thrombotic syndrome did not show a significant higher arterial event risk.

**Conclusion** : Our study did not show an enhanced risk of arterial event in a VTE population compared to control population. Proximal DVT were at higher arterial risk than distal DVT without pulmonary embolism. In proximal DVT, arterial events rate remains high, similarly to control population who seemed to be at higher cardiovascular risk at baseline. Arterial events rate in VTE population is notably high compared to haemorrhage rate, cancer rate following DVT and recurrency rate reported by the OPTIMEV cohort.



## INTRODUCTION

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est une affection définie par la survenue d'un évènement thrombotique au sein du réseau veineux. Elle se manifeste par trois formes qui peuvent coexister : la thrombose veineuse profonde isolée (TVP), avec ou sans embolie pulmonaire (EP), et la thrombose veineuse superficielle.

La MTEV est une affection fréquente. En France, l'étude EPI-GETBO<sup>1</sup> menée en 2000 a permis d'estimer l'incidence de la MTEV à 1.83 pour 1000 habitants par an avec une incidence d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde de 1.2 pour 1000 habitants par an et 0.6 pour 1000 habitants par an, respectivement. L'incidence augmente fortement avec l'âge, pour atteindre 1 pour 100 habitants par an après 75 ans. Le résultat était similaire après étude des données de l'Assurance Maladie française, qui retrouvait une estimation de l'incidence de la MTEV en 2011 à 1.84 pour 1000 habitants par an<sup>2</sup>.

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) thrombotiques d'origine athéromateuse sont un ensemble de pathologies qui aboutissent à l'oblitération progressive, ou brutale, d'un ou plusieurs territoires artériels à partir de lésions athéromateuses. Ces manifestations sont généralement appelées les maladies cardiovasculaires et regroupent principalement les maladies cérébro-vasculaires, les coronaropathies et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), mais également les atteintes vasculaires à visée viscérale ou encore des membres supérieurs.

Historiquement, la maladie thrombo-embolique veineuse et les maladies cardiovasculaires thrombotiques d'origine athéromateuse ont toujours été considérées distinctement. Les descriptions des mécanismes physiopathologiques menant à l'une ou l'autre de ces pathologies divergent.

D'une part, la physiopathologie de la MTEV a d'abord été décrite par Virchow, en 1856, à l'aide de la triade éponyme. En 1881, Bizzozero identifie les plaquettes comme des cellules indispensables à la formation du thrombus. Puis, en 1964, Davie, Ratnoff et Macfarlane mettent en évidence des interactions moléculaires menant à la thrombose : la cascade de la coagulation. Le mécanisme de la thrombose artérielle, du fait d'un régime de vitesses plus élevées que dans le système veineux, est expliqué par une cascade complexe impliquant de nombreux facteurs, dont des cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, etc.) et des molécules pro-

inflammatoires qui vont favoriser la constitution des plaques d'athérome, puis leur rupture. Le facteur tissulaire et les molécules d'adhésion ainsi exprimés et exposés au contact des éléments circulants du sang vont entraîner une cascade de réactions aboutissant *in fine* à la constitution d'un thrombus<sup>3</sup>.

D'autre part, les études histologiques ont mis en évidence que les thrombi de MTEV, dits « thrombi rouges » du fait d'une abondance d'érythrocytes en leur sein, étaient différemment constitués par rapport aux thrombi des MCV, dits « thrombi blancs » majoritairement constitués de plaquettes<sup>4,5</sup>.

Enfin, les facteurs de risque reconnus de MTEV et des MCV sont différents.

Les facteurs de risque de MTEV sont multiples et guident l'enquête étiologique après un évènement thrombo-embolique veineux. On retrouve des facteurs transitoires tels que l'immobilisation prolongée, la chirurgie, la grossesse, une hospitalisation pour affection médicale aiguë, entre autres ; ainsi que des facteurs permanents tels que le cancer, les maladies inflammatoires chroniques, les thrombophilies, etc. Le facteur de risque est alors stratifié selon qu'il présente un risque élevé ou faible de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant. A ces facteurs de risque étiologique, il faut rajouter l'âge (l'incidence de la MTEV augmente proportionnellement à l'âge) et l'obésité. Un certain nombre d'évènements thrombo-emboliques veineux sont dits non provoqués, ou idiopathiques, laissant présager que les mécanismes physiopathologiques sont complexes et non totalement élucidés<sup>6</sup>.

Les facteurs de risque associés à la maladie artérielle athéromateuse sont les facteurs de risque cardiovasculaire (FRCV) : l'âge, le surpoids et l'obésité, le sexe masculin, l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, l'insuffisance rénale chronique, le diabète (types 1 et 2), le tabagisme et la présence d'antécédents personnels ou familiaux d'évènement cardiovasculaire<sup>7,8</sup>. De même que pour la MTEV, les maladies inflammatoires chroniques, les cancers ou certaines thrombophilies sanguines peuvent majorer le risque d'évènement thrombotique artériel.

Toutes ces données ont amené à distinguer ces deux pathologies. Cependant, un certain nombre de pathologies comme les situations septiques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), les connectivites (lupus, sclérodermie, etc.), le syndrome des anti-phospholipides, les maladies auto-inflammatoires (maladie de Behçet) ou encore les maladies néoplasiques exposent à un risque augmenté de thrombose à la fois veineuse et artérielle. Une voie commune à ces deux pathologies a sérieusement été étudiée

ces dernières années afin de mettre en lumière son rôle dans les mécanismes pro-thrombotiques veineux et artériels : l'inflammation.

L'inflammation favorise cliniquement l'apparition de thromboses à la fois veineuses et artérielles. Nous savons que les patients présentant un état pro-inflammatoire sont exposés au risque de premier évènement thrombotique, mais également de récurrence. La compréhension des cascades moléculaires inflammatoires et leur rôle dans la genèse thrombotique permettra éventuellement d'identifier les patients à risque de première thrombose ou de récurrence, de mieux comprendre la survenue de thromboses chez les patients sans facteur étiologique identifié et, peut-être, de mettre en place des stratégies thérapeutiques plus efficaces en prévention primaire ou secondaire.

En 2003, Prandoni et al montre une prévalence plus importante de plaques athéromateuses carotidiennes asymptomatiques chez des patients avec MTEV spontanée (*i.e.* non provoquée) par rapport aux témoins sans MTEV et à des patients avec MTEV provoquée<sup>9</sup>. C'est la première étude à suspecter un risque artériel majoré dans la population de patients avec MTEV par rapport à une population témoin et, en particulier, en cas de MTEV non provoquée. Elle remet en cause la séparation des maladies thrombotiques veineuse et artérielle.

Plusieurs années après, deux études menées par Prandoni et al<sup>10</sup> et Iding et al<sup>11</sup> ont cherché à montrer les conséquences cliniques d'une obstruction veineuse résiduelle post-thrombotique. Elles ont ainsi retrouvé un hazard ratio à, respectivement, 2.05 (95 % CI, 1.08–3.88) et 2.07 (95 % CI, 1.18–3.65) de présenter un évènement cardiovasculaire en cas d'obstruction veineuse résiduelle par rapport à des patients avec thrombose veineuse profonde sans obstruction résiduelle.

Ces résultats sont, à notre connaissance, les seuls qui mettent en lumière un risque augmenté d'évènement clinique artériel dans une population ayant thrombosé sur le plan veineux avec une obstruction veineuse résiduelle. Il est important de noter que ces études reconnaissent elles-mêmes les données manquantes concernant les perdus de vue et les causes de décès, pouvant minimiser ou majorer le poids de certains évènements. En outre, le recueil des facteurs de risque cardiovasculaire n'était pas systématique et ne permet ainsi pas d'exclure formellement le poids des comorbidités dans les résultats.

Afin de multiplier les données sur le sujet, il nous est apparu important d'étudier la question du risque artériel dans une population atteinte de maladie thrombo-embolique veineuse et, en particulier, chez des patients avec obstruction veineuse résiduelle. En effet, l'hypothèse physiopathologique selon laquelle l'obstruction veineuse résiduelle serait le résultat de mécanismes pro-inflammatoires communs avec la pathogenèse de la maladie athéromateuse artérielle paraît plausible.

Les résultats que nous avons obtenus sont issus d'une analyse rétrospective de données recueillies au cours du suivi à 3 ans de la cohorte de patients OPTIMEV.

L'objectif principal de notre étude était de mesurer le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire à 3 ans dans une population de MTEV avec TVP (avec ou sans embolie pulmonaire) et de le comparer à des patients sans MTEV issus de la même cohorte.

Les objectifs secondaires étaient de mesurer le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire à 3 ans et de le comparer entre plusieurs sous-populations de MTEV :

- Comparaison en fonction de la topographie de la TVP : distale sans EP, distale avec EP, proximale sans EP, proximale avec EP ;
- Comparaison des patients avec récurrence de MTEV et des patients dont c'est le premier épisode ;
- Comparaison des patients avec MTEV provoquée et des patients avec MTEV spontanée ;
- Comparaison en fonction de l'étendue de la TVP ;
- Comparaison des patients avec syndrome post-thrombotique invalidant (score de Villalta  $\geq 10$ ) et des patients avec score de Villalta  $< 10$ .

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre étude analyse les données obtenues au cours du suivi à 3 ans de l'étude OPTIMEV.

OPTIMEV est une étude de cohorte française, observationnelle, prospective et multicentrique<sup>12</sup>. L'étude OPTIMEV a inclus des patients adressés pour suspicion de thrombose veineuse profonde auprès de 41 centres hospitaliers (23 Centres Hospitalo-Universitaires et 18 Centres Hospitaliers) et 292 cabinets libéraux, dont le diagnostic a aussi bien été retenu que rejeté. Ultérieurement, un suivi à 3 ans a été réalisé sur une partie des patients inclus dans l'étude OPTIMEV. Le protocole d'OPTIMEV a été présenté dans de précédentes publications et est disponible sur *ClinicalTrials.gov* (registration number : NCT00670540).

Dans notre étude, les patients avec diagnostic de MTEV retenu ont présenté une thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs, avec ou sans embolie pulmonaire (EP), de topographie distale ou proximale. Nous avons exclu les patients ayant présenté une thrombose veineuse superficielle (TVS), une TVP d'un site inhabituel (exclusivement des thromboses veineuses du membre supérieur) ou de localisation non renseignée et les EP sans TVP. Les patients avec cancer actif ont également été exclus.

Les patients dont le diagnostic de MTEV a été rejeté constituent notre population de référence à laquelle nous comparons la population de patients avec MTEV. Nous avons exclu de ce bras les patients ayant un antécédent personnel de MTEV ou ayant présenté un évènement thrombo-embolique veineux au cours du suivi. Les patients avec cancer actif ont également été exclus.

Nous justifions ces choix car les thromboses veineuses profondes d'autres sites que les membres inférieurs et les thromboses veineuses superficielles sont habituellement rencontrées dans des pathologies particulières (ex. : cancers, hémopathies, cathéters, etc.) qui ajouteraient des facteurs de confusion potentiels dans l'analyse du risque d'évènement artériel dans la MTEV. Nous avons également décidé d'exclure les patients avec cancer au moment du diagnostic de MTEV ou déclaré au cours du suivi, pour les mêmes raisons. Enfin, nous avons exclu les patients avec embolie pulmonaire sans TVP car leur pathogénie reste discutable.

Enfin, afin d'étudier la relation entre obstruction veineuse résiduelle post-thrombotique et évènement artériel, la cohorte OPTIMEV n'ayant pas recueilli la présence de séquelles

échographiques post-thrombotiques, nous avons sélectionné les patients avec syndrome post-thrombotique (SPT) clinique par analogie. Dans le but d'étudier la relation entre le syndrome post-thrombotique (SPT) veineux secondaire à la MTEV et la survenue d'évènement artériel cardio-vasculaire, nous avons récupéré les données issues du suivi SPOT à 16 ans de l'inclusion dans l'étude OPTIMEV.

### Recueil des données

Le critère de jugement principal est la survenue d'un évènement cardiovasculaire survenant dans les 3 ans après le diagnostic de MTEV. Les évènements cardiovasculaires retenus sont les « major adverse cardiovascular events » (MACE), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) au stade d'ischémie critique et les décès de cause cardiovasculaire. Les MACE sont définis par la survenue d'un évènement classant en cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde, syndrome coronarien aigu, lésions coronaires diagnostiquées au cours d'une coronarographie), d'un accident vasculaire cérébral d'origine ischémique ou d'un décès lié à l'un de ces évènements. L'AOMI, pour entrer dans notre définition, est définie dans l'étude par un stade d'ischémie critique qui englobe les patients avec ischémie aiguë ou ischémie permanente de repos, avec ou sans complication de l'ischémie (stade 3 et 4 de la classification de Leriche et Fontaine qui était généralement utilisée lors du suivi de l'étude OPTIMEV), que les patients aient bénéficié d'un geste de revascularisation, ou d'amputation, ou non. A l'heure actuelle, selon les dernières recommandations 2024<sup>13</sup> de l'ensemble des sociétés savantes américaines prenant en charge l'AOMI, ces patients sont classés dans la catégorie de « acute limb ischemia » (ALI) et « chronic limb threatening ischemia » (CLTI).

Nous avons également recueilli la présence des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels tels que rappelés dans notre introduction.

Nous avons recueilli les caractéristiques de l'évènement thrombo-embolique veineux présenté par les patients. Nous avons défini la topographie de la thrombose veineuse profonde selon qu'elle était proximale (sus-poplitée, poplitée incluse) ou distale (infra-poplitée, poplitée exclue) et selon qu'elle était associée à une embolie pulmonaire ou non. Nous avons recensé le nombre de segments veineux atteints par la thrombose afin d'étudier le poids des thromboses extensives dans la survenue des évènements artériels : il était côté 1 point par tronc veineux atteint (voir annexe 1 pour le détail des troncs veineux recensés) ; plus le total était élevé, plus

la thrombose était étendue. La récurrence était définie selon que l'évènement de MTEV diagnostiqué à l'inclusion était le deuxième ou plus présenté par le patient ou bien si le patient présentait un nouvel épisode au cours du suivi à 3 ans avant la survenue de l'évènement cardiovasculaire artériel. Le caractère provoqué de la MTEV était défini selon que le bilan étiologique au diagnostic retrouvait un facteur favorisant tel que défini par les recommandations de prise en charge de la MTEV ou non : chirurgie ou hospitalisation ou immobilisation ou traumatisme d'un membre inférieur dans les 3 derniers mois, grossesse ou post-partum, contraception oestro-progestative, voyage, thrombophilie sanguine majeure (*i.e.* significativement associé à un surrisque de MTEV : déficit en antithrombine III ; déficit en protéine C ou S ; présence d'un facteur V Leyden homozygote ; présence d'une mutation du gène de la prothrombine homozygote) ou cancer (ces derniers ayant été exclus de notre analyse). L'évènement thrombotique veineux sans cause retrouvée était considéré comme idiopathique.

Afin d'étudier la relation entre SPT et évènement cardio-vasculaire, nous avons inclus les patients du suivi SPOT sur la cohorte OPTIMEV présentant un syndrome post-thrombotique invalidant avec un score de Villalta  $\geq 10$ . Ce seuil a été retenu afin d'exclure les scores de Villalta modérés peu discriminants sur les manifestations cliniques d'une insuffisance veineuse chronique primaire possiblement préexistante à la MTEV.

### Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata version 17.0 (StataCorp, College Station, Texas).

Les tests statistiques ont été faits avec le risque d'erreur de première espèce usuel alpha à 5%.

La comparaison des caractéristiques à l'inclusion dans OPTIMEV entre les patients avec et sans MTEV est rapportée dans le tableau 1. Nous utilisons les effectifs et pourcentages, ainsi que le test du Chi2.

La survenue d'un évènement cardiovasculaire dans les 3 ans après inclusion est étudiée par une analyse de survie grâce à la méthode de Kaplan Meier en prenant en compte les décès et les perdus de vue.

Pour rechercher les facteurs présentant une interaction avec la survenue d'évènements cardiovasculaires, nous effectuons une analyse univariée par l'intermédiaire de modèles de Cox. Nous intégrons ensuite dans un modèle de Cox multivarié toutes les variables pour lesquelles la p-valeur est  $< 0.2$  en analyse univariée. Puis, par une méthode pas-à-pas descendante, nous supprimons au fur et à mesure du modèle les variables non significatives pour obtenir le modèle final. La variable « anticoagulation » est intégrée au modèle en prenant en compte sa variabilité au cours du temps. Le résultat est exprimé par un hazard ratio (HR) associé à un intervalle de confiance à 95% pour chaque facteur de risque.



## RÉSULTATS

### Nombre de patients

L'étude OPTIMEV a inclus un total de 8 256 patients majeurs entre novembre 2004 et janvier 2006. Ultérieurement, un suivi à 3 ans a été réalisé sur un total de 4 931 patients regroupant la plupart des patients avec MTEV retenue, d'une part, et environ la moitié des patients dont la MTEV a été rejetée, d'autre part, ces derniers ayant été tirés au sort.

Dans notre analyse, parmi les 4 931 patients sélectionnés pour le suivi OPTIMEV à 3 ans, 745 patients ont présenté une TVS, une EP sans TVP ou une TVP du membre supérieur ou de localisation non renseignée, et ont donc été exclus. Les 4 186 patients restants ont été divisés en deux bras selon que le diagnostic de MTEV avait été rejeté ( $n = 2 439$  patients) ou retenu ( $n = 1 747$  patients).

Dans le bras sans MTEV, sur les 2 439 patients, 587 patients ont été exclus (352 patients avaient un antécédent personnel de MTEV, 77 patients ont présenté une MTEV au cours du suivi et 224 patients avaient un diagnostic de cancer actif ; un patient pouvait cumuler plusieurs critères d'exclusion). Dans le bras avec MTEV, sur les 1 747 patients, 276 patients avaient un diagnostic de cancer actif et ont donc été exclus.

Ainsi, 1 852 patients sans MTEV ont été sélectionnés pour représenter notre population de référence et comparés à 1 471 patients avec MTEV. Le flow chart de notre étude est disponible en figure 1.

### Caractéristiques de base

Les patients avec MTEV étaient significativement plus souvent des hommes et plus âgés que ceux du bras de référence. Les proportions de patients ambulatoires et hospitalisés étaient comparables entre les deux groupes. Le groupe de référence sans MTEV présentait significativement plus de diabète et de pathologies cardio-respiratoires chroniques (antécédent de cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire chronique, etc.). Il en résulte une part significativement plus importante de patients traités par statine et antiagrégant plaquettaire dans le groupe de référence sans MTEV, par rapport aux patients avec MTEV. L'ensemble des caractéristiques démographiques est rapporté dans le tableau 1.

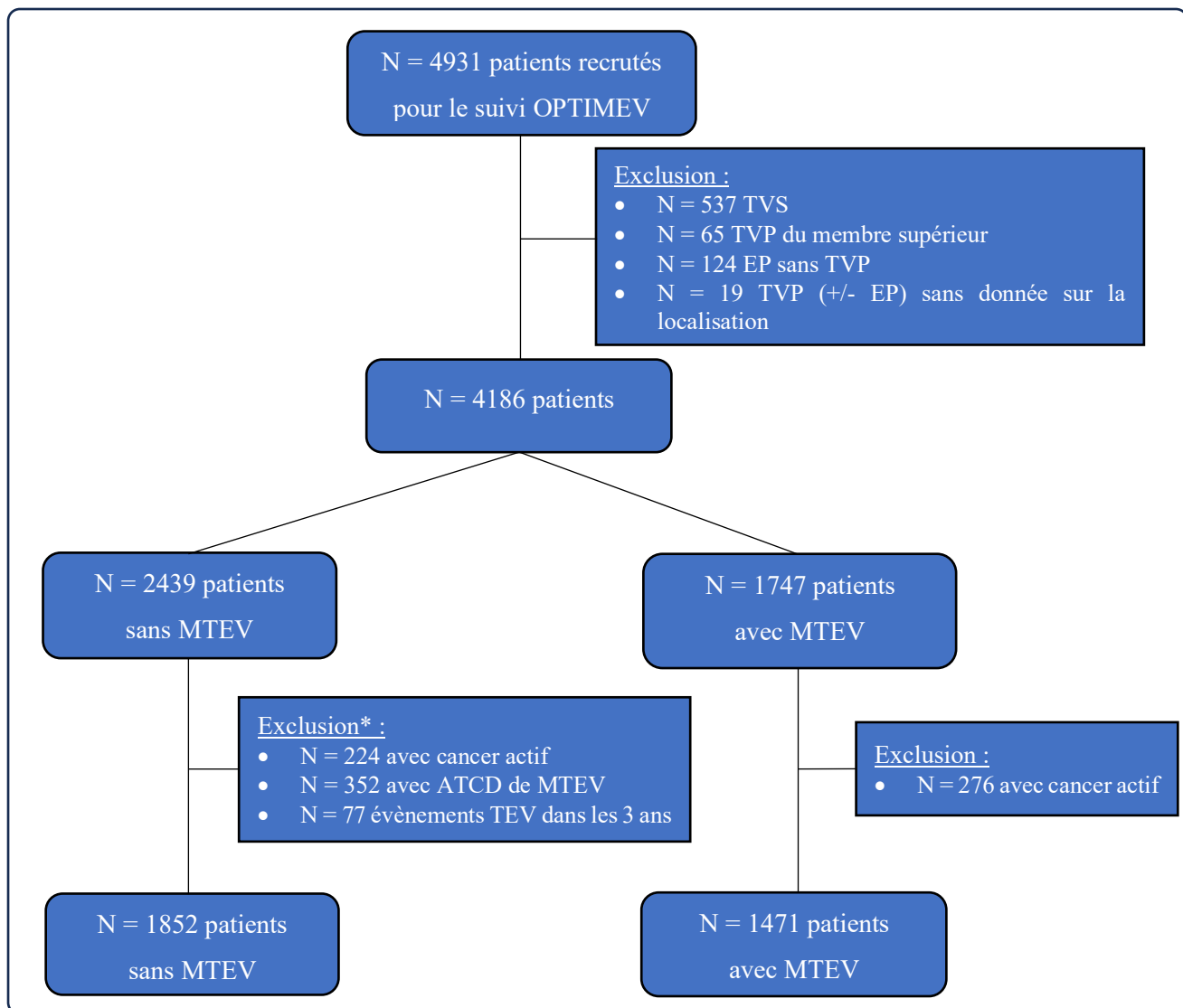


Figure 1 : Flow chart

Abréviations : ATCD = antécédent de MTEV (TVP proximale ou distale ou embolie pulmonaire) ; EP = embolie pulmonaire ; MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; TEV = thromboembolique veineux ; TVP = thrombose veineuse profonde ; TVS = thrombose veineuse superficielle.

\* un même patient peut cumuler plusieurs critères d'exclusion

	<b>Patients sans MTEV</b> N = 1852	<b>Patients avec MTEV</b> N = 1471	<i>p-value</i>
<b>Sexe masculin, n (%)</b>	634 (34.2 %)	670 (45.5 %)	< 0.001
<b>Âge (années), n (%)</b>			0.019
≤ 50	544 (29.4 %)	369 (25.1 %)	
51-75	801 (43.3 %)	661 (44.9 %)	
>75	507 (27.4 %)	441 (30.0 %)	
<b>Patient IN, n (%)</b>	573 (30.9 %)	447 (30.4 %)	0.732
<b>Insuffisance rénale, n (%)</b>	30 (1.6 %)	15 (1.0 %)	0.137
<b>Diabète, n (%)</b>	240 (13.0 %)	109 (7.4 %)	< 0.001
<b>Pathologies cardio-respiratoires évolutives, n (%)</b>	218 (11.8 %)	128 (8.7 %)	0.004
<b>Artériopathie athéromateuse, n (%)</b>	168 (9.1 %)	138 (9.4 %)	0.759
<b>Obésité, n (%)</b>	294 (15.9 %)	199 (13.5 %)	0.059
<b>Anomalies de l'hémostase, n (%)</b>	12 (0.6 %)	25 (1.7 %)	0.004
<b>HTA, n (%)</b>	634 (34.2 %)	476 (32.4 %)	0.255
<b>Dyslipidémie, n (%)</b>	362 (19.5 %)	254 (17.3 %)	0.093
<b>Statine, n (%)</b>	225 (12.1 %)	128 (8.7 %)	0.001
<b>Antiagrégant plaquettaire, n (%)</b>	221 (11.9 %)	130 (8.8 %)	0.004
<b>Neuroleptique, n (%)</b>	45 (2.4 %)	41 (2.8 %)	0.519

Tableau 1 : Caractéristiques de base des patients

Abréviations : HTA = hypertension artérielle ; MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; Patient IN = patients hospitalisés (*versus* patients ambulatoires) ; Artériopathie athéromateuse = localisation athéromateuse connue dans un territoire artériel.

	<b>Patients avec MTEV N = 1471</b>
<b>Topographie de la MTEV, n (%)</b>	
TVP distale sans EP	700 (47.6 %)
TVP distale avec EP	110 (7.5 %)
TVP proximale sans EP	473 (32.2 %)
TVP proximale avec EP	188 (12.8 %)
<b>Idiopathique, n (%)</b>	918 (62.4 %)
<b>Plus grand diamètre du thrombus, n (%)</b>	
≤ 5 mm	343 (25.1 %)
6-10 mm	779 (57.0 %)
> 10 mm	244 (17.9 %)
Patients avec données manquantes	105
<b>Nombre d'ETEVE profond (évènement OPTIMEV compris), n (%)</b>	
1	1 044 (71.0 %)
2	388 (26.4 %)
3	39 (2.7 %)
<b>Latéralité de la TVP, n (%)</b>	
Droite	655 (44.5 %)
Gauche	688 (46.8 %)
Bilatérale	128 (8.7 %)
<b>Nombre de segments atteints*, n (%)</b>	
1	600 (40.8 %)
2-5	658 (44.7 %)
6+	213 (14.5 %)

Tableau 2 : Caractéristiques des évènements thromboemboliques veineux au sein de la population avec MTEV

Abréviations : EP = embolie pulmonaire ; MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; ETEVE = évènement thrombo-embolique veineux ; TVP = thrombose veineuse profonde.

\* voir Annexe 1 pour le détail des segments.

Dans le groupe des patients avec MTEV (tableau 2), environ la moitié des patients a présenté une MTEV proximale. Une TVP sur cinq, distale ou proximale, était associée à une embolie pulmonaire. Près de deux tiers des évènements veineux étaient idiopathiques. Un quart des thromboses mesuraient 5 mm de diamètre antéro-postérieur à l'échographie en compression ou moins. Le caractère récidivant de la MTEV concernait 30 % des patients. Nous avons recensé autant de TVP du côté gauche que du côté droit et 8.7 % de TVP bilatérales. Près de 60 % des

TVP atteignaient plus de deux troncs veineux et près de 15% des TVP étaient étendues à 6 segments veineux ou plus.

### Fréquence des évènements artériels cardiovasculaires

Sur les 3 323 patients suivis à 3 ans, nous avons recensé 204 évènements cardiovasculaires au total. Il s'agissait de 67 (32,8 %) évènements relatifs à une cardiopathie ischémique, 39 (19,1 %) AVC ischémiques ou AIT, 42 (20,6 %) évènements relatifs à une AOMI et 56 (27,5 %) décès de cause cardiovasculaire.

Comparativement au groupe sans MTEV (n = 1 852) avec 133 évènements, le groupe avec MTEV (n = 1 471) avec 71 évènements artériels, a présenté moins d'évènements cardiovasculaires (7.2 % versus 4.8 %, respectivement). (Tableau 3 et figure 2).

	<b>Patients sans MTEV</b> (n = 1 852)	<b>Patients avec MTEV</b> (n = 1 471)
<b>Évènements thrombotiques artériels à 3 ans, n (%)</b>	133 (7.2 %)	71 (4.8 %)

Tableau 3 : Nombre d'évènements thrombotiques artériels au sein des populations avec et sans MTEV

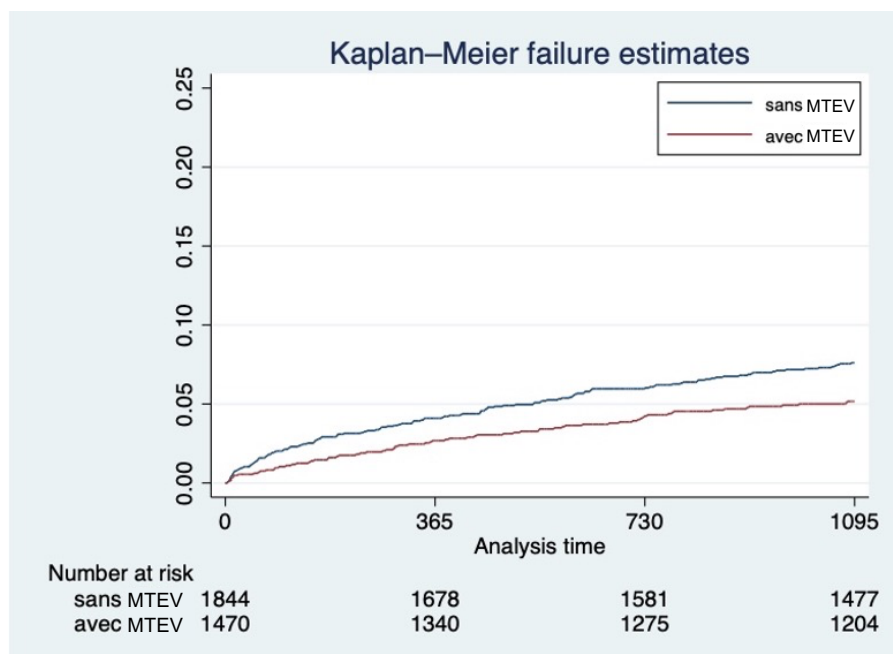


Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan-Meier correspondante au nombre d'évènements artériels thrombotiques au sein des deux populations avec et sans MTEV

Au-dessous des courbes, le nombre de patients à risque restant à 1 an (365 jours), 2 ans (730 jours) et 3 ans (1095 jours).

Dans le groupe avec MTEV, les patients avec TVP distale isolée (n = 700) ont proportionnellement présenté moins d'évènements cardiovasculaires que toute autre manifestation de MTEV, comparativement aux patients avec TVP distale et EP (n = 110), TVP proximale isolée (n = 473) et TVP proximale avec EP (n = 188) (3.4 % pour les TVP distales isolées versus 6.4 %, 5.9 % et 6.4 %, respectivement). (Tableau 4 et figure 3).

	Sans MTEV (n = 1852)	TVP distale sans EP (n = 700)	TVP distale avec EP (n = 110)	TVP proximale sans EP (n = 473)	TVP proximale avec EP (n = 188)
<b>Évènement thrombotique artériel à 3 ans, n (%)</b>	133 (7.2 %)	24 (3.4 %)	7 (6.4 %)	28 (5.9 %)	12 (6.4 %)

Tableau 4 : Nombre d'évènements thrombotiques artériels au sein de la population sans MTEV et au sein de chaque sous-groupe de MTEV selon la topographie de l'évènement thrombo-embolique veineux

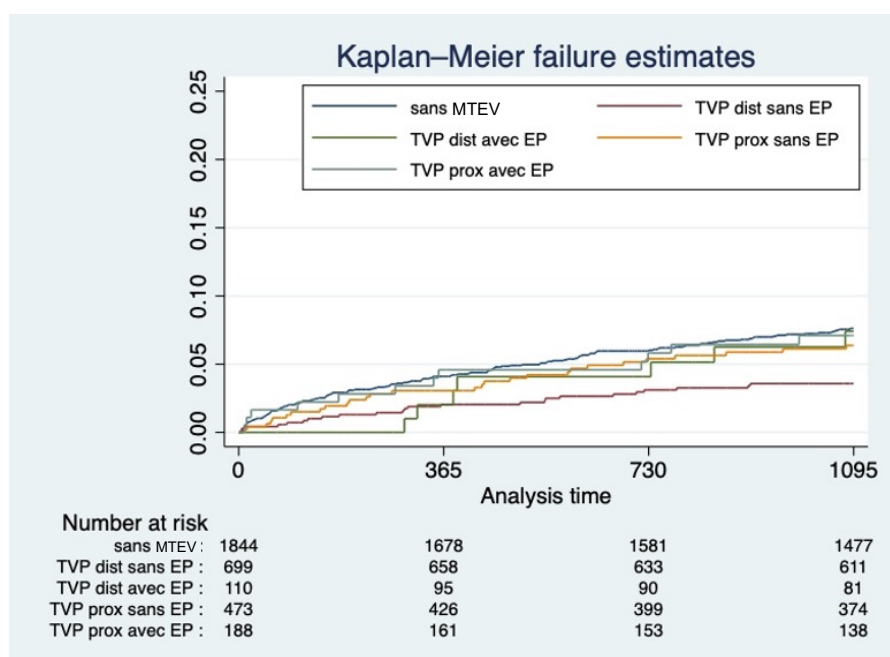


Figure 3 : Courbes de survie de Kaplan-Meier correspondantes au nombre d'évènement artériel thrombotique au sein de la population sans MTEV et au sein de chaque sous-groupe de MTEV selon la topographie de l'évènement thrombo-embolique veineux

Au-dessous des courbes, le nombre de patients à risque restant à 1 an (365 jours), 2 ans (730 jours) et 3 ans (1095 jours).

### Facteurs prédictifs d'évènements cardiovasculaires sur l'ensemble de la population

En analyse univariée (tableau 5), présenter un épisode de MTEV était protecteur contre le risque d'évènement cardiovasculaire (HR 0.67 ; IC95% [0.50-0.89] ;  $p = 0.006$ ), dont le poids est entièrement porté par les TVP distales isolées (HR 0.46 ; IC95% [0.30-0.71] ;  $p < 0.001$ ). Les patients hospitalisés ou présentant un facteur de risque cardiovasculaire reconnu ou un traitement par statine ou antiagrégant plaquettaire étaient significativement plus à risque de faire un évènement cardiovasculaire. L'obésité et les anomalies de l'hémostase n'augmentaient pas ce risque de manière significative. Le traitement anticoagulant ne modifiait pas le risque d'évènement artériel.

En amont de l'analyse multivariée, l'âge et le statut ambulatoire ou hospitalisé n'ont pas démontré d'interaction significative avec le diagnostic de MTEV concernant la survenue d'évènements cardiovasculaires. Par méthode pas à pas descendante, l'obésité, l'HTA et la dyslipidémie n'ont pas démontré d'effet significatif sur la survenue d'un évènement cardiovasculaire.

Les résultats observés en analyse univariée se confirment après ajustement (tableau 6) avec l'absence d'augmentation du risque de présenter un évènement thrombotique artériel de manière significative dans la population de MTEV et la persistance du caractère protecteur des TVP distales isolées (HR 0.59 ; IC95% [0.38-0.91] ;  $p = 0.018$ ). Après ajustement, le traitement par statine devient protecteur contre le risque d'évènement artériel.

Dans notre étude, parmi les 71 patients d'OPTIMEV ayant présenté un évènement artériel dans la population avec MTEV, 3 patients n'ont pas eu d'anticoagulation et 38 patients ont présenté l'ECV après l'arrêt de l'anticoagulation. Dix-huit patients ont présenté l'ECV sous traitement anticoagulant. Le traitement anticoagulant a été arrêté au moment de l'ECV pour 12 patients. Ainsi, nous ne retrouvons pas d'effet significatif du traitement anticoagulant sur la survenue d'un évènement artériel (30 patients versus 41). Après ajustement en analyse multivariée, sur l'ensemble de la population, le traitement anticoagulant n'exerçait pas d'effet significatif sur le risque d'évènement artériel (HR 0.90 ; IC95% [0.61-1.33] ;  $p = 0.603$ )(tableau 6).

<b>Population totale</b>	<b>HR [IC95%] univarié</b>	<b>p-value</b>
<b>Avec MTEV</b>	0.67 [0.50-0.89]	0.006
<b>Topographie de la MTEV</b>		
Sans MTEV	ref	
TVP distale sans EP	0.46 [0.30-0.71]	< 0.001
TVP distale avec EP	0.92 [0.43-1.97]	0.830
TVP proximale sans EP	0.83 [0.55-1.24]	0.364
TVP proximale avec EP	0.93 [0.52-1.69]	0.821
<b>Sexe masculin</b>	1.40 [1.06-1.84]	0.018
<b>Âge (années)</b>		
≤ 50	ref	
51-75	6.93 [3.19-15.0]	< 0.001
> 75	19.4 [9.06-41.6]	< 0.001
<b>Patient IN</b>	2.06 [1.56-2.71]	< 0.001
<b>Insuffisance rénale</b>	4.24 [2.18-8.28]	< 0.001
<b>Diabète</b>	3.67 [2.71-4.99]	< 0.001
<b>Pathologies cardio-respiratoires évolutives</b>	4.21 [3.11-5.70]	< 0.001
<b>Artériopathie athéromateuse</b>	5.19 [3.85-6.99]	< 0.001
<b>Obésité</b>	1.33 [0.94-1.90]	0.111
<b>Anomalies de l'hémostase</b>	0.46 [0.06-3.29]	0.441
<b>HTA</b>	2.66 [2.02-3.51]	< 0.001
<b>Dyslipidémie</b>	1.40 [1.01-1.92]	0.042
<b>Statine</b>	1.55 [1.06-2.27]	0.025
<b>Antiagrégant plaquettaire</b>	3.89 [2.88-5.26]	< 0.001
<b>Neuroleptique</b>	1.82 [0.93-3.55]	0.078

Tableau 5 : Analyse univariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction de différents facteurs de risque dans la population totale

IC95% = Intervalle de confiance à 95 %.

Ref = population de référence pour le calcul du hazard ratio pour le facteur de risque concerné.

Abréviations : HTA = hypertension artérielle ; MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; Patient IN = patients hospitalisés (*versus* patients ambulatoires) ; Artériopathie athéromateuse = localisation athéromateuse connue dans un territoire artériel.



<b>Population totale</b>	<b>HR [IC95%] multivarié<sup>†</sup></b>	<b>p-value</b>
<b>Topographie de la MTEV</b>		
Sans MTEV	ref	
TVP distale sans EP	0.59 [0.38-0.91]	0.018
TVP distale avec EP	0.57 [0.26-1.23]	0.154
TVP proximale sans EP	0.92 [0.61-1.40]	0.711
TVP proximale avec EP	0.69 [0.38-1.25]	0.218
<b>Sexe masculin</b>	1.39 [1.04-1.86]	0.026
<b>Âge (années)</b>		
≤ 50	ref	
51-75	5.12 [2.35-11.2]	< 0.001
> 75	11.5 [5.26-25.0]	< 0.001
<b>Patient IN</b>	1.34 [1.00-1.80]	0.049
<b>Insuffisance rénale</b>	2.24 [1.14-4.41]	0.020
<b>Diabète</b>	2.22 [1.61-3.06]	< 0.001
<b>Pathologies cardio-respiratoires évolutives</b>	1.97 [1.42-2.72]	< 0.001
<b>Artériopathie athéromateuse</b>	2.17 [1.53-3.09]	< 0.001
<b>Statine</b>	0.58 [0.38-0.88]	0.010
<b>Antiagrégant plaquettaire</b>	1.59 [1.11-2.29]	0.011
<b>Neuroleptique</b>	2.17 [1.10-4.26]	0.025
<b>Anticoagulation<sup>∇</sup></b>	0.90 [0.61-1.33]	0.603

Tableau 6 : Analyse multivariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction de différents facteurs de risque dans la population totale

IC95% = Intervalle de confiance à 95 %.

Ref = population de référence pour le calcul du hazard ratio pour le facteur de risque concerné.

Abréviations : MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; Patient IN = patients hospitalisés (*versus* patients ambulatoires) ; Artériopathie athéromateuse = localisation athéromateuse connue dans un territoire artériel.

<sup>†</sup> Ajustement sur l'âge, le sexe, le type de MTEV, le statut hospitalisé/ambulatoire, l'insuffisance rénale, le diabète, la présence d'une pathologie cardio-respiratoire connue, la présence d'une localisation athéromateuse connue, le traitement par statine, neuroleptique et antiagrégant plaquettaire.

<sup>∇</sup> Ajustement sur toutes les variables précédemment citées en tenant compte de la viabilité de la durée d'anticoagulation.

### Analyse du risque d'évènement cardiovasculaire dans la population avec MTEV :

Les résultats de l'analyse univariée dans la population avec MTEV sont présentés, dans le tableau 7, en fonction des facteurs de risque cardiovasculaire et, dans le tableau 8, en fonction des caractéristiques de l'évènement thromboembolique veineux.

En analyse multivariée (tableau 9), par méthode pas à pas descendante, la topographie de la MTEV, l'HTA, le statut hospitalisé ou ambulatoire et le traitement par statine ou antiagrégant plaquettaire n'ont pas montré d'effet significatif sur la survenue d'un évènement cardiovasculaire.

A noter, le volume du thrombus – corrélé à son diamètre maximal – et la latéralité de l'atteinte de la TVP n'étaient pas associés à un surrisque d'évènement cardiovasculaire.

#### - En fonction de la topographie

En analyse univariée (tableau 8), comparativement aux patients avec TVP distale isolée, seuls les patients avec TVP proximale avec ou sans EP présentaient un risque significatif de survenue d'un évènement cardiovasculaire (HR 1.80 ; IC95% [1.05-3.11] ;  $p = 0.034$  et HR 2.03 ; IC95% [1.02-4.07] ;  $p = 0.045$ , respectivement).

Après ajustement, l'augmentation du risque de survenue d'évènement cardiovasculaire en fonction de la topographie n'était plus significative.

#### - En fonction du caractère récidivant de la MTEV

En analyse univariée (tableau 8), comparativement aux patients qui présentaient leur première TVP, le caractère récidivant de la MTEV n'était pas associé à un risque augmenté d'évènement cardiovasculaire que ce soit leur deuxième ou troisième évènement veineux (HR 0.80 ; IC95% [0.46-1.40] ;  $p = 0.439$  et HR 0.98 ; IC95% [0.24-4.01] ;  $p = 0.973$ , respectivement).

#### - En fonction du caractère provoqué ou spontané de la MTEV

En analyse univariée (tableau 8), comparativement aux patients avec MTEV provoquée, le caractère idiopathique (ou spontané) de la MTEV n'était pas associé à un risque augmenté d'évènement cardiovasculaire (HR 0.92 ; IC95% [0.57-1.48] ;  $p = 0.733$ ).

- En fonction de l'étendue de la TVP

En analyse univariée (tableau 8), comparativement aux patients dont la TVP atteint un seul segment veineux tel que défini en Annexe 1, l'étendue de la TVP à 6 segments et plus était significativement associée à un risque plus élevé d'évènement cardiovasculaire (HR 2.66 ; IC95% [1.46-4.85] ; p = 0.001).

Ce résultat est confirmé après ajustement (tableau 9), avec un risque significativement augmenté pour les patients avec atteinte de 6 segments veineux ou plus (HR ajusté 2.17 ; IC95% [1.17-3.92] ; p = 0.014).

<b>Population avec MTEV</b>	<b>HR [IC95%] univarié</b>	<b>p-value</b>
<b>Sexe masculin</b>	1.47 [0.92-2.35]	0.103
<b>Âge (années)</b>		
≤ 50	ref	
51-75	5.45 [1.66-17.9]	0.005
> 75	13.2 [4.07-42.5]	< 0.001
<b>Patient IN</b>	1.60 [1.00-2.58]	0.052
<b>Insuffisance rénale</b>	1.80 [0.25-13.0]	0.560
<b>Diabète</b>	3.46 [1.93-6.20]	< 0.001
<b>Pathologies cardio-respiratoires évolutives</b>	3.70 [2.12-6.46]	< 0.001
<b>Artériopathie athéromateuse</b>	7.39 [4.57-11.9]	< 0.001
<b>Obésité</b>	0.80 [0.38-1.66]	0.544
<b>Anomalies de l'hémostase</b>	0.83 [0.11-5.95]	0.850
<b>HTA</b>	1.92 [1.21-3.06]	0.006
<b>Dyslipidémie</b>	1.39 [0.80-2.43]	0.246
<b>Statine</b>	1.76 [0.90-3.44]	0.096
<b>Antiagrégant plaquettaire</b>	4.50 [2.68-7.55]	< 0.001
<b>Neuroleptique</b>	2.87 [1.16-7.12]	0.023

Tableau 7 : Analyse univariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction de différents facteurs de risque dans la population avec MTEV.

IC95% = Intervalle de confiance à 95 %.

Ref = population de référence pour le calcul du hazard ratio pour le facteur de risque concerné.

Abréviations : HTA = hypertension artérielle ; MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; Patient IN = patients hospitalisés (*versus* patients ambulatoires) ; Artériopathie athéromateuse = localisation athéromateuse connue dans un territoire artériel.

<b>Population avec MTEV</b>	<b>HR [IC95%] univarié</b>	<b>p-value</b>
<b>Topographie de la MTEV</b>		
TVP distale sans EP	ref	
TVP distale avec EP	2.00 [0.86-4.65]	0.106
TVP proximale sans EP	1.80 [1.05-3.11]	0.034
TVP proximale avec EP	2.03 [1.02-4.07]	0.045
<b>Idiopathique</b>	0.92 [0.57-1.48]	0.733
<b>Plus grand diamètre du thrombus</b>		
≤ 5 mm	ref	
6-10 mm	1.03 [0.57-1.84]	0.933
> 10 mm	1.07 [0.51-2.27]	0.856
<b>Nombre d'évènements MTEV profonds</b>		
1	ref	
2	0.80 [0.46-1.40]	0.439
3	0.98 [0.24-4.01]	0.973
<b>Latéralité de la TVP</b>		
Droite	ref	
Gauche	1.26 [0.77-2.06]	0.356
Bilatérale	1.27 [0.52-3.06]	0.599
<b>Nombre de segments atteints*</b>		
1	ref	
2-5	1.16 [0.67-2.01]	0.607
6+	2.66 [1.46-4.85]	0.001

Tableau 8 : Analyse univariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction des différentes caractéristiques de l'évènement thromboembolique veineux dans la population avec MTEV

IC95% = Intervalle de confiance à 95 %.

Ref = population de référence pour le calcul du hazard ratio pour le facteur de risque concerné.

Abréviations : EP = embolie pulmonaire ; MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; TVP = thrombose veineuse profonde.

\* voir Annexe 1 pour le détail des segments.

<b>Population avec MTEV</b>	<b>HR [IC95%] multivarié<sup>†</sup></b>	<b>p-value</b>
<b>Sexe masculin</b>	1.75 [1.07-2.87]	0.026
<b>Âge (années)</b>		
≤ 50	ref	
51-75	4.19 [1.26-13.9]	0.020
> 75	7.85 [2.35-26.2]	0.001
<b>Diabète</b>	2.20 [1.22-3.99]	0.009
<b>Pathologies cardio-respiratoires évolutives</b>	1.99 [1.13-3.52]	0.018
<b>Artériopathie athéromateuse</b>	4.12 [2.50-6.79]	< 0.001
<b>Neuroleptique</b>	3.85 [1.50-9.90]	0.005
<b>Nombre de segments atteints*</b>		
1	ref	
2-5	1.15 [0.65-2.00]	0.634
6+	2.14 [1.17-3.92]	0.014

Tableau 9 : Analyse multivariée des hazard ratio (HR) de survenue d'un évènement thrombotique artériel en fonction de différents facteurs de risque dans la population avec MTEV

IC95% = Intervalle de confiance à 95 %.

Ref = population de référence pour le calcul du hazard ratio pour le facteur de risque concerné.

Abréviations : MTEV = maladie thromboembolique veineuse ; Artériopathie athéromateuse = localisation athéromateuse connue dans un territoire artériel.

† Ajustement sur l'âge, le sexe, le diabète, la présence d'une pathologie cardio-respiratoire connue, la présence d'une artériopathie athéromateuse connue, le traitement par neuroleptique, le nombre de segments atteints.

\* voir Annexe 1 pour le détail des segments.

### Analyse du risque d'évènement cardiovasculaire chez des patients avec syndrome post-thrombotique

Dans les patients exclus du suivi SPOT à 16 ans, on compte 272 patients non sélectionnés pour le suivi (dont 176 patients décédés dans les 3 années de suivi initiales), 393 patients décédés après le suivi à 3 ans, 174 patients vivants mais dans l'incapacité ou le refus de répondre et 334 patients perdus de vue. Ainsi, sur les 1 471 patients atteints de MTEV sélectionnés pour le suivi OPTIMEV, 308 patients ont pu être analysés avec un score de Villalta disponible, parmi lesquels près d'un quart avait un score  $\geq 10$  (n = 72 patients). Parmi ces 308 patients, on recense 19 patients ayant présenté un évènement cardiovasculaire dans les 3 années de suivi OPTIMEV ou au cours du suivi SPOT.

Sur les 72 patients avec un SPT cliniquement invalidant, 3 patients ont présenté un évènement cardiovasculaire. Après test du  $\chi^2$  de Pearson, on ne retrouve pas de corrélation entre SPT et évènement cardiovasculaire. Il en est de même après analyse par le test exact de Fisher. (Tableau 10).

<b>Population avec SPT, n (%)</b>	<b>Absence d'ECV</b>	<b>Survenue d'un ECV</b>	<b>Total</b>
<b>Score de Villalta &lt; 10</b>	220 (76,1 %)	16 (84,2 %)	236 (76,6 %)
<b>Score de Villalta ≥ 10</b>	69 (23,9 %)	3 (15,8 %)	72 (23,4 %)
<b>Total</b>	289 (100 %)	19 (100 %)	308 (100 %)

*Tableau 10 : Comparaison du nombre d'évènements artériels thrombotiques (EVC) en fonction de la présence ou non d'un syndrome post-thrombotique cliniquement invalidant*

Abréviation : ECV = évènement cardiovasculaire.

## DISCUSSION

### Étude du risque d'évènement cardio-vasculaire

Nous avons retrouvé une fréquence d'évènements artériels de 4.8 % dans la population MTEV et 7.2 % dans la population contrôle. En 2020, Noumegni et al<sup>14</sup> a fourni une méta-analyse (28 études) rapportant une fréquence de 6 % de MACE dans les populations atteintes de MTEV (352 014 patients) et 5 % dans les populations contrôles (830 294 patients). En incluant seulement les études comprenant une population avec MTEV et une population contrôle, le risque relatif RR était de 1.20 (IC95% [1.01-1.44] ; I<sup>2</sup> = 93.5 %, p = 0.0422). Dans cette méta-analyse, la population de MTEV regroupait des TVP, des EP et des TVS, caractérisée par une grande hétérogénéité des résultats entre les études. Ceci est possiblement lié à l'hétérogénéité de profils des patients en fonction du type de MTEV présentée et donc du risque intrinsèque d'évènement artériel.

Notre analyse des données de la cohorte OPTIMEV ne nous permet pas de conclure à un surrisque d'évènement cardiovasculaire dans une population ayant présenté un évènement thrombo-embolique veineux. En effet, sur les 3 323 patients analysés, la population atteinte de MTEV était 2 fois moins à risque de faire un évènement artériel que la population de référence. Ce résultat est en grande partie influencé par les patients atteints de TVP distale, qui étaient les seuls avec un *hazard ratio* inférieur à 1. L'atteinte proximale de MTEV était associée au même risque de survenue d'évènement artériel que la population de référence sans MTEV. Ce résultat est discordant des autres études sur le sujet. Une étude norvégienne sur registre par Lind et al<sup>15</sup> retrouve un surrisque de 35 % de MACE dans la population avec MTEV, quelle que soit l'atteinte, avec 67 % des évènements artériels attribuables à l'évènement thrombo-embolique veineux. L'analyse en sous-groupes chez Lind et al montre un surrisque significatif uniquement pour les embolies pulmonaires sans TVP, que nous avons volontairement exclues de notre analyse. L'étude de Sorensen et al, sur registre danois, estimait le risque d'évènement thrombotique artériel à 20 ans majoré de 20 à 40 % après un évènement thrombotique veineux. Dans cette même étude, le risque relatif à 1 an dans la population avec MTEV était de 1,60 de faire un infarctus du myocarde et de 2,19 de faire un AVC. Ce risque majoré était également retrouvé dans la MTEV provoquée, et pas seulement idiopathique<sup>16</sup>.



### Analyse des facteurs de risque cardiovasculaire

Notre population est validée par l'augmentation significative du risque d'évènement cardiovasculaire pour la plupart des facteurs de risque cardiovasculaire conventionnels, en dehors de l'obésité, de l'HTA et de la dyslipidémie qui n'exerçaient pas d'effet significatif.

Dans notre étude, la dyslipidémie n'est pas associée à un surrisque d'évènement artériel. Ceci peut s'expliquer par l'utilisation en première intention des statines dans le traitement de celles-ci. Or, d'après nos résultats, les statines exercent un effet protecteur attendu contre la survenue d'un évènement cardiovasculaire.

À l'inverse, l'antiagrégation plaquettaire était plutôt associée à un risque augmenté d'ECV. Ce résultat surprenant pourrait en partie s'expliquer ou bien par un manque d'observance des patients, ou bien justement car il s'agit des patients identifiés comme à haut, voire très haut, risque cardiovasculaire, plus susceptibles de présenter un ECV. En outre, nous ne sommes pas en mesure de savoir si ces patients prenaient le traitement médical optimal en association avec leur antiagrégant plaquettaire et il s'agit d'une donnée recueillie à l'inclusion qui ne renseigne pas sur l'évolution du traitement au cours du suivi. On peut également expliquer ce résultat par un effet de colinéarité entre plusieurs variables dans l'analyse multivariée.

L'âge et le sexe masculin sont à la fois des facteurs de risque cardiovasculaire et de maladie thromboembolique veineuse. Ils sont tous deux associés à une majoration attendue du risque d'évènement artériel dans notre étude. L'étude de Lind et al<sup>15</sup> retrouvait une interaction du sexe et de l'âge avec la survenue d'un ECV après MTEV, notamment chez les femmes de tout âge, indépendamment de la prise d'œstrogènes, et les hommes de moins de 65 ans. Cette interaction n'a pas été retrouvée dans notre étude, qui ne comprend que des TVP avec ou sans EP.

Il est intéressant de noter que le test d'interaction de l'âge avec le diagnostic de MTEV n'est pas significatif sur la survenue d'un évènement artériel thrombotique (analyse non montrée). Cela laisse présager que la relation éventuelle entre MTEV et survenue d'un évènement thrombotique artériel serait indépendante de l'âge. Cependant, selon l'analyse des résultats d'OPTIMEV à 3 ans concernant la survenue d'évènement artériel (résultats non publiés) dans la population de MTEV qui regroupait les TVP proximales avec ou sans EP, ainsi que les EP sans TVP (exclues de notre analyse), on observait une relation avec l'âge. En effet, les patients

avec MTEV de moins de 65 ans présentaient un risque multiplié par 2 d'évènement artériel à 3 ans, comparativement aux patients sans MTEV, avec un risque absolu de l'ordre de 3% qui reste faible. Bien que ce surrisque disparaisse après 65 ans, les patients avec MTEV, tout comme ceux sans MTEV, présentaient un risque absolu d'évènement artériel de l'ordre de 13%, non négligeable. Au vu du design d'OPTIMEV, qui comprend donc un ensemble de sujets adressés à un médecin vasculaire pour suspicion de MTEV, on peut s'interroger sur l'importance de ce risque substantiel d'évènement artériel présenté par cette population.

Le tabac est un facteur de risque cardiovasculaire reconnu. Son poids dans l'évaluation du risque artériel est le plus important<sup>7</sup>. Il est regrettable de ne pas avoir pu l'intégrer dans l'analyse afin d'ajuster le risque. Les données concernant la consommation de tabac étaient manquantes ou incomplètes (statut du fumeur, volume de consommation). A noter que le tabac n'est pas reconnu comme un facteur de risque indépendant de MTEV.

L'obésité (définie par un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>) n'était pas associée à un surrisque d'évènement artériel dans notre étude. Ceci peut s'expliquer par un probable manque de puissance de l'étude, notamment du fait de la courte période de suivi par rapport à l'estimation du risque artériel sur 10 années, comme dans le score SCORE (et ses déclinaisons)<sup>7,8</sup>. En revanche, il est intéressant de noter que l'obésité est également un facteur de risque de MTEV reconnu (risque multiplié par 2 à 3) pour des raisons anatomiques de contrainte au retour veineux, mais aussi possiblement par le biais d'interactions avec la coagulation ou l'altération endothéliale, encore non démontrées à ce stade<sup>17,18</sup>. On peut s'interroger sur de possibles mécanismes communs entre les deux processus thrombotiques.

---

Le diabète est habituellement considéré uniquement comme un facteur de risque cardiovasculaire<sup>19</sup>. Plusieurs études ont mis en évidence un surrisque de MTEV également chez ces patients<sup>20-23</sup>. Tsai et al a montré un risque multiplié par 1.5 de MTEV chez des patients diabétiques dont l'effet est en partie lié au surpoids et à l'obésité, généralement associés au diabète<sup>24</sup>. Une méta-analyse a montré un risque multiplié par 1.35<sup>21</sup>. Ce risque ne serait pas en lien avec le niveau de contrôle du diabète et pourrait être lié à un état d'hypercoagulabilité et à des dysfonctions endothéliales. Plus récemment, une étude portant seulement sur des patients diabétiques a mis en exergue un risque multiplié par 1.6 de survenue d'un MALE chez les patients avec MTEV<sup>22</sup>. En 2023, une étude bidirectionnelle par randomisation mendélienne n'a pas retrouvé d'association entre diabète et MTEV<sup>25</sup>.

Dans notre étude, la thrombophilie sanguine majeure n'était pas associée à un surrisque d'évènement artériel. En 2013, Roach et al avait montré un surrisque de maladie cardiovasculaire après TVP chez des patients avec Facteur V Leiden et mutation G20210A du gène de la prothrombine<sup>26</sup>.

#### Analyse de l'impact du traitement antithrombotique sur le risque d'évènement artériel

Comme nous venons de le voir, l'antiagrégation plaquettaire n'avait pas d'effet significatif sur la survenue d'un évènement thrombotique artériel au cours du suivi, pour plusieurs raisons.

Nous pouvons nous interroger légitimement sur l'effet du traitement anticoagulant prescrit au cours de la MTEV sur l'incidence des évènements thrombotiques artériels. Nos résultats sur l'ensemble de la population, ne retrouve pas de différence significative sur le risque artériel entre la population avec MTEV et la population contrôle après ajustement sur le traitement anticoagulant, en prenant en compte la durée hétérogène de prescription de ce traitement.

Ces résultats suggèrent que, dans nos résultats, le traitement anticoagulant n'avait pas d'effet sur l'absence de différence constatée sur la survenue d'un évènement artériel thrombotique.

#### Analyse en sous-groupes dans la population de MTEV

Dans notre étude, la topographie de la MTEV semble influencer le risque d'ECV. L'analyse en sous-groupes retrouve un risque multiplié par 2 pour les TVP proximales avec ou sans EP, par rapport aux TVP distales isolées, non confirmé après ajustement. Ces résultats peuvent laisser penser que l'atteinte proximale de la MTEV (*i.e.* TVP proximale et/ou EP) pourrait être associée à un surrisque d'ECV par le biais d'un état d'hypercoagulabilité. Il est cependant étonnant que les TVP distales avec EP, classées comme des évènements proximaux, ne soient pas associées à ce même surrisque. A ce jour, aucune étude n'a mis en évidence ce risque pour la MTEV proximale de manière générale, principalement car la plupart des études n'ont pas fait d'analyse en sous-groupes en fonction de l'atteinte topographique, hormis l'étude de Lind et al<sup>15</sup> qui retrouve un surrisque significatif seulement pour les embolies pulmonaires sans TVP.

Le caractère récidivant de la MTEV est un facteur peu étudié dans le risque de survenue d'un évènement artériel, car souvent exclu des analyses. Or, l'analyse de cette relation pourrait être intéressante, en ce que le caractère récidivant de la MTEV, notamment lorsqu'elle est

idiopathique, pourrait être le témoin d'un état procoagulant, éventuellement associé à la survenue d'ECV. Le registre MASTER semble retrouver un surrisque de MACE chez les patients ayant présenté au moins deux évènements thromboemboliques veineux<sup>27</sup>. Ce surrisque n'est pas retrouvé dans notre étude qui regroupe un grand nombre – près de la moitié – de TVP distales. Or, les TVP distales sont plus fréquemment associées à des facteurs provoquants transitoires<sup>28,29</sup> et on peut donc imaginer que ces patients n'ont pas de raison particulière de présenter un surrisque d'évènement artériel.

En effet, des études ont mis en évidence une majoration du risque d'évènement cardiovasculaire dans la MTEV spontanée<sup>9,30,31</sup>. Notre étude ne retrouve pas ce risque malgré la grande proportion – près des deux tiers – d'évènements veineux idiopathiques recensés. Tout d'abord, il convient de souligner que ce nombre est particulièrement important et sans doute surestimé par un biais de classement, du fait que les évènements classés comme idiopathiques sont ceux dont le bilan étiologique initial était négatif au diagnostic. On sait pourtant que certaines pathologies prothrombogènes, comme le cancer, peuvent être découvertes plusieurs semaines ou mois après le diagnostic<sup>32,33</sup> et qu'il est parfois difficile de reconnaître formellement l'imputabilité d'un facteur étiologique dans certains évènements thrombo-emboliques veineux.

Dans notre étude, il est intéressant de noter que le volume de la thrombose, quantifié par le nombre de segments de veine atteints, était positivement associé à un risque majoré d'évènement cardiovasculaire notamment sur les gros volumes estimés par une atteinte supérieure à 6 troncs veineux. A notre connaissance, aucune étude n'a retrouvé ce résultat. Ce résultat pourrait s'expliquer par un lien entre le volume de la thrombose et un état prothrombotique plus important.

#### Relation entre syndrome post-thrombotique et évènement artériel

Le syndrome post-thrombotique n'était pas associé à un risque majoré d'évènement cardiovasculaire. Le nombre de patients dont le score de Villalta était disponible reste faible et explique le faible nombre d'évènements cardiovasculaires rapportés entraînant une baisse de puissance statistique.

D'autres études ont mis en lumière la relation entre obstruction veineuse résiduelle (OVR) échographique au cours du suivi post-thrombotique et survenue des évènements

cardiovasculaires. En 2015, Prandoni et al<sup>10</sup> retrouvait un surrisque multiplié par 2 d'évènement artériel (MACE et/ou MALE) en cas d'OVR. En 2023, Iding et al<sup>11</sup> retrouvait également un risque multiplié par 2 de MACE et/ou MALE. Afin d'expliquer la différence de résultats avec notre analyse, il est important de noter qu'une OVR visualisée en échographie n'entraîne pas obligatoirement un SPT, qui reste un diagnostic clinique. Ainsi, le diagnostic de SPT n'inclut pas certains patients atteints d'une OVR, et inversement. De plus, selon les études, l'obstruction veineuse résiduelle échographique peut être définie selon différents critères<sup>34-36</sup>.

Ces deux études ont initialement motivé notre travail de recherche à s'intéresser au lien entre OVR et évènement artériel. Nous souhaitons étudier ce risque en incluant dans l'analyse l'ensemble des facteurs confondants pouvant favoriser soit l'apparition d'une OVR, soit la survenue d'un évènement artériel. Nous avons été confrontés à un grand nombre de données manquantes sur le plan artériel dans le dossier des patients suivis pour une MTEV. En effet, à l'heure actuelle, en pratique clinique courante, il n'existe pas de recueil exhaustif des caractéristiques liées à la maladie artérielle athéromateuse chez des patients suivis pour une MTEV, car ces deux maladies ont, historiquement, longtemps été dissociées. Les travaux récents sur le sujet invitent à remettre en question cette notion.

#### Relation physiologique et moléculaire entre thromboses artérielle et veineuse

Il a été mis en évidence la participation des leucocytes dans la formation et la résolution thrombotiques, surtout veineuses, via les polynucléaires neutrophiles (PNN) et les macrophages. Sur des modèles murins de stase veineuse, les leucocytes sont les premières cellules recrutées et commencent à se déposer sur la paroi vasculaire avant toute formation de thrombus<sup>37</sup>. La neutropénie a ainsi été associée à une réduction de volume des thromboses veineuses<sup>37</sup>. L'inhibition de certaines molécules d'adhésion comme la E-selectin et la P-selectin diminue l'adhésion des PNN et inhibe la formation thrombotique<sup>3,37</sup>. A l'inverse, les macrophages sont retrouvés au sein des thrombi anciens et participent à la résolution thrombotique<sup>38</sup>.

Le rôle des leucocytes est moins évident dans les thromboses artérielles, où les plaquettes semblent être l'acteur principal. Les leucocytes y auraient pourtant également un rôle à jouer, notamment car les PNN pourraient être les premières cellules recrutées sur les sites de lésion artérielle (et non les plaquettes)<sup>3</sup>.

Ainsi, on retrouve des complexes plaquettes-leucocytes à la fois dans les thromboses veineuses et artérielles<sup>3,37,39</sup>. L'identification des leucocytes comme acteurs de la pathogenèse thrombotique veineuse et artérielle a particulièrement mis en lumière le rôle des PNN via la formation du Neutrophil Extracellular Trap (NET)<sup>3,37,38,40</sup>. Le NET est surtout connu dans les sepsis pour son rôle de piège antimicrobien. Le NET est une structure complexe composée notamment de chromatine extracellulaire et de molécules d'adhésion leucocytaire et plaquettaire, ainsi que de molécules stimulant la cascade de la coagulation (notamment via la liaison au Tissue Factor Pathway Inhibitor)<sup>37,40</sup>. L'inhibition du NET inhibe la formation thrombotique<sup>40</sup>. La résolution thrombotique complète passe par une lyse inévitable du NET<sup>40</sup>.

En prenant pour modèles expérimentaux les pathologies thrombogènes à la fois sur le plan veineux et sur le plan artériel, tels que le syndrome des antiphospholipides (SAPL), les maladies inflammatoires chroniques (Lupus érythémateux disséminés, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) et les pathologies néoplasiques, l'objectif était de comprendre leurs déterminants communs. Ces études ont introduit la notion de thrombose immunomédiée. Cette hypothèse soutient que la formation d'un thrombus reposerait également sur une cascade de médiateurs proinflammatoires en complément des autres facteurs prothrombogènes connus. Dans le SAPL, le médiateur Krüppel-like Factor 2 (KLF2) serait diminué et favoriserait l'apparition de thromboses<sup>41</sup>. Par ailleurs, les facteurs de la coagulation interagiraient avec certaines molécules du complément<sup>42</sup>. Des chimiokines proinflammatoires jouent un rôle dans la formation thrombotique sur des modèles artériels et veineux, tels que CX3CL1 et son récepteur<sup>39</sup>, les interleukines 6 et 8<sup>38,43</sup>, notamment.

Plus récemment, un modèle murin d'athérosclérose a montré que la résolution thrombotique veineuse précoce après traitement par activateur tissulaire du plasminogène (tPA) serait associée à un moindre développement de plaques athéromateuses. L'une des explications serait la présence accrue de macrophages et cytokines proinflammatoires chez les sujets avec TVP, comparativement aux contrôles sans TVP et aux sujets avec TVP traitées par tPA en vue d'une résolution thrombotique accélérée<sup>44</sup>.

### Implication thérapeutique

Tous ces résultats laissent penser que, dans certains modèles et chez certains sujets, des mécanismes communs existent entre thromboses veineuse et artérielle. Ainsi, des défauts dans

la régulation fine de ces mécanismes peuvent être associés à un surrisque d'évènements veineux et artériels. Ce constat est renforcé par des études ayant comparé des moyens thérapeutiques sur des indications de thromboses veineuses et artérielles.

Une étude secondaire menée sur certains patients de l'étude JUPITER, un essai clinique randomisé en double aveugle multicentrique et international, a retrouvé une baisse significative du taux de MTEV dans le bras rosuvastatine versus placebo<sup>45</sup>. Nous retrouvons ce même résultat dans une étude cas-témoins qui a également étudié l'effet de l'aspirine à faible dose sans bénéfice pour la prévention de la MTEV<sup>46</sup>. Une autre étude a retrouvé, quant à elle, un bénéfice sur la prévention de la MTEV chez des patients traités par double antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire d'un évènement cardiovasculaire<sup>47</sup>. En 2017, une large étude sur données rétrospectives retrouverait un effet protecteur des statines pour la prévention de la MTEV dans le cancer, en particulier pour deux types de cancer : le cancer colorectal et la leucémie<sup>48</sup>. Une méta-analyse retrouve également cet effet protecteur des statines dans la MTEV, en précisant que les résultats présentent une grande hétérogénéité ( $I^2 = 82\%$ )<sup>49</sup>.

### Limites de notre étude

Plusieurs limites existent dans notre étude. Les deux populations comparées dans notre étude ne présentaient pas des caractéristiques de départ similaires sur certains déterminants pouvant influencer la survenue d'un évènement thrombotique artériel. En effet, la population atteinte de MTEV était constituée d'une plus grande proportion d'hommes et était globalement plus âgée. Ces deux caractéristiques sont des facteurs de risque cardiovasculaire reconnus et auraient dû surestimer le risque d'évènement artériel dans cette population. N'ayant pas eu de différence significative en faveur d'un surrisque dans la population de MTEV, ces facteurs n'ont pas influencé à la hausse nos résultats. En revanche, la population de référence présentait une plus grande proportion de diabétiques et de pathologies cardio-respiratoires, généralement associés à une plus forte incidence d'évènement cardiovasculaire. En conséquence, cette population était plus souvent traitée par statine et antiplaquettaire, qui font partie de l'arsenal thérapeutique reconnu en prévention secondaire, voire primaire, afin de diminuer le risque de survenue d'un évènement cardiovasculaire. Ainsi, nous pouvons imaginer que ces caractéristiques aient pu influencer à la hausse le taux d'évènement artériel dans cette population de référence. De même, cette population a été sélectionnée après avoir été adressée pour une suspicion de TVP au clinicien, ce qui peut mener à un biais de sélection et n'en fait pas une population contrôle

représentative de la population générale. Par ailleurs, nous avons fait le choix d'inclure les TVP distales isolées (sans EP) dans notre étude, qui représentent le type majoritaire de MTEV. Or, ces événements sont souvent consécutifs à un facteur provoquant majeur tel que la chirurgie, l'hospitalisation ou l'immobilisation de membre. Nous pouvons imaginer que ces patients ne présentent pas de profil particulier intrinsèquement procoagulant et diminuent ainsi le taux de survenue des événements artériels. Enfin, nous pouvons regretter l'absence d'exhaustivité dans le recueil des facteurs de risque cardiovasculaires concernant principalement le tabac et également la présence d'une hérédité cardiovasculaire qui ont un poids majeur dans le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire.



## CONCLUSION

En conclusion, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel dans la population étudiée issue de l'étude OPTIMEV, hormis concernant les thromboses veineuses profondes proximales. De plus, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre syndrome post thrombotique et évènement thrombotique artériel sur un petit nombre de patients. Ces résultats ne semblent pas influencer par la prise d'un traitement anticoagulant au cours de la MTEV.

Pourtant, de nombreuses études ont retrouvé un risque majoré d'évènement artériel dans différentes populations atteintes de MTEV et de nombreux travaux ont mis en évidence des déterminants moléculaires communs entre maladies thrombotiques veineuse et artérielle, en introduisant la notion de thrombose immunomédiée.

Il existe beaucoup de résultats contradictoires sur le sujet. Cette question est difficile à traiter, au vu de la complexité des mécanismes thrombotiques connus, encore à comprendre, ainsi que du grand nombre de facteurs confondants à prendre en compte afin de ne pas surestimer l'association entre ces deux maladies thrombotiques.

Malgré l'absence de différence de survenue du risque d'évènement artériel entre nos deux populations, la fréquence d'évènements artériels sur l'ensemble de la population est notable. On rapporte près de 5 % d'évènements artériels dans la population MTEV et environ 6 % si l'on prend uniquement en compte les TVP proximales ce qui est comparable à la population contrôle sans MTEV qui semble être à plus haut risque cardiovasculaire d'après les caractéristiques de base. En perspective, les précédentes études publiées sur OPTIMEV rapportent 2.3 % de risque de récurrence de MTEV après un premier évènement, 2.8 % de risque hémorragique sous AVK et 3.7 % de risque de cancer incident après le diagnostic. La fréquence des évènements artériels est ainsi loin d'être négligeable et mérite un suivi attentif des patients, qui représentent inévitablement une population à risque cardiovasculaire.

A l'avenir, il serait intéressant d'imaginer des moyens efficaces et exhaustifs afin de recueillir les données des patients, en vue de constituer des bases de données à grande échelle et d'étudier la relation entre ces deux entités pathologiques qui ont probablement plus en commun qu'on ne le pensait. Il apparaît d'autant plus important de traiter cette problématique que ces patients sont pris en charge pour une MTEV parfois des années avant leur premier évènement artériel et pourraient bénéficier de moyens de prévention efficaces afin de réduire significativement leur risque thrombotique artériel potentiel.

**THÈSE SOUTENUE PAR : Félix GARCIN**

**TITRE :**

**ÉVALUATION DU RISQUE D'ÉVÈNEMENT THROMBOTIQUE ARTÉRIEL DANS UNE POPULATION ATTEINTE DE MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE : DONNÉES ISSUES DE LA COHORTE OPTIMEV**

**CONCLUSION :**

En conclusion, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation du risque d'évènement thrombotique artériel dans la population étudiée issue de l'étude OPTIMEV, hormis concernant les thromboses veineuses profondes proximales. De plus, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre syndrome post thrombotique et évènement thrombotique artériel sur un petit nombre de patients. Ces résultats ne semblent pas influencer par la prise d'un traitement anticoagulant au cours de la MTEV.

Pourtant, de nombreuses études ont retrouvé un risque majoré d'évènement artériel dans différentes populations atteintes de MTEV et de nombreux travaux ont mis en évidence des déterminants moléculaires communs entre maladies thrombotiques veineuse et artérielle, en introduisant la notion de thrombose immunomédiée.

Il existe beaucoup de résultats contradictoires sur le sujet. Cette question est difficile à traiter, au vu de la complexité des mécanismes thrombotiques connus, encore à comprendre, ainsi que du grand nombre de facteurs confondants à prendre en compte afin de ne pas surestimer l'association entre ces deux maladies thrombotiques.

Malgré l'absence de différence de survenue du risque d'évènement artériel entre nos deux populations, la fréquence d'évènements artériels sur l'ensemble de la population est notable. On rapporte près de 5 % d'évènements artériels dans la population MTEV et environ 6 % si l'on prend uniquement en compte les TVP proximales ce qui est comparable à la population contrôle sans MTEV qui semble être à plus haut risque cardiovasculaire d'après les caractéristiques de base. En perspective, les précédentes études publiées sur OPTIMEV rapportent 2.3 % de risque de récurrence de MTEV après un premier évènement, 2.8 % de risque hémorragique sous AVK et 3.7 % de risque de cancer incident après le diagnostic. La fréquence des évènements artériels est ainsi loin d'être négligeable et mérite un suivi attentif des patients, qui représentent inévitablement une population à risque cardiovasculaire.

A l'avenir, il serait intéressant d'imaginer des moyens efficaces et exhaustifs afin de recueillir les données des patients, en vue de constituer des bases de données à grande échelle et d'étudier la relation entre ces deux entités pathologiques qui ont probablement plus en commun qu'on ne le pensait. Il apparaît d'autant plus important de traiter cette problématique que ces patients sont pris en charge pour une MTEV parfois des années avant leur premier évènement artériel et pourraient bénéficier de moyens de prévention efficaces afin de réduire significativement leur risque thrombotique artériel potentiel.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 7/10/24

**LE DOYEN DE LA  
DU FACULTÉ DE MÉDECINE**

**LE PRÉSIDENT DU JURY**

**Pr Olivier PALOMBI**

Pr Olivier PALOMBI  
Doyen de l'UER de Médecine  
Par délégation  
du Président de l'UGA

**Pr Jean-Luc BOSSON**

Pr J.-L. Bosson  
CHU Grenoble  
Pôle Santé Publique  
Pavillon Talleyrand  
Tél. 04 76 76 50 47  
Fax 04 76 76 88 44

## BIBLIOGRAPHIE

1. Oger E, the EPI-GETBO Study Group. Incidence of Venous Thromboembolism: A Community-based Study in Western France. *Thromb Haemost.* 2000;83(05):657-60.
2. Bouée S, Emery C, Samson A, Gourmelen J, Bailly C, Cotté FE. Incidence of venous thromboembolism in France: a retrospective analysis of a national insurance claims database. *Thromb J.* 19 févr 2016;14:4.
3. Kapoor S, Opneja A, Nayak L. The Role of Neutrophils in Thrombosis. *Thromb Res.* oct 2018;170:87-96.
4. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, et al. Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 22 mars 2011;57(12):1359-67.
5. Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood.* 19 oct 2017;130(16):1795-9.
6. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires.* févr 2019;36(2):249-83.
7. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal.* juin 2003;24(11):987-1003.
8. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal.* 1 juill 2021;42(25):2439-54.
9. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 10 avr 2003;348(15):1435-41.
10. Prandoni P, Lensing A, Prins M, Pesavento R, Piccioli A, Sartori M, et al. The Impact of Residual Thrombosis on the Long-Term Outcome of Patients with Deep Venous Thrombosis Treated with Conventional Anticoagulation. *Semin Thromb Hemost.* 15 févr 2015;41(02):133-40.

11. Iding AFJ, Kremers BMM, Robles AP, Cate H ten, Cate-Hoek AJ ten. Residual Venous Obstruction as an Indicator of Clinical Outcomes following Deep Vein Thrombosis: A Management Study. *Thromb Haemost.* août 2023;123(8):763-72.
12. Sevestre MA, Labarere J, Brin S, Carpentier P, Constans J, Degeilh M, et al. [Optimizing history taking for evaluating the risk of venous thromboembolism: the OPTIMEV study]. *J Mal Vasc.* sept 2005;30(4 Pt 1):217-27.
13. Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 11 juin 2024;149(24):e1313-410.
14. Noumegni SR, Hoffmann C, Tromeur C, Lacut K, Didier R, Couturaud F, et al. Frequency and incidence of arterial events in patients with venous thromboembolism compared to the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Thrombosis Research.* 1 juill 2021;203:172-85.
15. Lind C, Flinterman LE, Enga KF, Severinsen MT, Kristensen SR, Braekkan SK, et al. Impact of incident venous thromboembolism on risk of arterial thrombotic diseases. *Circulation.* 25 févr 2014;129(8):855-63.
16. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet.* 24 nov 2007;370(9601):1773-9.
17. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal F. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2003;89(03):493-8.
18. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *The American Journal of Medicine.* sept 2005;118(9):978-80.
19. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *Journal of Internal Medicine.* 2007;262(2):157-72.
20. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 1 janv 2008;117(1):93-102.

21. Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, Wang Z, Ma Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. janv 2015;135(1):90-5.
22. Wang PC, Chen TH, Chung CM, Chen MY, Chang JJ, Lin YS, et al. The effect of deep vein thrombosis on major adverse limb events in diabetic patients: a nationwide retrospective cohort study. *Sci Rep*. 13 avr 2021;11(1):8082.
23. Brown OI, Drozd M, McGowan H, Giannoudi M, Conning-Rowland M, Gierula J, et al. Relationship Among Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Disease Phenotypes: A UK Biobank Cohort Study. *Diabetes Care*. 1 août 2023;46(8):1531-40.
24. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism Incidence: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Arch Intern Med*. 27 mai 2002;162(10):1182.
25. Hu S, Tan JS, Hu MJ, Guo TT, Chen L, Hua L, et al. The Causality between Diabetes and Venous Thromboembolism: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Thromb Haemost*. sept 2023;123(9):913-9.
26. Roach REJ, Lijfering WM, Flinterman LE, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Increased risk of CVD after VT is determined by common etiologic factors. *Blood*. 13 juin 2013;121(24):4948-54.
27. Verso M, Agnelli G, Ageno W, Imberti D, Moia M, Palareti G, et al. Long-term death and recurrence in patients with acute venous thromboembolism: The MASTER registry. *Thrombosis Research*. sept 2012;130(3):369-73.
28. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, Laroche JP, Righini M, Brisot D, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: Results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost*. 2009;102(09):493-500.
29. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, Vermorel C, Rolland C, Soudet S, et al. Isolated distal deep vein thrombosis: What have we learnt from the OPTIMEV study? *J Med Vasc*. févr 2023;48(1):3-10.

30. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 1 janv 2005;26(1):77-83.
31. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sørensen H, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. sept 2006;4(9):1891-6.
32. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet*. 11 avr 1998;351(9109):1077-80.
33. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 23 avr 1998;338(17):1169-73.
34. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 17 déc 2002;137(12):955-60.
35. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood*. 1 août 2008;112(3):511-5.
36. Le Gal G, Carrier M, Kovacs MJ, Betancourt MT, Kahn SR, Wells PS, et al. Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode: data from the REVERSE cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. juin 2011;9(6):1126-32.
37. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *Journal of Experimental Medicine*. 9 avr 2012;209(4):819-35.
38. Saha P, Humphries J, Modarai B, Mattock K, Waltham M, Evans CE, et al. Leukocytes and the Natural History of Deep Vein Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. mars 2011;31(3):506-12.

39. Furio E, García-Fuster MJ, Redon J, Marques P, Ortega R, Sanz MJ, et al. CX3CR1/CX3CL1 Axis Mediates Platelet-Leukocyte Adhesion to Arterial Endothelium in Younger Patients with a History of Idiopathic Deep Vein Thrombosis. *Thromb Haemost.* mars 2018;118(3):562-71.
40. Fuchs TA, Brill A, Wagner DD. Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis. *ATVB.* août 2012;32(8):1777-83.
41. Nayak L, Sweet DR, Thomas A, Lapping SD, Kalikasingh K, Madera A, et al. A targetable pathway in neutrophils mitigates both arterial and venous thrombosis. *Sci Transl Med.* 31 août 2022;14(660):eabj7465.
42. Foley JH, Walton BL, Aleman MM, O'Byrne AM, Lei V, Harrasser M, et al. Complement Activation in Arterial and Venous Thrombosis is Mediated by Plasmin. *EBioMedicine.* mars 2016;5:175-82.
43. Inflammation and Atherosclerosis | *Circulation* [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0902.104353>
44. Saha P, Gutmann C, Kingdon J, Dregan A, Bertolaccini L, Grover SP, et al. Venous Thrombosis Accelerates Atherosclerosis in Mice. *Circulation.* 20 juin 2023;147(25):1945-7.
45. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 30 avr 2009;360(18):1851-61.
46. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Søgaard KK, Christensen S, Johnsen SP, Thomsen RW, et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009;7(4):521-8.
47. Cavallari I, Morrow DA, Creager MA, Olin J, Bhatt DL, Steg PG, et al. Frequency, Predictors, and Impact of Combined Antiplatelet Therapy on Venous Thromboembolism in Patients With Symptomatic Atherosclerosis. *Circulation.* 13 févr 2018;137(7):684-92.
48. El-Refai SM, Black EP, Adams VR, Talbert JC, Brown JD. Statin use and venous thromboembolism in cancer: A large, active comparator, propensity score matched cohort study. *Thromb Res.* oct 2017;158:49-58.

49. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* févr 2017;4(2):e83-93.



## ANNEXES

<b>1 point par segment veineux atteint ; maximum = 25</b>	
<b>Droite</b>	<b>Gauche</b>
Veine cave inférieure	
Veine iliaque primitive	Veine iliaque primitive
Veine iliaque externe	Veine iliaque externe
Veine iliaque interne	Veine iliaque interne
Veine fémorale commune	Veine fémorale commune
Veine fémorale profonde	Veine fémorale profonde
Veine fémorale superficielle	Veine fémorale superficielle
Veine poplitée	Veine poplitée
Tronc tibio-péronier	Tronc tibio-péronier
Veine tibiale postérieure	Veine tibiale postérieure
Veine fibulaire	Veine fibulaire
Veine soléaire	Veine soléaire
Veine gastrocnémienne	Veine gastrocnémienne

*Annexe 1 : Détail des segments veineux pris en compte pour le calcul de l'étendue des TVP des membres inférieurs*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

# Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”