

MTEV de la jeune femme associée à des facteurs de risque transitoires faibles: *analyse du risque de récurrence.* Cohorte internationale.

Jean-Christophe Gris¹⁻⁴ Victoria Bitsadze², Mariya Gennadevna Nikolaeva⁵, Eve Mousty⁶, Jamilya Khizroeva²,
Jeremy Laurent⁷, Sylvie Ripart⁶, Lorris Le Collen⁷, Salim Allal⁷, Mathieu Fortier¹, Sylvie Bouvier^{1,3},
Mathias Chea^{1,3}, Antonia Perez-Martin⁷, Alexander Makatsariya².



1- Hématologie, Université de Montpellier et CHU de Nîmes, France

2- Gynécologie-Obstétrique-Médecine Périnatale, Médecine Vasculaire, Université I.M. Sechenov, Moscou, Fédération de Russie

3- UMR 1318 INSERM-INRIA-Université de Montpellier *Institut Desbrest d'Epidémiologie et de Santé Publique* IDESP

4- Réseau FCRIN_INNOVTE

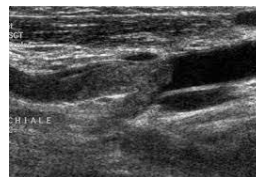
5- Gynécologie-Obstétrique, Médecine Vasculaire, Université Médicale de l'Altai, Fédération de Russie

6- Gynécologie-Obstétrique, Université de Montpellier et CHU de Nîmes, France

7- Médecine Vasculaire, Université de Montpellier et CHU de Nîmes, France

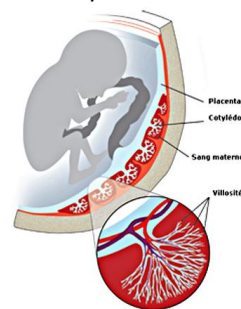
Registre « AFHI »

♀ 18-55 ans



Interface
hémo-vasculaire

Interface
hémo-placentaire



1^{ère} poussée thrombotique
1^{ère} poussée de maladie placentaire
2010-...
1^{er} septembre 2025: N= 39.475

Analyse:

- **Sous groupe:**

- Au moins 18 ans
- Première poussée objective de **MTEV**
- Favorisée par un **facteur de risque transitoire faible**
 - Contraception hormonale contenant un œstrogène
 - Grossesse – post partum
 - Chirurgie brève < 30 min.
 - Trauma/fracture mineurs
 - Infection
 - Immobilité brève
- Anticorps antiphospholipides *négatifs*
- Thrombophilies constitutives majeures *négatives*
 - Déficit AT, PC, PS
 - *F5* rs6025 ou *F2* rs1799963 homozygotes
 - Doubles hétérozygotes
- (Sans thromboprophylaxie médicamenteuse chronique)

- **Risque de récurrence thrombotique veineuse symptomatique durant la période d'observation?**

- *Rétrospectif, international, multicentrique, observationnel*



young women,

Start date: January the 1st, 2010.

N= 29,939



N= 17,316



N= 16,709



N= 10,612



N= 9,251



Annual follow-up,

A diagram of a horizontal beam. A central vertical line segment connects the beam to a solid black circle above it, representing a support. At each end of the beam, there is a solid black triangle pointing downwards, representing weights.

Lost to follow-up: N= 74

**Complete follow-up:
N= 7,506**

N= 12, 623



Unprovoked VTE: N= 4,237

Persistent weak factor for VTE: N= 1,491

Non-objectively confirmed VTE event: N=179

Long-term anticoagulation, non-VTE related reasons: N=57

Refusal of biological tests: N=38

High-risk constitutive thrombophilia: N= 253

Persistently positive antiphospholipid antibodies: N=547

Refusal of regular clinical monitoring: N=134



Variables analysées

Episode thrombotique initial:

Âge
Région de résidence
Antécédent familial de MTEV

Type d'épisode initial (distal/proximal/EP)
Type de facteur de risque de MTEV transitoire faible
Facteur de risque de MTEV surrajouté
Durée d'anticoagulation initiale

IMC, catégorie d'IMC
Varices
Tabagisme
Diabète sucré

Un mois après l'arrêt du traitement anticoagulant:

Hypertriglycémie ($>1,7 \text{ mM}$)
Hypercholestérolémie ($> 5,2 \text{ mM}$)
Groupe ABO
Fibrinogène (absolu, tertile)
D-dimères (absolu, tertile)
FXI (absolu, tertile)
FIX (absolu, tertile)
FVIII (absolu, tertile)
F5 rs6025
F2 rs1799963

Durée d'observation

Récidive oui/non (méthodologie type analyse de survie)

Type de récurrence

Caractéristiques

Variable (missing value: n)		Variable (missing value: n)	
Place of residence (0)		Age, years (0)	
France	1,447 (18.7)		31.0 [10.0] (18-54)
Russia; Moscow region / Barnaul region	6,307 (81.3); 4,447 (57.4) / 1,860 (23.9)	Body mass index, kg.m⁻² (0)	
Initial VTE event (0)		Underweight (< 18.5 kg.m ⁻²)	65 (0.8)
Distal deep vein thrombosis	4,922 (63.5)	Normal	4,548 (58.7)
Proximal deep vein thrombosis	1,515 (19.5)	Overweight (≥ 25 kg.m ⁻² and < 30 kg.m ⁻²)	1,433 (18.5)
Pulmonary embolism	1,317 (17.0)	Obesity (≥ 30 kg.m ⁻²)	1,273 (22.2)
Initial anticoagulation, days (0)	88 [5] (84-279)	Class I obesity, ≤ 35 kg.m ⁻²	1,363 (17.6)
Weak transient RF for VTE (0)		Class II obesity, > 35 kg.m ⁻²	345 (4.4)
Combined oral contraceptives	3,521 (45.4)	Active smoker: yes (57)	2,409 (31.0)
Pregnancy / puerperium; total	150 (1.9) / 223 (2.9); 373 (4.8)	Varicose veins: yes (28)	1,699 (21.9)
Minor trauma or fracture	1,232 (15.9)	Metabolic data	
Surgery (< 30 minutes)	894 (11.5)	Hypercholesterolaemia: yes (109)	738 (9.5)
Infection	631 (8.2)	Hypertriglyceridaemia: yes (86)	637 (8.2)
Brief immobility	1,103 (14.2)	Diabetes mellitus: yes (11)	153 (2.0)
Additional clinical RF for VTE (16)		History of VTE in first degree relatives (52)	1,718 (22.2)
Yes	2,155 (27.8)	Laboratory data	
Added to Combined oral contraceptives	1,806 (51.3)	Blood group: A / O / B / AB (17)	3,226 (41.6) / 3,438 (44.4) / 796 (10.3) / 277 (3.6)
Added to pregnancy / puerperium	174 (46.6)	FXI, I.U. (26)	1.07 [0.32] (0.41-1.92)
Added to Minor trauma or fracture	37 (3.0)	FIX, I.U. (26)	1.18 [0.33] (0.46-1.76)
Added to surgery (< 30 minutes)	63 (7.0)	FVIII, I.U. (26)	1.54 [0.72] (0.44-2.58)
Added to infection	23 (3.6)	D-dimers, mg.L ⁻¹ (31)	0.177 [0.111] (0.059-0.615)
Added to brief immobility	52 (4.7)	Genetic polymorphisms (0)	
		F5 rs6025: heterozygous	1,426 (18.4)
		F2 rs1799963: heterozygous	623 (8.0)

Caractéristiques

Variable (missing value: n)

Place of residence (0)

France

Russia; Moscow region / Ba

Initial VTE event (0)

Distal deep vein thrombosis

Proximal deep vein thromb

Pulmonary embolism

Initial anticoagulation, da

Weak transient RF for VT

Combined oral contraceptiv

Pregnancy / puerperium; to

Minor trauma or fracture

Surgery (< 30 minutes)

Infection

Brief immobility

Additional clinical RF for

Yes

Added to Combined oral co

Added to pregnancy / puerp

Added to Minor trauma or f

Added to surgery (< 30 mi

Added to infection

Added to brief immobility

Très globalement:

Russie: 80% (Moscou: 60%)

Âge médian: 31 ans

TVP proximale/EP: 40%

FdR: CO œstro-progestative 45%

FdR additionnel: 1 sur 4

IMC: 24,6 kg.m⁻², obésité: 1 sur 5

Tabagisme: 1 sur 3

Varices: 1 sur 5

Histoire familiale MTEV: 1 sur 4

Diabète sucré: 1 sur 50

Hypertriglycémie: 1 sur 13, Hypercholestérolémie: 1 sur 10

Fibrinogène > 4 g.L⁻¹: 1 sur 9

D-dimères élevés: 1 sur 20

FVIII > 1,50 UI: 1 sur 2

FIX > 1,30 UI: 1 sur 9

FXI > 1,20 UI: 1 sur 4

F5 rs6025: 1 sur 6, F2 rs1799963: 1 sur 13

F2 rs1799963: heterozygous

0] (18-54)

(16.2-37.3)

7)

5)

2)

5)

0)

9)

2)

5) / 3,438 (44.4) / 796 (10.3)

1 (0.41-1.92)

1 (0.46-1.76)

1 (0.44-2.58)

111] (0.059-0.615)

26 (18.4)

623 (8.0)

Résultats

Données brutes

- Suivi:
 - Médiane 5,28 années EIQ [5,56] extrêmes (0,21-12,7)
 - 43.880 personnes.années (p.a.)
- Premières récidives de MTEV:
 - N= 1.318
- **Incidence globale des récidives:**
 - **3,00 (2,84-3,16) pour 100 p.a.**

Données brutes

- Suivi:
 - Médiane 5,28 années EIQ [5,56] extrêmes (0,21-12,7)
 - 43.880 personnes.années (p.a.)
- Premières récurrences de MTEV:
 - N= 1.318
- Incidence globale des récurrences:
 - 3,00 (2,84-3,16) pour 100 p.a.

- *Selon le facteur de risque FdR initial:*

FdR initial	Incidence récurrences, N / 100 p.a.
CO OeP	2,66 (2,43-2,88)
Trauma mineur / fracture	3,02 (2,62-3,42)
Immobilité brève	3,28 (2,84-3,72)
Infection	3,40 (2,80-3,99)
Grossesse / <i>post partum</i>	3,46 (2,68-4,24)
Chirurgie brève	3,54 (3,03-4,04)

- **Incidence plus faible des récurrences si CO OeP :**

- Vs. immobilité brève p=0,006
- Vs. infection p=0,005
- Vs. grossesse/PP p=0,030
- Vs. chirurgie brève p<0,0001

Facteurs prédictifs des récidives de MTEV

- Analyse univariée

- Toutes variables pré-citées testées; *significatives*:

Variable	HR, IC _{95%}	P
FdR non-CO OeP	1,287 (1,153-1,438)	<0,0001
Absence de FdR additionnel	1,239 (1,091-1,406)	0,0009
Âge, <i>années</i>	1,006 (1,000-1,013)	0,0436
Groupes non-O	1,199 (1,065-1,327)	0,0020
FIX: T2	1,225 (1,069-1,403)	0,0035
FIX: T3	1,370 (1,195-1,571)	<0,0001
FVIII: T2	1,365 (1,187-1,571)	<0,0001
FVIII: T3	1,415 (1,231-1,626)	<0,0001

Facteurs prédictifs des récurrences de MTEV

- Analyse univariée

- Toutes variables pré-citées testées; *significatives*:

Variable	HR, IC _{95%}	P
FdR non-CO OeP	1,287 (1,153-1,438)	<0,0001
Absence de FdR additionnel	1,239 (1,091-1,406)	0,0009
Âge, années	1,006 (1,000-1,013)	0,0436
Groupes non-O	1,199 (1,065-1,327)	0,0020
FIX: T2	1,225 (1,069-1,403)	0,0035
FIX: T3	1,370 (1,195-1,571)	<0,0001
FVIII: T2	1,365 (1,187-1,571)	<0,0001
FVIII: T3	1,415 (1,231-1,626)	<0,0001

- Analyse multivariables

Variable	HR, IC _{95%}	P
Grossesse/ <i>post partum</i> *	1,319 (1,032-1,686)	0,0268
Chirurgie brève*	1,309 (1,086-1,577)	0,0046
Infection*	1,262 (1,091-1,406)	0,0400
Groupes non-O	1,201 (1,076-1,340)	0,0011
FIX: T3°	1,273 (1,103-1,470)	0,0010
FVIII: T2°	1,302 (1,112-1,523)	0,0010
FVIII: T3°	1,350 (1,168-1,561)	<0,0001

Modèle ajusté sur toutes les variables significatives après analyse univariée;
Chi² de Wald: p<0,0001

* Référence: CO OeP

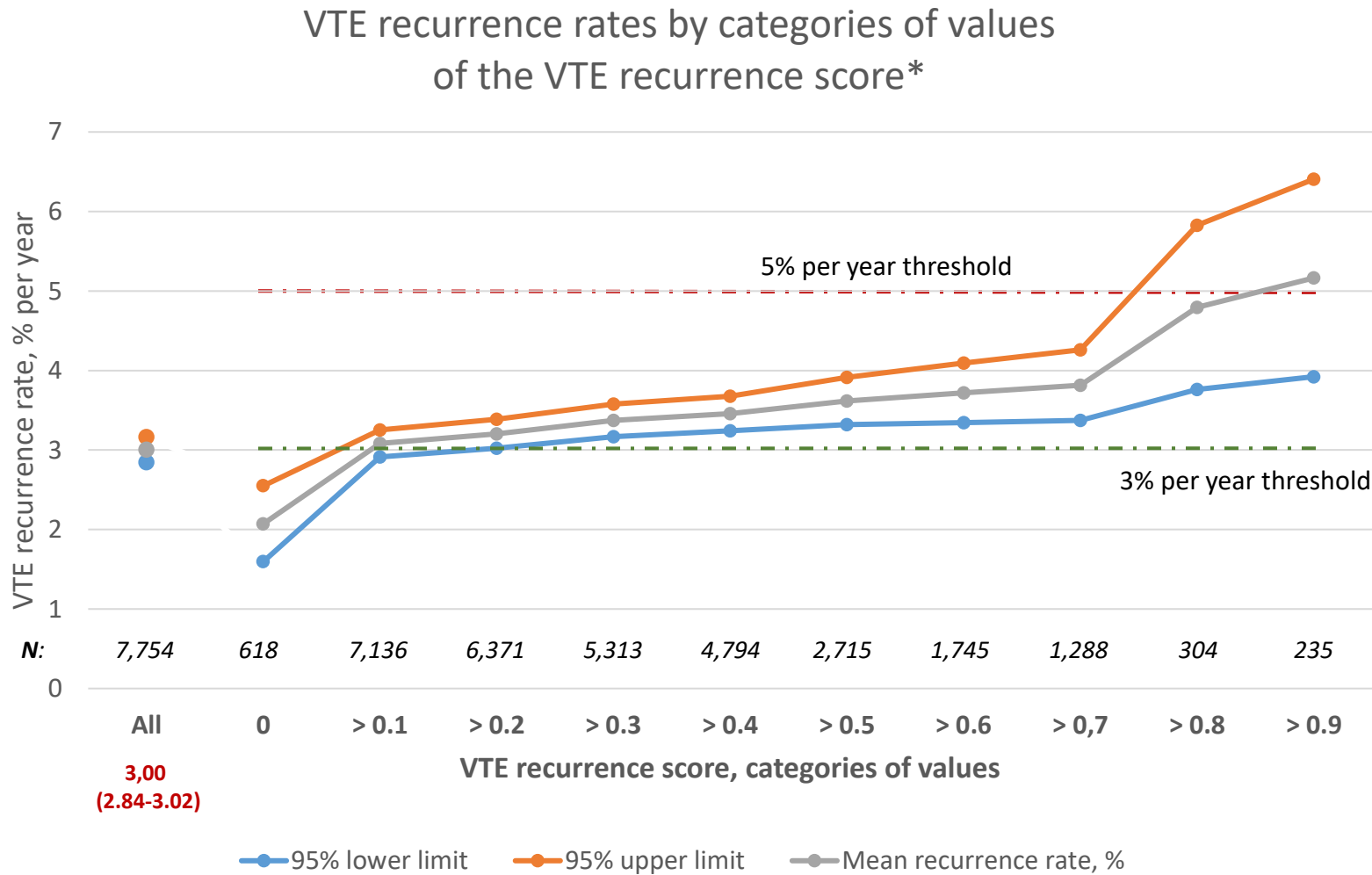
° FIX T3: > 1,28 U.I.; FVIII T2: > 1,29 U.I.; FVIII T3: > 1,74 U.I.

À partir du modèle multivariables: *dérivation d'un score de récidence (coefficients)*

$0.277(\text{grossesse: } 1/0) + 0.277(\text{infection: } 1/0) + 0.269(\text{chirurgie: } 1/0) + 0.183(\text{groupe non-O: } 1/0) + 0.242(\text{F IX_T3: } 1/0) + 0.264(\text{FVIII_T2: } 1/0) + 0.300(\text{FVIII_T3: } 1/0)$

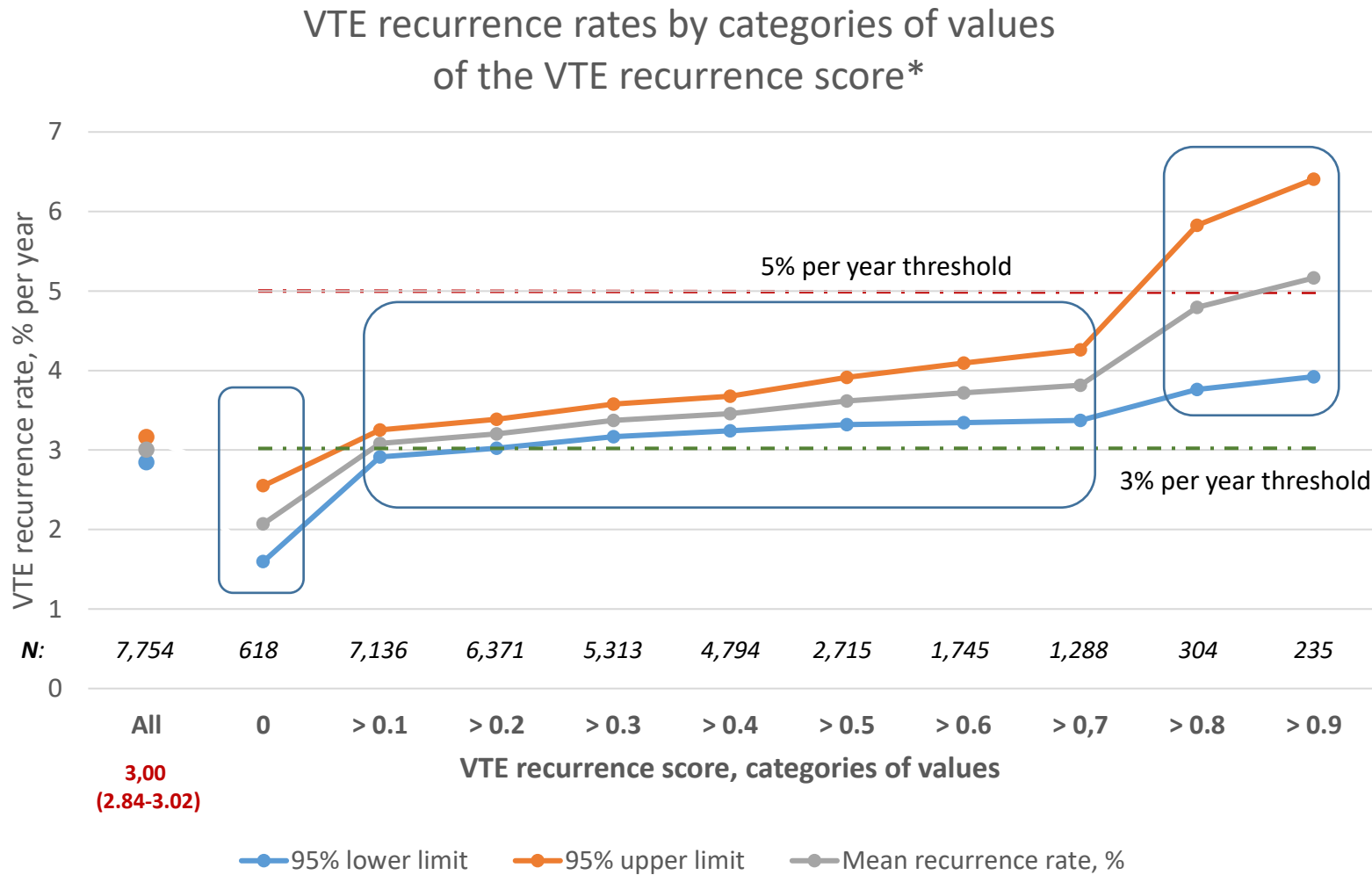
À partir du modèle multivariables: *dérivation d'un score de récidence (coefficients)*

$0.277(\text{grossesse: } 1/0) + 0.277(\text{infection: } 1/0) + 0.269(\text{chirurgie: } 1/0) + 0.183(\text{groupe non-O: } 1/0) + 0.242(\text{F IX_T3: } 1/0) + 0.264(\text{FVIII_T2: } 1/0) + 0.300(\text{FVIII_T3: } 1/0)$



À partir du modèle multivariables: *dérivation d'un score de récidence (coefficients)*

$0.277(\text{grossesse: } 1/0) + 0.277(\text{infection: } 1/0) + 0.269(\text{chirurgie: } 1/0) + 0.183(\text{groupe non-O: } 1/0) + 0.242(\text{F IX_T3: } 1/0) + 0.264(\text{FVIII_T2: } 1/0) + 0.300(\text{FVIII_T3: } 1/0)$



Analyse de sensibilité: TVP proximale / EP initiale

- N= 2.832
- Suivi:
 - Médiane 5,28 années EIQ [5,41] extrêmes (0,24-12,6)
 - 16,101 personnes.années (p.a.)
- Premières récidives de MTEV:
 - N= 470
- **Incidence globale des récidives:**
 - **2,92 (2,66-3,18) pour 100 p.a.**

• Analyse multivariables

Variable	HR, IC _{95%}	P
Altai/Barnaul	0,713 (0,528-0,962)	0,0271
Obésité de classe 1	1,265 (1,006-1,589)	0,0441
Groupe non-O	1,201 (1,076-1,340)	0,0011
FIX: T3°	1,564 (1,203-2,034)	0,0008
FVIII: T2°	1,374 (1,049-1,800)	0,0211
FVIII: T3°	1,397(1,088-1,794)	0,0088

Modèle ajusté sur toutes les variables significatives après analyse univariée:
i.e. celles-ci plus FIX T3, FIX T2. *Chi² de Wald: p<0,0001,*

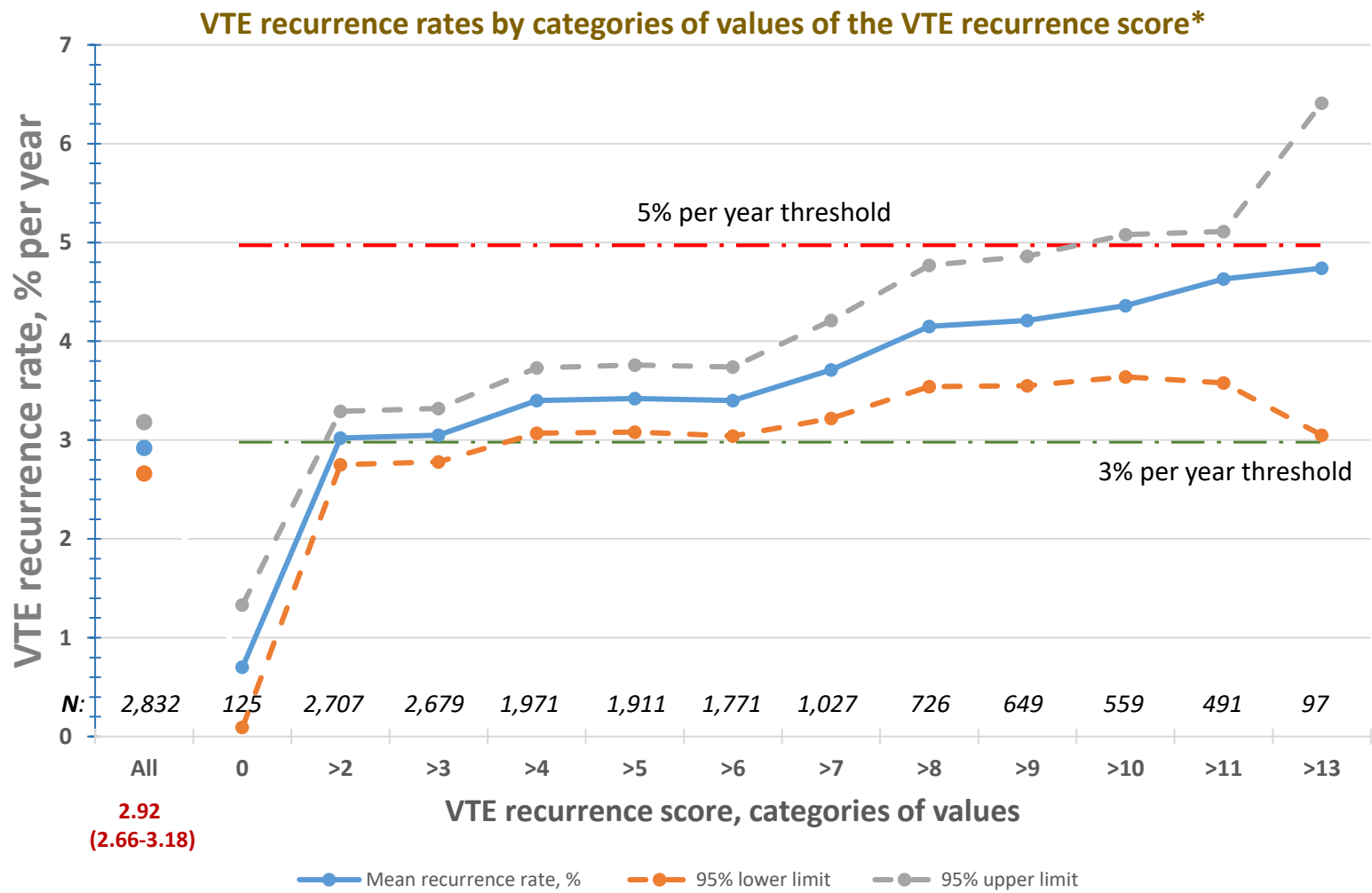
° FIX T3: > 1,28 U.I.; FVIII T2: > 1,29 U.I.; FVIII T3: > 1,74 U.I.

À partir du modèle multivaraibles: dérivation d'un score de récidence (coefficients)*

$$[(-0.339(\text{Barnaul } 1/0) + 0.235(\text{class } 1 \text{ obesity } 1/0) + 0.448(\text{FIX_T3 } 1/0) + 0.318(\text{FVIII_T2 } 1/0) + 0.334(\text{FVIII_T3 } 1/0)] * 10$$

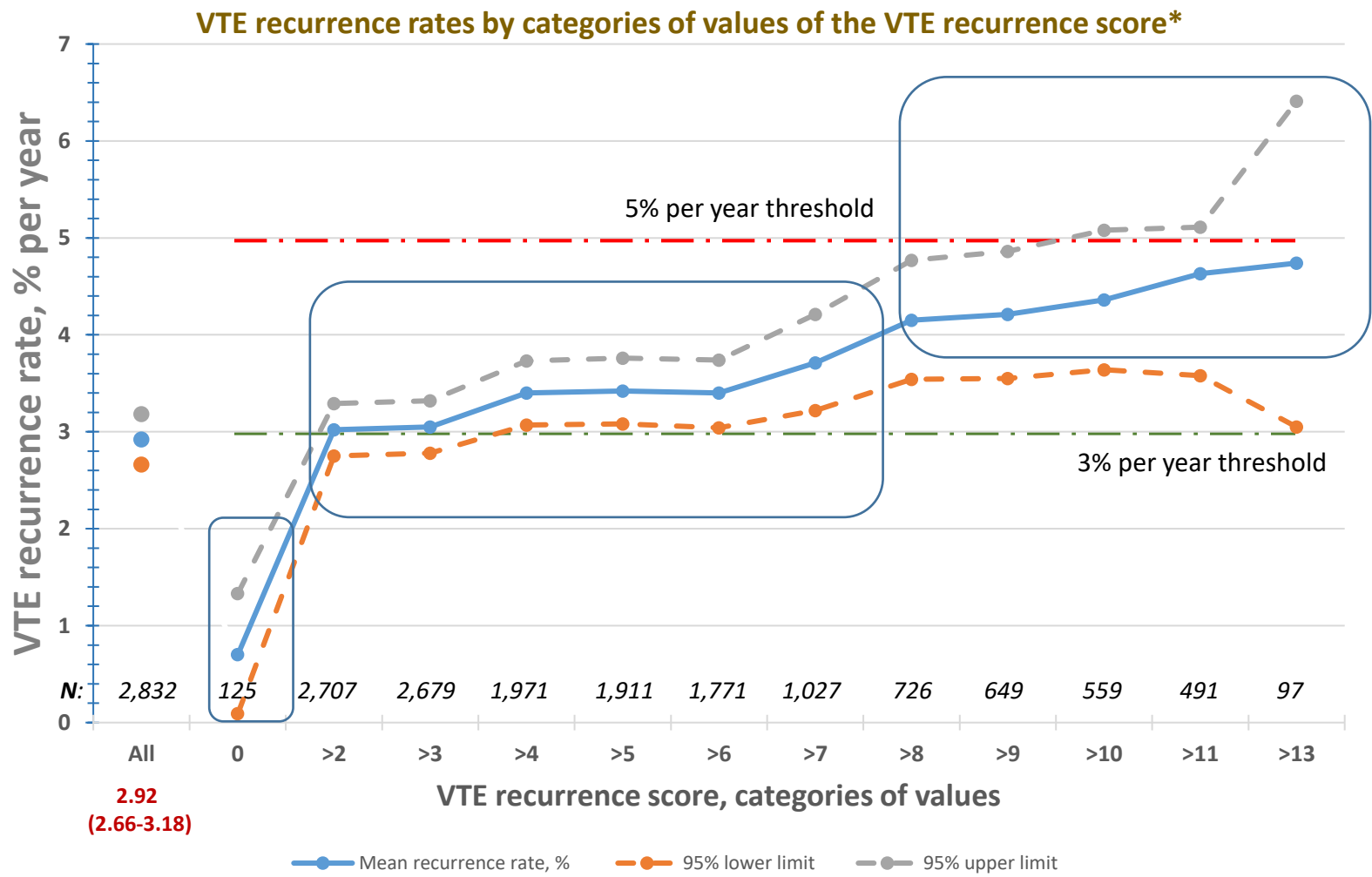
À partir du modèle multivariées: dérivation d'un score de récidence (coefficients)*

$$[(-0.339(\text{Barnaul } 1/0) + 0.235(\text{class } 1 \text{ obesity } 1/0) + 0.448(\text{FIX_T3 } 1/0) + 0.318(\text{FVIII_T2 } 1/0) + 0.334(\text{FVIII_T3 } 1/0)] * 10$$

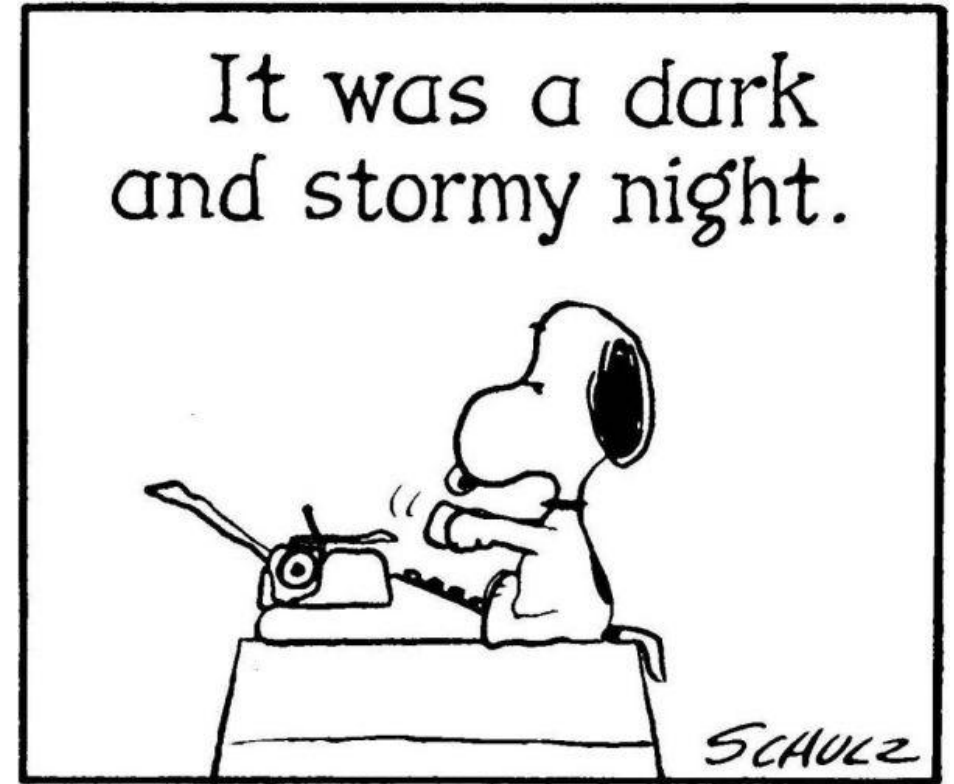


À partir du modèle multivariées: dérivation d'un score de récidence (coefficients)*

$$[(-0.339(\text{Barnaul } 1/0) + 0.235(\text{class } 1 \text{ obesity } 1/0) + 0.448(\text{FIX_T3 } 1/0) + 0.318(\text{FVIII_T2 } 1/0) + 0.334(\text{FVIII_T3 } 1/0)] * 10$$



Conclusion



MTEV, femme jeune, facteur déclenchant transitoire faible

- Incidence des récurrences thrombotiques veineuses limitée...
 - *Mais non anecdotique*
- Facteurs prédictifs simples identifiables:
 - Approche possible du risque individuel encouru
- Sous-groupes au dessus des 3% par an, voir proche des 5% par an:
 - Soulève la question de la thromboprophylaxie
- Limites,...
 - Rétrospectif,...
- Et promesses
 - Indications pour les futures évaluations et essais thérapeutiques prospectifs.

- **Remerciements additionnels:**

- Maria Tretyakova, MD., Natalya Makatsariya, M.D., Prof. Alexander Mishchenko, M.D., Ph.D., Prof. Andrey Shkoda, M.D., Ph.D., Nart Kuneshko, M.D., Mrs. Zumrad Gadaeva and Mr. Sergey Panshin in Moscow.
- Chloé Bourguignon, M.D., Ph.D., Géraldine Lissalde-Lavigne, M.D., Ph.D., Éva Nouvellon, M.D., Ph.D., Mathieu Fortier, Ph.D., Erik Arnaud, M.D., Prof. Raynaud de Tayrac, M.D., PhD., Prof. Vincent Letouzey, M.D., Ph.D., Nîmes.
- *“Direction de la Recherche Clinique et de l’Innovation”*, CHU de Nîmes: S. Clément, C. Meyzonnier, N. Best, A. Megzari, E. Dupeyron, S. Granier, B. Lafont, C. Masseguin, O. Albert, S. Guerrero, P. Rataboul and M.P. Francheschi, as well as all
- *Département de Biostatistique, Epidémiologie, Santé Publique et Innovation en Methodologie*, CHU de Nîmes: P. Fabbro-Peray, C, et T. Mura
- Sophie de Boüard, data management et soutien administratif

- **Gang Agissant des Complices Moscovites Associés:**

- Sam Schulman, Ciyan Ay, Elvira Grandone, Corine Frère, Ismail Elalamy, Grigorios Gerotziafas.



Université
de
Montpellier



C.H.U.
de
Nîmes



Université
I.M. Sechenov
Moscou



Russian Academy
of Sciences

Université
De l'Altaï,
Barnaul



- Hématologie
- UMR 1318 INSERM
- Gynécologie Obstétrique
- Médecine Vasculaire

Réseau NOHA



- Réanimations
- Médecine Interne
- Néphrologie
- Recherche Clinique