

THM et risque de thrombose veineuse: résultats de l'étude E3N

**Menopausal Hormone Therapy and Risk of Idiopathic
Thromboembolism: Results From the E3N Cohort Study**

Marianne Canonico, Agnès Fournier, Laure Carcaillon, Valérie Olié, Geneviève Plu-Bureau, Emmanuel Oger, Sylvie Mesrine, Marie-Christine Boutron-Ruault, Françoise Clavel-Chapelon and Pierre-Yves Scarabin

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:340-345

**Sylvie Mesrine, UMR-S 1018 : Inserm, Université Paris-Sud
CESP – Equipe 9 : Mode de vie, gènes et santé : épidémiologie intégrée
trans-générationnelle, Gustave Roussy, Villejuif**



Inserm

**GUSTAVE /
ROUSSY**
CANCER CAMPUS
GRAND PARIS

**UNIVERSITÉ
PARIS
SUD**

Comprendre le monde,
construire l'avenir®



Facteurs de risque de TVP à rechercher

ATCD familiaux

- chez un apparenté de moins de 60 ans
- Existence de thrombophilie biologique connue

ATCD personnel

- d'accident thromboembolique veineux

Facteurs acquis

- Age
- Obésité
surpoids
x 2 à 3

Facteurs déclenchants

Cancer

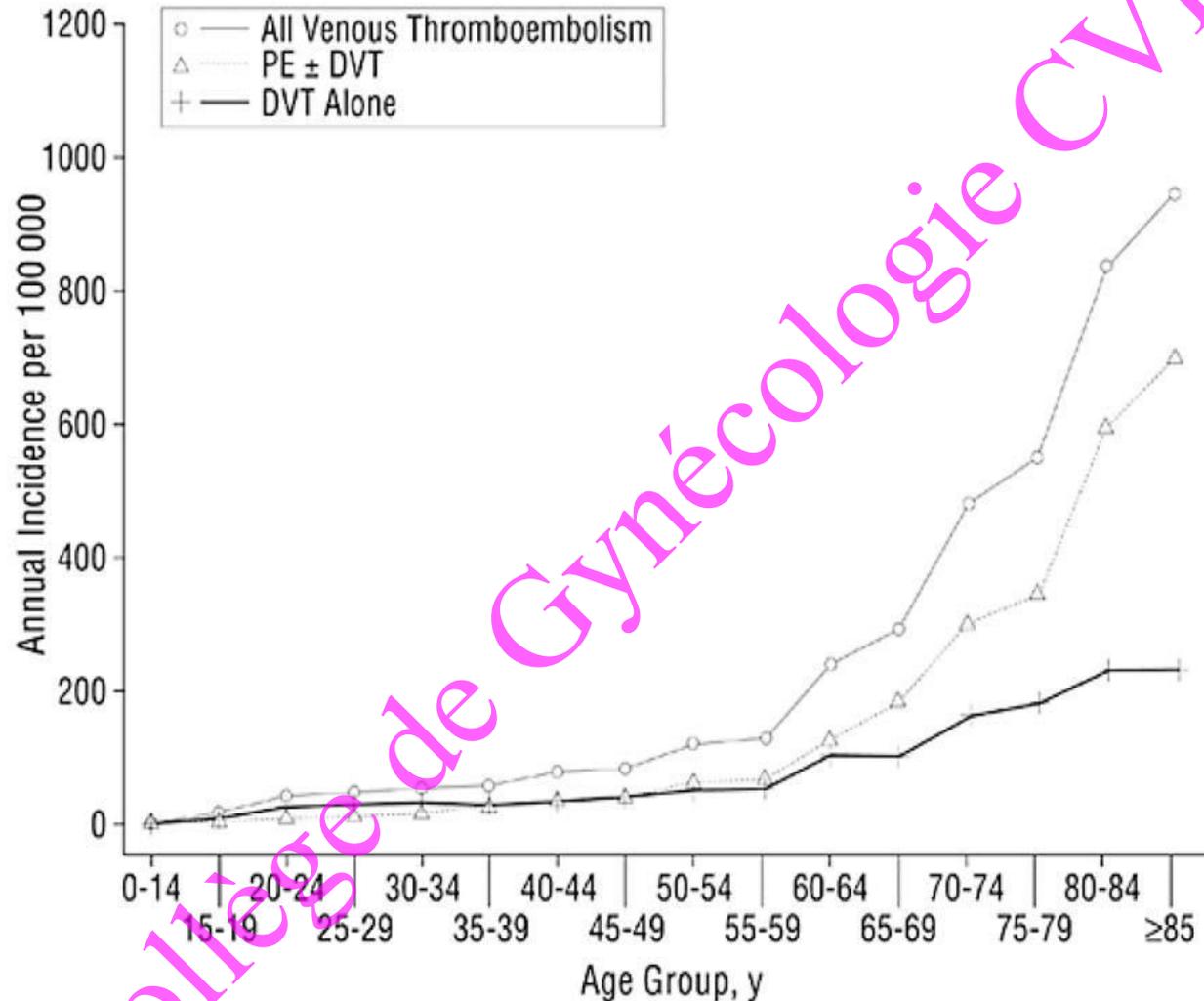
Immobilité

Chirurgie

Voyages

Prophylaxie

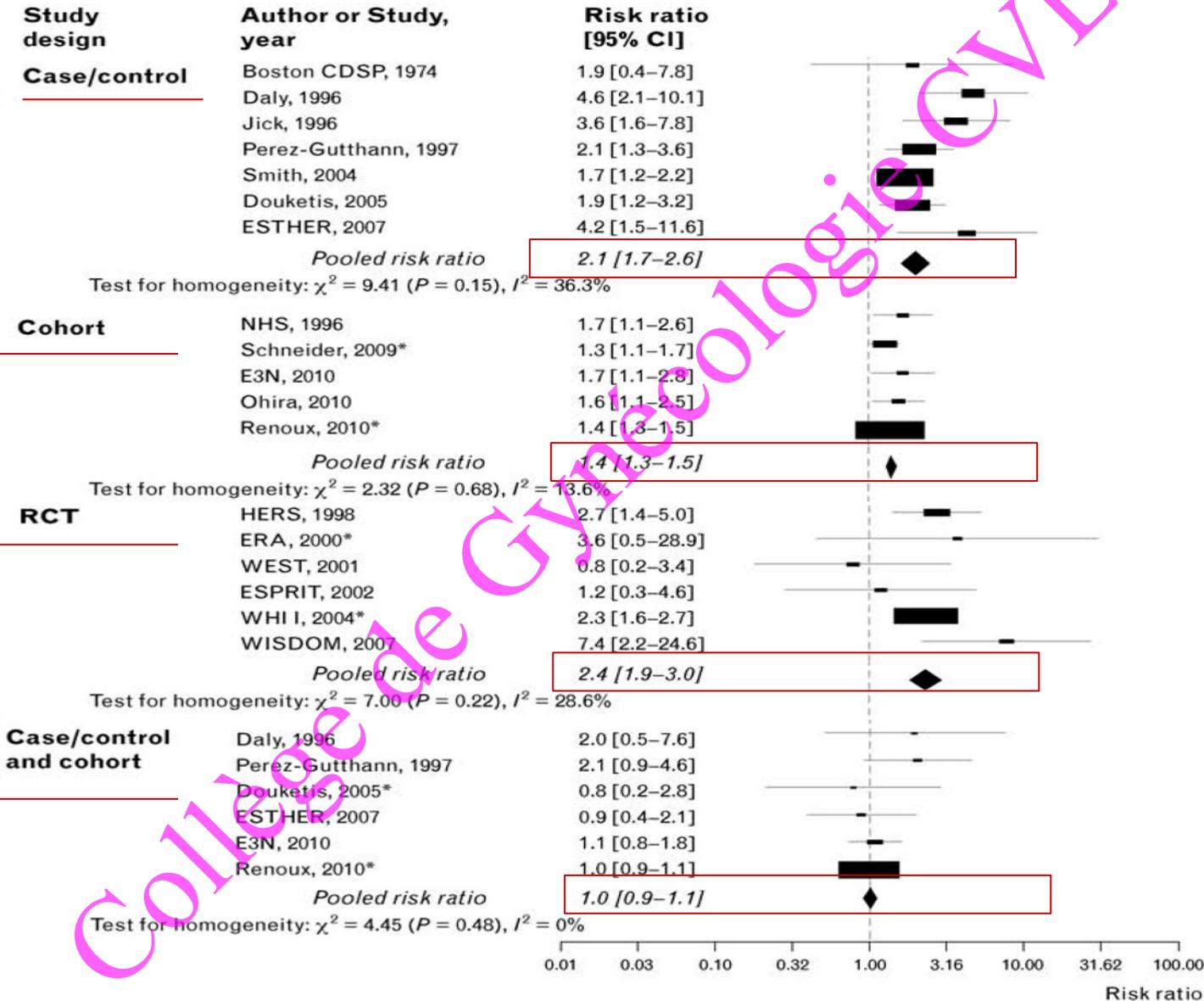
Principal facteur de risque des TVP: l'âge



Cushman, Semin Hematol, 2007, 44:62-69

RR de TVP sous THM selon la voie d'administration

Oral



Trans

RR de TVP sous CEE+MPA (WHI) selon l'âge et le poids

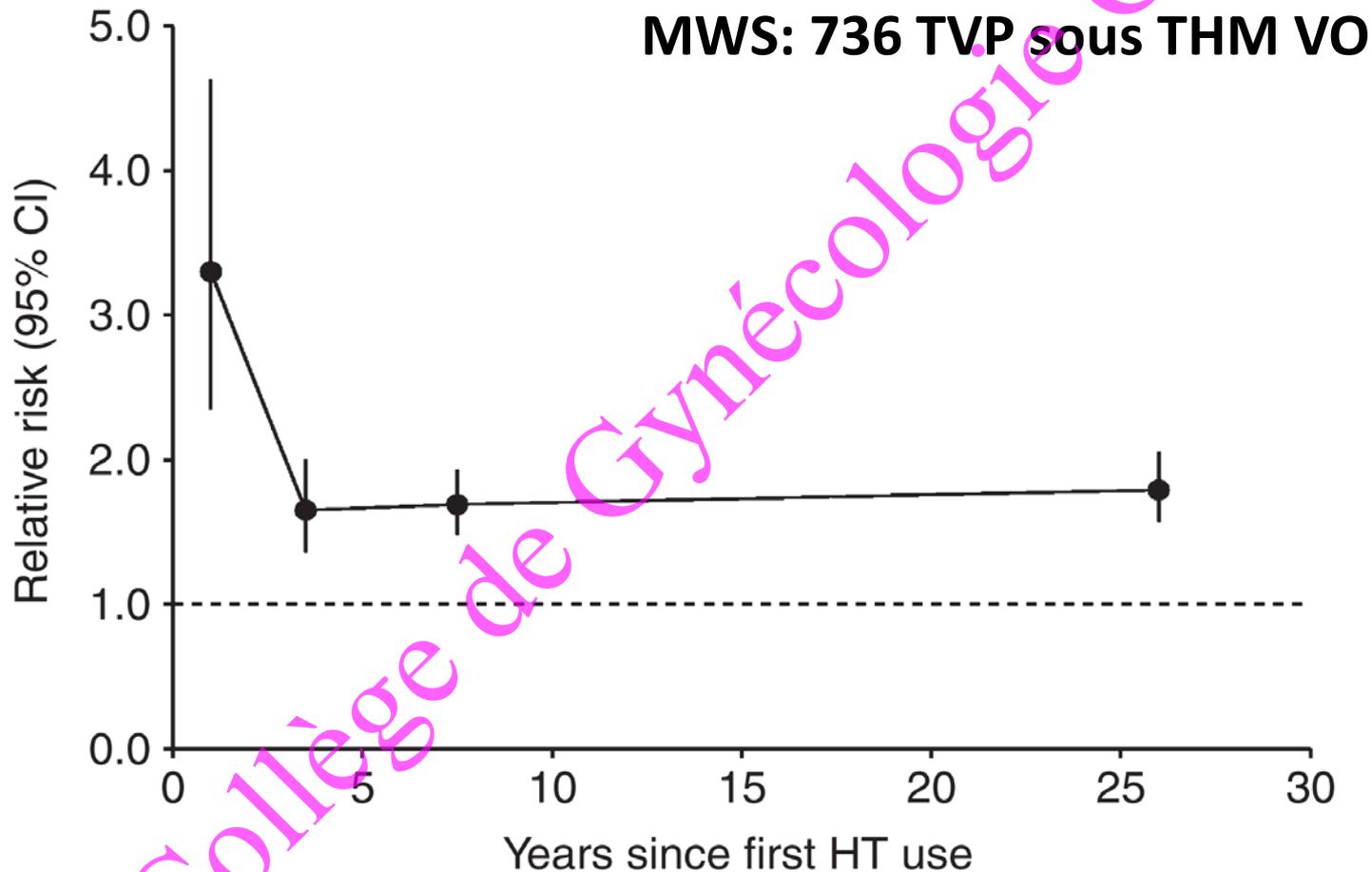
Baseline Age, y

	50-59		60-69		70-79	
	Placebo	Estrogen + Progestin	Placebo	Estrogen + Progestin	Placebo	Estrogen + Progestin
No. of cases	13	32	38	76	25	60
HR (95% CI)*	1.00	2.27 (1.19-4.33)	2.31 (1.23-4.35)	4.28 (2.38-7.72)	3.37 (1.72-6.60)	7.46 (4.32-14.38)

Body Mass Index*

	<25		25-30		>30	
	Placebo	Estrogen + Progestin	Placebo	Estrogen + Progestin	Placebo	Estrogen + Progestin
No. of cases	13	24	24	59	38	83
HR (95% CI)†	1.00	1.78 (0.91-3.51)	1.63 (0.83-3.20)	3.80 (2.08-6.94)	2.87 (1.52-5.40)	5.61 (3.12-10.11)

Effet de la durée du THM sur le risque de TVP: MWS



Sweetland, J Thromb Haem, 2012, 10, 2277-86

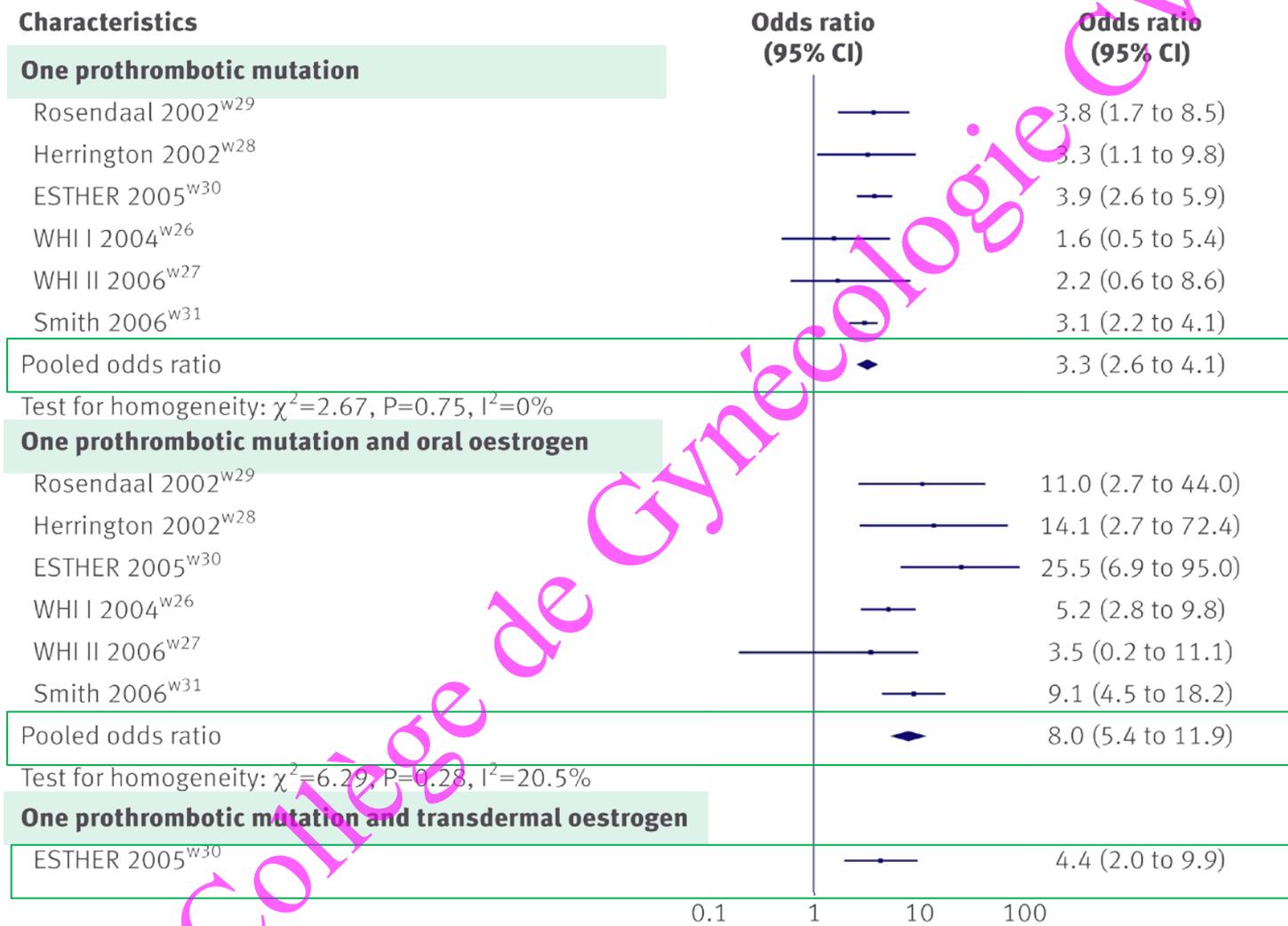
Bilan de thrombophilie en cas d'ATCD familial?

Groupe d'Études sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) de la Société Française d'Hématologie (2009) et HAS (2015):

- En cas d'ATCD familial
 - Pas de bilan
 - Se baser sur la gravité de l'ATCD
- En cas d'ATCD personnel:
 - Récidive mieux prédite par le facteur déclenchant de la TVP que par la thrombophilie

Collège de Gynécologie

RR de TVP sous THM selon l'existence de thrombophilie mineure



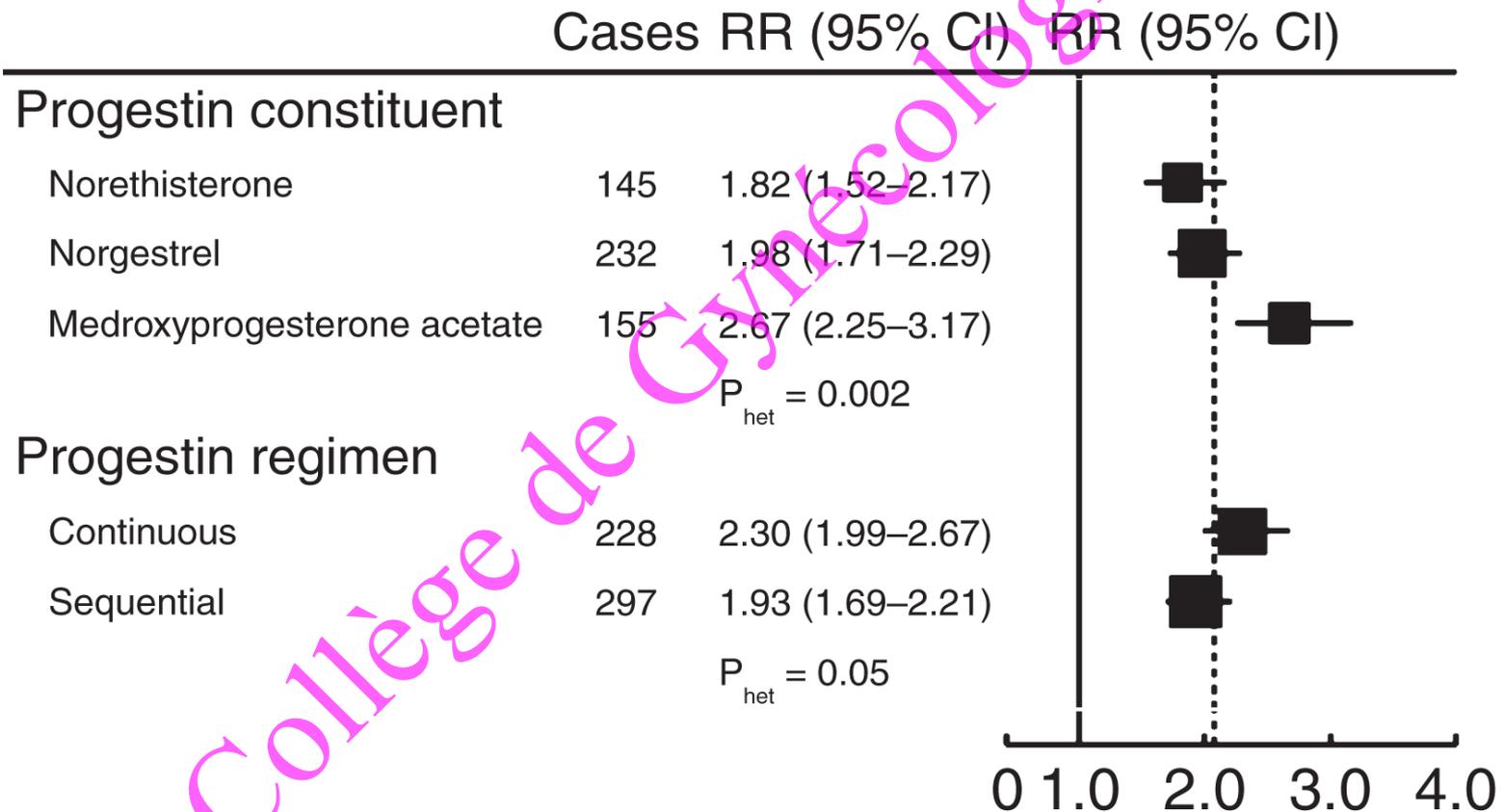
Vrai pour Leiden, moins certain pour les autres thrombophilies

Canonico, 2008, BMJ, 336, 1227



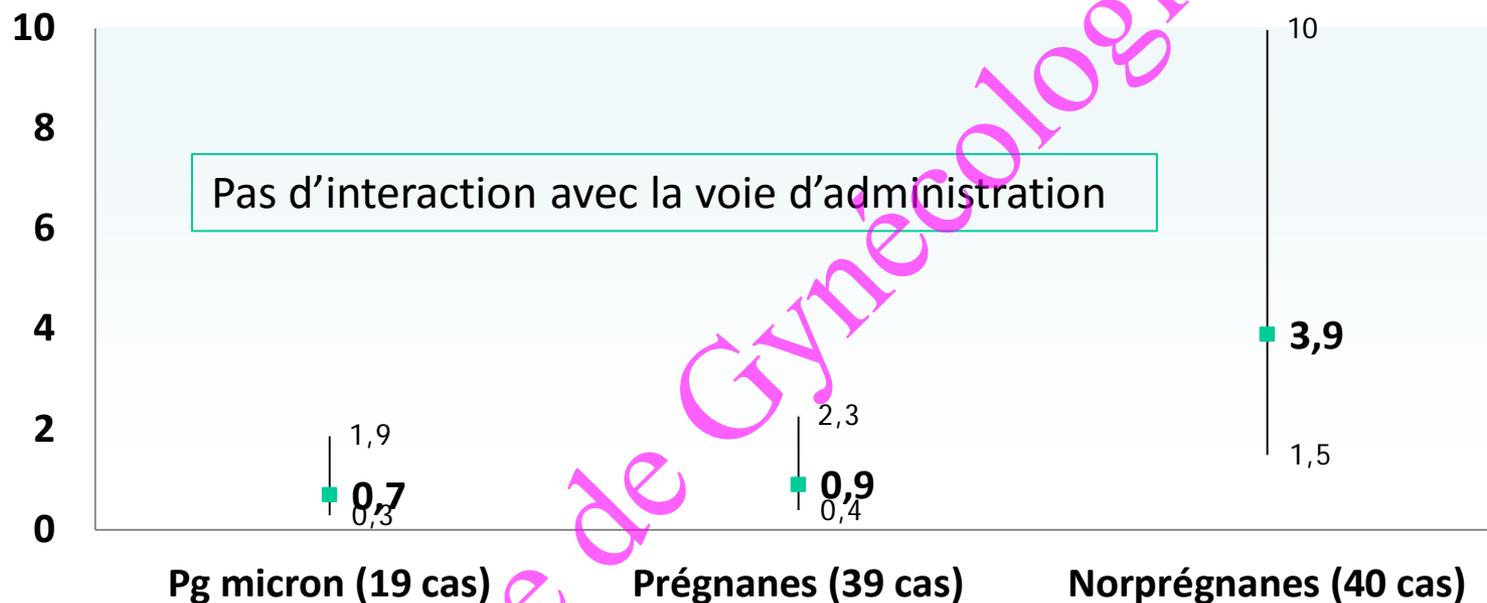
Type de progestatif et risque de TVP

MWS: 542 TVP sous THM CEE/E2 VO+ Pg



Progestatif du THM et thrombose veineuse: ESTHER

Etude multicentrique; femmes post-ménopausées entre 45 et 70 ans, 1999-2005, France, **271** 1ères TVP/EP documentées **idiopathiques**, **610** contrôles



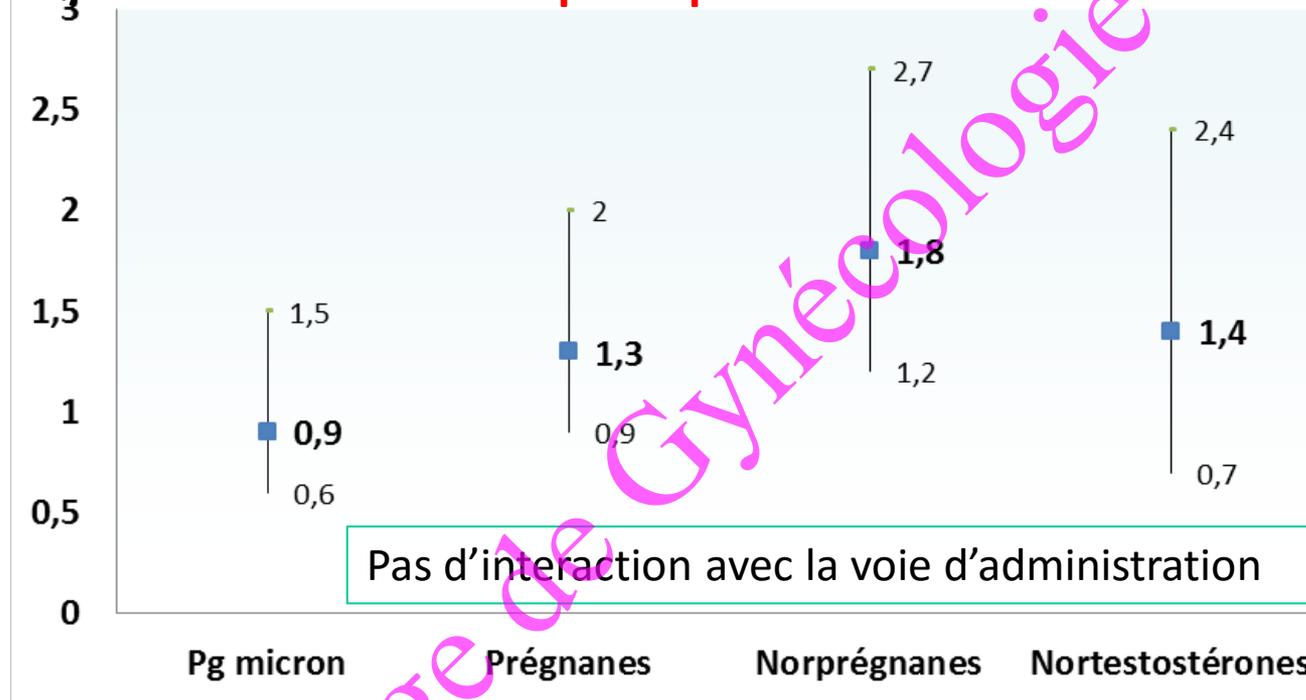
Ajusté sur l'âge à la ménopause, hystérectomie, ATCD familial de TVP, varices, l'obésité, niveau d'études, tabagisme

Prégnanes: dihydrogestérone, médrogestone, chlormadinone, cyprotérone, MPA

Norprégnanes: nomégestrol, promégestone

Progestatif du THM et thrombose veineuse: cohorte E3N

80 308 femmes post-ménopausées, suivi moyen 10,1 ans (fin: 07/2005),
549 TVP/EP documentées **idiopathiques**



Ajusté sur l'âge à la ménopause, l'IMC, niveau d'études, période d'analyse, parité, censuré si cancer

Prégnanes: dydrogestérone, médrogestone, chlormadinone, cyprotérone, MPA

Norprégnanes: nomégestrol, promégestone

Nortestostérones: NETA

Progestatif du THM et thrombose veineuse: cohorte E3N

80 393 femmes post-ménopausées sans ATCD de TVP, suivi moyen 10,2 ans (fin: 07/2005), **895 TVP/EP documentées idiopathiques ou provoquées**

Arrêt de THM <3 ans
Réf: jamais de THM

Estrogène par voie orale

Estrogène par voie cutanée

	Estrogène par voie orale		Estrogène par voie cutanée	
	Nombre de cas ^a	RR (IC 95 %)	Nombre de cas ^a	RR (IC 95 %)
E2 seul	11	1,1 (0,6-2,1)	52	0,9 (0,7-1,2)
Progestérone	6	0,7 (0,3-1,5)	96	1,0 (0,8-1,2)
Dydrogestérone	19	1,2 (0,7-1,9)	48	0,9 (0,6-1,2)
Dérivé prégnane	57	1,4 (1,0-1,8)	48	1,2 (0,9-1,7)
Chlormadinone ac	10	2,3 (1,2-4,4)	30	1,4 (0,9-2,0)
Médrogestone	7	2,1 (1,0-4,4)	15	1,0 (0,6-1,7)
Cyprotérone ac	20	1,3 (0,8-2,0)	1	0,4 (0,1-2,6)
MPA	21	1,0 (0,7-1,6)	3	2,6 (0,8-8,1)
Dérivé norprégnane	25	1,6 (1,1-2,4)	100	1,5 (1,2-1,9)
Nomégestrol ac	10	1,3 (0,7-2,5)	60	1,6 (1,3-2,2)
Promégestone	16	1,8 (1,1-3,0)	45	1,4 (1,1-1,9)
Dérivé de la testostérone	47	1,8 (1,4-2,5)	5	3,6 (1,5-8,6)
Noréthistérone ac	47	1,9 (1,4-2,6)	1	2,7 (0,4-19)
Autre	1	1,2 (0,2-8,4)	4	3,8 (1,4-10)

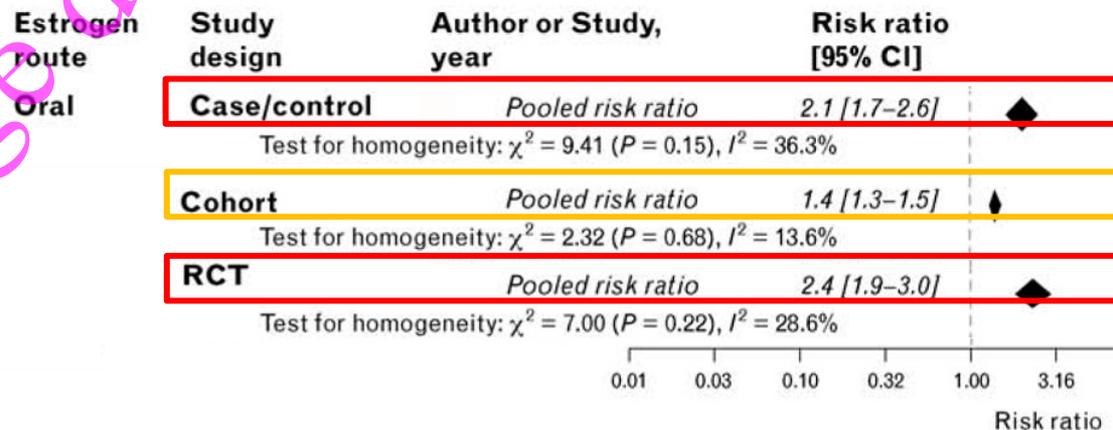
Ajusté sur l'âge à la ménopause, l'IMC, ATCD de cancer, niveau d'études, groupe sanguin, parité, âge aux premières règles, stratifiés sur la cohorte de naissance

Fournier, Rapport Direction Générale de santé, 2007



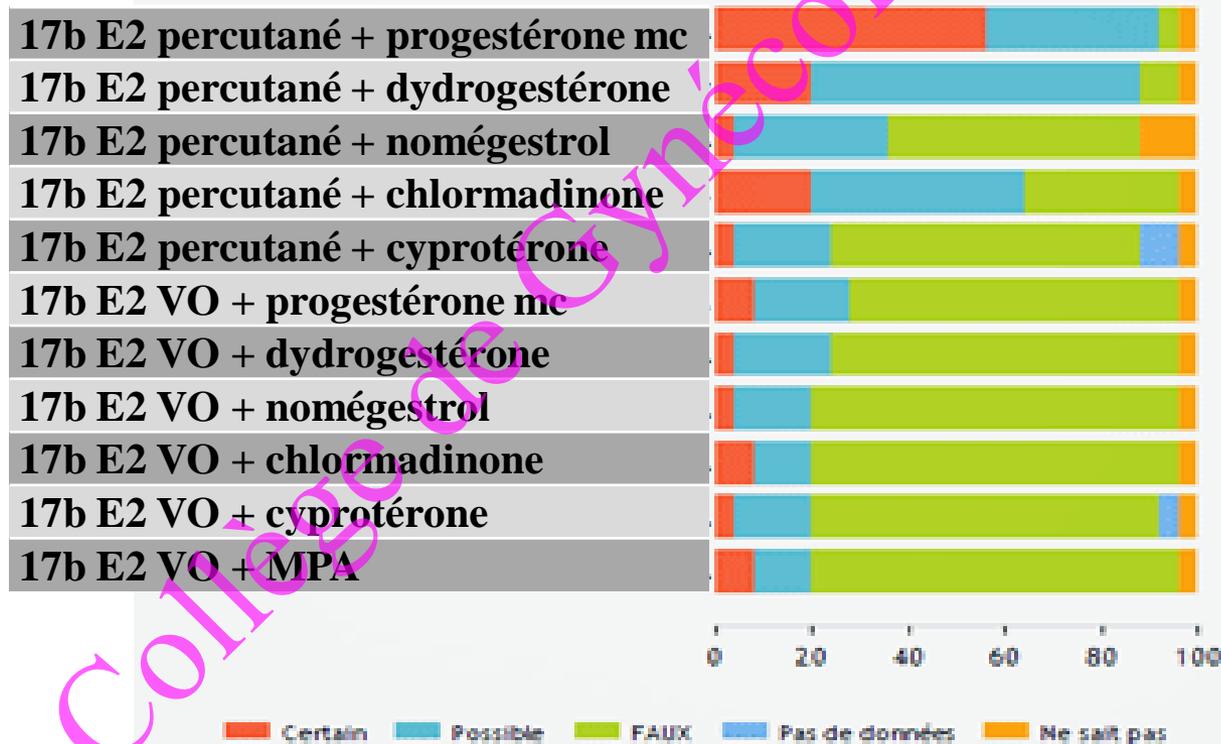
THM et risque de TVP: forces et faiblesses de l'étude E3N

- Avantages:
 - Large cohorte, suivi prospectif, mise à jour régulière des données (2-3 ans),
 - validation des cas de TVP/EP
- Mais:
 - THM auto-rapportés: biais de mauvaise classification de l'utilisation de THM possible, diminution des associations
 - TVP auto-rapportés
 - Biais d'indication



Conclusion: Test

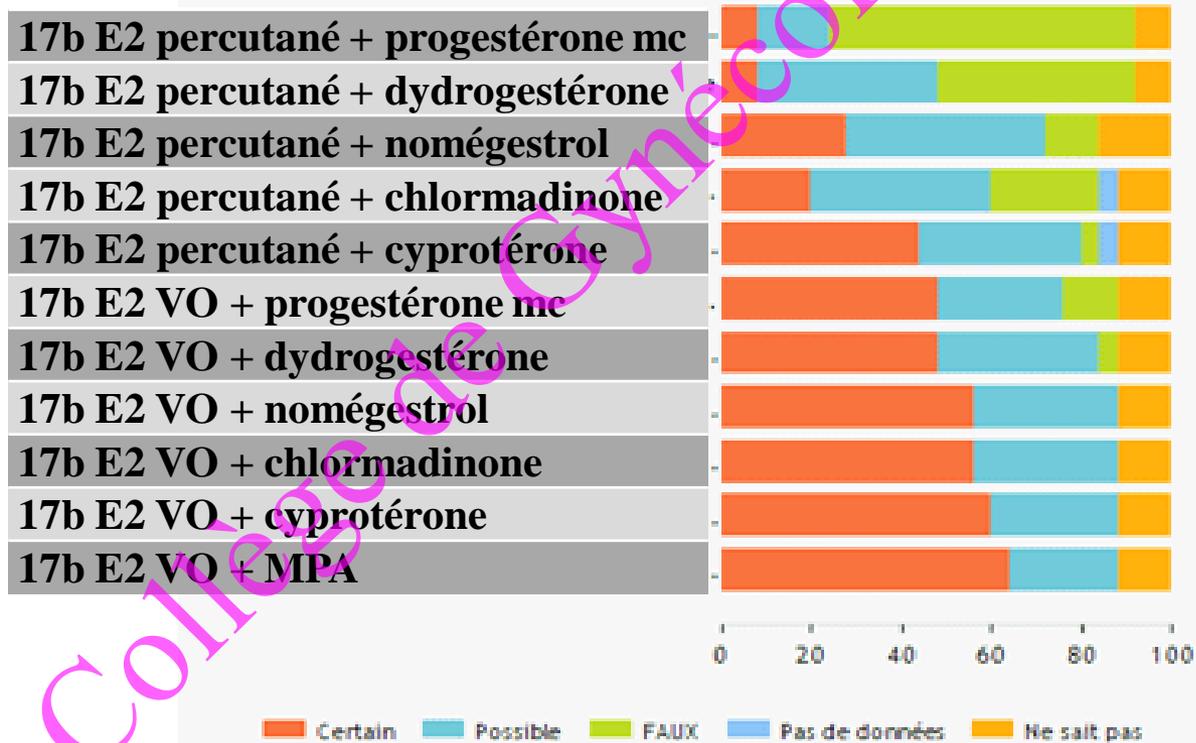
Parmi les traitements suivants, quels sont ceux pour lesquels on peut **affirmer l'absence d'augmentation** du risque de thrombose veineuse profonde, comparé à l'absence de THM?



Réponse: aucun certain

Conclusion: Test

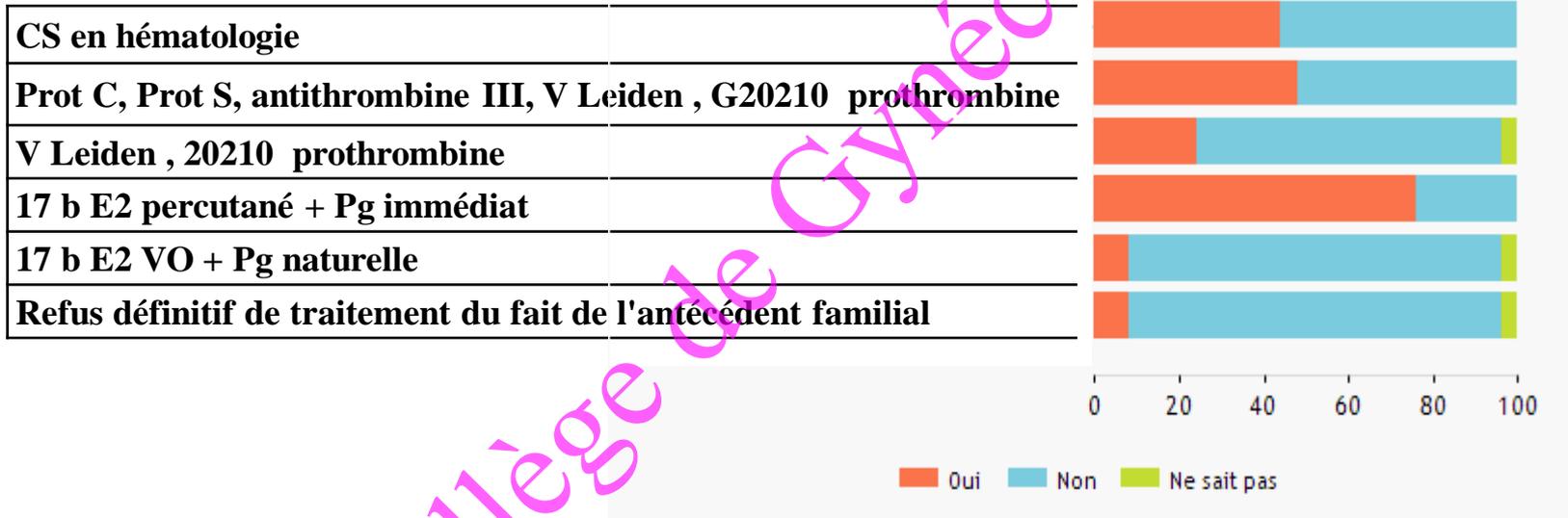
Parmi les traitements suivants, quels sont ceux pour lesquels on peut **affirmer l'existence d'une augmentation** du risque de thrombose veineuse profonde, comparé à l'absence de THM?



Réponse: VO+MPA certain

Conclusion: Test

**Mme X, 52 ans, 55 kg pour 1.60 m , aménorrhée de 12 mois, demandeuse d'un THM, car BDC ++ sous traitements symptomatiques.
3 accouchements normaux, Essure à 48 ans, car ras le bol COP et DIU;
TVP mère sous plâtre ménopausée sans THM à 55 ans.**



THM percutané