Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2021, 74, 1, p. 62-69

Article original
Original paper

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLÉBOLOGIE

Quelle extrapolabilité des résultats des essais de prévention prolongée de la maladie thromboembolique veineuse dans la population suivie en médecine générale ?

How extrapolable are the results of long-term prevention trials of venous thromboembolic disease in the population followed in general medicine?

Boulon C., Bertoletti L.

Résumé

Introduction : Historiquement, les antivitamines K (AVK) sont le traitement de référence de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) concernant la population non porteuse de cancer. Par la suite, plusieurs études ont montré la non- infériorité des anticoagulants oraux directs (AOD) en termes de récidive de MTEV avec un risque hémorragique plus faible et une facilité d'utilisation plus grande. Les AOD à dose réduite ont également démontré une bonne efficacité en termes de prévention de récidive de MTEV (RR : 0,19 (0,11 – 0,33)) avec une diminution du risque hémorragique (RR : 0,49 (0,09 – 2,64)). Cependant, les études ont été réalisés dans une population à faible risque hémorragique (<3 % par an), et à risque modéré de récidive (entre 5 et 10 % à un an). Leur extrapolabilité dans une population de patients suivis en médecine générale, sous anticoagulant au long cours est à évaluer.

Méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, réalisée à posteriori, de la population recrutée dans l'étude CACAO (Comparaison des accidents et des circonstances associés aux anticoagulants oraux) qui comprend les patients âgés de 18 ans ou plus, prenant un anticoagulant oral, et ayant consulté chez le médecin généraliste, quel que soit le motif de la consultation. Nous avons sélectionné, parmi ces patients, une population traitée par un anticoagulant oral de type AVK pour la prévention secondaire de MTEV ···

Abstract

Introduction: *Historically, antivitamin K (AVK) is the reference treatment for venous thromboembolic disease (VTE) in the non-cancerous population. Subsequently, several studies have shown the non-inferiority of direct oral anticoagulants (DAO) in terms of VTE recurrence with a lower risk of bleeding and greater ease of use. Reduced-dose ODAs also have demonstrated good efficacy in terms of preventing recurrence of VTE (RR: 0.19 (0.11 - 0.33)) with a reduced risk of hemorrhage (RR: 0.49 (0.09 - 2.64)). However, the studies were carried out in a population at low risk of hemorrhage (<3% per year), and at moderate risk of recurrence (between 5 and 10% at one year). Their extrapolability in a population of patients undergoing general medical care and on long-term anticoagulant treatment needs to be assessed.*

Method: This is a descriptive study, carried out posteriori, of the population recruited in the CACAO study (Comparison of Accidents and Circumstances Associated with Oral Anticoagulants) which includes patients aged 18 or over, taking an oral anticoagulant, and having consulted a general practitioner, whatever the reason for the consultation.

We have selected, from among these patients, a population treated with an oral anticoagulant of the AVK type for the secondary prevention of VTE in order to allow an analysis of the frequency of risk factors for thrombotic recurrence ···

Dr Christophe Boulon, médecin vasculaire. Domaine de Seguret. 83600 Les Adrets de l'Esterel.
E-mail : c.boulon1@gmail.com
Professeur Laurent Bertoletti. Médecine vasculaire et thérapeutique. Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne. 25, boulevard Pasteur. 42055 Saint-Étienne Cedex 2

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

afin de permettre une analyse de la fréquence des facteurs de risque de récidive thrombotique et des facteurs de risque hémorragique dans cette population. Nous avons analysé de manière descriptive les données extraient à partir de l'étude CACAO. Chaque facteur de risque est représenté sous forme de proportion en pourcentage.

Résultats : L'étude a inclus 1304 patients traités par AVK en prevention secondaire de MTEV. Parmi les facteurs de risque de récidive individualisés dans l'analyse, 35,5% de la population possède un BMI supérieur à 30, 73% des patients sont âgés de plus de 65 ans et 71% sont concernés par un antécédent de MTEV. Parmi les facteurs de risque hémorragique individualisés dans la population de l'étude CACAO (représentés en rouge dans le tableau 2), 56% des patients sont de sexe féminin et 26% possèdent une insuffisance rénale modérée.

Conclusion : Nos résultats montrent que la population anticoagulée au long cours pour MTEV en France cumule des facteurs de risque plus marqués que la population des essais, mais sans que ces facteurs de risque soient uniformes. L'utilisation des demi-doses d'AOD devra se faire au cas par cas et non de manière systématique. Ces données confirment la nécessité d'une évaluation spécialisée de médecine vasculaire dans le suivi de la MTEV, en particulier pour adapter les posologies d'AOD aux profils de risque.

and hemorrhagic risk factors in this population. We analysed the data extracted from the CACAO study in a descriptive manner.

Each risk factor is represented as a percentage proportion

Results: *The study included 1304 patients treated with AVK for secondary prevention of VTE. Among the risk factors for recurrence individualized in the analysis, 35.5% of the population had a BMI greater than 30, 73% of the patients were over 65 years old and 71% had a history of VTE. Among the individualized hemorrhagic risk factors in the CACAO study population (shown in red in table 2), 56% of patients are female and 26% have moderate renal insufficiency.*

Conclusion: *Our results show that the long-term anticoagulation population for VTE in France accumulates more marked risk factors than the trial population, but these risk factors are not uniform.*

The use of half-doses of ODA should be done on a case-by-case basis and not systematically.

These data confirm the need for a specialized vascular medicine assessment in the monitoring of VTE, in particular to adapt ODA dosages to risk profiles.

Introduction

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV), qui englobe la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, est la troisième cause de décès cardio-vasculaire [1, 2, 3]. L'évènement est dit non provoqué quand aucun facteur de risque transitoire ou permanent n'est retrouvé [4].

Historiquement, les anti-vitamines K (AVK) sont le traitement de référence de la MTEV concernant la population non porteuse de cancer [5]. Cependant, malgré un risque thrombotique bien contrôlé, les AVK présentent un risque hémorragique élevé. Par la suite, plusieurs études ont montré la non-infériorité des anticoagulants oraux directs (AOD) en terme de récidive de MTEV avec un risque hémorragique plus faible et une facilité d'utilisation plus grande [6, 7, 8, 9]. Le risque de récidive chez les patients présentant une MTEV à caractère non provoqué est de 10 % dans la première année après l'arrêt du traitement anticoagulant [10, 11].

Deux études [12, 13] ont démontré l'efficacité (risque relatif de 0,19 (0,11 – 0,33)) des posologies réduites d'AOD en prévention de la récidive [11], après la période à dose pleine, avec une diminution du risque hémorragique en terme d'hémorragie majeure (risque relatif de 0,49 (0,09 – 2,64)) [11].

La durée de l'anticoagulation, quel que soit le traitement utilisé, dépend du caractère provoqué ou non de la MTEV, et de l'équilibre entre les risques thrombotique et hémorragique. En effet, si la poursuite du traitement anticoagulant permet de protéger le patient d'une récidive, elle entraine une augmentation du risque hémorragie, avec un taux d'incidence de 4,0 (IC à 95 % 3,1-5,1) hémorragies majeures pour 100 patients-années en cas de traitement anticoagulant prolongé par AVK [12]. Il est ainsi recommandé d'évaluer à la fois le risque de récidive, et le risque hémorragique, lors des consultations de suivi des patients sous anticoagulants. Les facteurs de risque (**tableau 1**) divergent concernant le risque de récidive de MTEV [14, 15, 16, 17, 18] et le risque hémorragique [17, 19, 20, 21].

Concernant les études de prévention prolongée déjà publiées [12, 13], il a été prouvé une non infériorité en terme de récidive avec une diminution du risque hémorragique comme souhaité avant la réalisation de ces essais. Or, l'extrapolabilité des résultats de ces études sur la population clinique pose questions. En effet, ces études

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

ont inclus des patients à risque de récidive modéré (entre 5 et 10 % à un an), et à risque hémorragique très faible (<3 % par an). Ainsi, il est possible que la réduction de posologie soit pertinente sous réserve d'un risque de récidive modeste [22]. Le bénéfice sur le plan hémorragique n'est pas connu chez des patients à plus haut risque hémorragique.

Le **tableau 1** nous montre la proportion en pourcentage des facteurs de risque de récidive et des facteurs de risque d'hémorragie de la population des essais de prévention prolongée.

Concernant les facteurs de risques de récidive (représentés en vert dans le **tableau 1**), seuls trois de ces derniers sont représentés dans la population de ces études. En effet, nous pouvons voir que 57 % de la population est de sexe masculin. Le Body Mass Index (BMI) est supérieur à 30 chez 33 % de la population, ce qui correspond à une forte proportion de patients obèses et un BMI moyen élevé. Enfin, le caractère idiopathique ou non provoqué représente 91 % des évènements thromboemboliques [12]. Aucun des facteurs de risque d'hémorragie n'est représenté dans la population de ces essais.

Facteur de risque de récidive	Population dans les études de prévention prolongée (%)	Facteur de risque hémorragique
Sexe masculin RR : 3,6 (95 % CI ; 2,5 – 5,5)	Sexe masculin : 57 %	Sexe féminin OR : 1,3 (95 % CI ; 1.05 – 2.20)
Âge > 65 ans HR : 4.65 (95 % CI ; 2.17–9.95)	Âge : 57 ans	Âge > 80 ans RR : 1,4 (95 % CI ; 1,11 – 2,90)
BMI > 30 HR : 1.48 (95 % CI, 1.04 - 2.11)	BMI > 30 : 33 %	
	Poids < 60 kg : 7 %	Poids < 60 kg RR : 1,2 (95 % CI ; 0,64 – 2,85)
Présence de cancer actif RR : 2,21 (95 % CI ; 1,43 – 3,41)	Présence de cancer actif : 2 %	Présence de cancer actif BC : 0.56 (95 % CI ; -0,18 to 1,30)
Caractère idiopathique RR : 2,3 (95 % CI ; 1,82 – 2,90)	Caractère idiopathique : 91 %	
Thrombophilie majeure OR : 1.72 (95 % CI, 1.27 to 2.31)	Thrombophilie : 7 %	
Antécédents de MTEV HR : 1,36 (95 % CI ; 0,62– 2,97)	Antécédents de MTEV : 15 %	
Traitement hormonal par œstrogène HR : 2,21 (95 % CI ; 1,14 – 4,27)	Traitement hormonal par œstrogène : 0,5 %	
	Association avec des antiagrégants plaquettaires : 12 %	Association avec des antiagrégants plaquettaires (AAP) BC : 1.06 (95 % CI ; 0.54 - 1.58)
	Clairance de la créatinine < 50 ml/min (Cockcroft) : 5 %	Clairance de la créatinine < 50 ml/min (Cockcroft) HR : 2,43 (95 % CI ; 1,15 – 5 ;16)
	Non décrit	INR instable BC : 0.69 (95 % CI ; 0.15 - 1.23)
	Non décrit	Thrombopénie, anémie BC : 0.40 (95 % CI ; -0.10 - 0.90)
	Non décrit	Antécédent d'hémorragie BC : 0.66 (95 % CI ; -0.30 -1.61)
	Non décrit	Sédentarité BC : 1.06 (95 % CI ; 0.54 - 1.58)
	Non décrit	Risque de chute RR : 1,8 (95 % CI ; 1,23 – 3,10)
TABLEAU 1 : Proportion des facteurs de risque de récidive et des facteurs de risque d'hémorragie de la population des études de prévention prolongée de la maladie thromboembolique veineuse.		
Code couleur :	Facteur de risque de récidive	

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Par ailleurs, l'analyse des facteurs de risque est incomplète car plusieurs données sont manquantes comme les antécédents d'hémorragie, la thrombopénie, l'anémie, le risque de chute, l'INR instable ou encore la sédentarité.

Ainsi, si les AOD à dose réduite ont obtenu des résultats rassurants dans une population à faible risque hémorragique, et à risque modéré de récidive, leur extrapolabilité dans une population non sélectionnée est à évaluer.

L'objectif de notre étude est donc de comparer la population inclue dans les essais de prévention prolongée, avec une population de patients suivis en médecine générale, sous anticoagulant au long cours en prévention secondaire de la MTEV : étude CACAO [23].

Méthodes

Schéma de l'étude et description de l'étude CACAO

Il s 'agit d'une étude descriptive, réalisée à postériori, de la population recrutée dans l'étude CACAO [23].

L'étude CACAO (Comparaison des accidents et des circonstances associés aux anticoagulants oraux) est une étude de cohorte nationale menée par des médecins généralistes de toute la France (463 enquêteurs) sur des patients ambulatoires avec un anticoagulant oral.

L'objectif principal de l'étude CACAO était d'évaluer, en médecine générale, la présence de données obligatoires pour une surveillance sûre des anticoagulants oraux. Les objectifs secondaires consistaient à comparer les AVK et la AOD, les connaissances des patients sur la prise d'un anticoagulant et la perception par les médecins généralistes de leur respect de l'anticoagulation.

La population incluse dans l'étude CACAO comprend les patients âgés de 18 ans ou plus, prenant un anticoagulant oral, et ayant consulté chez le médecin généraliste, quel que soit le motif de la consultation. Les patients traités avec des anticoagulants injectables et ceux de moins de 18 ans n'ont pas été inclus. Chaque investigateur a inclus tous les patients éligibles consécutifs pendant 3 mois entre avril et octobre 2014.

Population de l'étude, critères d'inclusion et d'exclusion

La population de notre étude était extraite à partir de la base de données de l'étude CACAO. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Les patients qui étaient traités par un anticoagulant oral de type antivitamine K.
- Dont l'indication d'anticoagulation au long cours était la prévention secondaire de MTEV.

Ont été exclus de l'analyse les patients recevant un anticoagulant oral direct et dont l'indication était autre que la prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse.

Objectifs et paramètres étudiés

Nous avons donc sélectionné une population traitée par un anticoagulant oral de type AVK pour la prévention secondaire de MTEV afin de permettre une analyse de la fréquence des facteurs de risque de récidive thrombotique et des facteurs de risque hémorragiques dans cette population.

Les facteurs de risque de récidive thrombotique étudiés comprenaient le sexe masculin, l'âge supérieur à 65 ans, le Body Mass Index (BMI) supérieur à 30, le caractère non provoqué de la MTEV, la présence de cancer actif, les antécédents de thrombophilie, les antécédents de MTEV ou encore la prise d'un traitement hormonal par œstrogène.

Les facteurs de risque hémorragiques étudiés comprenaient le sexe féminin, l'âge supérieur à 80 ans, le poids inférieur à 60 kg, la présence de cancer actif, l'association avec des antiagrégants plaquettaires (AAP), l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine en Cockcroft inférieur à 50 ml/min), l'anémie, l'instabilité des INR, le risque de chute, les antécédents d'hémorragie ou encore la sédentarité.

Nous avons également analysé les caractéristiques initiales de la population inclue comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les antécédents d'accident vasculaire cérébraux (AVC) ou l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire.

Extraction et analyse des données

Concernant l'extraction, nous avons utilisé la base de données de l'étude CACAO présentée sous la forme d'un tableau Excel. Le recueil des différents facteurs de risque a été possible à l'aide du dictionnaire des variables ainsi que du dictionnaire des données.

Nous avons analysés de manière descriptive les données extraient à partir de l'étude CACAO. Chaque facteur de risque est représenté sous forme de proportion en pourcentage. Ces derniers ont été réalisés à l'aide des outils du logiciel Excel (filtre, somme, moyenne). L'ensemble des résultats est présenté sous la forme d'un tableau Excel.3. Résultats

Caractéristique de la population

Un total de 7846 patients était inclus dans l'étude CACAO. Après sélection de l'anticoagulant, il restait 5699 patients traités par anti-vitamine K dont 1034 en prévention secondaire de la maladie thromboembolique veineuse.

Les caractéristiques de la population retenue sont les suivants :

- Âge moyen : 72,4 ans

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

- Sexe masculin : 44 %
- Poids moyen : 79,2 Kg
- BMI moyen : 28,8

De plus, les principaux antécédents cardio-vasculaires des patients inclus sont les suivants :

- Hypertension artérielle : 59 % de la population
- Diabète : 18 % de la population
- AC/FA : 14,2 % de la population
- Insuffisance cardiaque : 13,6 % de la population
- Accident vasculaire cérébral : 9,3 % de la population

Facteurs de risque de récidive

Parmi les facteurs de risque de récidive individualisés dans l'analyse (en vert, tableau 2), 35,5 % de la population possède un BMI supérieur à 30, 73 % des patients sont âgés de plus de 65 ans et 71 % sont concernés par un antécédent de MTEV.

Facteurs de risque hémorragique

Parmi les facteurs de risque hémorragique individualisés dans la population de l'étude CACAO (représentés en rouge

Facteurs de risque de récidive	Population de l"étude CACAO	Population des essais de prévention prolongée	Facteurs de risque hémorragique
Sexe masculin	Sexe masculin : 44 %	Sexe masculin : 57 %	Sexe féminin
Âge > 65 ans	Âge moyen : 72,4 ans Âge > 65 ans : 73% Âge > 80 ans : 37 %	Âge moyen : 57 ans	Âge > 80 ans
BMI > 30	BMI moyen : 28,8 BMI > 30 : 35,5 %	BMI > 30 : 33 %	
	Poids moyen : 79, 2 kg Poids < 60 kg : 15,3 %	Poids < 60 kg : 7 %	Poids < 60 kg
Présence de cancer actif	Présence de cancer actif : 6 %	Présence de cancer actif : 2 %	Présence de cancer actif
Caractère idiopathique	Variable non renseignée	Caractère idiopathique : 91 %	
Thrombophilie majeure	Variable non renseignée	Thrombophilie majeure : 7 %	
Antécédents de MTEV	Antécédents de MTEV : 71 %	Antécédents de MTEV : 15 %	
Traitement hormonal par oestrogène	Variable non renseignée	Traitement hormonal par œstrogène : 0,5%	
	Association avec des antiagrégants plaquettaires : 5 %	Association avec des antiagrégants plaquettaires : 12 %	Association avec des antiagrégants plaquettaires
	Clairance de la créatinine moyene : 77,8 ml/min (cockroft) Insuffisance rénale modérée : 26 %	Insuffisance rénale modérée (Cockcroft) : 5 %	Insuffisance rénale modérée (Cockcroft)
	Anémie : 9,5 %	Variable non renseignée	Anémie
	Antécédent d'hémorragie : 7 %	Variable non renseignée	Antécédent d'hémorragie
	Variable non renseignée	Variable non renseignée	INR instable
	Variable non renseignée	Variable non renseignée	Sédentarité
	Variable non renseignée	Variable non renseignée	Risque de chute

TABLEAU 2 : Résultats de l'analyse de la population de l'étude CACAO en fonction des facteurs de risque de récidive et d'hémorragie.

Code couleur :	Facteur de risque de récidive	
	Facteur de risque hémorragique	

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

dans le **tableau 2**), 56 % des patients sont de sexe féminin et 26 % possèdent une insuffisance rénale modérée.

Discussion

Notre étude montre que la population de médecine générale, qui est anticoagulée en prévention secondaire de maladie thromboembolique veineuse, est composée majoritairement de femmes d'un âge avancé, obèses, avec une insuffisance rénale modérée et aux antécédents de MTEV. Cette population contraste avec celle inclue dans les essais qui ont évalué les posologies réduites d'AOD, en particulier sur le sexe ratio, l'âge, et l'existence d'une insuffisance rénale. Nos résultats montrent que la population anticoagulée au long cours pour MTEV en France cumule des facteurs de risque plus marqués que la population des essais, mais sans que ces facteurs de risque soient uniformes.

L'adaptation de demi dose doit se discuter au cas par cas et non de manière systématique. En effet, la demi dose pourra être préférée chez les femmes âgées ayant une insuffisance rénale modérée contrairement à la pleine dose d'AOD qui semble plus indiquée chez les hommes obèses, un peu plus jeunes et aux antécédents de MTEV. De plus, l'indication couplée d'anticoagulation au long cours pour une AC/FA chez 14% des patients conforte l'idée d'un choix de la demi dose d'AOD seulement au cas par cas.

Nos résultats semblent logiques et fiables, en regard de la littérature actuelle. L'étude SWITCO [19] publiée en 2017, qui avait pour objectif d'établir un score clinique chez les patients à haut risque de saignement au cours d'une anticoagulation prolongée, avait inclue une population avec une majorité de femmes (52 %) où la moyenne d'âge était de 75 ans avec 36 % des patients ayant un âge supérieur à 80 ans.

L'étude PADIS-EP, publiée en 2015, qui étudie l'anticoagulation par AVK au long cours après un premier épisode d'embolie pulmonaire avait inclus une population similaire à la nôtre avec une majorité de femme (57,6 %). Parmi ces patients, 40,2 % avaient plus de 65 ans et le BMI était supérieur à 30 pour 28,8 % d'entre eux.

Notre étude met en évidence de nombreux contrastes entre les 2 populations. Le pourcentage de patients d'un âge supérieur à 65 ans est élevé à 73 %, ce qui augmente le risque de récidive. On peut aussi remarquer que parmi ces patients, plus de la moitié ont un âge supérieur à 80 ans (37 % de la population totale), population fragile potentiellement éligible à la prise de demi dose d'AOD. Sur le plan hémorragique, le sexe féminin est majoritaire à 56 % dans la population de médecine générale, ce qui contraste également avec la population des essais de prévention prolongée ou c'est le sexe masculin était représenté à 57 %. De plus, la proportion de patients insuffisants rénaux est beaucoup plus importante (26 %) dans la population de notre étude que dans les essais. Ainsi les patients dits « fragiles » sont beaucoup plus fréquemment représentés dans CACAO que dans les essais industriels.

Le pourcentage de patients obèses est élevé dans les 2 types de populations représentées dans le **tableau 2**. L'international society on thrombosis and haemostasis (ISTH) déconseille l'utilisation des AOD chez les patients très obèses [24, 25], ce qui en fait un argument supplémentaire contre une posologie réduite dans cette population.

Dans les résultats de cette étude, on aurait pu s'attendre à une proportion importante de cancer car c'est un facteur de risque de récidive et d'hémorragie et c'est aussi un facteur fortement étudié dans la littérature [26, 27]. La faible proportion retrouvée dans notre étude montre que le cancer est un problème beaucoup moins important dans la population de médecine générale que dans la population hospitalière.

De façon logique, le pourcentage d'anémie et d'antécédent d'hémorragie est faible du fait de la peur des médecins généralistes d'anticoaguler au long cours les patients à risques.

Une des forces de notre étude est la bonne représentation de la population sur l'ensemble du territoire français car les patients de l'étude CACAO ont été inclus à l'aide de 463 médecins généralistes. De plus, les données concernant les facteurs de risques sont fiables car l'enquêteur était le médecin habituel du patient dans 95 % des cas. Un « contrôle qualité » a été assuré tout au long de la collecte des données, grâce à l'aide des « queries » électroniques.

Concernant les limites de notre étude, on rappelle que c'est une étude s'intéressant à une population Française. Ainsi, on peut se demander si les résultats auraient été similaires chez une population nord-américaine avec des habitudes de vie différentes.

Les données récoltées par les médecins généralistes restent déclaratives et non objectivement vérifiables ce qui entraine un biais de mesure potentiel.

L'analyse descriptive à postériori de la population recrutée dans l'étude CACAO entraine forcément des données manquantes comme le caractère provoqué ou non des évènements thromboemboliques. Cependant, ce sont des patients pour qui l'indication de traitement au long cours était retenue au moins par le médecin généraliste.

Enfin, certaines données manquantes sont dues au fait que la base de données analysée a été montée initialement pour collecter d'autres informations. Par exemple, le détail de l'ordonnance du patient dans la base de données correspondait aux médicaments ayant des interactions avec les anticoagulants selon l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

et non aux médicaments thrombogènes ou à risque hémorragique. C'est pourquoi les traitements hormonaux par œstrogène n'étaient pas décrits dans nos résultats.

Conclusion

Les fréquences de facteurs de risque de récidive de MTEV et de facteurs de risque hémorragique sont bien différentes entre la population de médecine générale recevant des AVK au long cours et la population des essais qui ont évalué les posologies réduites d'AOD en ce qui concerne la prévention secondaire de MTEV.

L'utilisation des demi-doses d'AOD devra se faire au cas par cas et non de manière systématique.

Ces données confirment la nécessité d'une évaluation spécialisée de médecine vasculaire dans le suivi de la MTEV, en particulier pour adapter les posologies d'AOD aux profils de risque, en attendant le résultat d'études en cours comme RENOVE [28] qui évalue l'efficacité et la sécurité des demi-doses d'AOD vs doses pleines.

Abréviations

- AAP : antiagrégant plaquettaire
- AC/FA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
- ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- AOD : anticoagulants oraux directs
- AVC : accident vasculaire cérébral
- AVK : antivitamines K
- BC : b-coefficients
- BMI : body mass index
- CACAO : Comparaison des accidents et des circonstances associés aux anticoagulants oraux
- EP : embolie pulmonaire
- ISTH : international society on thrombosis and haemostasis
- HR : hazard ratio
- INR : international normalized ratio
- MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse
- OR : odds ratio
- RR : risque relatif
- TVP : thrombose veineuse profonde

Bibliographie

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost. oct 2007;98(4):756-64.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol. nov 2014;34(11):2363-71.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 8 juin 2012;61(22):401-4.
4. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 20 août 2015;373(8):697-704.
5. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1 juill 1996;125(1):1-7.
6. EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 5 avr 2012;366(14):1287-97.
7. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 21 févr 2013;368(8):709-18.
8. Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 10 oct 2013;369(15):1406-15.
9. 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. 29 août 2013;369(9):799-808.
10. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E, et al. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. JAMA. 7 juill 2015;314(1):31-40.
11. Kearon C. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism: a majority of patients should be treated. J Thromb Thrombolysis. avr 2011;31(3):295-300.
12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 21 févr 2013;368(8):699-708.
13. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 30 mars 2017;376(13):1211-22.
14. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. Arch Intern Med. 25 oct 2010;170(19):1710-6.
15. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. Haematologica. févr 2007;92(2):199-205.
16. Rosencher J, Mirault T, Martinez I, Zhu T, Messas E, Emmerich J. Facteurs de risque de récidive de la maladie thromboembolique veineuse. Rev Mal Respir. avr 2011;28(4):453-62.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

17. Tromeur C, Sanchez O, Presles E, Pernod G, Bertoletti L, Jego P, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism after unprovoked pulmonary embolism: the PADIS-PE randomised trial. Eur Respir J. janv 2018;51(1).

18. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. mars 2009;29(3):298-310.

19. Seiler E, Limacher A, Mean M, Beer H-J, Osterwalder J, Frauchiger B, et al. Derivation and validation of a novel bleeding risk score for elderly patients with venous thromboembolism on extended anticoagulation. Thromb Haemost. 24 août 2017;117(10).

20. Kuijer PM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med. 8 mars 1999;159(5):457-60.

21. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J. mars 2006;151(3):713-9.

22. Le Mao R, Tromeur C, Couturaud F. [Anticoagulation after an acute pulmonary embolism]. Presse Medicale Paris Fr 1983. août 2017;46(7-8 Pt 1):728-38.

23. Frappé P, Cogneau J, Gaboreau Y, Abenhaïm N, Bayen M, Calafiore M, et al. Areas of improvement in anticoagulant safety. Data from the CACAO study, a cohort in general practice. PloS One. 2017;12(4):e0175167.

24. McCaughan GJB, Favaloro EJ, Pasalic L, Curnow J. Anticoagulation at the extremes of body weight: choices and dosing. Expert Rev Hematol. 27 août 2018;

25. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost JTH. 2016;14(6):1308-13.

26. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. N Engl J Med. 23 avr 1998;338(17):1169-73.

27. Robin P, Roux P-YL, Planquette B, Accassat S, Roy P-M, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol. 1 févr 2016;17(2):193-9.

28. REduced Dose Versus Full-dose of Direct Oral Anticoagulant After uNprOvoked Venous thromboEmbolism. The RENOVE Open-label, Randomized, Controlled Trial. - ICH GCP - Clinical Trials Registry [Internet].