



**HAL**  
open science

## Facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique chez les jeunes femmes en contexte hormonal

Cécile Tromeur, Raphaël Le Mao, Patrick Jego, D. El-Kouri, Yves Gruel,  
Brigitte Pan-Petes, Laurent Bertolletti, Pierre-Emmanuel Morange,  
Emmanuelle Le Moigne, Nicolas Paleiron, et al.

► **To cite this version:**

Cécile Tromeur, Raphaël Le Mao, Patrick Jego, D. El-Kouri, Yves Gruel, et al.. Facteurs de risque de maladie veineuse thromboembolique chez les jeunes femmes en contexte hormonal. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019, 36 (2), pp.219-226. 10.1016/j.rmr.2018.05.013 . hal-02081140

**HAL Id: hal-02081140**

**<https://hal.univ-brest.fr/hal-02081140>**

Submitted on 22 Oct 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

rmr170147 R1

Fascicule vert

Protocole en cours

## **Facteurs de risque de maladie veineuse thrombo-embolique chez les jeunes femmes en contexte hormonal.**

### **Risk factors for thromboembolic disease in young women – the role of hormones**

Sous-titre: Risque de survenue d'une maladie thrombo-embolique veineuse chez les membres de la famille au 1<sup>er</sup> degré de femmes ayant une maladie veineuse thromboembolique en contexte Hormonal : Etude « FIT - H »

C Tromeur<sup>1</sup>, R Le Mao<sup>1</sup>, P Jego<sup>2</sup>, D El Kouri<sup>3</sup>, Y Gruel<sup>4</sup>, B Pan-Petes<sup>1</sup>, L Bertoletti<sup>5</sup>, P-E Morange<sup>6</sup>, E Lemoigne<sup>1</sup>, N Paleiron<sup>7</sup>, C Leroyer<sup>1</sup>, F Couturaud<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de Médecine Interne et Pneumologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Brest, Université de Bretagne Occidentale, EA 3878, CIC INSERM 1412, Brest, France;

<sup>2</sup>Service de Médecine Interne, Centre Hospitalo-Universitaire de Rennes, Université de Rennes 1, Rennes, France ;

<sup>3</sup> Service d'hématologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes, Nantes, France ;

<sup>4</sup> Service d'hématologie, Centre Hospitalo-Universitaire de Tours, Tours, France; <sup>5</sup>Service de Médecine et Thérapeutique, Unité de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalo-Universitaire de Saint-Etienne, and EA3065, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France ;

<sup>6</sup> Service d'Hématologie, INSERM1062, Centre Hospitalo-Universitaire de la Timone, Marseille; <sup>7</sup>France; Service de pneumologie, Hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre, Brest.

Auteur correspondant :

F Couturaud

Département de Médecine Interne et Pneumologie, EA3878, CIC-INSERM 1412, Centre Hospitalo-Universitaire de Brest, 29609, Brest cedex, France ; téléphone : 33298347826, Fax : 0298347944, email : francis.couturaud@chu-brest.fr

Reçu le : 12.06.17

Accepté le : 14.05.18

**Déclaration de liens d'intérêts :**

Au cours des 5 dernières années, L Bertoletti a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, communications, / actions de formation / conseil / participation à des groupes d'experts / travaux de recherche, de la part des Laboratoires / entreprises Aspen, Bayer, BMS, Daiichi Sankyo, Léo-Pharma, Pfizer, Sanofi.

C Tromeur, R Le Mao, P Jégo, D El Kouri, Y Gruel, B Pan-Petes, P-E Morange, E Lemoigne, N Paleiron, C Leroyer, F Couturaud déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## **Résumé**

L'exposition hormonale chez les jeunes femmes accroît le risque de maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE). La recherche d'une thrombophilie héréditaire est souvent proposée chez des femmes en âge de procréer avant la mise en route d'une contraception. Toutefois, la recherche d'un antécédent familial de MVTE pourrait être plus pertinent que la recherche d'une thrombophilie héréditaire pour identifier les jeunes femmes à risque thrombotique sous exposition hormonale.

**Objectif** : L'objectif principal est de démontrer une association entre le risque de MVTE chez des jeunes femmes exposées à un contexte hormonal prothrombotique et la présence d'un antécédent de MVTE chez un ou plusieurs de leurs membres de famille au premier degré, qu'une thrombophilie soit présente ou non.

**Méthodes** : Étude transversale cas-témoins multicentrique. Le facteur de risque principal est défini par la présence d'une MVTE symptomatique développée dans un contexte d'exposition hormonale (oestro-progestatif ou grossesse) chez des jeunes femmes en âge de procréer (propositi). Le critère de jugement principal est la présence d'une MVTE symptomatique prouvée chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré des propositi. Le nombre de sujets à inclure est de 2200 membres de famille de 440 propositi.

**Résultats attendus** : une amélioration dans la connaissance du risque thrombotique et des déterminants de ce risque chez les femmes en âge de procréer est attendue.

### **Mots clés :**

Embolie pulmonaire/ Maladie veineuse thromboembolique/ Contraception/ Grossesse/ Thrombophilie

**Risk factors for thromboembolic disease in young women – the role of hormones**

## **Risk factors for thromboembolic disease in young women – the role of hormones**

### Summary

Hormonal exposure in young women increases the risk of venous thromboembolic disease (VTE). Thrombophilia testing is often proposed in women of childbearing age before the initiation of contraception. However, the presence of a familial history of VTE has the potential to be more accurate than the presence of inherited thrombophilia.

### Objective

To demonstrate an association between the risk of VTE in young women with hormonal exposure (pregnancy or oral contraceptive use) and the presence of a previous episode of VTE in their first-degree relatives, according to whether or not a detectable inherited thrombophilia was present.

### Methods

We will perform a multicenter case-control cross-sectional study. The main risk factor was defined by the presence of a symptomatic VTE in the defined by young women. The principle variable is the presence of an objectively diagnosed episode of VTE in first-degree relatives. We will need to include 2,200 family members in 440 cases.

### Expected results

We expect to improve understanding of the thrombotic risk in first degree relatives of patients in hormonal context and with or without a past history of VTE.

Key words: Pulmonary embolism/ Venous thromboembolism/ Contraception/ Pregnancy/ Thrombophilia

## Introduction

L'incidence de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) est d'environ 1 à 2/1000 personnes par année et la mortalité à 3 mois atteint 10%, en particulier lorsque la MVTE survient sous la forme d'une embolie pulmonaire (EP) (1-5). La MVTE est une maladie multifactorielle, dont on connaît des facteurs de risque acquis, essentiellement cliniques, et des facteurs génétiques (thrombophilies héréditaires) (2-4,6-15). Parmi les facteurs acquis, l'exposition hormonale chez les jeunes femmes (contraception oestro-progestative, modifications hormonales liées à la grossesse) représente un problème de santé publique, étant donné la fréquence de cette exposition et du risque thrombotique associé (16-18). En effet, au cours d'une contraception oestro-progestative, l'incidence annuelle d'une MVTE est de 4 à 5/10 000, comparée à 1/10 000 chez les jeunes femmes de la population générale (24-26). Au cours de la grossesse, le risque de MVTE est de 1,18/1000 grossesses tandis qu'au cours du post-partum, le risque est de 4,24/1000 post-partum (19-24). En pratique, la recherche d'une thrombophilie héréditaire est souvent proposée chez des femmes en âge de procréer, dans l'espoir d'identifier celles qui sont à risque thrombotique avant la mise en route d'une contraception oestro-progestative ou avant une grossesse, qu'elles aient ou non un antécédent familial de MVTE. Or la pertinence de cette pratique est discutable.

Dans une étude portant sur 2830 apparentés au 1<sup>er</sup> degré de patients (propositi) ayant une MVTE (25), le risque familial de MVTE était multiplié par 3 à 4 lorsque le propositi avait développé une MVTE avant 50 ans, que cette MVTE soit provoquée par un facteur majeur ou non et qu'une thrombophilie soit présente ou non chez les propositi. Ainsi, la présence ou l'absence d'une thrombophilie ne paraît pas discriminante pour identifier des sujets à risque thrombotique élevé. L'hypothèse sous-jacente est que les patients qui développent une MVTE avant 50 ans sans thrombophilie détectable sont probablement porteurs d'une thrombophilie non identifiée à ce jour. Dans cette dernière étude, le faible nombre de jeunes femmes incluses parmi les propositi n'a pas permis de déterminer si le risque familial de MVTE chez les jeunes femmes ayant une MVTE en présence d'une contraception oestro-progestative ou d'une grossesse était élevé ou non, indépendamment de la présence ou non d'une thrombophilie héréditaire détectable.

Ainsi, notre hypothèse principale est que le risque de MVTE est plus élevé chez les membres de famille au 1<sup>er</sup> degré de femmes en âge de procréer ayant une MVTE au cours d'une exposition hormonale que chez les membres de famille au 1<sup>er</sup> degré de femmes en âge

de procréer n'ayant pas eu de MVTE pour une même exposition hormonale, et ce, indépendamment de la présence ou non d'une thrombophilie héréditaire détectable. L'objectif principal est de démontrer, chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré (sujets de l'étude) de patientes en âge de procréer (propositi) ayant eu un premier épisode MVTE en contexte hormonal, que le risque de MVTE est supérieur à celui des membres de famille au 1<sup>er</sup> degré de propositi exposés au même contexte hormonal et n'ayant jamais eu de MVTE.

## **Méthodes**

### **Schéma d'étude**

#### *Type d'étude :*

Il s'agit d'une étude transversale cas-témoins multicentrique française (9 centres) comparant la prévalence d'une MVTE antérieure chez les membres de la famille au 1<sup>er</sup> degré de patientes ayant développé un premier épisode de MVTE dans un contexte hormonal avec celle observée chez les membres de la famille au 1<sup>er</sup> degré de patientes n'ayant pas eu de MVTE dans un contexte hormonal identique (Figure1).

#### *Définitions (Figure1) :*

- Les propositi sont des femmes en âge de procréer de 18 à 50 ans étant exposées à une contraception oestro-progestative ou une grossesse et qui ont développé ou non une MVTE dans ce contexte hormonal.
- Les cas (sujets de l'étude) sont les membres de la famille au 1<sup>er</sup> degré (parents biologiques, frères, sœurs, enfants) de propositi présentant une première MVTE en contexte hormonal.
- Les témoins (sujets de l'étude) sont les membres de la famille au 1<sup>er</sup> degré (parents biologiques, frères, sœurs, enfants) de propositi n'ayant pas eu de MVTE dans un contexte hormonal identique.

#### *Critères d'appariement des cas et des témoins (Figure 1) :*

Afin d'obtenir des structures familiales proches dans les deux groupes comparés et maintenir la faisabilité de l'étude, l'appariement sera réalisé sur les propositi et non pas les membres de famille. Les propositi avec MVTE seront appariés (1 :1) aux propositi sans MVTE sur l'âge ( $\pm 2$  ans), la grossesse, la contraception oestro-progestative (durée d'exposition similaire  $\pm 20\%$  de la durée), le tabac ( $\pm 2$  PA) et l'indice de masse corporelle ( $\pm 2$ ).

### **Facteurs de risques étudiés**

*Le facteur de risque principal* est défini par la présence d'une MVTE symptomatique en contexte d'exposition hormonale chez des jeunes femmes en âge de procréer (propositi). La définition d'une MVTE comprend les TVP proximales ou distales symptomatiques et/ou les EP symptomatiques (associées ou non à une TVP). Une TVP est diagnostiquée par un échodoppler veineux : non compression d'un segment profond proximal (à partir de la trifurcation sous-poplitée) ou distal (thrombose sous la trifurcation). Une EP est diagnostiquée par la visualisation d'un défaut de perfusion sur une artère segmentaire ou proximale à l'angioscanner thoracique spiralé, ou par l'association d'une forte probabilité PIOPED à la scintigraphie de ventilation perfusion pulmonaire planaire et d'une forte probabilité clinique, ou par l'association d'une TVP proximale échographique et d'une scintigraphie pulmonaire de probabilité PIOPED non haute, ou par l'association d'une classification « évocatrice d'EP » sur une tomoscintigraphie de ventilation perfusion et d'une forte probabilité clinique (5). L'impact de ce facteur de risque principal sera analysé sur le risque de MVTE chez les membres de famille au 1<sup>er</sup> degré.

*Les facteurs de risque secondaires* sont :

- les caractéristiques des propositi : présence d'une thrombophilie héréditaire fréquente (facteur V Leiden hétérozygote, mutation G20210A du gène de la prothrombine hétérozygote), d'une thrombophilie héréditaire rare (déficit en protéine C, S, antithrombine, thrombophilie combinée, facteur V Leiden homozygote, mutation homozygote G20210A du gène de la prothrombine), l'âge de survenue et la sévérité de la MVTE,
- les caractéristiques de membres de famille au 1<sup>er</sup> degré : âge des membres de famille (durée d'exposition au risque de MVTE), statut décédé ou vivant,
- le nombre de membres de famille symptomatiques.

L'impact des facteurs de risque secondaires suivants sera analysé sur le risque de MVTE des membres de la famille au 1<sup>er</sup> degré.

### **Objectif principal**

L'objectif principal est de démontrer, chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré (sujets de l'étude) de patientes en âge de procréer (propositi) ayant eu un premier épisode MVTE en contexte hormonal, que le risque de MVTE est supérieur à celui des membres de famille au 1<sup>er</sup> degré de propositi exposés au même contexte hormonal et n'ayant jamais eu de MVTE. L'exposition hormonale est définie par l'exposition à une contraception oestro-progestative (en cours ou stoppée moins de 3 mois avant l'événement thromboembolique) ou la grossesse ou le postpartum (pendant les 3 mois suivant l'accouchement), en l'absence d'autre facteur



provoquant (chirurgie, plâtre, hospitalisation de plus de 3 jours dans les trois derniers mois, cancer).

### **Objectifs secondaires**

Sur l'ensemble des membres de familles appelés « cas » (issus des propositi avec MVTE) et « témoins » (issus de propositi sans MVTE), les objectifs secondaires sont de déterminer :

- l'association entre le risque familial de MVTE et la présence, chez les propositi, d'une thrombophilie héréditaire fréquente (facteur V Leiden, mutation G20210A du gène de la prothrombine) ;
- l'association entre le risque familial de MVTE et la présence, chez les propositi, d'une thrombophilie héréditaire rare (déficit en protéine C, S, antithrombine, thrombophilie combinée, facteur V Leiden homozygote, mutation homozygote G20210A du gène de la prothrombine) ;
- le risque de MVTE chez les membres de famille selon qu'ils sont porteurs ou non d'une thrombophilie héréditaire identique à celle mise en évidence chez le propositus;
- l'impact des caractéristiques de membres de famille au 1<sup>er</sup> degré sur le risque familial de MVTE : âge des membres de famille (durée d'exposition au risque de MVTE), statut décédé ou vivant (en cas de décès, l'information peut être moins fiable concernant un antécédent de MVTE).

Sur les membres de famille « cas » (issus des propositi avec MVTE), les objectifs secondaires sont de déterminer :

- l'impact de caractéristiques du propositus sur le risque familial de MVTE : âge de survenue de la MVTE, sévérité et phénotype de la MVTE (EP *versus* thrombose veineuse profonde (TVP)) et type d'exposition hormonale.,
- l'impact du nombre de membres de famille symptomatiques sur le risque familial global.

### **Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est la présence d'une MVTE chez les membres de famille au 1<sup>er</sup> degré. Ces derniers seront classés comme « ayant eu une MVTE » ou « n'ayant pas eu une MVTE », selon les critères suivants (25-28) :

- “Ayant eu une MTVE” :

Un des sets de critère A ou B définit les membres de famille au 1<sup>er</sup> degré comme “Ayant eu une MTVE”. Le set de critère A comprend une documentation antérieure, un diagnostic

documenté d'une TVP antérieure et/ou d'une EP selon les critères rappelés plus haut ou par autopsie, ou la présence d'une interruption de la veine cave. Pour le set de critère B, les 3 items a, b et c suivants doivent être satisfaits :

- a) la personne, le membre de la famille au 1er degré ou la personne soignante pense qu'il y a eu un « épisode de TVP » ou une « phlébite » ou une « thrombophlébite » ou un « caillot de sang » dans les veines ou « une EP » ou un « caillot dans le poumon » ; ou la personne a eu une douleur et/ou un œdème d'une jambe durant au moins 2 semaines qui n'était pas expliqué ; ou la personne a des modifications de la peau évocatrices d'une insuffisance veineuse chronique (hyperpigmentation, induration de la peau, ectasie veineuse) ; ou la personne a eu un épisode de dyspnée et/ou douleur thoracique d'allure pleurale pendant au moins 2 semaines qui n'étaient pas expliquées.
- b) La personne a été traitée avec des anticoagulants pour des « problèmes de jambes ou de poumons » pendant au moins 2 mois ou jusqu'à ce qu'il y ait eu un épisode de saignement et il n'avait pas de diagnostic alternatif (pas de diagnostic en dehors d'une MVTE). La personne sera considérée comme ayant reçu un traitement anticoagulant, si elle a été traitée initialement à l'hôpital et si elle a reçu ensuite un traitement par comprimés qui nécessitait un monitoring par prises de sang.
- c) Le traitement anticoagulant a été démarré après phlébo-cavographie, échodoppler veineux, angio-scanner d'un membre inférieur, scintigraphie pulmonaire, angio-scanner thoracique ou angiographie pulmonaire.

• “N'ayant pas eu de MTVE” :

L'ensemble des critères suivants (de a à e) doit être satisfait pour définir les membres de famille au 1<sup>er</sup> degré comme “N'ayant pas eu de MTVE” :

- a) absence de diagnostic d'une thrombose veineuse antérieure : « absence de TVP », de « phlébite », de « thrombophlébite », d'un « caillot de sang dans les jambes », « d'une EP » ou d'un « caillot de sang dans le poumon » ;
- b) absence de traitement anticoagulant en l'absence de cause ;
- c) absence de douleur ou d'œdème des membres inférieurs de plus de 2 semaines pour lesquels ils ont vu un médecin et qui étaient inexpliqués ;
- d) absence de gêne du mollet unilatéral ou d'œdème qui n'était pas expliqué ; absence de modification de la peau suggestive d'une insuffisance veineuse chronique ;

e) absence de dyspnée ou de douleur d'allure pleurale (plus de 2 semaines) pour qui un médecin a été vu et qui étaient inexplicables.

• “MTVE antérieure incertaine” :

Les personnes qui ne satisfont pas les critères “ ayant eu une MTVE ” ou “ n’ayant pas eu une MTVE ” seront classées de façon provisoire comme “incertains” pour une thrombose veineuse antérieure. Ces patients auront un échodoppler veineux des membres inférieurs bilatérale et seront classés comme “ayant eu une thrombose veineuse antérieure” s’il existe une absence de compressibilité complète d’un axe veineux profond ou s’il existe un reflux dans la veine poplitée du côté du membre ayant présenté les symptômes ou les signes (28). Si l’échodoppler veineux ne peut pas être réalisée, les patients recevront une classification finale, à savoir “MTVE antérieure incertaine”. Si l’échodoppler veineux est réalisée et est normal, un score de syndrome post-thrombotique sera réalisé, adapté du questionnaire de Vivalta et coll. (27). Un score de moins de 5 exclura une MTVE antérieure dans ce groupe de patients. Un score de plus de 5 classera les personnes dans le groupe « MVTE incertaine »

### **Sélection des personnes de la recherche**

#### *Critères d’inclusion*

- **propositi :**
  - femme de 18 à 50 ans exposée à une contraception oestro-progestative ou une grossesse, qu’une MVTE se soit produite ou non durant cette exposition ;
  - ayant donné un consentement par écrit à participer à l’étude et à ce qu’un ou plusieurs membres de famille au 1<sup>er</sup> degré soit approché
- **membres de la famille au 1<sup>er</sup> degré :**
  - parents biologiques, frères, sœurs, enfants de propositus présentant une première MVTE ou non en contexte hormonal,
  - ayant 16 ans ou plus (consentement signé des deux parents)
  - ayant donné un consentement écrit à participer à l’étude.

#### *Critères de non inclusion*

- **propositi :**
  - propositi ayant reçu une prévention anti-thrombotique médicamenteuse pendant la grossesse ou la contraception ;
  - propositi ayant eu une MVTE en association avec d’autres facteurs de risque provoquants majeurs au moment de l’inclusion (chirurgie, traumatisme des

membres inférieurs ou hospitalisation avec alitement complet de 3 jours minimum dans les 3 mois) ;

- membres de famille:
  - Aucune information ne peut être obtenue sur les membres de famille au 1<sup>er</sup> degré.
  - membre de famille de moins de 16 ans.
  - personne vulnérable autre que les mineurs de 16 à 18 ans (tutelle, curatelle)
- propositi et membres de famille :
  - Non affilié à et non bénéficiaire d'un régime d'assurance maladie.

### **Modalités de recrutement**

Dans tous les centres, le recrutement prospectif des propositi puis des membres de famille au 1<sup>er</sup> degré est réalisé à partir des consultations spécialisées en médecine vasculaire (selon les centres, médecine vasculaire, médecine interne, hématologie, pneumologie, cardiologie, services de gynécologie-obstétrique), planning familial des services de gynécologie-obstétrique et les réseaux spécifiques organisés par chacun de ces centres. Dans ces centres, les médecins sont spécialisés et experts dans le domaine de la MVTE ont un recrutement prospectif important de jeunes femmes ayant une MVTE sous pilule ou pendant la grossesse, ceci étant un motif très fréquent de demande de bilan étiologique (en particulier bilan de thrombophilie) de la part de leurs correspondants. Pour le recrutement des témoins, ces services spécialisés dans la MVTE recruteront à partir de leurs services de gynécologie-obstétrique, dans le cadre des consultations pour le planning familial.

En outre, plusieurs de ces centres ont une organisation structurée sur la recherche dans la MVTE et ont des études de cohortes prospectives et des études familiales en cours permettant d'optimiser le recrutement dans l'étude FIT-H ainsi que la constitution de la base de données clinique et biologique.

### **Déroulement de l'étude**

#### *Inclusion*

Les propositi seront recrutées, soit au moment de l'épisode de MVTE au cours de consultations spécialisées décrites plus haut, soit dans le cadre des cohortes prospectives et des études familiales en cours dans les centres spécialisés dans la recherche sur la MVTE. Un consentement sera demandé, afin d'approcher leurs membres de familles au 1<sup>er</sup> degré. Il leur sera demandé d'informer les membres de leurs familles au 1<sup>er</sup> degré de l'objet de l'étude. Les membres de la famille au 1<sup>er</sup> degré seront ensuite contactés par courrier, puis par téléphone

par un membre de l'équipe de recherche en thrombose. La nature et l'objectif de l'étude seront expliqués et il leur sera proposé de venir à l'hôpital pour une consultation. S'ils ne sont pas disponibles ou ne veulent pas se déplacer afin de rencontrer le personnel de recherche, un consentement écrit sera recherché en vue : (1) d'envoyer un questionnaire par la poste ou par téléphone afin de déterminer s'ils peuvent être classés comme ayant eu une MTVE ou n'ayant pas eu une MTVE ; et (2) de réaliser le prélèvement sanguin (l'ordonnance adressée à l'infirmière et les tubes seront envoyés au domicile ; le prélèvement sanguin sera réalisé à domicile ou au laboratoire de proximité, puis les tubes de sang prélevés seront ensuite acheminés au Centre d'Investigation Clinique du centre investigateur pour stockage).

Enfin, les sujets qui seront classés comme ayant eu une MVTE antérieure « incertaine » après une première évaluation, auront un écho-doppler des membres inférieurs et répondront à un questionnaire en vue de la recherche d'un syndrome post-thrombotique.

Le résultat des analyses biologiques et génétiques sera communiqué par la poste ainsi qu'un courrier explicatif aux membres de famille. Il sera ensuite proposé aux membres de famille une consultation médicale pour expliquer, au cas par cas, les conséquences des anomalies retrouvées. Des conseils de prévention usuels seront prodigués chez les patients porteurs d'une thrombophilie biologique (port de chaussettes de contention pendant les trajets prolongés en avion, conseils portant sur la contraception, information les médecins et chirurgiens amenés à prendre en charge les membres de famille porteurs d'une thrombophilie héréditaire).

#### *Prélèvements biologiques*

Après consentement écrit, tous les participants seront prélevés en vue de la recherche d'une thrombophilie. La réalisation des examens biologiques suivra les dispositions précisées dans l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. Les laboratoires s'engagent à réaliser un contrôle de qualité interne. L'ensemble des dosages requis sera réalisé au terme de l'étude.

#### **Analyses statistiques**

Le critère de jugement principal est analysé en estimant la proportion de membres de famille au 1<sup>er</sup> degré ayant eu une MVTE diagnostiquée sur la base des critères prédéfinis par le protocole, au sein des membres de famille de propositi ayant une MVTE et au sein des membres de famille de propositi n'ayant pas de MVTE. Les deux groupes de membres de famille cas et témoins étant appariés via leurs propositi respectifs, une régression logistique conditionnelle sera réalisée pour mesurer l'association entre la présence d'une MVTE chez les propositi et les membres de famille. Ce test statistique sera réalisé aussi bien pour

l'analyse univariée (pour évaluer l'objectif principal) que pour l'analyse multivariée (pour évaluer les objectifs secondaires). En outre, un coefficient de corrélation intra-classe sera introduit afin de prendre en compte la non indépendance des membres de famille au sein d'une même famille.

Dans notre précédent travail (25), la prévalence d'une MVTE chez les apparentés de patientes de moins de 50 ayant une MVTE non provoquée par un facteur majeur, avec ou sans exposition hormonale, était de 9,5%, comparée à 5,5% chez les apparentés de patientes de moins de 50 ans ayant une MVTE provoquée par un facteur majeur (risque identique à la population générale). Pour un risque alpha de 5% et beta de 80%, en intégrant l'appariement (29) 1000 cas de 200 propositi et 1000 témoins de 200 propositi sont requis. Environ 10% des membres de famille seront classés comme « MVTE incertaine ». Ainsi, un total de 2200 membres de famille de 440 propositi est nécessaire. La durée estimée de l'étude est de trois ans.

### **Résultats attendus**

Les implications de l'étude sont potentiellement importantes pour trois raisons :

- *clinique* : cette étude a le potentiel de démontrer que l'histoire familiale et la nature de la MVTE (EP ou TVP, âge de survenue) sont plus informatives et discriminantes que les données biologiques (thrombophilie héréditaire) pour identifier les jeunes femmes à risque accru de MVTE en contexte hormonal. Cette étude contribue donc à identifier plus adéquatement un groupe de jeunes femmes à risque thrombotique chez qui un renforcement de la prévention primaire (ex : contre-indication aux oestro-progestatifs, compression veineuse pendant la grossesse, voire thrombo-prophylaxie pendant le post-partum, etc.) peut être proposée. Cette étude contribue aussi à remettre en cause l'intérêt d'un bilan thrombophilique systématique chez les jeunes femmes en âge de procréer.

- *scientifique* : cette étude permet d'identifier des jeunes femmes à haut risque thrombotique sans thrombophilie héréditaire détectable chez qui il est probable qu'une thrombophilie héréditaire non identifiée soit présente ; la banque biologique permettra ultérieurement des analyses génétiques.

### **Aspects administratifs**

L'étude FIT-Hormones a obtenu un avis favorable du comité de protection des personnes Sud Méditerranée V le 7 juillet 2017. Elle est enregistrée sur le site clinicaltrials.gov sous le numéro NCT03206372. L'ouverture des centres va débiter le 15 septembre 2017. La promotion est assurée par le CHRU de Brest.

## **Conclusion**

L'étude Fit-H a pour objectif de démontrer, une association entre le risque de développer une MVTE chez des jeunes femmes exposées à un contexte hormonal prothrombotique et la présence d'un antécédent familial de MVTE et que cette association est indépendante de la mise en évidence ou non d'une thrombophilie héréditaire détectable fréquente. D'un point de vue des conséquences pratiques, cette étude a donc le potentiel de démontrer qu'un bilan de thrombophilie pratiqué systématiquement avant la prescription d'une contraception ou avant une grossesse est inutile et inadéquate pour identifier les jeunes femmes à risque thrombotique ; cette étude va contribuer à identifier les jeunes à risque thrombotique en contexte hormonal sur des critères plus pertinents et contribuer à éviter ainsi la prescription d'oestro-progestatif et renforcer la prévention primaire dans le contexte d'une grossesse chez les jeunes femmes à risque thrombotique.

## Références

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis*. JTH 2007;5:692-9.
2. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
3. Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view. *Br J Haematol*. 2010;149:824-33.
4. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-52.
6. Egeberg O. Thrombophilia Caused by Inheritable Deficiency of Blood Antithrombin. *Scand J Clin Lab Invest* 1965;17:92.
7. Di Minno MN, Ambrosino P, Ageno W, Rosendaal F, Di Minno G, Dentali F. Natural anticoagulants deficiency and the risk of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies. *Thrombosis research* 2015;135:923-32.
8. Mahmoodi BK, Brouwer JL, Ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *JTH* 2010;8:1193-200.
9. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009;113:5314-22.
10. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology American Society of Hematology Education Program* 2011;2011:150-5.
11. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
12. MacCallum P, Bowles L, Keeling D. Diagnosis and management of heritable thrombophilias. *Bmj* 2014;349:g4387.



13. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
14. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009;102:360-70.
15. Simone B, De Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol* 2013;28:621-47.
16. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *Bmj* 2009;339:b2890.
17. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Bmj* 2009;339:b2921.
18. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Combined oral contraceptives : venous thrombosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(3):CD010813.
19. Abdul Sultan A, Grainge MJ, West J, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood* 2014;124:2872-80.
20. Abdul Sultan A, Tata LJ, Grainge MJ, West J. The incidence of first venous thromboembolism in and around pregnancy using linked primary and secondary care data: a population based cohort study from England and comparative meta-analysis. *PloS one* 2013;8):e70310.
21. Ghaji N, Boulet SL, Tepper N, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994-2009. *Am J Obstet Gynecol*.2013;209:433 e1-8.
22. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *JTH* 2010;8:998-1003.
23. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013;121:3953-61.

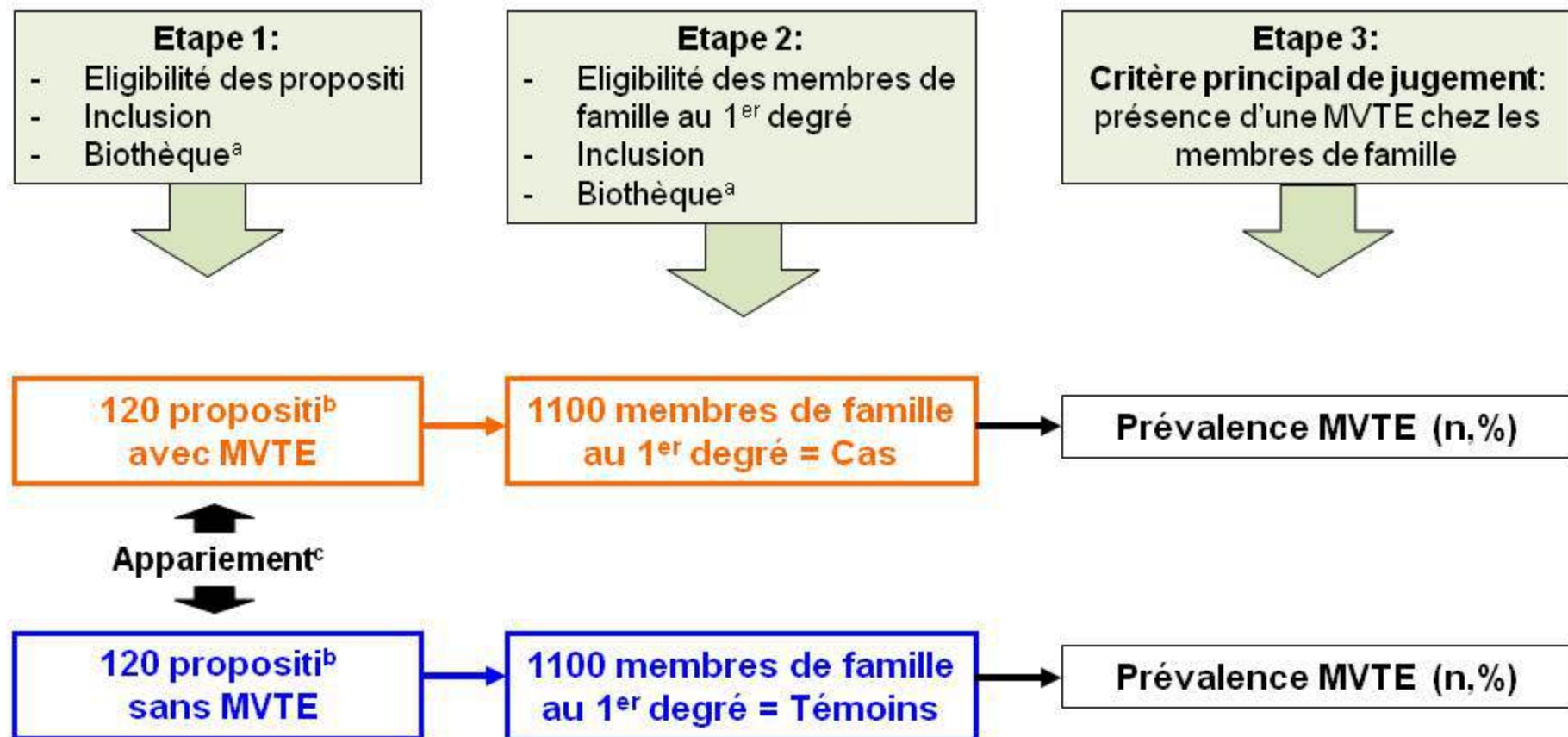
24. Virkus RA, Lokkegaard E, Lidegaard O, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. *PloS one* 2014;9:e96495.
25. Couturaud F, Leroyer C, Tromeur C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, et al. Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Blood* 2014;124:2124-30.
26. Frezzato M, Tosetto A, Rodeghiero F. Validated questionnaire for the identification of previous personal or familial venous thromboembolism. *Am J Epidemiol* 1996;143:1257-65.
27. Villalta S BP, Piccioli A, Lensing A, Prins M, Prandoni P. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome *Haemostatis* 1994;24 p. 158a.
28. Meissner MH, Natiello C, Nicholls SC. Performance characteristics of the venous clinical severity score. *J Vasc Surg* 2002;36:889-95.
29. D M. *Sample Size Tables for Clinical Studies*. Blackwell Science 1997;2nd edition.

## Légende des figures

Figure 1

Etude FIT-Hormones

# Schéma de l'étude FIT-Hormones



<sup>a</sup> DNathèque, plasmathèque et sérothèque centralisée (congelée à -80°C)

<sup>b</sup> Jeunes femmes de 18 à 50 ans exposées à une contraception oestro-progestative ou une grossesse

<sup>c</sup> Appariement sur âge, exposition hormonale, indice de masse corporelle, tabac