

UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE MEDECINE

Année 2015

N° 106

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Discipline : MEDECINE INTERNE**

Par

QUAEGEBEUR Alice

Née le 26 juillet 1985

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre

**« Déterminants du choix du traitement de la phase initiale et d'entretien dans l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde au CHU de Nantes : héparinothérapie et antivitamine K versus Rivaroxaban seul. »**

Président : Monsieur le Professeur Philippe Le Conte

Directrice de thèse : Madame le Docteur Dominique El Kouri

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Bernard Planchon

Monsieur le Professeur Lionel Goronflot

# REMERCIEMENTS

---

## **Aux membres du jury**

### **Monsieur le Professeur Philippe Le Conte**

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. J'ai énormément appris à vos côtés aux urgences durant ces cinq années. Je vous remercie pour votre soutien et votre enseignement tout au long de mon internat.

### **Monsieur le Professeur Bernard Planchon**

Après avoir fait mes premiers pas d'interne dans votre service, c'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

### **Monsieur le Professeur Lionel Goronflot**

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude pour avoir accepté de juger ce travail. Vous nous permettez ainsi d'ouvrir les horizons de la médecine hospitalière vers la pratique de ville.

### **Madame le Docteur Dominique El Kouri**

Merci d'avoir accepté de me diriger dans ce travail de thèse. Je te suis reconnaissante d'avoir toujours été disponible pour me prodiguer tes précieux conseils. Ta motivation et ta rigueur dans le travail m'ont beaucoup aidé à avancer. Je te prie de trouver ici l'expression de ma profonde estime.

## **Aux amis**

**De Brétigny...** A Hélène, Marianne, Maïté, Tiny.

**En passant par la fac...** A Priscille, Léa, Camille, Nicolas, Julie, Noémie, Greg, Huy Long, Aris, Ben, Mehdi. Pour notre externat, avec Unisam, au relais H ou à la Ménagerie...

**Pour finir à Nantes...** Aux cointernes croisés pendant ces quelques années, pour avoir fait ce bout de chemin avec moi : les internistes et les urgentistes, la fine équipe du SAMU (merci Anne pour me laisser gagner au squash), Noémie... Sans oublier la lambada-team de Saint-Antoine pour me supporter au quotidien. Une pensée toute particulière pour les Sablais, Maelle, François, Franklin. Qui, au détour d'une planche de surf, d'un jus de fraise ou d'une série pour préadolescentes, m'ont permis de passer le meilleur des semestres.

## **A Dani**

« Caminante, no hay camino. Se hace camino al andar... »

Je suis heureuse d'avancer sur ce chemin plein d'aventures à tes cotés. Merci d'être ce que tu es, et d'être là, toujours.

## **A ma famille**

Un remerciement tout particulier pour mes parents. C'est grâce à votre soutien et votre amour que je me construis. Je n'oublie pas cette petite voix à mon oreille, à chaque moment important de ma vie. Merci.

A Nico et Hélène, pour votre présence malgré l'éloignement géographique.

A ma marraine, pour me montrer la voie du bonheur (et du désordre !).

A bon papa et bonne maman.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>7</b>
<b>2. LA PRISE EN CHARGE JUSQU'À L'ARRIVÉE DES AOD</b> .....	<b>8</b>
<b>3. LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS</b> .....	<b>9</b>
A. LES ETUDES .....	9
B. CARACTERISTIQUES DU RIVAROXABAN.....	10
<b>4. QUELLES RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT DE LA MTEV ?</b> .....	<b>11</b>
<b>5. QUELLE ATTITUDE ADOPTER EN PRATIQUE?</b> .....	<b>11</b>
<b>6. OBJECTIF DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>12</b>
<b>METHODE</b> .....	<b>13</b>
<b>1. POPULATION</b> .....	<b>13</b>
<b>2. TYPE D'ÉTUDE</b> .....	<b>14</b>
<b>3. SCHEMA DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>14</b>
<b>4. DONNÉES RECUEILLIES</b> .....	<b>15</b>
<b>5. ANALYSE STATISTIQUE</b> .....	<b>18</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>19</b>
<b>1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GÉNÉRALE</b> .....	<b>19</b>
<b>2. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT UTILISÉ</b> .....	<b>20</b>
<b>3. CARACTERISTIQUES DE L'ÉVÉNEMENT THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX</b> .....	<b>24</b>
<b>4. LA PRÉSCRIPTION D'ANTICOAGULANT ORAL : PAR QUI, COMMENT ?</b> .....	<b>26</b>
<b>5. DEVENIR</b> .....	<b>28</b>
<b>6. COMPARAISON AVEC LA POPULATION DES ÉTUDES EINSTEIN</b> .....	<b>29</b>
<b>7. ÉTUDE DU RESPECT DES BONNES PRATIQUES DE PRÉSCRIPTION DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT ORAL</b> .....	<b>30</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>37</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>40</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

Tableau 1. Caractéristiques des patients selon le traitement utilisé.....	21
Tableau 2. Caractéristiques de l'événement thromboembolique.....	24
Tableau 3. Caractéristiques du prescripteur et du type de traitement.....	27
Figure 1. Stratégie de prise en charge de l'EP selon le risque de décès à 30 jours .....	17
Figure 2. Répartition des différents types d'événements thromboemboliques .....	19
Figure 3. Répartition des patients atteints de MTEV.....	20
Figure 4. Répartition des âges selon le traitement.....	23
Figure 5. Classe PESI selon le traitement .....	25
Figure 6. Répartition de la durée d'hospitalisation selon le traitement .....	28
Figure 7. Répartition des sorties précoces et tardives.....	28

# ABREVIATIONS

---

**ACFA** Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire

**AMM** Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** Agence nationale de sécurité du médicament

**AOD** Anticoagulants Oraux Directs

**AVK** Antivitamine K

**CNIL** Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**CYP3A4** Cytochrome P3A4

**EP** Embolie Pulmonaire

**ESC** European Society of Cardiology

**GNEDS** Groupe Nantais d'Ethique dans Le Domaine de la Santé

**HAS** Haute Autorité de Santé

**HAS-BLED** Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (> 65 years), Drugs/alcohol concomitantly

**HBPM** Héparine de Bas Poids Moléculaire

**HNF** Héparine Non Fractionnée

**INR** International Normalized Ratio

**MTEV** Maladie Thromboembolique Veineuse

**PESI** Pulmonary Embolism Severity Index

**P-gp** P-glycoprotéine

**PMSI** Programme Médicalisé des Systèmes d'Information

**RCP** Résumé Caractéristique Produit

**sPESI** simplified Pulmonary Embolism Severity Index

**TVP** Thrombose Veineuse Profonde

# INTRODUCTION

---

## 1. Epidémiologie

L'embolie pulmonaire (EP) est une pathologie fréquente et potentiellement grave, résultant le plus souvent d'un thrombus dans les veines profondes des membres inférieurs.

Avec, en Europe, une incidence annuelle de 100 cas pour 100 000, et 300 000 décès par an, l'embolie pulmonaire est une cause de morbi-mortalité importante (1). L'incidence augmente de manière franche avec l'âge, passant de moins de 5 cas pour 100000 avant 15 ans à 500 cas sur 100000 à 80 ans. Environ un tiers des patients avec une thrombose veineuse profonde (TVP) présente des signes d'EP (2). Sa symptomatologie peu spécifique en fait un diagnostic difficile et de nombreux cas d'embolies pulmonaires ne sont pas identifiés. (3)

Le taux de récurrence de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) sous traitement anticoagulant est majeur durant les 3 premières semaines (4)(5). Le taux de récurrence est estimé entre 20 et 25% à 5 ans et dépend des facteurs déclenchants de la MTEV (6) (7). En cas de récurrence ou de non reperfusion du lit vasculaire, le patient présente le risque à plus long terme de développer une hypertension artérielle pulmonaire.

L'amélioration du diagnostic et de la prise en charge est donc un enjeu majeur de santé publique.

## 2. La prise en charge jusqu'à l'arrivée des AOD

L'objectif du traitement à la phase initiale est de prévenir la migration d'un thrombus de la veine du membre inférieur vers les vaisseaux pulmonaires en cas de phlébite et de restaurer la vascularisation dans l'artère pulmonaire en cas d'EP afin de prévenir le risque de mort précoce. La prolongation du traitement permet d'éviter les récurrences pouvant être fatales. La durée du traitement dépend de la localisation de la thrombose (distale ou proximale) et du caractère provoqué ou non de la MTEV.

Jusqu'à récemment, à l'exclusion des embolies avec instabilité hémodynamique nécessitant une thrombolyse ou une embolectomie pulmonaire, le principe du traitement à la phase aiguë reposait sur une anticoagulation sous cutanée d'action rapide (héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux) avec, en dehors des contre-indications, un relais par traitement antivitamine K (AVK).

Le traitement anticoagulant oral par AVK représente depuis plus de 50 ans le « gold standard » de la prise en charge de la MTEV. Son efficacité est reconnue, et le praticien peut surveiller l'observance et le maintien dans la zone thérapeutique grâce à l'International Normalized Ratio (INR) (8). De plus, ce traitement peut être antagonisé par vitamine K en cas de surdosage et par un Complexe de Concentré Prothrombinique en cas de saignement majeur, ou de geste invasif urgent à risque hémorragique.

Cependant, les AVK présentent de nombreuses limites, comme une longue durée d'action, une variabilité inter-individuelle importante et une fenêtre thérapeutique étroite. De plus le métabolisme des AVK est affecté par de nombreux facteurs (génétiques, médicamenteux, alimentaires, comorbidités). De ce fait, la réponse aux AVK est variable et nécessite de fréquents contrôles de l'INR afin d'assurer l'efficacité de traitement et minimiser le risque de complications. Une étude a démontré que les patients traités par AVK ne passaient que 63% du temps en zone thérapeutique (9) et que cela entraînait des risques de récives ou de saignement potentiellement grave (10).

Ces limites du traitement par AVK ont donc amené au développement de nouvelles molécules.

### 3. Les Anticoagulants Oraux Directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont vu le jour il y a plusieurs années, avec comme objectif d'être aussi sûrs et efficaces que les AVK sans leurs contraintes. Dans la dernière décennie, deux types d'AOD ont été développés : les inhibiteurs de la thrombine et les inhibiteurs du facteur Xa.

#### a. Les études

Dans les essais randomisés de phase III, ouverts, de non infériorité Einstein DVT (11) et Einstein-PE (12), le rivaroxaban (15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines suivi de 20 mg par jour) a été évalué contre l'association enoxaparine/warfarine. Ces études ont montré une non-infériorité du rivaroxaban dans la prévention des récurrences de MTEV après TVP et/ou EP, sans augmentation du risque hémorragique. Les études testant d'autres AOD retrouvent des résultats similaires :

- Essai RE-COVER (13) pour le dabigatran etexilate, inhibiteur de la thrombine.
- Essai AMPLIFY (14) pour l'apixaban, inhibiteur du facteur Xa.
- Essai HOKUSAI (15) pour l'édoxaban, inhibiteur du facteur Xa.

Il semble donc que les AOD soient aussi efficaces et possiblement plus sûrs (concernant les saignements majeurs) que le traitement standard héparinothérapie et AVK (16). Une méta analyse publiée en 2014 reprend les 6 essais de phase III comparant AOD et AVK dans la MTEV (17). Le taux de récurrence de thrombose veineuse est similaire entre les patients traités par AOD et ceux traités par AVK (2% versus 2.2%, RR 0.90). Une diminution significative du risque de saignement majeur est retrouvée chez les patients traités par AOD (RR 0.61, IC<sub>95%</sub> [0.45-0.83] p=0,002).

Cependant, la population étudiée dans ces essais thérapeutiques était assez jeune (moyenne d'âge 57 ans pour les études EINSTEIN, entre 55 et 58 ans pour les études avec les autres AOD) et avec peu de comorbidités (en particulier, une clairance de la créatinine plus élevée que celle attendue en pratique réelle). Bien que dans toutes ces études la présence d'un cancer évolutif soit un critère de non inclusion, on retrouve 5 à 6% des patients avec une néoplasie active dans les études EINSTEIN.

Dans les études EINSTEIN, les patients ont souvent reçu une héparinothérapie durant en moyenne 24h avant la randomisation et la mise éventuelle sous rivaroxaban, selon le bras de randomisation. (92% des patients de l'étude EINSTEIN-EP et 73% des patients de l'étude EINSTEIN-TVP).

## **b. Caractéristiques du rivaroxaban**

Le rivaroxaban (Xarelto®) est un inhibiteur direct, hautement sélectif, du facteur Xa ne nécessitant pas de surveillance de la coagulation en routine. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies extrinsèques et intrinsèques de la coagulation sanguine, inhibant ainsi la formation de thrombine.

Sa biodisponibilité orale est élevée et l'absorption maximale est obtenue en 2h à 4h. L'élimination se fait par voie rénale sous forme active pour un tiers, par métabolisation hépatique par la voie des cytochromes P450 pour deux tiers (la moitié étant éliminée sous forme inactive par voie rénale et l'autre moitié par voie fécale).

La posologie recommandée est 15 mg deux fois par jour pendant les trois premières semaines et 20 mg par jour ensuite.

L'utilisation du rivaroxaban est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Selon les RCP (résumé des caractéristiques du produit), il doit être utilisé avec prudence lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 15 à 29 ml/min et il n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance est inférieure à 15 ml/min. En pratique, le laboratoire Bayer, s'appuyant sur un avis d'experts, demande à ce que le rivaroxaban ne soit pas prescrit chez les patients ayant une clairance inférieure à 30 ml/min.

La haute autorité de santé (HAS) a délivré en 2011 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du rivaroxaban dans la prévention des AVC et des embolies systémiques chez des patients atteints d'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) non valvulaire avec un ou plusieurs facteurs de risque embolique.

Depuis 2011, cette AMM a été étendue au traitement des TVP puis en novembre 2012 au traitement des embolies pulmonaires et à la prévention de leurs récurrences sous forme de TVP ou d'EP.

L'apixaban et le dabigatran etexilate ont également une AMM pour le traitement de la MTEV mais ne sont pour l'instant pas commercialisés en France dans cette indication (attente de l'avis de la commission de transparence pour le dabigatran et de la détermination du prix pour l'apixaban).

#### **4. Quelles recommandations pour le traitement de la MTEV ?**

L'European Society of Cardiology (ESC), dans ses recommandations d'août 2014, propose les AOD comme une alternative au traitement conventionnel de la MTEV (18). Selon l'avis du comité de transparence de l'HAS de juin 2013 et revu en décembre 2014, le rivaroxaban peut être donné en première intention à la place du traitement classique. La HAS conclut que le service médical rendu par le rivaroxaban reste important dans l'indication « traitement et prévention des récurrences des TVP et EP ». Cependant, celle-ci insiste sur l'utilité d'une évaluation du rivaroxaban sur la base des études d'observation en pratique courante (19).

#### **5. Quelle attitude adopter en pratique?**

Le cadre de prescription qui est défini par l'AMM repose pour le rivaroxaban sur les deux études de phase III. Cependant, ces nouvelles thérapeutiques étant encore récentes, nous avons peu de recul sur leur utilisation en pratique courante. L'utilisation des AOD « in real life » a été étudiée récemment dans la prévention des accidents ischémiques dans l'ACFA (20)(21).

Une étude de phase IV (XALIA) vient de s'achever, dont l'objectif principal est d'analyser la tolérance à long terme du rivaroxaban dans le traitement de la TVP en pratique clinique habituelle (événements hémorragiques, récurrences thromboemboliques veineuses, mortalité toutes causes confondues).

Cependant, à l'heure actuelle mais bien qu'elle s'étende, l'expérience dans la MTEV reste encore limitée. Le prescripteur a plusieurs alternatives de traitement et se retrouve souvent confronté à une population différente de celle des essais thérapeutiques. Dans ces conditions, il est difficile de savoir ce qui influence sa décision.

## **6. Objectif de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les caractéristiques influençant le choix du traitement de la phlébite et de l'embolie pulmonaire. Nous chercherons à préciser quels éléments, qu'ils soient liés au patient, à la pathologie ou au prescripteur, sont prépondérants dans la décision du type de traitement de la MTEV.

Par ailleurs, nous étudierons le devenir de ces patients, en particulier les durées d'hospitalisation et le taux de prolongation du traitement à 1 mois par le médecin traitant.

Nous comparerons notre cohorte de patients atteints de MTEV traités par AVK ou AOD avec la population des études EINSTEIN, afin de discuter de l'extrapolation des résultats de ces essais thérapeutiques à notre pratique quotidienne.

Finalement, nous vérifierons si la prescription des anticoagulants au CHU de Nantes, et en particulier du rivaroxaban, est conforme à l'AMM et aux recommandations de bonne pratique (22).

# METHODE

---

## 1. Population

Notre étude a porté sur l'ensemble des patients majeurs ayant présenté entre mai 2014 et mai 2015 un événement thromboembolique veineux (embolie pulmonaire et/ou phlébite du membre inférieur) au CHU de Nantes et à la clinique Jules Verne (Nantes).

Les services du CHU concernés étaient: le service d'accueil des urgences (que le passage ait conduit à une hospitalisation ou à un retour à domicile), le service de médecine interne (secteur conventionnel, vasculaire et hôpital de semaine) et le service de médecine polyvalente d'urgence. Pour la clinique Jules Verne, le recueil a porté sur les patients du service de médecine polyvalente. Lorsque le patient était hospitalisé, l'inclusion pouvait être réalisée soit par les urgences, soit lors de l'hospitalisation si le diagnostic était porté dans un second temps ou si le patient n'était pas passé par les urgences.

Ont été exclus les patients traités par thrombectomie ou fibrinolyse ainsi que les patients mineurs, majeurs sous tutelle ou personne protégée.

L'inclusion était réalisée à l'initiation du traitement anticoagulant (héparinothérapie, AVK, AOD) ou lors de l'adaptation précoce (moins de 2 injections d'héparine ou 2 prises d'un traitement oral) d'une prescription faite en ville.

Le recueil s'est déroulé sur une année, avec un nombre de sujet attendu de 100 patients.

## **2. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle, bicentrique, prospective.

Les données recueillies au cours de l'étude ont été conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Le protocole a été déclaré à la CNIL.

L'étude a été soumise et acceptée par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) (Annexe 1).

## **3. Schéma de l'étude**

Le recueil a été réalisé de manière prospective grâce au diagnostic informatisé du PMSI (programme médicalisé des systèmes d'information) soit dans l'observation médicale des urgences soit en sortie d'hospitalisation. La requête portait sur les termes « phlébite », « embolie pulmonaire », « thrombose veineuse », avec une périodicité hebdomadaire.

Les données cliniques et biologiques correspondaient à celles de l'arrivée aux urgences ou dans le service d'hospitalisation.

Un formulaire de non-opposition avec notice d'information a été remis directement au patient ou envoyé par courrier à domicile lorsque la remise en main propre n'était pas possible (Annexe 2).

Le recueil de données s'est effectué sur un cahier d'observation papier sous forme d'un formulaire (Annexe 3). Les identités des patients participant à l'étude ont été anonymisées par un système de codage (première lettre du nom et du prénom complétée par un numéro attribué à l'inclusion) réalisé par l'investigateur principal.

La collecte des données a reposé sur une base de données EXCEL.

Le médecin traitant du patient a été contacté un mois après l'épisode thromboembolique, soit par mail soit par téléphone, avec deux relances en cas de non réponse.

En cas de décès pendant l'étude, le médecin traitant n'était pas contacté. En cas de nouvel épisode thromboembolique pour un même patient durant l'année d'étude, une nouvelle inclusion était réalisée.

#### **4. Données recueillies**

Les paramètres suivants ont été étudiés: données démographiques (sexe, âge), poids, antécédents, traitements.

Concernant les antécédents, nous avons recherché l'existence d'un cancer évolutif, de troubles cognitifs (avec évaluation du MMS et de l'entourage du patient), d'antécédent de MTEV.

Nous avons détaillé les comorbidités : insuffisance rénale chronique sévère (estimation de la clairance de la créatinine par Cockcroft inférieure à 30ml/min), insuffisance hépatique (avec TP inférieur à 70%), pathologie pulmonaire (insuffisance respiratoire chronique, BPCO), insuffisance cardiaque chronique.

Le nombre de traitements pris par le patient au moment de l'épisode a été précisé, en particulier la recherche d'antiagrégant plaquettaire, d'inhibiteur ou d'inducteur puissant de la P-gp ou du CYP3A4 ou d'une anticoagulation curative avant l'épisode actuel.

Le score HAS-BLED était calculé pour chaque patient (23).

Les paramètres vitaux à l'arrivée aux urgences ou dans le service ont été recueillis (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tension artérielle, saturation en oxygène, température).

Nous avons détaillé le type d'événement thromboembolique (EP et/ou phlébite), sa localisation (phlébite occlusive ou non, atteinte proximale ou distale) ainsi que les signes de gravité.

Les scores pronostic PESI et PESI simplifié (sPESI) ont été calculés pour chaque patient avec une embolie pulmonaire.

Le calcul du score PESI a été retenu comme score pronostic car il est le plus validé, en particulier dans l'identification des patients à faible taux de mortalité à 30 jours autorisant une sortie précoce (24)(25). Dans les études de cohorte, les patients avec un score PESI de classe V avaient un taux de mortalité à 30 jours de 10 à 24,5% (26). Nous avons également calculé le score de PESI simplifié (sPESI), qui est plus facile à utiliser en pratique courante (Annexe 4). Pour les patients avec un sPESI=0, le risque de décès à 30 jours est faible (1%, IC<sub>95%</sub> [0,0-2,1%]) alors qu'un sPESI supérieur ou égal à 1 est associé à un risque élevé (10,9%, IC<sub>95%</sub> [8,5%-13,2%]) (27)(28).

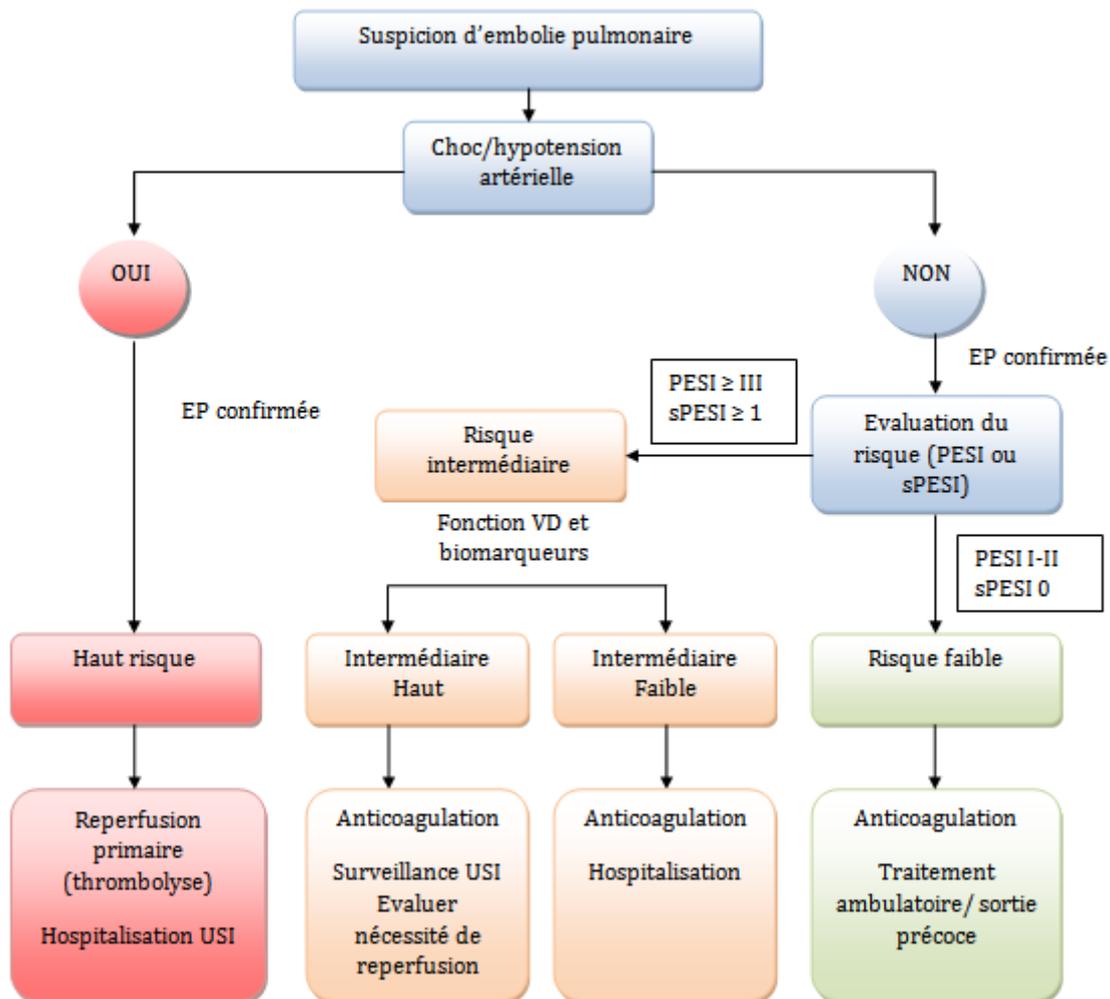
Une étude en sous-groupe a été réalisée selon le risque de décès à 1 mois de l'EP. Nous avons distingué, selon les recommandations 2014 de l'ESC (18), trois catégories de risque : bas risque, risque intermédiaire (séparé en intermédiaire haut et intermédiaire faible) et haut risque (Figure 1).

On parle d'EP de bas risque lorsque le score PESI est égal à I ou II.

Le risque intermédiaire correspond à un score PESI supérieur à II, sans hypotension artérielle. Dans cette catégorie, on distingue les EP de risque « intermédiaire haut » qui correspondent aux EP avec élévation des biomarqueurs (troponine ou BNP) et signes de dysfonction du ventricule droit (sur l'échographie cardiaque ou le scanner thoracique) et les EP de risques « intermédiaire faible » où les biomarqueurs et/ou la fonction ventriculaire droite sont normaux.

L'EP de haut risque correspond aux patients présentant une hypotension artérielle.

Figure 1. Stratégie de prise en charge de l'EP selon le risque de décès à 30 jours



Le caractère idiopathique ou non de la MTEV était basé sur la présence d'une chirurgie, d'une immobilisation plâtrée, d'une fracture de membre inférieur, d'un alitement de plus de 3 jours dans les 3 mois ou d'un cancer actif dans les 2 ans précédant l'épisode (29).

Nous avons détaillé la prise en charge initiale : type de traitement, nombre d'injection en cas d'héparinothérapie avant le début des AOD, relais précoce ou non en cas d'AVK. Le statut (interne ou sénior) et la spécialité du prescripteur ont été précisés, en particulier si celui-ci avait une spécialisation de médecine vasculaire ou s'il avait participé à une étude de phase III évaluant un AOD dans le traitement de la MTEV.

Quand cela était possible, le choix du patient concernant son traitement était recueilli. Lorsque la situation imposait un traitement spécifique (par exemple contexte de néoplasie active, grossesse, EP à haut risque), cet avis n'était pas pris en compte.

Nous avons étudié le devenir des patients à un mois de l'épisode, afin d'évaluer le taux de prolongation du traitement, l'adaptation posologique en cas de traitement par rivaroxaban et l'équilibre de l'INR en cas de traitement par AVK.

## **5. Analyse statistique**

L'analyse statistique a porté sur tous les patients inclus.

Nous avons d'abord comparé le groupe AOD avec celui des patients traités par AVK et celui des patients traités par héparine seule. L'étude comparative a été ensuite réalisée uniquement entre les groupes AVK et AOD, à l'aide du modèle Chi2 pour les variables qualitatives (ou test exact de Fisher pour les effectifs inférieurs à 5) et par un test de Student pour les variables quantitatives.

Une analyse multivariée a également été réalisée afin de sortir les facteurs prépondérants influençant le choix du prescripteur. Ont été retenues pour l'analyse multivariée les variables avec un  $p < 0,20$  (application de la technique de Backward).

Il n'y a pas eu d'analyse intermédiaire. Les patients perdus de vue ou décédés n'ont pas été inclus dans l'analyse du critère de jugement secondaire « prolongation du traitement ».

# RESULTATS

---

## 1. Caractéristiques de la population générale

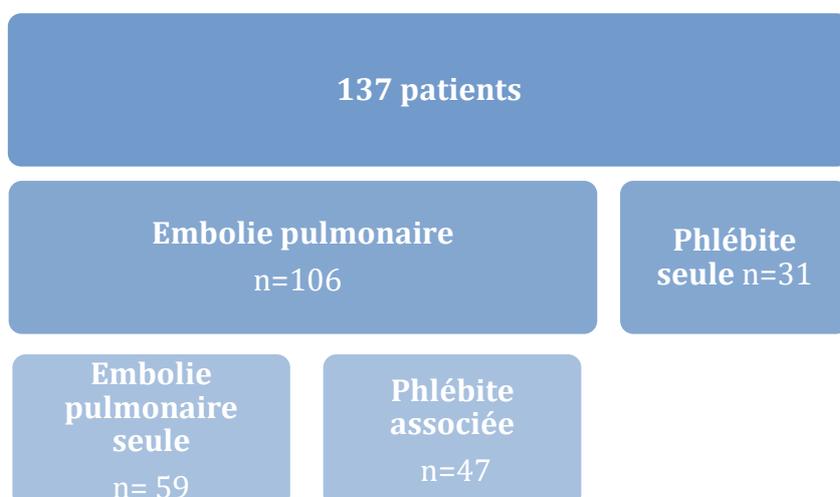
Entre mai 2014 et mai 2015, les dossiers de 140 patients du CHU de Nantes ainsi que de la Clinique Jules Verne ont été inclus. L'étude a porté sur 137 patients (3 refus de consentement).

La moyenne d'âge était de 65,1 ans (24-95). Il y avait 59% de femmes (n=81).

Il y avait 77% des patients qui étaient atteints d'une embolie pulmonaire (n=106), associée à une phlébite pour 44% d'entre eux (n=47). Trente-et-un patients présentaient une TVP sans EP (Figure 2).

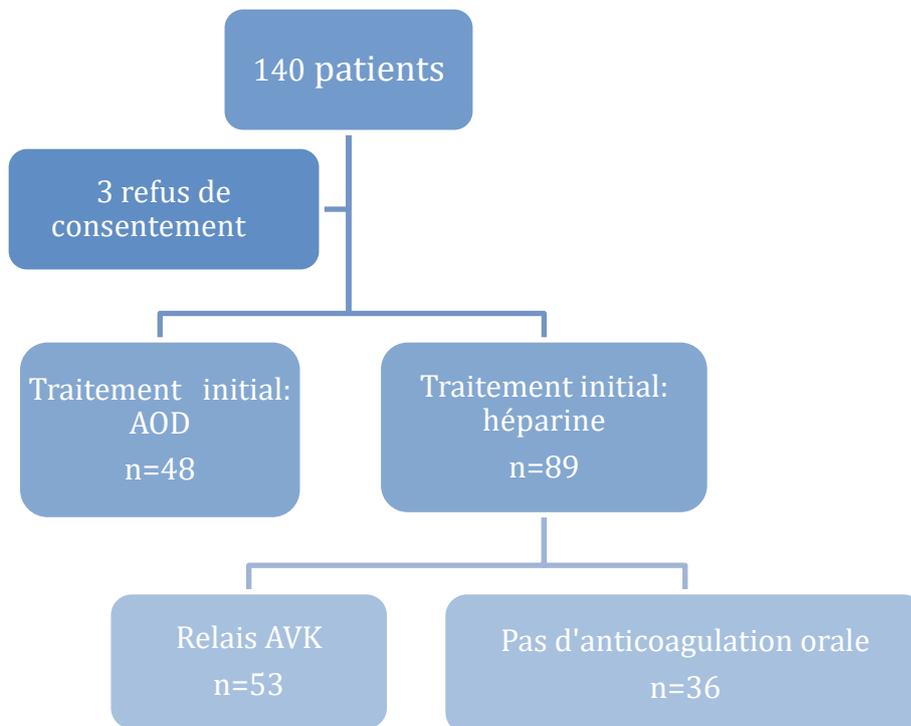
La phlébite (seule ou associée à une EP) était proximale dans 69,7% des cas (n=53).

Figure 2. Répartition des différents types d'événements thromboemboliques



Sur les 137 patients analysés, 48 patients ont été traités par AOD (35,0%) et 53 par AVK (38,7%). 36 patients ont été traités par héparine seule, sans relais d'anticoagulation orale (26,3%) (Figure 3).

Figure 3. Répartition des patients atteints de MTEV



## 2. Caractéristiques des patients selon le traitement utilisé

Trente-six patients sont représentés dans la catégorie « héparine seule » soit 26% de la population de l'étude. Ces patients sont ceux pour lesquels une anticoagulation orale n'était pas possible, en particulier du fait d'une néoplasie active (28 patients, 77,8%), d'une grossesse en cours (3 patientes, 11,4%) ou d'un décès précoce (2 patients, 5,6%). Il y avait également dans cette catégorie, 2 patients porteurs de thrombophilie avec récurrence de MTEV sous AVK laissés au long cours sous héparine, et un patient avec une suspicion de cancer (lésions hépatiques scannographiques). Comparer uniquement les groupes AOD et AVK nous a permis d'exclure ces patients sans alternative possible à l'héparinothérapie prolongée, ne relevant donc pas d'une anticoagulation orale. Dans le cadre de l'étude, pour s'affranchir de cette frange particulière de la population où la situation impose la thérapeutique nous avons limité l'analyse statistique aux cas où un choix se présente au prescripteur (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients selon le traitement utilisé

	Traitement par AOD (N=48)	Traitement par AVK (N=53)	Comparaison AOD/AVK	Héparinothérapie seule (n=36)
<b>Age</b>	62,6 (25-94)	69,6 (32-95)	$P=0,066$	62 (24,8-91,8)
<b>Sexe (%hommes)</b>	35,4%	39,6%	$P=0,66$	50%
<b>Poids</b>			$P=0,28$	
<=50kg	3,2% N=1 sur 31	15,4% N=6 sur 39		0% N=0 sur 31
50-100kg	93,5% N=29	74,4% N=29		90,4% N=28
>=100kg	3,2% N=1	10,3% N=4		9,7% N=3
<b>Insuffisance rénale sévère</b>	0% N=0	10,3% N=4	$P=0,12$	5,6% N=2
<b>Insuffisance hépatique</b>	3,2% N=1	1,9% N=1	$P=1$	8,3% N=3
<b>Insuffisance respiratoire</b>	8,3% N=4	20,8% N=11	$P=0,08$	13,9% N=5
<b>Insuffisance cardiaque</b>	8,3% N=4	17% N=9	$P=0,18$	13,9% N=5
<b>Démence</b>	10,4% N=5	22,6% N=12	$P=0,11$	8,3% N=3
MMS moyen	18	19		16
<b>Chutes à répétition</b>	6,3% N=3	13,2% N=7	$P=0,25$	13,9% N=5
<b>Score HAS BLED</b>	1	1		1
<b>Nombre de traitement</b>	3	4		4
Dont AAP	12,5% N=6	15,1% N=8	$P=0,71$	22,2% N=8
Dont traitement anticoagulant	6,3% N=3	13,2% N=7	$P=0,25$	22,2% N=8
<b>Etiologie</b>				
Idiopathique	72,9% N=35	54,7% N=29	$P=0,05$	5,6% N=2
Cancer	6,3% N=3	5,7% N=3	$P=0,9$	77,8% N=28
Thrombophilie	2,1% N=1	3,8% N=2	$P=0,62$	5,6% N=2
Grossesse ou post-partum (PP)	6,3% N=3 (PP)	1,9% N=1 (PP)	$P=0,36$	8,3% N=3
<b>Antécédent de MTEV</b>	39,6% N=19	22,6% N=12	$P=0,068$	11,1% N=4

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes AOD et AVK concernant le nombre de patients insuffisants rénaux sévère ( $p=0,12$ ), respiratoires ( $p=0,08$ ), cardiaques ( $p=0,18$ ) ou hépatiques ( $p=1$ ). Les taux de démences ( $p=0,11$ ) et de chutes ( $p=0,25$ ) sont superposables. Les comorbidités des patients des groupes AOD et AVK ne sont pas significativement différentes.

Il n'y avait pas de différence significative concernant les poids ( $p=0,28$ ). Le score HAS-BLED est le même dans chaque groupe (HAS-BLED=1), et le nombre de traitements est similaire (respectivement 3 et 4 pour les groupes AOD et AVK).

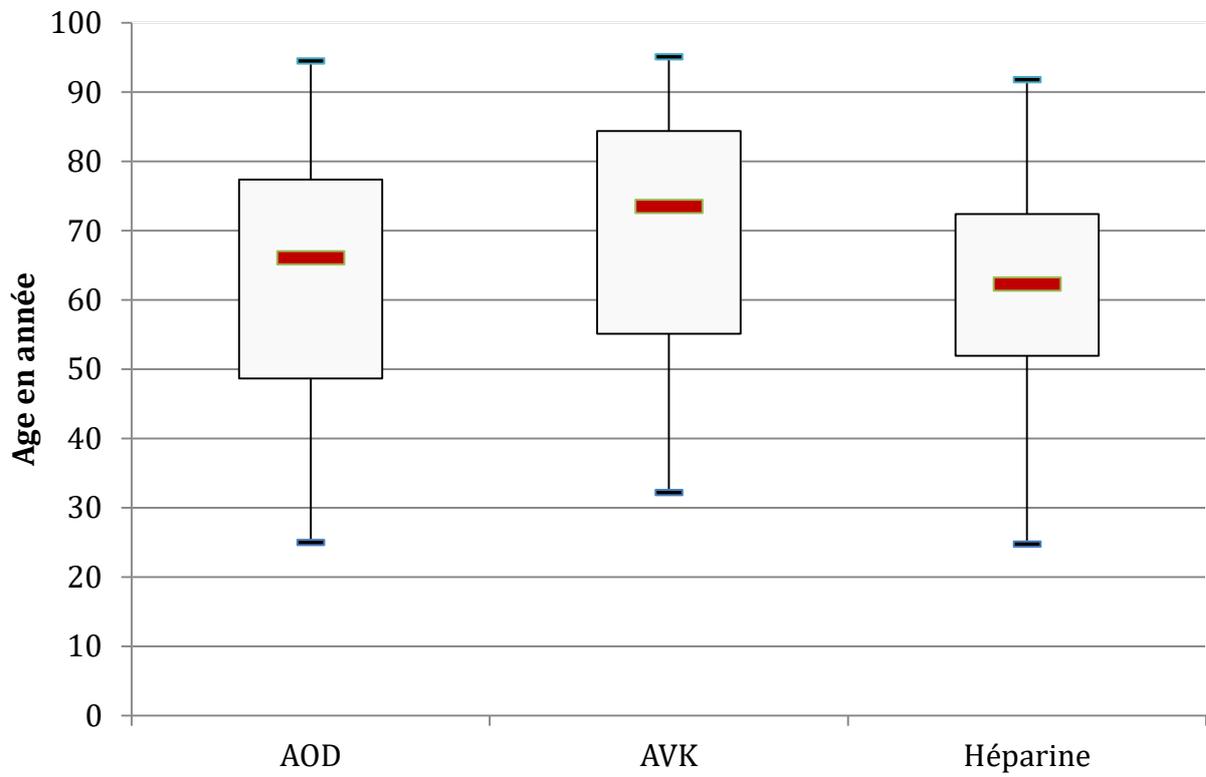
En analyse univariée, on note une tendance non significative montrant qu'il y a plus de patients avec antécédent de MTEV dans le groupe AOD que dans celui AVK ( $p=0,068$ ). Cette donnée est retrouvée de manière statistiquement significative en analyse multivariée, l'antécédent de MTEV étant associé à la prescription d'AOD avec un Odds Ratio à 4,6 IC<sub>95%</sub> [1,28-19,8] ( $p=0,026$ ).

Dix-huit patients étaient déjà sous anticoagulant avant l'épisode thrombotique : 12 étaient traités par AVK (68,4%), 2 par AOD (10,5%), 4 par HBPM (21,1%). Sur les 12 patients préalablement sous AVK, 6 (50%) ont poursuivi les AVK (cas d'INR labiles), 2 (16,7%) ont été traités par AOD et 4 (33,3%) ont été traités par HBPM (découverte de cancer). Concernant les récurrences sous AOD, un patient a gardé le même traitement et un autre a été traité par AVK pour cette récurrence.

Le nombre de thrombose idiopathique est différent chez les patients traités par héparine seule du fait du grand nombre de cancers mais l'est également entre les groupes AOD et AVK ( $p=0,05$ ) avec plus de MTEV idiopathiques dans le groupe AOD. En analyse multivariée, cette influence est confirmée avec un Odds Ratio à 3,3 IC<sub>95%</sub> [1,28-13,8].

Il n'y avait pas de différence significative entre les âges dans chaque catégorie ( $p=0,66$ ) (Figure 4).

Figure 4. Répartition des âges selon le traitement



### 3. Caractéristiques de l'événement thromboembolique veineux

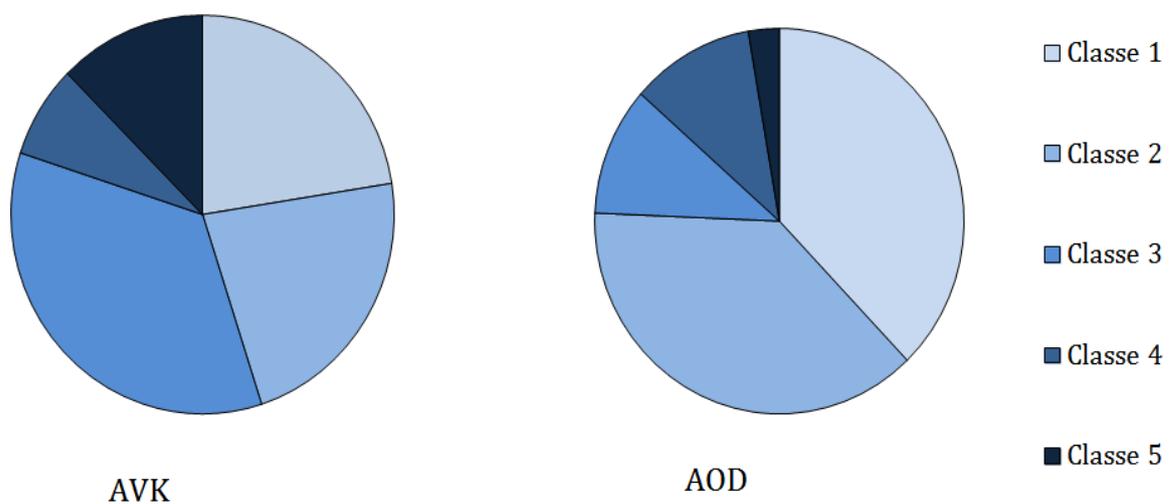
Tableau 2. Caractéristiques de l'événement thromboembolique

	Patients traités par AOD (N=48)	Patients traités par AVK après héparinothérapie (N=53)	Comparaison AOD/AVK
<b>Clairance créatinine (Cockcroft)</b>			<b>P=0,03</b>
<= 30 ml/min	0% N=0	9,4% N=5	P=0,06
30-60 ml/min	18,8% N=9	35,8% N=19	P=0,06
>= 60ml/min	81,2% N=39	56,6% N=30	<b>P=0,008</b>
<b>Cytolyse</b>	0% N=0	3,7% N=2	P=0,5
<b>EMBOLIE PULMONAIRE</b>	77% N=37	75,5% N=40	P=0,9
<b>Saturation moyenne</b>	94%	92%	
<b>Localisation</b>			
Proximale	27% N=10	32,5% N=13	P=0,6
Bilatérale	48,6% N=18	50% N=20	P=0,9
<b>Moyenne du score PESI</b>	74 ±27	91±35	<b>P=0,04</b>
<b>Score sPESI=0</b>	56,8% N=21	50% N=20	P=0,65
<b>EP faible risque</b>	75,7% N=28	45% N=18	<b>P=0,01</b>
<b>EP risque intermédiaire</b>	24,3% N=9	47,5% N=19	P=0,06
Intermédiaire faible	13,5% N=5	35% N=14	<b>P=0,029</b>
Intermédiaire haut	10,8% N=4	12,5% N=5	P=0,9
<b>EP risque élevé</b>	0% N=0	7,5% N=3	P=0,24
<b>PHLEBITE SEULE</b>	23% N=11	24,5% N=13	P=0,9
<b>Proximale</b>	82% N=9	69,2% N=9	P=1
<b>Occlusive</b>	82% N=9	53,8% N=7	P=0,58

La fonction rénale est un élément influençant le choix de traitement ( $p=0,03$ ). Les AOD sont davantage prescrits pour des clairances de créatinine supérieures à 60ml/min (Tableau 2).

La proportion d'EP et de TVP ainsi que leurs localisations sont identiques dans les deux groupes.

Figure 5. Classe PESI selon le traitement



Le score de PESI diffère entre le groupe AOD et celui AVK, avec un score significativement plus élevé dans cette seconde catégorie  $IC_{95\%} [-31,4 ; -2,7]$  ( $p=0,04$ ) (Figure 5). En analyse multivariée, la différence du score PESI n'est pas significative ( $p=0,07$ ).

Il y avait davantage d'EP à faible risque dans le groupe des patients traités par AOD ( $p=0,01$ ), 28 patients traités par AOD avaient un score PESI I ou II, alors qu'ils étaient 18 dans le groupe AVK. Les EP de risque « intermédiaire faible » étaient davantage traitées par AVK ( $p=0,029$ ). Aucun patient traité par AOD n'avait une EP de risque élevé.

Concernant les 4 patients avec une EP de risque intermédiaire haut traités par AOD, l'anticoagulation orale était généralement débutée après 24h d'héparinothérapie (seul un patient était traité d'emblée par AOD sans héparinothérapie préalable).

Concernant les 5 patients traités par AVK pour une EP de risque intermédiaire haut, le relais par AVK était précoce pour 4 d'entre eux.

Les caractéristiques des phlébites étaient superposables dans les 2 groupes, tant par leur localisation ( $p=1$ ) que par leur caractère occlusif ( $p=0,58$ ).

#### **4. La prescription d'anticoagulant oral : par qui, comment ?**

La différence la plus marquante est le poids de la spécialisation du prescripteur dans le choix de traitement. En effet, le fait que celui-ci ait participé à des études sur les AOD est significativement associé à la prescription d'AOD ( $p<0,001$ ). Les prescripteurs spécialisés en médecine vasculaire prescrivent davantage d'AVK que d'AOD ( $p=0,001$ ). Les médecins n'ayant pas de spécialité de médecine vasculaire et ne participant pas aux études sont les plus représentés dans la prescription d'AVK ( $p<0,001$ ) (Tableau 3).

Le taux d'hospitalisation est superposable dans les deux groupes ( $p=0,2$ ). Il n'y a qu'un patient traité par AVK pris en charge en soins intensifs (pneumologie) après son passage aux urgences. Il s'agissait d'un patient de 54 ans avec une EP à risque élevé (signes de choc). Les autres patients avec des EP à risque intermédiaire haut ou risque élevé n'étaient pas admis dans des structures de soins intensifs mais en hospitalisation conventionnelle, généralement du fait d'un âge élevé (moyenne d'âge 83 ans pour ces patients), les patients les plus jeunes ayant de nombreuses comorbidités.

Le choix du patient était davantage sollicité lorsque celui-ci était traité par AOD que par AVK ( $p=0,008$ ). Lorsque le choix du patient était sollicité, celui-ci préférait un traitement par AOD plutôt que par AVK.

Tableau 3. Caractéristiques du prescripteur et du type de traitement

	<b>Patients par AOD (N=48)</b>	<b>traités</b>	<b>Patients par AVK après héparinothérapie (N=53)</b>	<b>Comparaison AOD/AVK</b>
<b>Prescripteur</b>				
Etude AOD	77,1%		15,1%	<b>P&lt;0,001</b>
	N=37		N=8	
Dont vasculaire	29,1%		3,8%	
	N=14		N=2	
Vasculaire sans participation aux études sur les AOD	4,2%		27,7%	<b>P=0,001</b>
	N=2		N=15	
Autre	18,8%		58,5%	<b>P&lt;0,001</b>
	N=9		N=31	
<b>Hospitalisation</b>				
	95,8%		87%	P=0,2
	N=46		N=47	
Soins intensifs	0%		2,1%	P=1
			N=1	
<b>Mode administration AOD</b>				
Pas d'héparinothérapie	33,3%		-	
< 24h d'héparinothérapie	47,9%		-	
< 48h d'héparinothérapie	18,8%		-	
<b>Mode d'administration des AVK</b>				
Relais AVK précoce	-		90,7%	
<b>Choix du patient exprimé</b>				
	50%		24,1%	<b>P=0,008</b>
	N=24		N=13	

## 5. Devenir

Les durées d'hospitalisation étaient différentes mais non significatives entre les deux séries ( $p=0,2$  IC<sub>95</sub> [-3.3; 0.7]). La moyenne d'hospitalisation pour les AOD était de 5 jours (0-23) contre 6,26 jours (0-25) pour les AVK (Figure 6).

Figure 6. Répartition de la durée d'hospitalisation selon le traitement

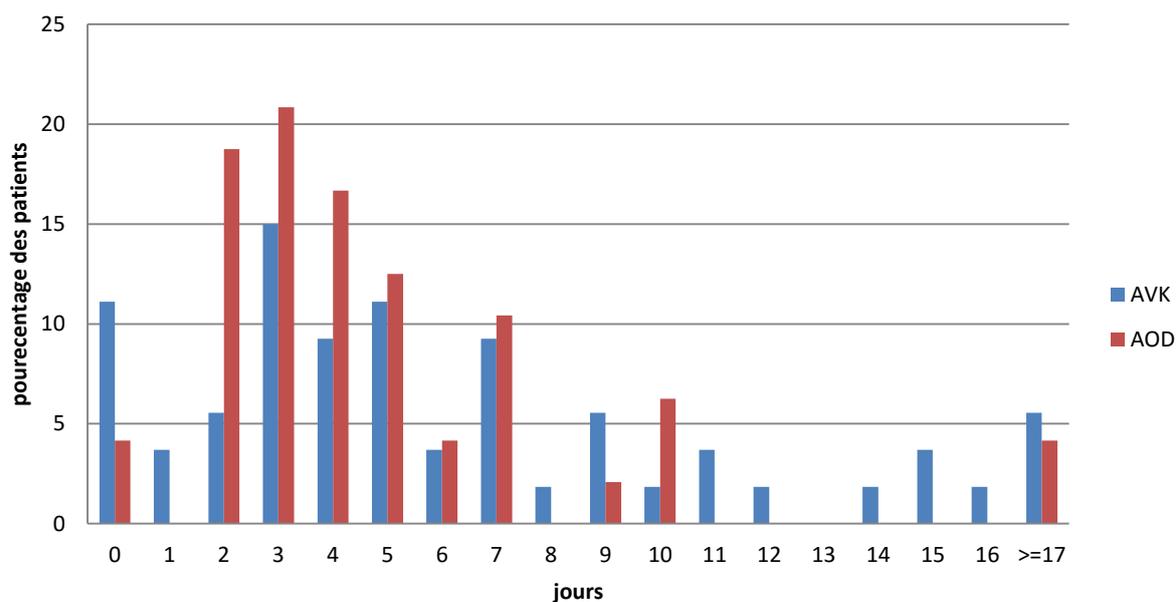
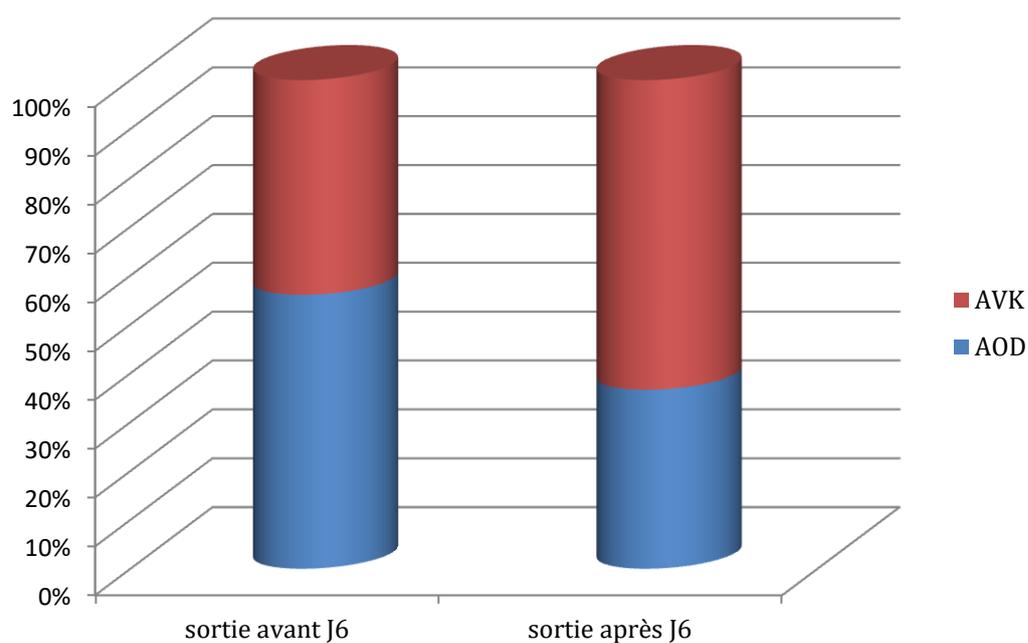


Figure 7. Répartition des sorties précoces et tardives



Il y avait 77% des patients traités par AOD qui sont sortis avant le 6<sup>ème</sup> jour (J6 inclus) d'hospitalisation, contre 60,4% des patients traités par AVK (p=0,08) (OR 2,19 IC<sub>95%</sub>[0.9;5.9]) (Figure 7).

Chez les patients traités par AOD et AVK, respectivement 2 et 6 patients (4,2% et 11,3%) sont sortis directement après leur passage aux urgences. Sur les 6 patients traités de manière ambulatoire par AVK, 5 présentaient une phlébite seule et un patient une embolie pulmonaire (patient de 47 ans, EP lobaire, score de PESI=57, sans comorbidités). Les deux patients traités par AOD en ambulatoire avaient une phlébite sans embolie pulmonaire.

Nous avons pu contacter 44 des médecins traitants des patients sous AOD. Cette thérapeutique a été continuée dans 97,8% des cas (n=43), avec l'adaptation de la posologie à 3 semaines toujours effectuée.

Trente-huit médecins ont été joints dans le groupe AVK, avec une poursuite dans 97% des cas. On constate que 56,8% des patients sous AVK avaient un INR en zone thérapeutique à 1 mois.

## **6. Comparaison avec la population des études EINSTEIN**

Il y avait 8282 patients inclus dans les études EINSTEIN. La moyenne d'âge de ces patients était de 57 ans contre 66,3 ans dans notre travail. La thrombose était idiopathique pour 63,5% des patients de l'étude EINSTEIN (n=5255) et 63,4% des patients de notre étude (n=64 sur 101 patients traités par AVK ou AOD). 19,4% des patients de l'étude EINSTEIN (n=1610) avaient un antécédent de MTEV contre 30,7% des patients de notre travail (n=31).

Une catégorie de patients « fragiles » a été individualisée pour cette étude. La fragilité était définie par un ou plus des critères suivants : âge supérieur à 75 ans, clairance de la créatinine inférieure à 50ml/min, poids inférieur à 50kg. 1573 patients (19%) ont été catégorisés ainsi dans l'étude EINSTEIN. Nous retrouvons dans notre population 58 patients (57,4%) répondant à au moins un de ces critères.

## **7. Etude du respect des bonnes pratiques de prescription du traitement anticoagulant oral**

Aucun patient dont la clairance de la créatinine était inférieure à 30 ml/min n'a été traité par rivaroxaban. Pour les 9 patients avec une insuffisance rénale modérée, la posologie a été maintenue à 15mg deux fois par jour pendant 3 semaines puis 20mg par jour. Il n'y a pas eu chez ces patients de diminution de dose à 15mg par jour car le risque de saignement ne prévalait pas sur le risque thrombotique.

Un patient dans le groupe AOD présentait une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et un risque de saignement cliniquement significatif (score HAS BLED à 3), contre-indiquant théoriquement la prescription du rivaroxaban. Un patient traité par AVK présentait une insuffisance hépatique sévère, contre indiquant également ce traitement. Lors du rappel du médecin traitant à un mois, on ne notait de saignement pour aucun de ces patients.

Aucun patient avec signe de choc n'a été traité par AOD. Concernant les EP de risque intermédiaire haut, 3 des patients traités par AOD ont reçu auparavant 24h d'héparinothérapie, et un patient a été traité directement par rivaroxaban sans héparine initiale. Ces patients n'étaient ne relevaient pas d'une thrombolyse car ils sont restés stables sur le plan hémodynamique et ont été pris en charge dans des structures de soins conventionnels (patients non réanimatoires du fait de comorbidités sévères). Concernant les AVK, le relais était précoce pour 4 des 5 patients.

Un patient sous AOD était traité par un médicament inducteur puissant du Cytochrome P450 (Carbamazépine).

Le rivaroxaban est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement (de même que les AVK). Aucune patiente enceinte n'a été traitée par AOD. Trois patientes ont été traitées par rivaroxaban en post-partum mais n'allaitaient pas.

# DISCUSSION

---

Le but de cette étude était d'essayer de comprendre les éléments influençant le choix de traitement de la MTEV, en particulier ceux limitant la prescription d'AOD dans les services d'urgences et de médecine à Nantes.

On constate qu'en analyse multivariée, la probabilité de prescrire un traitement par AOD est significativement plus importante pour les patients avec antécédent de MTEV et pour ceux présentant une MTEV idiopathique.

En analyse univariée, les facteurs influençant le choix de traitement par AOD sont la normalité de la fonction rénale, le score PESI faible (I et II), ainsi que le choix du patient et l'information du prescripteur sur les AOD via la participation aux études de phase III. La spécialisation en médecine vasculaire était un facteur en faveur d'un traitement par AVK.

L'hypothèse initiale de ce travail était que le prescripteur d'AOD se limitait à une population sélectionnée, collant le plus possible à celle des essais thérapeutiques. Effectivement la population touchée en pratique par la maladie thromboembolique veineuse est différente de celle des études sur les AOD : les patients sont plus âgés et « fragiles » dans notre pratique courante que dans les essais thérapeutiques. Cependant, le profil des patients traités par AOD est assez similaire à celui de ceux traité par AVK : l'âge, les comorbidités, le risque hémorragique sont superposables.

Nous constatons qu'il y avait davantage de patients aux antécédents de maladie thromboembolique veineuse dans le groupe traité par AOD. On peut supposer qu'il s'agit de patients ayant été traités pour un épisode précédent par AVK, dont le mauvais équilibre ont conduit le prescripteur à choisir une méthode alternative lors d'une récurrence. Cela reflète également le choix du patient (47% des cas), le souvenir du poids des contraintes des AVK au quotidien étant probablement un élément faisant préférer au patient les AOD. En effet lorsque l'avis du patient était sollicité, il choisissait préférentiellement les AOD.

Les cas d'échec d'AVK sont assez fréquents (2/3 des patients qui présentent une MTEV sous traitement anticoagulant étaient sous AVK). Cela amène à considérer les AOD comme une alternative intéressante car en dehors des cas de néoplasie, grossesse ou thrombophilie, la cause de la récurrence est souvent le mauvais équilibre ou l'inobservance des AVK. On constate que 50% des patients récidivant sous AVK sont à nouveau traités par AVK pour le nouvel épisode, alors qu'un traitement par AOD aurait toute sa place.

Les AOD sont davantage prescrits pour les MTEV idiopathiques que les AVK. (72,9% versus 54,7%). Il n'y a pas d'explication au choix préférentiel des AOD dans ce cas, mais le prescripteur ne semble pas réticent à prescrire ce nouveau traitement chez un patient ayant possiblement une thrombophilie constitutionnelle ou acquise. Le taux de MTEV idiopathique dans l'étude EINSTEIN était de 61%.

Ce qui est prépondérant dans la décision du traitement tient davantage à la pathologie elle-même et au prescripteur.

Nous constatons que la prescription d'AOD est majoritaire dans les EP dont le risque de décès à 30 jours est faible. Le prescripteur semble rassuré d'utiliser cette nouvelle thérapeutique chez les patients à plus faible risque. Lorsque le patient présente une élévation d'un des biomarqueurs avec une dilatation du ventricule droit (risque intermédiaire fort, selon l'ESC), il est nécessaire d'hospitaliser le patient dans un service de soins intensifs afin de diagnostiquer précocement une dégradation hémodynamique secondaire (qui survient dans 5% des cas) faisant alors envisager une thrombolyse (30). Cependant dans notre étude, les patients concernés n'étaient pas pris en charge dans des services de soins intensifs du fait de leur âge ou de leurs comorbidités, et ne relevaient donc probablement pas d'une stratégie de thrombolyse éventuelle. L'anticoagulation par AOD de même que par AVK pour les EP de risque intermédiaire fort doit être différée de quelques jours. Pour les 4 patients traités par AOD pour une EP de risque intermédiaire fort, l'anticoagulation orale était débutée trop précocement. De même, pour 4 des 5 patients de cette catégorie traités par AVK, le relais était précoce. Peu de prescripteurs choisissent les AOD dans cette catégorie de patients, bien que leur utilisation soit possible. Les patients avec un score de PESI simplifié supérieur à 2 dans EINSTEIN EP avaient plus d'EP fatale dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe enoxaparine/AVK (31). Dans l'étude HOKUSAI (15) évaluant l'edoxaban, AOD introduit après au moins 5 jours d'héparinothérapie, les patients ayant une EP avec dysfonction ventriculaire droite avaient moins de récurrence thromboembolique dans le groupe enoxaparine-HNF/edoxaban que dans le groupe AVK. Aussi, après une surveillance en USI et une héparinothérapie initiale, ces patients à risque intermédiaire haut pourraient bénéficier d'un traitement par AOD.

Par ailleurs, le rivaroxaban a toute sa place dans l'arsenal thérapeutique de l'EP de risque intermédiaire faible et nous constatons dans ce travail que la prescription d'AOD pour cette partie de la population reste encore limitée. L'enjeu est maintenant d'identifier ces patients éligibles afin de pouvoir en toute sécurité leur proposer un AOD.

Concernant l'insuffisance rénale, la prescription d'AOD est influencée par la clairance de la créatinine, avec une prescription moindre du rivaroxaban chez les patients insuffisants rénaux modérés. L'utilisation des AOD est cependant possible pour des insuffisances rénales modérées, avec la nécessité de diminuer la posologie du rivaroxaban à 15 mg/jour à la phase d'entretien si le risque de saignement prévaut sur le risque de récurrence. L'étude en sous groupe d'EINSTEIN poolée (32) montre que chez les sujets « fragiles » définis par un poids inférieur à 50 kg ou un âge de plus de 75 ans ou une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, les saignements majeurs sont significativement moins fréquents dans le groupe rivaroxaban que dans le groupe enoxaparine/AVK (respectivement 1.3% et 4.5% ; HR 0,27 IC<sub>95%</sub> [0.13-0.54]). Une prudence particulière est néanmoins recommandée chez les sujets âgés en particulier s'ils ont une fonction rénale de base limite ou s'ils prennent des médicaments susceptibles d'aggraver leur fonction rénale. Il faut alors un dosage régulier de leur créatinine.

Un élément marquant dans cette étude est le poids du profil du prescripteur sur le choix de traitement. En effet, avoir participé à des études de phase III concernant les AOD est le facteur principal du choix du traitement anticoagulant oral dans la maladie thromboembolique veineuse. Le fait d'être impliqué dans ces études favorise la prescription d'AOD en améliorant la connaissance et la confiance dans le produit par le prescripteur. La formation du praticien est donc l'élément clé, lui permettant de choisir la molécule la plus appropriée pour son patient en situation pratique. En améliorant l'information des médecins, l'usage des AOD pourrait se développer, permettant ainsi d'élargir l'arsenal thérapeutique de la MTEV.

Un autre avantage des AOD est la diminution de la durée d'hospitalisation d'une journée. Même si celle-ci n'est pas significative sur le plan statistique, elle n'est pas négligeable en terme de qualité de vie et de coût pour la société. Il s'agit probablement d'un manque de puissance de notre étude. Une analyse de la durée d'hospitalisation post hoc des études Einstein a montré une diminution significative de la durée d'hospitalisation dans le groupe rivaroxaban (33).

De plus, une des limites des AVK est le contrôle de l'INR, ce que nous vérifions ici, comme dans les études précédentes, avec une difficulté à équilibrer l'INR chez quasiment la moitié des patients après plus d'un mois de traitement.

Sur notre recueil, 34 patients présentant une MTEV étaient atteints d'un cancer. Pour 4 patients la récurrence de MTEV sous AVK amenait à découvrir un cancer. En accord avec les recommandations, la majorité des patients (82,4%) a été traitée par héparinothérapie seule. Seuls 3 patients ont été traités par AOD et 3 par AVK. Il s'agit de cas de mésusage des anticoagulants oraux, ceux-ci n'étant pas recommandés en cas de néoplasie active. Nous pouvons supposer que dans ces cas le cancer a été diagnostiqué après l'introduction initiale du traitement, mais sans adaptation de l'anticoagulant suite à ce diagnostic. Dans les études sur les AOD, 6% des patients ont été inclus alors qu'ils avaient un cancer (critères de non inclusion). Dans ce sous groupe de patient cancéreux, il y avait moins de récurrence thromboembolique dans le groupe AOD que dans le groupe AVK (respectivement 3,4% et 5,9% RR 0,57 IC95% 0,36-0,91). Néanmoins le cancer demeure une contre-indication aux AOD car les AOD n'ont pas été évalués comparativement à l'héparinothérapie.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) recommande une bonne connaissance et le respect par les prescripteurs des conditions de l'AMM du rivaroxaban. Les posologies ont été respectées et correctement adaptées à 3 semaines par les médecins traitants. Le rivaroxaban doit être utilisé avec prudence en cas de clairance de la créatinine entre 15 à 29 ml/min et il n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance est inférieure à 15ml/min. Cette contre-indication est respectée en pratique courante. L'association AOD et inducteur du CYP450 est à éviter du fait de la diminution de la concentration plasmatique du rivaroxaban, à moins que le patient ne bénéficie d'une surveillance étroite des signes de thrombose. En dehors d'un patient, le prescripteur était attentif aux interactions médicamenteuses, d'autant plus qu'elles sont plus rares que pour les AVK. Le rivaroxaban n'est pas recommandé chez les patients présentant une embolie pulmonaire hémodynamiquement instable, ce qui est respecté en pratique clinique.

L'adhésion des patients aux AOD était satisfaisante, avec une information sur leur traitement plus étendue que pour les AVK, mais qui doit cependant toujours être améliorée, quelle que soit la thérapeutique choisie.

Selon les recommandations de l'ESC 2014, un traitement ambulatoire ou hospitalier court est possible pour les EP à faible risque de mortalité (score PESI I ou II), en fonction de la compliance du patient et de l'entourage à domicile. 53 patients correspondent à cette catégorie d'EP dans notre étude (28 traités par AOD, 18 par AVK et 7 par HBPM), soit 37,8% de la population totale étudiée. Ces patients pourraient bénéficier d'une prise en charge ambulatoire, celle-ci étant simplifiée par l'utilisation des AOD du fait de l'absence de nécessité de relais héparine/anticoagulant oral. L'efficacité ainsi que la sécurité de la prise en charge ambulatoire pour des patients sélectionnés avec une EP à faible risque ont été montrées en comparaison avec un traitement intra-hospitalier avant l'arrivée des AOD (34).

La force de ce travail est d'avoir recueilli en prospectif tous les patients présentant une MTEV passant dans les services de médecine ou aux urgences à Nantes sur une année. Le nombre de patient a été plus élevé qu'attendu initialement, confirmant l'incidence importante de cette pathologie en pratique courante. Malheureusement, il y a un biais de sélection, les hospitalisations en réanimation ou en soins intensifs n'étant pas recueillies si les patients n'étaient pas admis via un passage aux urgences. Cependant, dans cette catégorie de patients, les AOD n'ont pas de place à la phase initiale du traitement. De plus, il y a un biais de recrutement, car peu de patients avec une phlébite passent aux urgences pour ce motif. Cette population est donc peu représentée dans notre travail car habituellement gérée en médecine ambulatoire (par les médecins généralistes ou angiologues). Nous supposons que la prescription d'AOD est plus élevée dans cette catégorie de patients mais sans élément de réponse concernant les facteurs influençant le type d'anticoagulation débutée.

Comme nous le constatons dans cette étude, de nombreux patients traités par AVK pourraient être traités par AOD. Ils devraient pouvoir recevoir une information appropriée afin de choisir le traitement leur correspondant au mieux. Mais cela implique que le praticien soit formé et convaincu des avantages que les AOD peuvent apporter à leur patient. Afin de limiter les effets indésirables et améliorer l'observance, le patient doit être au cœur de sa prise en charge et être informé sur son traitement anticoagulant, quel qu'il soit.

Pourquoi les médecins, même ceux coutumiers de la pathologie thromboembolique veineuse (urgentistes, internistes, médecins vasculaires...), ont-ils des réticences à prescrire à leurs patients des AOD ? De nombreux exemples dans le passé nous ont rappelé le principe de prudence concernant les thérapeutiques nouvelles.

Il est certain que le recul que nous avons sur les AOD est encore limité mais les résultats concordants des études récentes, ainsi que l'expérience de cette anticoagulation orale dans l'ACFA, sont encourageants pour leur utilisation en pratique courante dans nos services. Afin de répondre à cette question, il serait nécessaire de réaliser des études détaillant les freins à la prescription d'AOD par les médecins les moins sensibilisés à cette nouvelle thérapeutique. De plus, des études interventionnelles comparant les pratiques avant et après une formation à la prescription d'AOD pourraient être réalisées afin de déterminer si la méconnaissance du produit est une limite à son utilisation en pratique courante et préciser quels sont les moyens de formation les plus efficaces.

Nous constatons dans notre travail que la population atteinte de MTEV en pratique est différente de celle des essais thérapeutiques, raison pour laquelle l'heure est maintenant aux études de phase IV. Les résultats de l'étude XALIA, cohorte observationnelle prospective évaluant le profil de tolérance du rivaroxaban, vont être disponibles prochainement. Par ailleurs, un registre international GARFIELD va être commencé afin de décrire la prise en charge de la MTEV en situation réelle. Ces différentes études seront décisives afin de juger au mieux de l'efficacité et de la sécurité des traitements anticoagulants oraux en pratique courante et permettre au prescripteur d'adapter sa stratégie de prise en charge de la MTEV de manière individualisée pour chacun de ses patients.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al., VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.*2007;98(4):756-64.
2. White RH. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation.*2003;107(23 suppl 1):I - 4 - I - 8.
3. Stein PD, Henry JW. PRevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.*1995;108(4):978-81.
4. Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, et al. with van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med.*2007;357(11):1094-104.
5. Limone BL, Hernandez AV, Michalak D, Bookhart BK, Coleman CI. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.*2013;132(4):420-6.
6. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *The Lancet.*2010;376(9757):2032-9.
7. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol.*2012;87 Suppl 1:S63-7.
8. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy. *Chest.*2012;141(2 Suppl):e44S - e88S.
9. Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systematic review and metaregression. *Chest.*2006;129(5):1155-66.
10. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.*2007;176(11):1589-94.
11. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.*2010;363(26):2499-510.
12. EINSTEIN-PE Investigators. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF et al. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.*2012;366(14):1287-97.

13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.*2009;361(24):2342-52.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.*2013;369(9):799-808.
15. Sprynger M. Hokusai-VTE: edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Rev Médicale Liège.* 2013;68(10):548-51.
16. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost JTH.*2014;12(3):320-8.
17. Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.*2014;124(12):1968-75.
18. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014;ehu283.
19. XARELTO. Avis de la commission de transparence. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13565\\_XARELTO\\_PIC\\_RI\\_REEV\\_Avis3\\_CT13565.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13565_XARELTO_PIC_RI_REEV_Avis3_CT13565.pdf)
20. Altman R, Vidal HO. Battle of oral anticoagulants in the field of atrial fibrillation scrutinized from a clinical practice (the real world) perspective. *Thromb J.* 2011;9:12.
21. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in « real-world » patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.*2013;61(22):2264-73.
22. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S - 94S.
23. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (has-bled) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest.*2010;138(5):1093-100.
24. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost.* 2010;8(7):1509-14.

25. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.*2008;100(5):943-8.
26. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.*2005;172(8):1041-6.
27. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost.*2011;106(5):978-84.
28. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.*2010;170(15):1383-9.
29. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.*2014;123(12):1794-801.
30. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.*2014;370(15):1402-11.
31. Fermann GJ, Erkens PMG, Prins MH, Wells PS, Pap ÁF, Lensing AWA. Treatment of pulmonary embolism with rivaroxaban: outcomes by simplified Pulmonary Embolism Severity Index score from a post hoc analysis of the EINSTEIN PE study. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.*2015;22(3):299-307.
32. EINSTEIN Investigators. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21.
33. Van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, Prins M, Wang M, Lensing AWA. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin.*2014;30(5):829-37.
34. Aujesky D, Roy P-M, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.*2011;378(9785):41-8.

# ANNEXE 1. Avis du GNEDS

## AVIS

### Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole	<b>Déterminants du choix de traitement de la phase initiale et de sa prolongation dans l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde au CHU de Nantes : héparinothérapie et AVK versus Rivaroxaban seul</b>
------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Investigateur principal	Dr Dominique El Kouri
Lieu de l'étude	<b>CHU DE NANTES</b>
Type de l'étude	Monocentrique, Prospective observationnelle
Type patients/participants	patients du service d'accueil des urgences (SAU), services de médecine polyvalente-urgences (MPU) ou médecine interne, ayant eu un diagnostic PMSI « embolie pulmonaire » ou « phlébite » avec une initialisation du traitement anticoagulant (héparinothérapie, AVK, AOD) ou adaptation précoce d'une prescription de ville
Nombre de patients/participants prévus	100 patients
Objectif principal	Etudier les critères motivant le choix du traitement de l'EP et de la TVP au CHU de Nantes : liés au patient (données démographiques, comorbidités, risque hémorragique), à la pathologie (type, gravité) ou au prescripteur
Objectif secondaire	Etudier la prolongation de la prescription à 1 mois et comparer la population de l'étude EINSTEIN avec celle du CHU de Nantes

#### Documents communiqués

Lettre de saisine	Non
Protocole	Oui
Lettre d'information	Oui
Lettre de consentement	Oui

#### Remarque générale

*Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont*

des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

### **Confidentialité**

Confidentialité	Oui
Codage des données	Oui

Commentaires : aucun commentaire.

### **Information et consentement**

#### ***Consentement :***

Recueil nécessaire	Oui
Type consentement préférable	Oral
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires : le consentement recueilli est oral. Le GNEDS préconise un recueil écrit qui ne semble pas entraver l'adhésion aux protocoles.

#### ***Lettre information précisant:***

Titre de l'étude	Oui
But de l'étude	Oui
Déroulement de l'étude	Oui
Prise en charge courante inchangée	Oui
Possibilité de refus de transmission des résultats	Oui
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	Oui
Possibilité pour le patient de se retirer de l'étude	Oui
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires : Préciser dans la notice d'information que le fait de participer à cette étude sera mentionné dans le dossier

### **Conclusion**

Avis favorable	Oui
Révision nécessaire selon commentaires	Revoir la note d'information et préférer un consentement écrit

Correspondant Recherche

Cellule GNEDS-RNI

Date de l'avis : 11/06/2014

## ANNEXE 2. Formulaire de non-opposition

---

**« Déterminants du choix de traitement de la phase initiale et de sa prolongation dans l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde au CHU de Nantes : héparinothérapie et AVK versus Rivaroxaban seul »**

### **Médecin investigateur**

Nom : Dr Dominique El Kouri

Service : Médecine polyvalente-urgences. Place Alexis Ricordeau CHU Nantes

### **Responsable de la recherche**

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette, 44 093 NANTES

Principaux contacts : Secrétariat du Bureau recherche

Téléphone : 02 53 48 28 35 (secrétariat bureau recherche)

Madame, Monsieur,

Une étude sur environ 100 patients est actuellement menée au CHU de Nantes et structures associées pour déterminer les critères motivant le choix du traitement des phlébites et des embolies pulmonaires. La mise sur le marché récente d'un nouvel anticoagulant oral, le *Rivaroxaban*®, amène à évaluer ce traitement en pratique courante. Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge. Un contact téléphonique avec votre médecin traitant sera également nécessaire afin de recueillir des informations complémentaires concernant l'évolution de votre traitement à l'issue de votre prise en charge initiale.

Aussi, nous vous demandons ci-après votre accord pour effectuer un recueil de ces données.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier mais ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé. Votre médecin pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter

vos données seront systématiquement codées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives.

Conformément à la loi, vous disposez d'un droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées sur informatique, à tout moment, par l'intermédiaire de votre médecin. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette recherche. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du Docteur mentionné au début de ce document.

Cette étude a été déclarée à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche et que les données vous concernant soient utilisées dans le cadre de cette recherche.

Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Dans ce cas, il vous suffit de nous faire part de votre opposition par écrit ou en nous retournant la présente information dûment complétée et signée à l'adresse indiquée ci-dessous.

Si vous refusez, merci de nous retourner la présente information dûment complétée et signée à l'adresse indiquée ci-dessous.

**Si vous acceptez de participer à cette recherche, merci de conserver cette notice d'information**

**Si vous refusez ou en cas d'opposition à tout moment, merci de retourner la présente information dûment complétée et signée à l'adresse suivante :**

Dr El Kouri Dominique

Service médecine polyvalente-urgences

Place Alexis Ricordeau 44000 Nantes

Prénom/Nom : .....

Je m'oppose à ce que mes données soient exploitées pour cette recherche

Date : .....

Signature : .....

## ANNEXE 3. Formulaire de recueil des données

---

### **Caractéristiques démographiques**

Sexe:  Homme  Femme

Age:

Poids:

### **Terrain**

#### **Antécédents**

Cancer évolutif  Oui  Non

Chutes :  Oui  Non

Troubles cognitifs :  Oui  Non

Si oui, MMS : .....

Si oui, entourage (institution, aidant à domicile)  Oui  Non

ATCD de MTEV  Oui  Non

IRC sévère :  Oui  Non

I. hépatique (TP < 70%) :  Oui  Non

Pathologie pulmonaire (BPCO, I. restrictive)  Oui  Non

I. cardiaque chronique  Oui  Non

Thrombophilie connue  Oui  Non

Grossesse en cours  Oui  Non

#### **Traitements habituels**

Nombre : .....

Antiagrégants plaquettaires  Oui  Non

Inhibiteur ou Inducteur puissant PGP ou CYP3A4  Oui  Non

(Imidazolé, Tegretol, inhibiteur de protéase VIH type ritonavir, rifampicine)

Patient sous anticoagulant avant l'épisode actuel  Oui  Non

Si oui :  AVK  NACO

### Score HAS-BLED

HTA	1	
Anomalie fonction rénale ou hépatique	1+1	
AVC	1	
Hémorragie	1	
INR labiles	1	
Age > 65 ans	1	
Drogue ou alcool	1+1	
TOTAL		/9

### Au moment de l'épisode

Passage aux urgences  Oui  Non

Hospitalisation  Oui  Non

Service d'hospitalisation :  MPU

Médecine interne

Vasculaire

HDS

Unité gigogne

Jules Vernes

Autre service .....

## Constantes

FC  < 110/min                       > 110/min

Fréquence respiratoire  < 30/min                       > 30/min

Tension artérielle systolique  > 100 mm Hg                       < 100 mm Hg

Saturation en oxygène en AA : .....

Température  > 36°C                       <36°C

Confusion  Oui                       Non

## Bilan biologique

Nt pro-BNP : .....  normale                       Elevée                       Non dosée

(>450 ng/L moins de 50 ans, >900 ng/L 50-75 ans, >1800 ng/L plus de 75 ans)

Troponine Tc hs : .....  Non dosée

Créatinine : ..... µmol/l

Clairance créatinine (Cockcroft) : ..... ml/min

Atteinte hépatique  oui (ALAT > 2N)                       Non                       Non dosé

## Caractéristiques de la MTEV

Phlébite :    O Proximale

                  O Obstructive

                  O Distale

                  O Non recherchée

Embolie pulmonaire :

                  O Signes cliniques de choc

                  O Signes cliniques d'IVD

                  O IVD sur imagerie (rapport VD/VG > 0.9, dilatation vasculaire

                  O Non recherchée

Thrombose idiopathique  Oui  Non

(Chirurgie, plâtre, fracture MI, alitement > 3j dans les 3 mois, cancer actif dans les 2 ans)

**Score PESI ....**

Age	+ 1/ an	
Sexe masculin	+ 10	
I. cardiaque	+ 10	
Maladie chronique respiratoire	+ 10	
Sat < 90%	+ 20	
FC > 110/min	+ 20	
FR > 30/min	+ 20	
Température < 36°C	+ 20	
Cancer	+ 30	
PAS < 100 mm Hg	+ 30	
Confusion	+ 60	
TOTAL		

Score PESI	Classe de risque
< 65	I
66-85	II
86-105	III
106-125	IV
> 125	V

Classe de risque PESI  I-II  III- IV  V

### **Prise en charge**

Traitement initial :  HBPM     HNF IVSE     Fondaparinux     AOD

Relais par AVK  précoce                     tardif                     aucun

Si AOD, nombre d'injection d'héparine :  Aucune             < 24h             < 48h

Prescripteur :  Interne                     Senior :  Spécialité vasculaire

Etude AOD

Autre

Patient consulté pour le choix :  Oui     Non     Non renseigné

Durée d'hospitalisation: ....

Sortie avant le 6<sup>ème</sup> jour:  Oui     Non

Rappel du médecin référent à 1 mois :

Même traitement     Changement de classe     Pas de réponse

Si AVK, dernier INR en zone thérapeutique :  Oui  Non     Non renseigné

Si AOD, adaptation de posologie à J21:  Oui     Non     Non renseigné

## ANNEXE 4. Scores PESI et PESI simplifié (sPESI)

Variable	Original PESI <sup>a</sup>	Simplified PESI <sup>b</sup>
Age >80 y	Age in years	1
Male sex	+10	
History of cancer	+30	1
History of heart failure	+10	1 <sup>c</sup>
History of chronic lung disease	+10	
Pulse ≥110 beats/min	+20	1
Systolic blood pressure <100 mm Hg	+30	1
Respiratory rate ≥30 breaths/min	+20	
Temperature <36°C	+20	
Altered mental status	+60	
Arterial oxyhemoglobin saturation level <90%	+20	1

<sup>a</sup>A total point score for a given patient is obtained by summing the patient's age in years and the points for each predictor when present. The score corresponds with the following risk classes: 65 or less, class I; 66 to 85, class II; 86 to 105, class III; 106 to 125, class IV; and more than 125, class V. Patients in risk classes I and II are defined as being at low risk.

<sup>b</sup>A total point score for a given patient is obtained by summing the points. The score corresponds with the following risk classes: 0, low risk; 1 or more, high risk. Empty cells indicate that the variable was not included.

<sup>c</sup>The variables were combined into a single category of chronic cardiopulmonary disease.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,

(tampon et signature)

**Déterminants du choix du traitement de la phase initiale et d'entretien dans l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde au CHU de Nantes : héparinothérapie et antivitamine K versus Rivaroxaban seul.**

---

**RESUME**

Le traitement classique de l'embolie pulmonaire (EP) et de la thrombose veineuse profonde (TVP) repose sur une anticoagulation par héparine ou fondaparinux, avec un relais précoce par un traitement antivitamine K (AVK). Cependant, ce traitement est parfois difficile à manier et présente de nombreuses limites. La prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) a évolué depuis la commercialisation des anticoagulants oraux directs (AOD). L'utilisation du rivaroxaban, un inhibiteur oral direct du facteur Xa, avec ses restrictions d'usage, se développe mais nous n'avons encore que peu d'éléments sur son utilisation en pratique courante. A ce stade précoce de la commercialisation de ce nouvel anticoagulant, nous avons étudié les critères influençant le choix de traitement de la MTEV par le prescripteur. Les éléments retrouvés comme déterminant dans la prescription d'AOD sont : le caractère idiopathique, les antécédents de MTEV, la normalité de la fonction rénale, un score PESI faible, le choix du patient et la participation du prescripteur à une étude de phase III sur les AOD.

---

**MOTS-CLES**

Maladie thromboembolique veineuse; anticoagulants oraux directs; antivitamine K; prescription