

Traitement estro-progestatif et risque de thrombose veineuse

Mary Cushman, MD, MSc

Lewis H. Kuller, MD

Ross Prentice, PhD

Rebecca J. Rodabough, MS

Bruce M. Psaty, MD, PhD

Randall S. Stafford, MD, PhD

Steven Sidney, MD

Frits R. Rosendaal, MD, PhD

pour les investigateurs de la
Women's Health Initiative

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), incluant la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) représente une pathologie fréquente dont l'incidence est estimée à 1 à 2 pour 1000 personnes-années à l'âge adulte.¹ Le risque de MTEV augmente avec l'âge, dans le sexe masculin, chez les noirs comparés aux blancs et chez les obèses; en revanche, il n'y a, en général aucune relation avec les autres facteurs de risque classiques d'athérosclérose.²⁻⁴ Le traitement hormonal substitutif de la ménopause, tel que le traitement estrogénique avec ou sans progestatif, et les modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques (tamoxifène et raloxifène) est associé à une multiplication par 2 à 3 du risque de MTEV.⁵⁻⁷

L'association du traitement hormonal substitutif de la ménopause au risque de thrombose a été confirmée par des études cas-témoins, des études de cohortes, et des essais cliniques.⁸⁻¹⁵ Si l'on veut prévenir la MTEV chez des femmes qui envisagent un traitement hormonal, il est important de définir des sous-groupes à risque et de rechercher d'éventuels facteurs susceptibles de l'atténuer. Les études dont on dispose actuellement montre que la présence d'une mutation du facteur V Leiden multiplie par 15 le risque de MTEV chez les utilisatrices d'estrogènes.^{16,17} On connaît mal, en revanche, l'influence d'autres facteurs de risque tels que l'âge ou l'obésité et de facteurs protecteurs

Contexte Le traitement hormonal substitutif de la ménopause augmente le risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). On ignore cependant si les autres facteurs favorisants de la thrombose entraînent une majoration supplémentaire du risque.

Objectif Rapporter les données finales sur l'incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse dans l'essai WHI (*Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin*) et sur le rôle d'autres facteurs de risque lors des thromboses veineuses survenues au cours du traitement hormonal.

Schéma, environnement et participantes Essai contrôlé, randomisé à double-insu, portant sur 16 608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans, incluses de 1993 à 1998 dans 40 centres cliniques des Etats-Unis d'Amérique, avec un suivi de 5,6 ans; et une étude cas-témoins. Les variantes génétiques du risque de thrombose ont été analysées, à l'état basal, chez les 47 premières femmes atteintes d'une thrombose et 513 témoins.

Intervention Prescription aléatoire d'un traitement associant chaque jour 0,625 mg d'estrogène conjugué équin et 2,5 mg de médroxyprogestérone, ou d'un placebo.

Critères de jugement principaux Survenue d'une thrombose veineuse profonde ou d'une embolie pulmonaire, avec validation centralisée des événements.

Résultats Une MTEV survenue chez 167 femmes sous estro-progestatifs (3,5 pour 1000 personnes-années) contre 76 sous placebo (1,7 pour 1000 personnes-années); le rapport de risque ou risque relatif (RR) est de 2,06 (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 1,57 – 2,70). Par comparaison à la tranche d'âge de 50 à 59 ans sous placebo, le risque associé au traitement hormonal croissait avec l'âge: RR à 4,8 (IC à 95 %, 2,38 – 7,72) dans la tranche 60 à 69 ans et 7,46 (IC à 95 %, 4,32 – 14,38) de 70 à 79 ans. Par comparaison aux femmes de poids normal sous placebo, le risque associé au traitement hormonal augmentait en cas de surpoids et d'obésité: RR à 3,80 (IC à 95 %, 2,08 – 6,94) et à 5,61 (IC à 95 %, 3,12 – 10,11) respectivement. La mutation du facteur V Leiden renforçait le risque thrombotique du traitement hormonal qui était multiplié par 6,69 par rapport aux femmes sous placebo exemptes de cette anomalie (IC à 95 %, 3,09 – 14,49). D'autres variantes génétiques (prothrombine 20210A, méthylène tétrahydrofolate réductase C677T, facteur XIII Val 34 Leu, PAI-1 4G/5G et facteur V HR2) n'avaient pas d'influence sur le risque de thrombose associé à l'hormonothérapie.

Conclusions Le traitement estroprogestatif a été associé, dans ce travail, à un doublement du risque de thrombose veineuse. L'âge, l'existence d'un surpoids ou d'une obésité et la présence d'une mutation du facteur V Leiden potentialisaient l'effet thrombotique des hormones.

JAMA. 2004; 292: 1573-1580.

www.jama.com

éventuels tels que la prise d'aspirine ou d'une statine sur le risque de MTEV associé au traitement hormonal.

L'essai WHI (*Women's Health Initiative Estrogen Plus Progestin*) a mis en évidence une multiplication par 2,11 du risque de MTEV chez 16 608 femmes randomisées pour recevoir un traitement estrogestatif par comparai-

son au placebo.¹⁹ L'article initial se fondait sur une évaluation locale des événements au 30 avril 2002, soit après 5,2 années de suivi. Le traitement actif de l'essai a été arrêté prématurément le 8 juillet 2002, sur recommandation du comité externe de surveillance des données qui avait estimé que le risque sanitaire l'emportait sur les bénéfices escomptés.

Affiliations des auteurs : Department of Medicine, University of Vermont, Burlington (Dr Cushman); Department of Epidemiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa (Dr Kuller); Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash (Dr Prentice and Ms Rodabough); Cardiovascular Health Research Unit, Departments of Medicine, Epidemiology, and Health Services, University of Washington, Seattle (Dr Psaty); Stanford Prevention Research Center, Program on Prevention Outcomes and

Practices, Stanford University, Stanford, Calif (Dr Stafford); Division of Research, Kaiser Permanente, Oakland, Calif (Dr Sidney); and Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands (Dr Rosendaal).

Les investigateurs de la Women's Health Initiative sont indiqués à la fin de cet article.

Correspondance : Mary Cushman, MD, MSc, University of Vermont, 208 S Park Dr, Suite 2, Colchester, VT 05446 (mary.cushman@uvm.edu).

Lire aussi p. 539.

Dans notre travail, nous souhaitons développer les données disponibles concernant la MTEV en évaluant son incidence, déterminée de façon centralisée au 7 juillet 2002, soit un suivi moyen de 5,6 années. Nous rapportons ici les facteurs de risque de la MTEV et l'interaction entre le traitement hormonal substitutif de la ménopause et les données concernant l'environnement et l'hémostase.

MÉTHODES

Participant

L'étude WHI (Women's Health Initiative) a déjà été publiée en détails.^{20,21} Pouvaient y participer des femmes ménopausées de 50 à 79 ans. Les critères de non-inclusion tenaient compte d'affections concomitantes susceptibles de diminuer l'espérance de vie ou de poser des problèmes de sécurité, y compris une hypertriglycéridémie supérieure à 500 mg/dl (5,65 mmol/l). Le protocole et les formulaires de consentement ont été approuvés dans chaque centre participant par les comités d'éthique; toutes les participantes ont donné leur consentement informé par écrit. Compte tenu de la publication de preuves selon lesquelles le traitement hormonal substitutif de la ménopause majorait le risque de MTEV, dès juillet 1997, les femmes ayant des antécédents de TVP ou d'EP n'ont plus été incluses dans l'essai.

Cet article repose sur le suivi de 16 608 patientes répondant aux critères d'inclusion, avec un utérus intact à l'état basal, et qui ont été randomisées en double insu pour recevoir soit un traitement estroprogestatif soit le placebo correspondant. Le traitement hormonal était prescrit sous la forme d'un comprimé quotidien contenant 0,625 mg d'estrogènes conjugués équinés et 2,5 mg d'acétate de médroxyprogestérone (Prem Pro, Wyeth Ayerst, Philadelphia, Pa). Un bilan sanguin initial a été effectué après 10 heures de jeûne minimum.

La mention de race/origine ethnique était choisie sur une liste par chaque participante, qui devait également apporter dans chaque centre les boîtes de médicaments pris de façon concomitante. L'utilisation d'aspirine était définie par une dose minimale quotidienne de 80 mg durant les 30 derniers jours au moins et celle de statine par toute prise dans les 14 derniers jours. Un indice de masse corporelle (IMC) de 25 à 30 kg/m² définissait le surpoids et, au-delà de 30 kg/m², l'obésité (l'IMC se calcule en divisant le poids, en kilogrammes, par le carré de la taille, en mètres).

Analyse des événements

Les femmes participant à l'étude ont été suivies tous les 6 mois pour l'évaluation des événements cliniques, avec un bilan hospitalier annuel. Au total, 3,3 % ont été perdues de vue (3,5 % dans le groupe sous estroprogestatif et 3,0 % dans le groupe placebo). Toutes les données hospitalières ont été revues localement. Chaque diagnostic possible de MTEV incluant la TVP et l'EP était d'abord analysé dans les centres cliniques à l'aide de critères standardisés.²¹ Les personnes analysant les données avaient eu un entraînement centralisé et ignoraient le traitement reçu. Les diagnostics établis localement faisaient ensuite l'objet d'une deuxième analyse centralisée. La concordance entre les diagnostics a été de 89 % pour l'EP et 84 % pour la TVP. En cas de discordance, une personne différente analysait à nouveau les données aux fins d'arbitrage. Cet article se fonde sur les diagnostics établis de façon centralisée à la date du 7 juillet 2002.

Le diagnostic de TVP était établi d'après le diagnostic du médecin (résumé de sortie de l'hôpital mentionnant une TVP, ou traitement effectué en ambulatoire) et les résultats confirmatifs d'un examen Doppler ou échodoppler, d'une phlébographie, d'une pléthysmographie ou d'une scintigraphie. Le diagnostic d'EP était fondé sur le résumé de sortie de l'hôpital mentionnant une EP, avec confirmation par scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion, angiographie pulmonaire ou tomographie. Le diagnostic d'embolie pulmonaire était également retenu en cas de signes et symptômes évocateurs en présence d'une TVP documentée. Les événements étaient considérés comme d'origine iatrogénique s'ils étaient survenus dans les 60 jours suivant un examen invasif. Le traitement à l'essai était arrêté en cas de MTEV confirmée.

Etude cas-témoins ancillaire

Une étude cas-témoins des bio-marqueurs, du traitement reçu et du risque d'événements vasculaires a été mise en place après que les résultats initiaux avaient indiqué une majoration du risque vasculaire sous estroprogestatifs. Ont été inclus tous les cas validés de MTEV survenus entre la randomisation et le 28 février 2001 (n = 147), délai correspondant à plus de 2 ans après inclusion pour toutes les patientes. Les témoins étaient appariés pour l'âge, la date de randomisation, la présence d'une atteinte vasculaire initiale spécifique du cas correspondant, et la durée de suivi. Ont été inclus dans l'analyse les

témoins choisis pour appariement aux cas d'infarctus myocardique et d'accident vasculaire cérébral (513 témoins au total). Les femmes de cet échantillon d'étude ancillaire ont fait l'objet d'une analyse génomique d'ADN à l'aide de méthodes standards, pour le facteur V Leiden (n = 615), le gène de la prothrombine G 20210A (n = 616), le variant thermolabile de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR C677T; n = 619), le facteur XIII Val34Leu de coagulation (G100T; n = 615), le polymorphisme 4G/5G de l'inhibiteur - 1 de l'activateur du plasminogène (PAI - 1; n = 607), et le facteur V HR2 (A 4070 G; n = 614).

Analyse statistique

Les analyses principales ont fait appel à des méthodes de survie (tests du log-rank; modèle de régression de Cox) selon le principe de l'intention de traiter. Pour chaque critère de jugement, le délai de MTEV des cas correspondait au nombre de jours séparant la randomisation du premier diagnostic. Pour les femmes exemptes de MTEV, les données ont été censurées à partir du temps séparant la randomisation et la date la plus proche entre le décès, la perte de vue ou le 7 juillet 2002. Les comparaisons entre les critères de jugement ont été présentées sous forme de taux annualisés et de rapports de risque (RR) avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % nominaux (non ajustés). Le critère principal de jugement dans ces analyses était représenté par l'ensemble des cas de MTEV, les analyses secondaires évaluant séparément la TVP et l'EP. Les modèles de Cox ont été stratifiés en fonction de l'âge, des antécédents de MTEV et du statut de randomisation dans l'essai de modification diététique (essai concomitant évaluant des schémas de régimes hypolipidiques). Nous avons calculé les rapports de risque en fonction du temps depuis la randomisation et réalisé des tests de tendance à l'aide d'un modèle de Cox à taux proportionnel incluant un terme d'interaction linéaire temps × traitement. Une analyse de sensibilité a été effectuée afin d'évaluer l'impact de l'arrêt du traitement à l'essai au cours du suivi, en censurant les femmes de l'analyse après une non-observance de 6 mois.

L'embolie pulmonaire était l'un des sept critères de jugement inclus dans l'indice global utilisé pour décider l'arrêt prématuré de l'essai. L'EP ayant été relativement rare au cours du suivi, les IC à 95 % nominaux que nous rapportons ne sont vraisemblablement que légèrement sous-estimés. En tenant compte des sept critères d'évaluation, les IC à

95 % pour l'EP, avec correction de Bonferroni, allaient de 1,27 à 3,63.

Une méthode de régression logistique a permis l'analyse des associations entre chaque facteur génétique et le risque de MTEV, avec ajustement à l'âge, à l'année de randomisation, au traitement alloué et aux antécédents de MTEV.

Les interactions entre le traitement hormonal alloué et les variables de base ont été analysées en ajoutant le produit de l'effet traitement par la variable de base à un modèle comportant l'effet des variables et l'effet du traitement. Nous avons testé l'hypothèse d'une valeur de zéro pour le coefficient d'interaction permettant d'indiquer la divergence d'une interaction multiplicative. Pour fournir des éclaircissements complémentaires sur les relations entre chaque type de polymorphisme génétique, le traitement et le risque de MTEV, nous avons aussi testé un modèle de rapport de cotes qui utilise un certain indice de synergie.²² Dans un modèle additif, l'incrément au-dessus de l'unité du rapport de cotes pour le traitement hormonal associé à un polymorphisme est la somme des incréments au-dessus de l'unité relatifs au traitement et au polymorphisme considérés séparément. Un modèle additif implique un risque plus faible des facteurs associés que pour un modèle multiplicatif. Les analyses statistiques ont fait appel au logiciel SAS version 9 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

RÉSULTATS

Les caractéristiques, à l'état basal, des femmes sous estroprogestatifs et sous placebo ont déjà été publiées.¹⁹ La répartition, au sein des deux groupes, des facteurs de risque potentiels de MTEV était similaire. Un tiers des femmes étaient âgées de 50 à 59 ans et 22 % de 70 à 79 ans. Quatre-vingt-quatre pour cent d'entre elles étaient blanches, 7 % noires, et un tiers de chaque groupe ethnique était obèse ou en surpoids. Le tabagisme (10 %) et le diabète (4 %) étaient plutôt rares. La prise de statine était signalée dans 7 % des cas et l'utilisation régulière d'aspirine dans 20 % des cas. Quarante-quatre pour cent des femmes avaient été antérieurement sous contraceptifs oraux et 26 % sous estroprogestatifs. Moins de 1 % des femmes (141) avaient des antécédents de MTEV. Au cours d'une durée médiane de suivi de 5,6 années, 243 femmes ont eu un épisode de MTEV, dont 124 cas d'EP, 129 cas (53 %) de TVP isolée ; parmi les cas d'EP, 53 (43 %) avaient une TVP avérée. Le **Tableau 1** mentionne les caractéristiques à l'état basal des femmes ayant eu un épisode

Tableau 1. Caractéristiques à l'état basal en fonction de la survenue d'une thrombose veineuse au cours du suivi.

Caractéristique	Nb (%) de participantes*	
	Sans thrombose veineuse (n = 16 365)	Avec thrombose veineuse (n = 243)
Age, moyenne (ET) années	63,2 (7,1)	66,4 (6,5)
Blanches	13 724 (83,9)	221 (90,9)
Indice de masse corporelle (ET)†	28,4 (5,9)	30,7 (6,3)
Antécédent de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire	133 (0,8)	8 (3,3)
Tabagisme actuel	1 705 (10,5)	13 (5,4)
Diabète	720 (4,4)	14 (5,8)
Prise de statine	1 095 (6,7)	16 (6,6)

** Sauf indication contraire.

† Se calcule en divisant le poids, en kilogrammes, par le carré de la taille, en mètres.

de MTEV, comparées à celles exemptes de cette complication.

Comme le montre le **Tableau 2** un épisode de MTEV est survenu chez 167 femmes (3,5/1 000 personnes-années) du groupe estroprogestatif, contre 76 (1,7/1 000 personnes-années) du groupe placebo (RR, 2,06 ; IC à 95 %, 1,57 – 2,70). Les RR étaient semblables pour la TVP et l'EP. Dans 20 % des cas, les complications veineuses thrombo-emboliques ont été iatrogènes et l'association avec le traitement hormonal était alors moins marquée. Parmi les 141 femmes ayant des antécédents de MTEV avant l'inclusion dans l'essai, 8 ont récidivé au cours du suivi – 7 fois sous traitement hormonal et 1 fois sous placebo (RR, 3,87 ; IC à 95 %, 0,45 – 33,34).

Dans la mesure où 40 % des femmes ont suspendu, au moins temporairement, le traitement à l'essai au cours du suivi, les RR pourraient sous estimer l'association que l'on aurait constatée en cas d'observance complète. Dans les analyses censurant le suivi des femmes 6 mois après l'arrêt du médicament à l'essai ou le début d'une hormonothérapie en ouvert, les RR obtenus sont supérieurs à ceux du **Tableau 2** (MTEV : RR, 3,22 ; IC à 95 %, 2,24 – 4,64 ; TVP : RR, 3,30 ; IC à 95 %, 2,16 – 5,05 ; et EP : RR, 3,77 ; IC à 95 %, 2,17 – 6,55).

Le risque de MTEV était majoré dès la première année suivant la randomisation et cet accroissement a persisté tout au long du suivi (**Figure 1**). Les résultats étaient similaires pour la TVP et l'EP. Le RR annuel de MTEV a été de 4,01 pour l'année 1 ; 1,97 pour l'année 2 ; 1,74 pour l'année 3 ; 1,70 pour l'année 4 ; 2,90 pour l'année 5 ; et 1,04 pour l'année 6 et au-delà. Un test pour la tendance du RR au fil du temps a montré qu'il diminuait lorsque l'on s'éloignait de la randomisation ($p = 0,01$) ; cependant l'incidence de la

MTEV a paru augmenter chez les femmes sous placebo dans les dernières années du suivi. Les RR annuels ne différaient pas notablement compte tenu de la non-observance.

Comparées aux femmes de 50 à 59 ans et après ajustement au traitement reçu et à l'IMC, celles de 60 à 69 ans avaient un RR de 2,03 (IC à 95 %, 1,43 – 2,88) et celles de 70 à 79 ans un RR de 3,72 (IC à 95 %, 2,57 – 5,36). En prenant en compte l'âge et le traitement alloué, il apparaissait que l'incidence maximale de la MTEV s'observait chez les femmes les plus âgées du groupe estroprogestatifs (**Tableau 3**). Dans chaque groupe d'âge, l'incidence de la MTEV était à peu près doublée sous estroprogestatifs.

Le RR de MTEV, après ajustement à l'âge et au traitement reçu, était de 1,96 (IC à 95 %, 1,33 – 2,88) chez les femmes en surpoids, et 3,09 (IC à 95 %, 2,13 – 4,49) chez les obèses. L'incidence maximale de la MTEV s'observait chez les obèses sous estroprogestatifs. Elles avaient, en effet, un risque près de 6 fois supérieur à celui des femmes de poids normal sous placebo (**Tableau 4**). Dans chaque groupe d'IMC, le RR associé aux estrogestatifs était doublé par rapport au placebo.

Les femmes obèses de 70 à 79 ans avaient une incidence de MTEV de 8,9 pour 1 000 personnes-années dans le groupe estroprogestatifs et de 4,6 pour 1 000 personnes-années dans le groupe placebo. A l'opposé, pour les femmes de 50 à 59 ans de poids normal, l'incidence ne dépassait pas 0,8 pour 1 000 personnes-années sous traitement hormonal. Enfin aucun cas de MTEV n'a été observé chez les femmes de poids normal sous placebo.

Le RR de MTEV sous traitement hormonal n'était modifié de façon significative ni par le tabagisme, ni par la prise d'aspirine ou de statine, ni par les antécédents cardio-vasculaires

TRAITEMENT HORMONAL ET RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE

avant l'inclusion, ni par la prise antérieure d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause ou d'un contraceptif oral, ni enfin par les variables lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL [lié aux lipoprotéines de basse densité], cholestérol HDL [lié aux lipoprotéines de haute densité] et triglycérides, données non présentées). Le nombre d'événements parmi les noires et les autres groupes ethniques était trop faible pour que l'on puisse tirer des conclusions sur le risque de MTEV sous traitement hormonal dans ces populations.

En ce qui concerne les variants génétiques, les analyses ajustées, à l'âge, à l'année de randomisation, aux antécédents de MTEV et au traitement alloué n'ont mis en évidence que le rôle favorisant de la mutation du facteur V Leiden, associée à une multiplication du risque par 2,6 pour les hétérozygotes et

par 7,5 pour les homozygotes (Tableau 5). Le risque a paru atténué pour le variant homozygote du facteur XIII, mais ceci était vrai également pour le variant thermolabile de la MTHFR qui, en fait, serait censé l'augmenter. Dans la mesure où divers variants génétiques sont plus rares chez les non-blanches, les femmes blanches ont fait l'objet d'une analyse séparée sans que les résultats en soient notablement affectés.

Dans la Figure 2 apparaît l'association entre les affections génétiques et la MTEV selon le groupe thérapeutique. Pour les femmes ayant une mutation du facteur V Leiden et recevant des estroprogestatifs les données étaient compatibles soit avec un modèle multiplicatif de rapport de cotes ($p = 0,71$), soit avec un modèle additif ($p = 0,50$). En limitant l'analyse aux femmes blanches, les niveaux de significativité étaient

respectivement de 0,74 et 0,44. Les rapports de cotes de la MTEV pour les femmes avec mutation Leiden sous traitement hormonal étaient légèrement plus élevés chez les femmes blanches que pour l'ensemble du groupe (RC, 8,53; IC à 95 %, 3,78 - 19,23). Concernant les autres variants génétiques, seule la mutation homozygote Val34Leu du facteur XIII venait modifier le risque associé au traitement hormonal.

COMMENTAIRES

Les résultats de cet essai clinique randomisé du traitement hormonal substitutif chez des femmes ménopausées en bonne santé viennent à nouveau documenter la majoration par les estroprogestatifs du risque de MTEV, incluant la TVP et l'EP. Ces données confirment celles d'études précédentes relatives aux estrogènes seuls, aux estroprogestatifs et aux

Tableau 2. Événements thrombo-emboliques veineux*.

Événement	Estrogène + progestatif (n = 8506)		Placebo (n = 8102)		RR ajusté (IC à 95 %)†
	Nb de cas	Taux annualisé/ 1000 personnes-années	Nb de cas	Taux annualisé/ 1000 personnes-années	
Episode thrombo-embolique veineux‡	167	3,5	76	1,7	2,06 (1,57-2,70)
Thrombose veineuse profonde	123	2,6	59	1,3	1,95 (1,43-2,67)
Embolie pulmonaire	86	1,8	38	0,8	2,13 (1,45-3,11)
Non iatrogène	125	2,6	46	1,0	2,54 (1,81-3,56)
Thrombose veineuse profonde	87	1,8	40	0,9	2,04 (1,40-2,97)
Embolie pulmonaire	65	1,4	23	0,5	2,67 (1,66-4,29)
Iatrogène	27	0,6	23	0,5	1,09 (0,63-1,91)
Thrombose veineuse profonde	25	0,5	14	0,3	1,64 (0,85-3,17)
Embolie pulmonaire	16	0,3	12	0,3	1,24 (0,59-2,63)

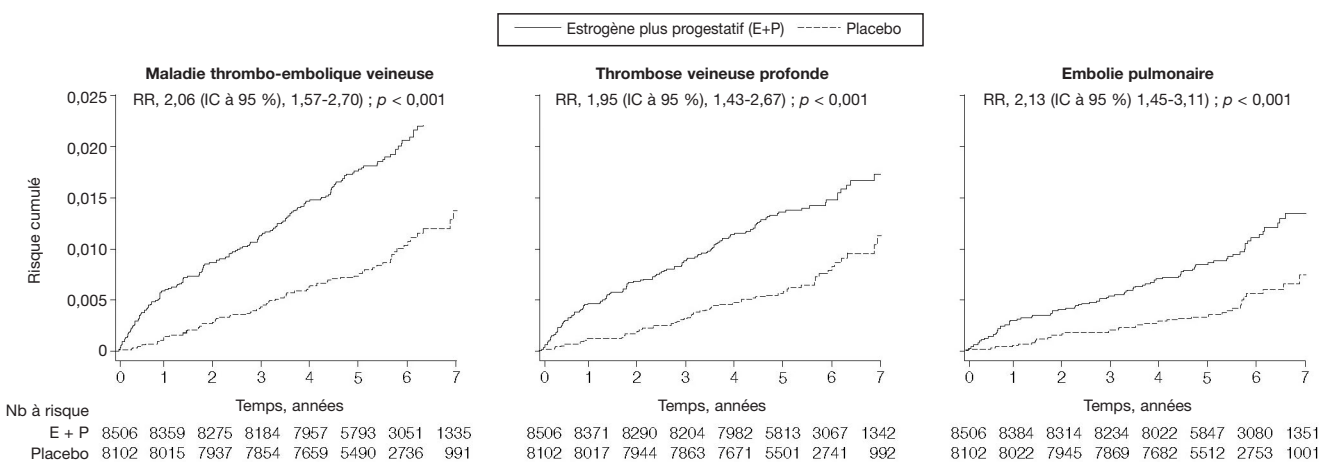
Abréviations : IC, intervalle de confiance ; RR, rapport de risque

* La durée moyenne (ET) de suivi a été de 5,7 (1,4) années pour le groupe traitement hormonal et 5,6 (1,3) années pour le groupe placebo.

† Les valeurs sont obtenues à l'aide de modèles de Cox à taux proportionnels et ajustés à l'âge, aux antécédents pathologiques et au groupe de randomisation dans l'essai de modification diététique.

‡ L'information sur le caractère iatrogène ou non faisait défaut dans 22 cas.

Figure 1. Risque cumulé de maladie thrombo-embolique veineuse, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.



IC indique l'intervalle de confiance ; RR le rapport de risque.

Tableau 3. Incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse en fonction de l'âge.

	Age à l'état basal, années					
	50-59		60-69		70-79	
	Placebo	Estrogène + progestatif	Placebo	Estrogène + progestatif	Placebo	Estrogène + progestatif
Nb de cas	13	32	38	76	25	60
Taux annualisé/1000 personnes-années	0,8	1,9	1,9	3,5	2,7	6,2
RR (IC à 95 %)*	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)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; RR, rapport de risque.

* Ajusté aux antécédents de thrombose veineuse, au groupe de randomisation dans l'essai de modification diététique, à l'âge, à la prescription d'estroprogestatif ou de placebo et à un terme d'interaction de l'âge et du traitement reçu.

Tableau 4. Incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse en fonction de l'indice de masse corporelle.

	Indice de masse corporelle*					
	< 25		25-30		> 30	
	Placebo	Estrogène + progestatif	Placebo	Estrogène + progestatif	Placebo	Estrogène + progestatif
Nb de cas	13	24	24	59	38	83
Taux annualisé/1000 personnes-années	0,9	1,6	1,5	3,5	2,5	5,1
RR (IC à 95 %)†	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)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; RR, rapport de risque.

* Se calcule en divisant le poids, en kilogrammes, par le carré de la taille, en mètres.

† Ajusté aux antécédents de thrombose veineuse, au groupe de randomisation dans l'essai de modification diététique, à l'indice de masse corporelle, à la prescription d'estroprogestatif ou de placebo et à un terme d'interaction d'un indice de masse corporelle et du groupe de randomisation.

modulateurs sélectifs des récepteurs estrogéniques.^{5-7,23} Si l'on considère les autres événements vasculaires observés sous traitement hormonal dans cette étude, c'est la MTEV qui représente le plus grand nombre d'événements indésirables observés sous estroprogestatifs. En projetant les données à 10 ans pour 1 000 femmes sous traitement hormonal, on pourrait attendre un excès de 18 cas de MTEV, 6 cas de cardiopathie ischémique,²⁴ 8 cas de cancer du sein invasif²⁵ et 8 cas d'accident vasculaire cérébral.²⁶

Ces résultats suggèrent plusieurs commentaires. Le risque de MTEV était maximal au cours de la première année de traitement, mais il s'est ensuite maintenu durant les 5 années de l'essai. Ceci est conforme à la plupart des publications,^{9,14} bien que discordant d'autres études suggérant une absence de majoration du risque au-delà de la première année.^{11,13} Conformément à ce que l'on observe dans la population générale,²⁻⁴ le risque de MTEV était plus élevé dans les populations plus âgées et chez les obèses. Bien que les femmes obèses ou celles âgées de 70 à 79 ans aient eu un risque relatif de MTEV sous traitement hormonal semblable à celui des femmes plus minces et plus jeunes, le nombre total de cas de thromboses observé dans ces groupes était notablement plus élevé du fait d'un risque supérieur à l'état basal.

Le risque extrapolé à 10 ans de MTEV pour les femmes de 70 à 79 ans sous traitement hormonal est de 6 %. Dans la tranche

Tableau 5. Association de variants génétiques au risque de maladie thrombo-embolique veineuse.

Variante génétique	Nb (%) de témoins	Nb (%) de cas	RC (IC à 95 %)*
Facteur V Leiden			
GG	455 (95,4)	119 (86,2)	1,0
GA	21 (4,4)	17 (12,3)	2,6 (1,3-5,2)
AA	1 (0,2)	2 (1,4)	7,5 (0,6-87,8)
Prothrombine 20210			
GG	458 (95,8)	133 (96,4)	1,0
AG	20 (4,2)	5 (3,6)	0,8 (0,3-2,2)
AA	0	0	
MTHFR			
CC	204 (42,5)	70 (50,4)	1,0
CT	213 (44,4)	56 (40,3)	0,8 (0,5-1,2)
TT	63 (13,1)	13 (9,4)	0,6 (0,3-1,2)
Facteur XIII			
GG	255 (53,5)	75 (52,2)	1,0
GT	192 (40,3)	60 (43,5)	1,1 (0,7-1,7)
TT	30 (6,3)	6 (4,3)	0,6 (0,3-1,7)
PAI-1			
4G/4G	119 (25,4)	37 (26,8)	1,0
4G/5G	248 (52,9)	68 (49,3)	0,8 (0,5-1,2)
5G/5G	102 (21,7)	33 (23,9)	1,0 (0,6-1,8)
Facteur V HR2			
AA	421 (88,4)	124 (89,9)	1,0
AG	52 (10,9)	13 (9,4)	0,8 (0,4-1,6)
GG	3 (0,6)	1 (0,7)	1,0 (0,1-10,1)

Abréviations : IC, intervalle de confiance ; RR, rapport de risque ; MTHFR, méthylène-tétrahydrofolate réductase ; PAI, inhibiteur de l'activateur du plasminogène.

* Ajusté à l'âge, à l'année de randomisation, aux antécédents de thrombose veineuse et au traitement alloué.

d'âge de 50 à 59 ans, qui correspond en général à celle où l'on envisage de prescrire un traitement substitutif de la ménopause, le risque extrapolé à 5 ans est de 1,4 % chez les obèses contre moins de 0,5 % chez les

femmes de poids normal. Un travail récent a rapporté l'effet synergique de l'obésité et des contraceptifs oraux sur le risque de MTEV,⁴ mais nous n'avons pas connaissance d'autres

TRAITEMENT HORMONAL ET RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE

études évaluant le risque du traitement hormonal de la ménopause chez les obèses.

La prescription d'un traitement estroprogestatif en cas d'antécédents de MTEV est déconseillée en l'absence de traitement anticoagulant au long cours. Bien que le nombre de participantes avec antécédents de MTEV n'ait été que de 141, le risque élevé de récurrence sous estroprogestatif que nous avons observé confirme les résultats d'un essai antérieur : sous estradiol et acétate de noréthistronne, avait été mise en évidence une incidence à 1,3 an de 10,7 % de MTEV chez des femmes avec ce type d'antécédent.²⁷

Nos données suggèrent l'absence d'effet protecteur de l'aspirine ou des statines sur le risque de MTEV en cas de traitement estroprogestatif. La prise d'aspirine, particulièrement si elle est associée à d'autres méthodes préventives, semble avoir un effet bénéfique vis-à-vis de la MTEV dans des populations à

haut risque, comme en post-opératoire.^{28,29} Chez les coronariennes de l'essai HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), la prise d'aspirine a paru atténuer le risque relatif de MTEV associée aux estroprogestatifs : il était de 1,68 sous aspirine contre 4,23 sans aspirine, mais la différence n'était pas statistiquement significative et des facteurs confondants n'avaient pas été pris en compte.¹⁵ Que ce soit dans notre essai ou dans l'essai HERS, les statines n'ont pas joué de rôle protecteur contre la MTEV,¹⁴ mais il pourrait y avoir des différences d'une statine à l'autre qui méritent d'être approfondies.³⁰

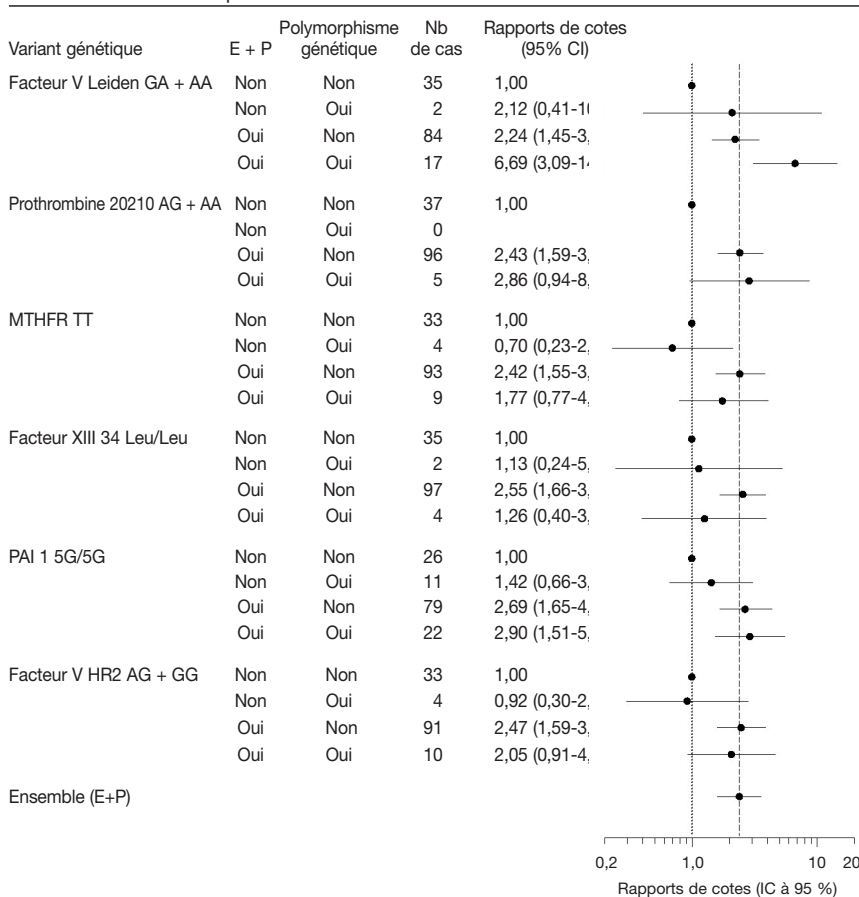
Parmi les polymorphismes génétiques que nous avons évalués, seule la mutation du facteur V Leiden était associée au risque de MTEV et la combinaison au traitement estroprogestatif avait un effet quasi multiplicatif. Ces résultats sont conformes à ceux d'une étude cas-témoins¹⁷ et ceux, regroupés, de

deux essais thérapeutiques chez des coronariennes.¹⁶ Selon nos données, on peut estimer que le risque absolu de MTEV sous traitement hormonal substitutif en cas de mutation hétérozygote ou homozygote du facteur V Leiden atteint 0,8 % par an. D'autres travaux l'ont estimé à 2,9 % par an dans des familles avec facteur V Leiden et antécédent de thrombose,³¹ et 1,5 % par an chez des coronariennes avec cette anomalie. Selon nos résultats, si l'on voulait dépister systématiquement la mutation du facteur V Leiden chez des femmes en bonne santé non sélectionnées avant de leur prescrire un traitement estroprogestatif, il faudrait dépister 795 femmes pour prévenir un épisode de MTEV sur 5 années de traitement.

Les interactions observées ici entre le traitement estroprogestatif et les facteurs de risque génétique et environnementaux sont apparues plus faibles que celles observées précédemment pour les contraceptifs oraux. Par exemple, les associations entre obésité⁴ et facteur V Leiden⁷ avec la MTEV sont fortement potentialisées par les contraceptifs oraux et beaucoup plus modestement par le traitement hormonal substitutif. Tandis que le variant 20210A de la prothrombine majeure fortement le risque associé aux contraceptifs oraux, ceci n'a pas été le cas du traitement hormonal substitutif. Cette différence pourrait être due à la dose plus faible d'estrogènes du traitement hormonal substitutif ; une autre explication serait que les interactions sont plus difficilement détectables chez les femmes ménopausées, à risque basal plus fort de MTEV par rapport aux femmes jeunes.

Cette étude a ses points forts : son schéma randomisé à double-insu et l'évaluation des événements au sein d'un groupe important de femmes. Les analyses sont cependant limitées par un manque de puissance pour certains sous groupes, particulièrement l'étude ancillaire cas-témoins qui n'a inclus que 147 cas de MTEV ; Néanmoins, hormis en ce qui concerne le facteur V Leiden et, peut-être le facteur XIII Val34Leu, l'absence de preuve d'une association entre polymorphisme génétique et MTEV rend peu vraisemblable une interaction cliniquement significative entre ces facteurs génétiques et le traitement hormonal. Une mauvaise observance des médicaments à l'essai a pu atténuer l'association entre traitement hormonal et MTEV que nous avons constatée. Ainsi les estimations de risque pour toutes nos analyses ont-elles vraisemblablement été sous-estimées. Enfin, nos résultats ne s'appliquent qu'à la formulation hormonale étudiée. D'autres données suggè-

Figure 2. Risque de maladie thrombo-embolique veineuse en fonction de divers variants génétiques et du traitement alloué par la randomisation.



La ligne tiretée verticale indique les RC de maladie thrombo-embolique veineuse sous E+P dans l'échantillon de l'étude ancillaire cas-témoins. IC indique l'intervalle de confiance ; E+P le traitement estroprogestatif ; MTHFR, méthylène tétrahydrofolate réductase.

rent que l'association entre le traitement hormonal substitutif et la MTEV n'est pas influencée par le type de formulation (estradiol, estrogènes conjugués, estrogènes seuls ou associés à des progestatifs).^{7,32} Cependant il existe peu d'informations sur les différentes formulations et leurs interactions avec les facteurs de risque génétique de MTEV. De surcroît, des controverses existent sur la relation entre MTEV et estrogènes transdermiques^{9,11,33} et aucune étude n'a évalué les interactions entre médicaments et anomalies génétiques.

En résumé, l'essai clinique WHI (Women's Health Initiative) a démontré une majoration du risque de MTEV chez les femmes recevant un traitement hormonal substitutif. Le risque était encore majoré dans les tranches d'âge supérieures et chez les obèses. Les femmes plus jeunes, de poids normal, avaient un risque absolu de MTEV faible, mais tout de même doublé par les estroprogestatifs comparés au placebo. Les femmes atteintes d'une mutation du facteur V Leiden, mais pas des autres variants génétiques, étaient particulièrement exposées à la MTEV sous traitement hormonal. Ces résultats ont des implications importantes pour la décision du traitement hormonal substitutif des symptômes associés à la ménopause chez les femmes les plus jeunes.

Contributions des auteurs : le Dr Cushman a eu l'accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

Conception et schéma de l'étude : Cushman, Kuller, Prentice, Psaty, Rosendaal.

Recueil des données : Cushman, Kuller, Prentice, Stafford.

Analyse et interprétation des données : Cushman, Kuller, Prentice, Rodabough, Psaty, Stafford, Sidney, Rosendaal.

Rédaction du manuscrit : Cushman, Kuller, Prentice, Rosendaal.

Revue critique du manuscrit : Kuller, Prentice, Rodabough, Psaty, Stafford, Sidney, Rosendaal.

Expertise statistique : Prentice, Rodabough, Stafford.

Obtention du financement : Kuller, Prentice, Psaty, Rosendaal.

Aide administrative, technique ou matérielle : Cushman, Kuller, Prentice.

Bureau du programme de la Women's Health Initiative : National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Md: Barbara Alving, Jacques Rossouw, Linda Pottern, Shari Ludlam, Joan McGowan.

Centre de coordination clinique : Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash: Ross Prentice, Garnet Anderson, Andrea LaCroix, Ruth Patterson, Anne McTiernan, Barbara Cochrane,

Julie Hunt, Lesley Tinker, Charles Kooperberg, Martin McIntosh, C. Y. Wang, Chu Chen, Deborah Bowen, Alan Kristal, Janet Stanford, Nicole Urban, Noel Weiss, Emily White. Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC: Sally Shumaker, Pentti Rautaharju, Ronald Prineas, Michelle Naughton. Medical Research Labs, Highland Heights, Ky: Evan Stein, Peter Laskarzewski. University of California, San Francisco: Steven Cummings, Michael Nevitt, Maurice Dockrell. University of Minnesota, Minneapolis: Lisa Harnack. McKesson BioServices, Rockville, Md: Frank Cammarata, Steve Lindenfels. University of Washington, Seattle: Bruce Psaty, Susan Heckbert.

Centres cliniques et investigateurs : Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY: Sylvia Wassertheil-Smoller, William Frishman, Judith Wylie-Rosett, David Barad, Ruth Freeman. Baylor College of Medicine, Houston, Tex: Jennifer Hays, Ronald Young, Jill Anderson, Sandy Lithgow, Paul Bray. Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass: JoAnn Manson, Julie Buring, J. Michael Gaziano, Kathryn Rexrode, Claudia Chae. Brown University, Providence, RI: Annlouise R. Assaf, Carol Wheeler, Charles Eaton, Michelle Cyr. Emory University, Atlanta, Ga: Lawrence Phillips, Margaret Pedersen, Ora Strickland, Margaret Huber, Vivian Porter. Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Wash: Shirley A. A. Beresford, Vicky M. Taylor, Nancy F. Woods, Maureen Henderson, Robyn Andersen. George Washington University, Washington, DC: Judith Hsia, Nancy Gaba, Joao Ascensao. Harbor- UCLA Research and Education Institute, Torrance, Calif: Rowan Chlebowski, Robert Detrano, Anita Nelson, James Heiner, John Marshall. Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Ore: Cheryl Ritenbaugh, Barbara Valanis, Patricia Elmer, Victor Stevens, Njeri Karanja. Kaiser Permanente Division of Research, Oakland, Calif: Bette Caan, Stephen Sidney, Geri Bailey, Jane Hirata. Medical College of Wisconsin, Milwaukee: Jane Morley Kotchen, Vanessa Barnabei, Theodore A. Kotchen, Mary Ann C. Gilligan, Joan Neuner. MedStar Research Institute/Howard University, Washington, DC: Barbara V. Howard, Lucile Adams-Campbell, Lawrence Lessin, Monique Rainford, Gabriel Uwaifo. Northwestern University, Chicago/Evanston, Ill: Linda Van Horn, Philip Greenland, Janardan Khandekar, Kiang Liu, Carol Rosenberg. Rush- Presbyterian-St Luke's Medical Center, Chicago, Ill: Henry Black, Lynda Powell, Ellen Mason. Stanford Center for Research in Disease Prevention, Stanford University, Stanford, Calif: Marcia L. Stefanick, Mark A. Hlatky, Bertha Chen, Randall S. Stafford, Linda C. Giudice. State University of New York, Stony Brook: Dorothy Lane, Iris Granek, William Lawson, Gabriel San Roman, Catherine Messina. Ohio State University, Columbus: Rebecca Jackson, Randall Harris, Electra Paskett, W. Jerry Mysiw, Michael Blumenfeld. University of Alabama, Birmingham: Cora E. Lewis, Albert Oberman, James M. Shikany, Monika Safford, Brian K. Britt. University of Arizona,

Tucson/Phoenix: Tamsen Bassford, Cyndi Thomson, Marcia Ko, Ana Maria Lopez. State University of New York, Buffalo: Jean Wactawski-Wende, Maurizio Trevisan, Ellen Smit, Susan Graham, June Chang. University of California at Davis, Sacramento: John Robbins, S. Yasmeen. University of California at Irvine, Orange: Allan Hubbell, Gail Frank, Nathan Wong, Nancy Greep, Bradley Monk. University of California, Los Angeles: Howard Judd, David Heber, Robert Elashoff. University of California at San Diego, LaJolla/Chula Vista: Robert D. Langer, Michael H. Criqui, Gregory T. Talavera, Cedric F. Garland, R. Elaine Hanson. University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio: Margery Gass, Suzanne Wernke, Nelson Watts. University of Florida, Gainesville/Jacksonville: Marian Lamacher, Michael Perri, Andrew Kaunitz, R. Stan Williams, Yvonne Brinson. University of Hawaii, Honolulu: David Curb, Helen Petrovitch, Beatriz Rodriguez, Kamal Masaki, Santosh Sharma. University of Iowa, Iowa City/Davenport: Robert Wallace, James Torner, Susan Johnson, Linda Snetselaar, Bradley VanVoorhis. University of Massachusetts/Fallon Clinic, Worcester: Judith Ockene, Milagros Rosal, Ira Ockene, Robert Yood, Patricia Aronson. University of Medicine and Dentistry Dentistry of New Jersey, Newark: Norman Lasser, Baljinder Singh, Vera Lasser, John Kostis. University of Miami, Miami, Fla: Mary Jo O'Sullivan, Linda Parker, R. Estape, Diann Fernandez. University of Minnesota, Minneapolis: Karen L. Margolis, Richard H. Grimm, Donald B. Hunninghake, June LaValleur, Sarah Kempainen. University of Nevada, Reno: Robert Brunner, William Graettinger, Vicki Oujevolk. University of North Carolina, Chapel Hill: Gerardo Heiss, Pamela Haines, David Ontjes, Carla Sueta, Ellen Wells. University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pa: Lewis Kuller, Jane Cauley, N. Carole Milas. University of Tennessee, Memphis: Karen C. Johnson, Suzanne Satterfield, Raymond W. Ke, Stephanie Connelly, Fran Tylavsky. University of Texas Health Science Center, San Antonio: Robert Brzyski, Robert Schenken, Jose Trabal, Mercedes Rodriguez-Sifuentes, Charles Mouton. University of Wisconsin, Madison: Gloria Sarto, Douglas Laube, Patrick Mc-Bride, Julie Mares-Perlman, Barbara Loevinger. Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC: Denise Bonds, Greg Burke, Robin Crouse, Mara Vitolins, Scott Washburn. Wayne State University School of Medicine/Hutzel Hospital, Detroit, Mich: Susan Hendrix, Michael Simon, Gene McNeeley.

Financement/soutien : la Women's Health Initiative a bénéficié du financement du National Heart, Lung and Blood Institute. Wyeth-Ayerst Research a procuré les traitements de l'étude (active et placebo). Un financement supplémentaire a été apporté par une bourse numéro 2001.029 de la Netherlands Heart Foundation.

Rôle du sponsor : le National Heart, Lung et le Blood Institute ont participé au schéma et à la réalisation de l'étude, au recueil, au suivi, à l'analyse et à l'interprétation des données, et ont revu le manuscrit. Un représentant du National

TRAITEMENT HORMONAL ET RISQUE DE THROMBOSE VEINEUSE

Heart, Lung, and Blood Institute representative a appartenu au comité scientifique de la Women's Health Initiative Steering Committee. Wyeth-Ayerst a procuré les comprimés de l'étude, mais n'a joué aucun rôle dans l'étude. La Netherlands Heart Foundation a apporté un financement mais n'a pas joué d'autre rôle dans l'étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 suppl 1): I4-I8.
2. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 3415-3420.
3. 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*. 2002; 162: 1182-1189.
4. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2003; 89: 493-498.
5. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: 1371-1388.
6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999; 282: 637-645.
7. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 201-210.
8. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet*. 1996; 348: 977-980.
9. Jick H, Derby LE, Wald Myers M, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996; 348: 981-983.
10. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet*. 1996; 348: 983-987.
11. Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Castellsague-Pique J, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: a population based case-control study. *BMJ*. 1997; 314: 796-800.
12. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population based study in southern Europe. *Am J Epidemiol*. 1998; 147: 387-390.
13. Hoibraaten E, Abdelnoor M, Sandset PM. Hormone replacement therapy with estradiol and risk of venous thromboembolism—a population-based casecontrol study. *Thromb Haemost*. 1999; 82: 1218-1221.
14. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 689-696.
15. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288: 58-66.
16. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, et al. Factor V Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thromboembolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 1012-1017.
17. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2002; 116: 851-854.
18. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, Anderson DR, Yeo EL, Laupacis A. Use of statins and subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1405-1410.
19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-333.
20. The Women's Health Initiative Study Group. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials*. 1998; 19: 61-109.
21. Curb JD, McTiernan A, Heckbert SR, et al. Outcomes ascertainment and adjudication methods in the Women's Health Initiative. *Ann Epidemiol*. 2003; 13: S122-S128.
22. Skrondal A. Interaction as departure from additivity in case-control studies: a cautionary note. *Am J Epidemiol*. 2003; 158: 251-258.
23. IBIS Investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. 2002; 360: 817-824.
24. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003; 349: 523-534.
25. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003; 289: 3243-3253.
26. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 2673-2684.
27. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrom E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy—results of the randomized, doubleblind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). *Thromb Haemost*. 2000; 84: 961-967.
28. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ*. 1994; 308: 235-246.
29. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000; 355: 1295-1302.
30. Doggen CJ, Lemaitre RN, Smith NL, Heckbert SR, Psaty BM. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 700-701.
31. Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 322-327.
32. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 1701-1712.
33. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003; 362: 428-432.