

UNIVERSITÉ DE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE
THÈSE d'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

VIVIER Amandine

Présentée et soutenue publiquement le 6 novembre 2018

Les résultats du bilan de thrombophilie influencent-ils la durée de traitement anticoagulant pour une embolie pulmonaire inaugurale survenue avant 60 ans ?

Président : M. SCHMIDT Jeannot, Professeur, UFR de médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

M. VORILHON Philippe, Professeur, UFR de médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

M. LEBRETON Aurélien, Maître de Conférences, UFR de médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

M. OUTH Rodérou, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service de médecine interne

UNIVERSITÉ DE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE
THÈSE d'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

VIVIER Amandine

Présentée et soutenue publiquement le 6 novembre 2018

Les résultats du bilan de thrombophilie influencent-ils la durée de traitement anticoagulant pour une embolie pulmonaire inaugurale survenue avant 60 ans ?

Président : M. SCHMIDT Jeannot, Professeur, UFR de médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

M. VORILHON Philippe, Professeur, UFR de médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

M. LEBRETON Aurélien, Maître de Conférences, UFR de médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

M. OUTH Rodérou, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Service de médecine interne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE D'AUVERGNE	: JOYON Louis : DOLY Michel : TURPIN Dominique : VEYRE Annie : DULBECCO Philippe : ESCHALIER Alain
PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: CABANES Pierre : FONTAINE Jacques : BOUTIN Christian : MONTEIL Jean-Marc : ODOUARD Albert : LAVIGNOTTE Nadine : BERNARD Mathias
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE DIRECTRICE GENERALE DES SERVICES	: BERNARD Mathias : DEQUIEDT Vianney : GUINALDO Olivier : HENRARD Pierre : PEYRARD Françoise : ESQUIROL Myriam



**UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**

DOYENS HONORAIRES	: DETEIX Patrice
	: HAZAL Jean
DOYEN	: CLAVELOU Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: ROBERT Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BEGUE René-Jean - BELIN Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - COULET Maurice - DASTUGUE Bernard - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - Mle RAMPON Simone - MM. RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. BACIN Franck - BEYTOU Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DEMEOCQ François - DETEIX Patrice - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - PHILIPPE Pierre - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. ESCHALIER Alain	Pharmacologie Fondamentale Option Biologique
M. CHAZAL Jean	Anatomie - Neurochirurgie
M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
Mme LAFEUILLE Hélène	Bactériologie, Virologie
M. LEMERY Didier	Gynécologie et Obstétrique
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAUT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale

PROFESSEURS DE
1ère CLASSE

M. DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. BERGER Marc	Hématologie

M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière

PROFESSEURS DE
2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale

M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. COSTES Frédéric	Physiologie
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie - Neurochirurgie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DE

2ème CLASSE

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences - Neuropharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles Médecine Générale

M. BERNARD Pierre Médecine Générale

Mme ESCHALIER Bénédicte Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mon président de jury et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jeannot SCHMIDT,

Je vous remercie de tout cœur d'avoir accepté de me soutenir et de m'accompagner tout au long de ce travail. Je vous suis également reconnaissante pour le temps passé à transmettre votre savoir et votre passion du métier. Je vous témoigne ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Philippe VORILHON,

Vous avez accepté de participer à ce jury et je vous remercie d'apporter votre expérience de médecin généraliste à la critique de ce travail.

A Monsieur le Docteur Aurélien LEBRETON,

Avec vos éclairages et vos critiques, vous avez donné une dimension nouvelle à ma réflexion quant à ce travail et je vous exprime ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Rodérou OUTH,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury et de bien vouloir juger mon travail avec vos remarques constructives.

Aux Docteurs Nadine BREUIL, Simone HEUSER, Nicolas DUBLANCHET et Farès MOUSTAFA,

Merci d'avoir participé à cette belle aventure et de m'avoir consacré votre temps et prodigué vos conseils.

Au Docteur Fabrice ABBADIE et à toute l'équipe de médecine vasculaire de l'hôpital de Vichy,

Je vous remercie pour ses 6 mois passés à vos côtés qui ont changé mon internat. J'ai hâte de vous retrouver !

A mes parents,

Par votre amour et votre éducation, vous m'avez donné les forces pour affronter toutes les situations. Vous êtes des parents formidables et je ne saurais jamais assez vous remercier pour votre soutien tout au long de ces années. Je vous aime tellement.

A mon frère,

Notre complicité, nos disputes, nos moments de joie et de peine ont forgé notre solide relation. Un grand merci pour ton sens de l'humour qui saura toujours me faire rire !

A Adrien,

Merci ne serait pas assez fort pour toi qui a toujours cru en moi même quand je n'y croyais plus, toi qui a toujours été là même dans les mauvais moments, toi qui m'a donné tant d'amour et de joie de vivre. Tu es ce qui m'est arrivé de plus beau, je t'aime.

A Clément, Anne-Sophie, Julie, Alice, Cristina et tous mes fidèles amis

Par tous nos moments de complicité, nos soirées vins et fromages interminables, nos fous rires, vous avez rendus ces années festives et amusantes, merci.

A tous mes co-internes, Claire, Mélanie, Thomas, Shaam, Téhani, Lisa, Léa, et aux assistants, Guillaume, Sofia, Judith, Christophe,

On a bien travaillé mais surtout a bien ri ! C'était un plaisir d'avoir partagé ses tranches de vie avec vous !

A tous ceux qui ne rentrent pas dans des cases mais qui ont contribué à être ce que je suis et ce que je suis devenue

Un grand merci.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	16
MATERIELS ET METHODES	20
POPULATION ETUDIEE	21
<i>Critères d'inclusion</i>	21
<i>Critères de non inclusion</i>	21
EXPERTS.....	21
EMBOLIE PULMONAIRE.....	22
CRITERES DE JUGEMENT.....	23
ANALYSES STATISTIQUES.....	23
RESULTATS.....	25
DISCUSSION	31
CONCLUSION	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34
ANNEXES.....	36

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I : <i>Fiche anonymisée temps 1 ; exemple du cas 2267</i>	37
ANNEXE II : <i>Fiche anonymisée temps 2 ; exemple du cas 454</i>	38
ANNEXE III : <i>Profil de patient pour lequel les experts sont unanimes (au moins 4 experts d'accord sur la durée d'anticoagulation) au temps 1</i>	39
ANNEXE IV : <i>Profil de patient pour lequel les experts sont unanimes (au moins 4 experts d'accord sur la durée d'anticoagulation) au temps 2</i>	40
ANNEXE V : <i>Profil de patient pour lequel les experts sont unanimes (au moins 4 experts d'accord sur la durée d'anticoagulation) au temps 1 après redéfinition de 2 groupes de traitement (3 à 6 mois vs long cours)</i>	41
ANNEXE VI : <i>Profil de patient pour lequel les experts sont unanimes (au moins 4 experts d'accord sur la durée d'anticoagulation) au temps 2 après redéfinition de 2 groupes de traitement (3 à 6 mois vs long cours)</i>	42
ANNEXE VII : <i>Profil de patient pour lequel les experts changent d'avis entre le temps 1 et le temps 2 après redéfinition de 2 groupes de traitement (3 à 6 mois vs long cours)</i>	43

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAU I : <i>Description de la population</i>	25
TABLEAU II : <i>Description de l'embolie pulmonaire</i>	26
TABLEAU III : <i>Profil du patient pour lequel les experts changent d'avis entre le temps 1 et le temps 2</i>	29
FIGURE 1 : <i>Répartition des différents types de changement de durée d'anticoagulation entre le temps 1 et le temps 2</i>	27

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire est une pathologie fréquente puisqu'on estime que son incidence annuelle est d'environ 85 cas pour 100 000 habitants (1). Cette donnée chiffrée est toutefois probablement sous-évaluée en raison des difficultés diagnostiques de par l'hétérogénéité de la présentation clinique.

Pour mieux appréhender la démarche diagnostique, de nombreux scores ont été proposés et validés. A cet effet, les dernières recommandations européennes (2) préconisent l'utilisation du score de Wells ou du score de Genève modifié afin de stratifier la probabilité d'embolie pulmonaire en cas de suspicion diagnostique. Pour une probabilité faible ou intermédiaire, il est recommandé de réaliser un dosage des D-Dimères qui, s'ils sont supérieurs à la valeur seuil, font réaliser un angio-scanner pulmonaire. En cas de probabilité forte, l'angio-scanner pulmonaire sera réalisé en première intention sans recours au dosage des D-dimères. En cas de choc ou d'instabilité hémodynamique, il n'y a pas lieu de stratifier le risque et il est préconisé de réaliser directement un angio-scanner pulmonaire.

Une fois le diagnostic d'embolie pulmonaire établi, il est possible d'évaluer le risque de mortalité grâce au score de « PESI » et à sa version simplifiée le « s-PESI » (3). Un score de s-PESI à 0 détermine un risque de mortalité à 30 jours de 1% (IC 95% 0-2,1%) donc un risque faible. Un score de s-PESI supérieur ou égale à 1 détermine une mortalité à 30 jours autour de 10% (IC 95% 8,5-13,2 %) soit un risque intermédiaire de décès à 30 jours. En cas de choc ou d'instabilité hémodynamique, ce risque est qualifié de haut risque de décès.

De nombreux facteurs de risque d'embolie pulmonaire ont été identifiés distinguant les facteurs de risque acquis et les facteurs de risque constitutionnels (4). Parmi les facteurs de risques acquis, on retient : des facteurs de risque majeurs tels qu'une chirurgie récente de moins de 3 mois, un traumatisme des membres inférieurs récent, une immobilisation pour une hospitalisation récente

et/ou un cancer actif, des facteurs de risque modérés que sont la contraception oestro-progestative, le traitement hormonal substitutif, la grossesse et le post-partum, les maladies inflammatoires digestives, l'âge élevé (> 75 ans), les antécédents de maladie thrombo-emboliques veineuses et/ou l'insuffisance cardiaque congestive, enfin l'obésité et le voyage prolongé (> 6h) constituent des facteurs de risque acquis faibles.

L'identification des facteurs de risque est à ce jour un point essentiel pour déterminer la durée du traitement anticoagulant. En effet, cette durée d'anticoagulation doit répondre à la meilleure évaluation de la balance bénéfico-risque entre la prévention thrombotique pour éviter les récurrences (*ie* poursuite de la prescription du traitement anticoagulant) et le risque d'hémorragie (*ie* arrêt de la prescription du traitement anticoagulant). Les recommandations européennes de 2014 (2) et les recommandations américaines de 2016 (5) préconisent une durée d'anticoagulation de 3 mois pour les embolies pulmonaires inaugurales provoquées par un facteur majeur (grade 1B). Pour les embolies pulmonaires inaugurales non provoquées, la durée de traitement préconisée est d'au moins 3 mois (grade 1A pour les recommandations européennes, grade 1B pour les recommandations américaines), avec la proposition de poursuivre le traitement à plus long terme pour les patients à faible risque de saignement sans pour autant donner une date de fin de traitement (grade 2B). Pour les patients avec un cancer actif, il est recommandé de poursuivre le traitement anticoagulant tant que persiste la néoplasie (grade 2C). Pour les embolies pulmonaires récurrentes (au moins 2 épisodes), un traitement au long cours est préconisé pour les recommandations européennes (grade 1B) et de plus de 3 mois pour les recommandations américaines (grade 1B).

A l'opposé des facteurs de risque acquis, les facteurs de risques constitutionnels sont représentés par les états de thrombophilie inhérents aux patients. Ce sont des anomalies génétiques augmentant le

risque d'évènement thrombotique. Le premier cas de thrombophilie a été décrit en 1965 par Egeberg dans une famille norvégienne qui avait une tendance importante à développer des thromboses veineuses et chez qui il a découvert un déficit en antithrombine (6). De nombreuses publications ont ensuite suivi avec l'identification d'autres thrombophilies : mutation du facteur V de Leiden, mutation du facteur II, déficit en antithrombine, déficit en protéine S et déficit en protéine C.

De nombreuses publications se sont penchés sur le risque de récurrence d'embolie pulmonaire chez les patients porteurs de ses anomalies constitutionnelles. En 2005, Christiansen and al. (7) suggèrent que les facteurs prothrombotiques ne jouent pas un rôle important dans le risque de récurrence des maladies thrombo-emboliques veineuses évaluant le risque de récurrence d'évènement thromboembolique en population générale à 26 pour 1000 patients-années (IC 95% 20,8-31,8) comparé à 30 pour 1000 patients-années pour la mutation du facteur V (OR 1,2 – IC 95% 0,7 à 1,9), et à 19 pour 1000 patients-années pour la mutation du facteur II (OR 0,7 – IC 95% 0,3 à 2). Une méta-analyse de 2006 (8) confirme que le risque attribuable à la mutation du facteur V et du facteur II est modeste. De fait, le risque mesuré en population générale est bien inférieur au risque de 45 pour 1000 patients-années rapportés pour les déficits en protéine C, protéine S et en antithrombines (OR 1,8 – IC 95% 0,9 à 3,7).

Ces approches chiffrées ont amené nombre d'équipes cliniques à effectuer des bilans systématiques de thrombophilie. Coppens (9) en 2008 relativise cet intérêt en montrant que la réalisation systématique du bilan de thrombophilie ne réduit pas l'incidence de la récurrence de maladie thromboembolique veineuse. Dans la foulée, des recommandations internationales concernant la réalisation du bilan de thrombophilie ont été publiées en 2010 (10) et indiquent que la réalisation d'un bilan de thrombophilie chez des patients non sélectionnés présentant un premier épisode de maladie thrombo-embolique n'est pas indiquée (grade 1B). De plus, les auteurs préconisent que la durée d'anticoagulation soit la même avec ou sans recours au bilan de thrombophilie – et à ses résultats - (grade 1B). Les mêmes auteurs précisent toutefois que chez les patients avec une histoire

familiale au 1^{er} et 2^{eme} degré de survenue de plusieurs épisodes thromboemboliques veineux non provoqués, la réalisation du bilan de thrombophilie est envisageable et que ses résultats interfèrent de fait avec la durée de prescription du traitement anticoagulant (grade C). Les recommandations internationales de 2016 (11) continuent de plaider contre la réalisation systématique du bilan de thrombophilie, hormis quelques situations bien particulières dont les patients avec une embolie pulmonaire non provoquée avec un faible risque de saignement, les femmes exposées aux traitements contenant des œstrogènes ou en désir de grossesse et issues de famille rapportant des accidents thrombo-emboliques veineux non provoqués.

Malgré la diffusion de ces recommandations, la réalisation de bilan de thrombophilie dans les embolies pulmonaire inaugurale est encore largement répandue ; une étude publiée en 2016 (12) estime que 73% des patients ont été testés de façon inappropriée. Aux Etats-Unis, le cout des bilans de thrombophilie réalisés de façon inappropriée est estimé entre 300 et 670 millions de dollars par an (13). Une étude récente de 2018 (14) rapporte que l'âge inférieur à 65 ans est associé à la réalisation du bilan de thrombophilie avec un odd ratio à 5,91 (IC 95% 3,12-11,19). Les dernières recommandations françaises de la Société Française de Médecine Vasculaire, datant de 2009 préconisaient la réalisation d'un bilan de thrombophilie pour les patients de moins de 60 ans avec une embolie pulmonaire inaugurale (grade C) (15).

Au centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, le bilan de thrombophilie est également réalisé en excès et concerne la plupart des patients âgés de moins de 60 ans pris en charge pour une embolie pulmonaire inaugurale. Le but de notre travail est de montrer que ce bilan de thrombophilie n'influence pas la durée d'anticoagulation en situation clinique dans cette catégorie de patient.

MATERIELS ET METHODES

L'étude a été conduite au Centre Hospitalier Universitaire de Clermont Ferrand au sein du service de Médecine Thérapeutique et Post-Urgences ; ce service de 29 lits s'est spécialisé au fil des années dans la prise en charge initiale et le suivi des pathologies thrombo-emboliques veineuses avec un axe fort portant sur l'évaluation des anticoagulants oraux directs.

Notre travail a consisté à inclure rétrospectivement les patients de moins de 60 ans, hospitalisés dans ce service pour une embolie pulmonaire inaugurale entre avril 2014 et mars 2017, suivis pendant au moins 6 mois après la sortie d'hospitalisation et ayant bénéficié d'un bilan de thrombophilie.

Les caractéristiques des patients, leurs antécédents, et les éléments appréciant le cas index de l'embolie pulmonaire ont été consignés sur des fiches standardisées et rendues anonymes (*Annexe I* et *Annexe II*).

Ces fiches ont été proposées en lecture à six experts en deux temps, l'objet étant de leur faire préciser la durée d'anticoagulation préconisée au cas par cas :

- Temps 1 : décision préconisée en aveugle des résultats du bilan de thrombophilie
- Temps 2 : décision préconisée après avoir pris connaissance des résultats du bilan de thrombophilie réalisé.

Pour éviter le biais de mémorisation, les dossiers des patients ont été présentés dans un ordre différent sur la base d'une allocation aléatoire préalable.

L'analyse des résultats confronte les préconisations de durée du traitement anticoagulant, malade par malade puis sur l'ensemble de la population observée, au temps 1 et au temps 2.

Population étudiée

*Critères d'inclusion

Il s'agit de patients ayant fait un premier épisode d'embolie pulmonaire, âgés de plus de 18 ans et de moins de 60 ans, suivis pendant au moins 6 mois au décours de la survenue de l'embolie pulmonaire et n'ayant pas fait de récurrence de maladie thrombo-embolique veineuse durant ce suivi. Pour l'ensemble des malades, un bilan de thrombophilie complet devait être disponible.

*Critères de non inclusion :

Ont été exclus les patients de moins de 18 ans ou de plus de 60 ans, les patients ayant déjà un antécédent de maladie thrombo-embolique auparavant ou ayant récidivé pendant le suivi, les patients avec néoplasie diagnostiquée avant l'événement ou pendant le suivi, les patients avec une pathologie associée rendant nécessaire une anticoagulation au long cours (fibrillation auriculaire, flutter, valve mécanique, autres) et les patients sans bilan de thrombophilie réalisé à la fin du suivi.

Experts

Les experts ont été choisis pour leur particulière implication dans la prise en charge des maladies thromboemboliques veineuses que ce soit pour la prise en charge en hospitalisation, pour le suivi des malades en consultations ou en raison de leur implication dans des travaux scientifiques de recherche clinique dans ce domaine. Ces experts sont au nombre de six et représentent plusieurs spécialités intéressées par le traitement des embolies pulmonaires : un professeur des universités spécialisé en thérapeutique et médecine d'Urgence, un maître de conférences universitaire d'hématologie clinique, deux praticiens hospitaliers urgentistes et deux praticiens hospitaliers médecin vasculaire.

Embolie pulmonaire

Pour chaque patient, le diagnostic d'embolie pulmonaire est confirmé par un angio-scanner pulmonaire ou une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion quand il y a une contre-indication à l'injection de produits de contraste iodés.

Pour chaque patient, on dispose de l'évaluation du risque de décès calculée grâce au score s-PESI (3). Celui-ci détermine une strate de risque à l'aide de plusieurs paramètres : l'âge (1 point si plus de 80 ans) ; antécédents de cancer (1 point), de problème cardiaque ou pulmonaire chronique (1 point) ; caractéristiques cliniques de l'embolie pulmonaire dont oxymétrie de pouls inférieure à 90% (1 point), fréquence cardiaque supérieure à 110 battements par minute (1 point) et pression artérielle systolique inférieure à 100 mm de Hg. Le risque de décès est faible pour un score égal à zéro ; il est élevé pour un score supérieur ou égale à 1.

Une autre stratification du risque de décès est basée sur les éléments de la présentation clinique, les éléments d'imagerie et les résultats de dosages biologiques (troponine, facteurs natriurétiques). La stratification proposée est la suivante, par ordre décroissant de risque de décès à 1 mois :

- haut risque de décès pour les patients en état de choc ou en instabilité hémodynamique,
- risque de décès intermédiaire en cas de dysfonction du ventricule droit appréciée sur l'angio-scanner thoracique ou en échocardiographie transthoracique. L'élévation associée de l'un des deux marqueurs biologiques (troponine, BNP ou NT-proBNP) classe le malade à risque intermédiaire élevé de décès ; l'absence d'élévation de ces marqueurs biologiques en fait un malade à risque intermédiaire bas de décès.

Le caractère provoqué de l'embolie pulmonaire est déterminé en présence de facteurs de risque majeurs (16) c'est-à-dire une chirurgie récente de moins de 3 mois ou une immobilisation pour une hospitalisation depuis plus de 3 jours. En l'absence de ces facteurs, l'embolie pulmonaire est considérée comme non provoquée.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est le pourcentage de situations cliniques pour lesquelles on note une différence des durées de traitement préconisées entre le temps 1 (réponse de l'expert en aveugle du bilan de thrombophilie) et le temps 2 (réponse de l'expert ayant pris connaissance du bilan de thrombophilie).

Les critères de jugement secondaires sont :

- l'évaluation de l'homogénéité des réponses des 6 experts
- la description des situations amenant les experts à modifier leur préconisation de durée de traitement après avoir pris connaissance du bilan de thrombophilie.
- la description des situations amenant à une réponse unanime des experts c'est-à-dire avec au moins 4 experts donnant la même préconisation de durée de traitement anticoagulant

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13 ; StataCorp, College Station, Texas, USA) en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles et par la moyenne \pm écart-type ou la médiane [intervalle interquantile] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. Les durées d'anticoagulation (3 mois, 6 mois ou long court) ont été comparées de façon appariée (avant-après lecture du bilan de thrombophilie) par le test apparié de Stuart-Maxwell, pour chaque expert séparément et pour tous les experts simultanément. Les 53 patients ont par la suite été divisés en deux groupes (à chaque temps de mesure), selon le nombre d'experts ayant donné la même réponse (moins de 4 sur 6 experts, ou au moins 4 sur 6 experts). Ces deux groupes indépendants ont été comparés par le test t de Student ou par le test de Mann-Whitney si conditions du t-test non respectées, pour les paramètres de nature quantitative. La

normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk et l'homoscédasticité par le test de Fischer-Snedecor. Les comparaisons entre groupes concernant des paramètres qualitatifs ont été effectuées par le test du Chi2 ou par le test exact de Fischer. Par ailleurs, des analyses ont également été réalisées en comparant tous les couples « patients-expert », classés en deux groupes : changement d'avis ou pas de changement d'avis après la lecture du bilan de thrombophilie. Dans ce cas-là, 318 observations (53 patients x 6 experts) ont été étudiées. L'étude des facteurs associés au changement d'avis a été réalisée par des régressions logistiques mixtes afin de considérer la variabilité inter/intra sujet (effet aléatoire sujet). Enfin, des analyses de sensibilité ont été mises en œuvre en regroupant les durées d'anticoagulation de 3 et 6 mois (3-6 mois vs. long court).

RESULTATS

Cinquante-trois patients ont été inclus dans l'étude, dont 43,4% de femmes. L'âge moyen était de $39,4 \pm 11,1$ ans. La majorité des femmes (65%) prenait une contraception dont 87 % une contraception oestroprogestative.

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le *Tableau I*.

Population	Total (n=53)
Age (années), moyenne \pm ET	$39,4 \pm 11,1$
Sexe féminin, n (%)	23 (43,4)
Poids (kg), moyenne \pm ET	$82,7 \pm 22,0$
IMC (kg/m^2), moyenne \pm ET	$27,7 \pm 7,1$ (n=44)
Contraception, n (%)	(n = 23)
- aucune	8 (34,8)
- oestroprogestative	13 (56,5)
- progestative	1 (4,4)
- cuivre	1 (4,4)
Alcoolisme, n (%)	3 (5,7)
Bilan de thrombophilie normal, n (%)	38 (71,7)

Tableau I Description de la population

(ET : Ecart-type, IMC : Indice de masse corporelle, n : nombre, kg : kilogramme, % : pourcentage)

Concernant les embolies pulmonaires, il a été retrouvé 76 % d'embolies pulmonaires non provoquées et une majorité d'embolies pulmonaires à faible risque de décès (72 %). Les caractéristiques des embolies pulmonaires sont décrites dans le *Tableau II*.

Embolie pulmonaire	Total (n=53)
Non provoquée, n (%)	40 (75,5)
Localisation, n (%)	
- Tronculaire	2 (3,8)
- Lobaire	19 (35,9)
- Segmentaire	32 (60,4)
Bilatérale, n (%)	33 (62,3)
Risque de décès, n (%)	
- Haut	1 (1,9)
- Intermédiaire élevé	3 (5,7)
- Intermédiaire faible	11 (20,7)
- Faible	38 (71,7)

Tableau II Description de l'embolie pulmonaire (n : nombre, % : pourcentage)

Le bilan de thrombophilie s'est avéré normal pour 72 % des patients. On dénombre parmi les bilans de thrombophilie positifs 4 mutations hétérozygotes du facteur II, 7 mutations hétérozygotes du facteur V, 1 mutation hétérozygote du facteur V associé à un déficit en protéine S, 2 déficits en protéine S (dont un déficit mineur) et 1 déficit en protéine S associé à un déficit en antithrombine.

Au total, il y a eu 18 % de changement de durée d'anticoagulation entre le temps 1 et le temps 2 mais il n'a pas été montré de différence statistiquement significative de durée d'anticoagulation ($p = 0,60$).

Pour chaque expert, individuellement, il n'a pas non plus été montré de différence statistiquement significative de durée d'anticoagulation entre le temps 1 et le temps 2 : 15 % de changement pour l'expert 1 ($p = 0,78$) ; 30% de changement pour l'expert 2 ($p = 0,32$) ; 17% de changement pour

l'expert 3 ($p = 0,12$) ; 23% de changement pour l'expert 4 ($p = 0,47$) ; 15% de changement pour l'expert 5 ($p = 0,09$) ; 9 % de changement pour l'expert 6 ($p = 0,10$).

La *figure 1* montre la répartition des modifications de durée de traitement entre le temps 1 et le temps 2 pour chaque expert pris individuellement et pour les 6 experts réunis.

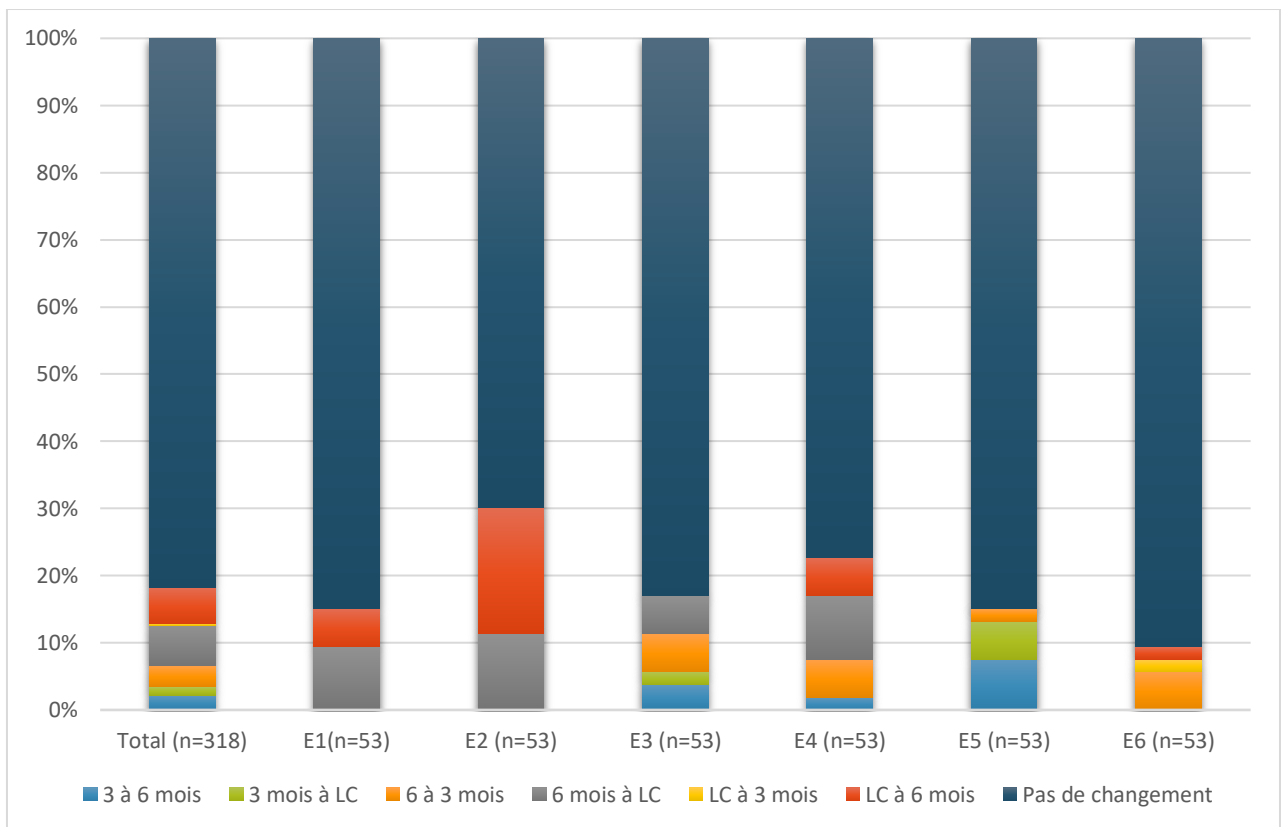


Figure 1 Répartition des différents types de changement de durée d'anticoagulation entre le temps 1 et le temps 2 (E : Expert – LC : long cours)

Au temps 1, il y a eu 64 % de réponses « unanimes », c'est-à-dire avec au moins 4 experts préconisant la même durée de traitement pour un patient donné. Un profil patient pour lequel les experts sont unanimes au temps 1 est décrit en *Annexe III*. Au temps 2, les experts ont été unanimes

pour 41 patients sur 53 soit 77 % de réponses unanimes. Aucun profil patient pour lequel les experts sont unanimes au temps 2 n'a pu être proposé (*Annexe IV*).

Les experts sont unanimes au temps 1 et au temps 2 pour 32 patients soit pour 60 % des patients.

Les experts ne sont unanimes ni au temps 1 ni au temps 2 pour 10 patients soit pour 19 % des patients. Les experts sont unanimes au temps 1 mais plus au temps 2 pour 2 patients soit pour 4 % des patients. Les experts ne sont pas unanimes au temps 1 mais sont unanimes au temps 2 pour 9 patients soit pour 17% des patients.

En comparant les patients-experts selon le fait d'avoir changé d'avis entre le temps 1 et le temps 2, on a trouvé 58 changements de préconisation de durée de traitement entre le temps 1 et le temps 2 sur 318 occurrences soit donc 18 % de changements d'avis. Un profil patient pour lequel les experts changent d'avis avec l'apport de bilan de thrombophilie est décrit dans le *Tableau III*. Le fait d'avoir une embolie pulmonaire tronculaire plutôt que segmentaire, le fait d'avoir une embolie pulmonaire bilatérale plutôt qu'unilatérale et le fait d'avoir une embolie pulmonaire de gravité intermédiaire ou forte plutôt que faible ont été mis en évidence de façon statistiquement significative comme entraînant un changement d'avis avec l'apport du bilan de thrombophilie.

	Pas de divergence	Divergence	p-value
Sexe			
- Femme, n (%)	112 (81,2)	26 (18,8)	0,852
- Homme, n (%)	148 (82,2)	32 (17,8)	
Age (années), moyenne \pm ET	39,5 \pm 10,7	38,5 \pm 12,4	0,598
Poids (kg), moyenne \pm ET	83 \pm 21,1	81,2 \pm 25,1	0,638
IMC (kg/m ²), moyenne \pm ET	27,5 \pm 6,7 (n=264)	28,6 \pm 8,2 (n=264)	0,373
Contraception, n (%)			
- aucune	40 (83,3)	8 (16,7)	0,752
- oestroprogestative	63 (80,8)	15 (19,2)	
Localisation EP, n (%)			
- segmentaire	159 (82,8)	33 (17,19)	0,0037
- tronculaire	5 (41,7)	7 (58,3)	
Latéralité EP, n (%)			
- unilatéral	107 (89,2)	13 (10,8)	0,014
- bilatéral	153 (77,3)	45 (22,7)	
Caractère, n (%)			
- Non provoquée	200 (83,3)	40 (16,7)	0,254
- Provoquée	60 (76,9)	18 (23,1)	
Gravité, n (%)			
- Faible	194 (85,1)	34 (14,9)	0,028
- Intermédiaire et forte	66 (73,3)	24 (26,7)	

Tableau III Profil du patient pour lequel les experts changent d'avis entre le temps 1 et le temps 2 (n : nombre, % : pourcentage, ET : écart-type, kg : kilogramme, EP : embolie pulmonaire)

En redéfinissant *a posteriori* deux groupes de durée d'anticoagulation à savoir 3 à 6 mois pour les comparer à la décision de traiter au long cours, au temps 1 les experts sont unanimes pour 49 patients sur 53 soit 93 % des patients. Au temps 2, les experts restent unanimes pour 89 % des patients. Aucun profil type de patient pour lequel les experts sont unanimes au temps 1 (*Annexe V*) ou au temps 2 (*Annexe VI*) n'a pu être décrit.

En comparant les patients-experts selon le fait d'avoir changé d'avis entre le temps 1 et le temps 2, on a trouvé 41 changements de préconisation de durée de traitement entre le temps 1 et le temps 2 sur 318 occurrences soit 13 % de changements d'avis. Pour le profil patient entraînant un changement de préconisation de la durée de traitement par les experts, seuls les faits d'avoir une embolie pulmonaire bilatérale plutôt qu'unilatérale et le fait d'avoir une embolie pulmonaire de gravité intermédiaire ou forte plutôt que faible différent statistiquement (*Annexe VII*).

DISCUSSION

L'embolie pulmonaire est une maladie pour laquelle la décision de la durée d'anticoagulation n'est pas aisée. En effet, malgré des recommandations précises (2) (5), le choix de la durée d'une anticoagulation prend en compte de nombreux facteurs concernant le patient, mais aussi le type d'embolie pulmonaire (contexte de survenue, épisode inaugural, cancer associé, ...). De nombreuses équipes ont également recours au bilan de thrombophilie pour décider au mieux de la durée de l'anticoagulation pour une embolie pulmonaire inaugurale chez un patient de moins de 60 ans.

Notre travail montre qu'il n'y a pas de différence significative de durée d'anticoagulation préconisée, selon que les experts interrogés ne disposent pas (temps 1) ou disposent (temps 2) des résultats du bilan de thrombophilie chez ces malades.

Nous avons redéfini dans un deuxième temps deux groupes de durée d'anticoagulation, en regroupant les durées 3 mois et 6 mois de traitement, et en les comparant avec une préconisation d'anticoagulation au long cours comme ce qui est notifié dans les recommandation internationales (5). En reprenant les mêmes analyses statistiques, nous montrons que l'apport du résultat du bilan de thrombophilie divise les experts en rendant les prises de décision moins unanimes. Ceci nous amène au constat que le résultat du bilan de thrombophilie est même susceptible de générer une hétérogénéité des prises en charge, alors que le but escompté était de prendre des décisions homogènes.

Nous avons tenté de déterminer un profil de patient pour lequel le bilan de thrombophilie entraîne un changement des préconisations de durée d'anticoagulation. Dans notre travail, le patient « type » est un patient ayant fait une embolie pulmonaire grave de risque intermédiaire ou élevé de décès,

caractérisée par une localisation tronculaire et bilatérale des embolies thrombotiques. Ce sont ces patients pour lesquels l'hétérogénéité des durées d'anticoagulation a été la plus élevée après l'apport des résultats du bilan de thrombophilie. De fait, les prises de décision relatives à la durée d'anticoagulation pour ce profil de patient méritent probablement d'être faites en réunion de concertation pluridisciplinaire dans une approche consensuelle. Il serait d'ailleurs intéressant de poursuivre ce travail afin de déterminer le nombre de médecins nécessaire à l'établissement d'un consensus pour ce type de malade, tout en précisant leur formation initiale et leur degré d'expertise.

Enfin, il apparaît que notre étude va clairement dans le sens des recommandations internationales (10) à savoir que la réalisation d'un bilan de thrombophilie systématique chez les patients de moins de 60 ans faisant une embolie pulmonaire inaugurale n'est pas justifié pour déterminer la durée d'anticoagulation. Cependant, d'autres perspectives rendent ce bilan intéressant comme les cas de femmes exposées aux traitements contenant des œstrogènes ou en désir de grossesse et issues de famille rapportant des accidents thrombo-emboliques veineux non provoqués.

Notre étude reste toutefois limitée de par le nombre de patients inclus et par le caractère monocentrique, même si deux experts ne participent pas aux consultations de suivi des patients. Il sera intéressant de reprendre ce travail en multicentrique avec un nombre de sujets plus conséquent pour embrasser plus de cas de figure possibles, afin de cerner plus finement le profil de patients pour lequel l'intérêt du bilan de thrombophilie est de mise.

De plus, il sera également intéressant de poursuivre ce travail en multicentrique afin de faire évoluer les recommandations françaises (15) concernant la recherche de facteurs biologiques de risque pour les faire tendre vers les recommandations internationales (10).

CONCLUSION

L'embolie pulmonaire, 3^{ème} maladie cardiovasculaire en termes de prévalence, interroge depuis des années sur durée d'anticoagulation requise. Les recommandations, nationales et internationales, proposent une approche de plus en plus consensuelle. Toutefois, et malgré la clarté de ces recommandations, la décision sur la durée d'anticoagulation à prendre in fine n'est pas toujours aisée. Outre le caractère provoqué ou non provoqué de l'embolie pulmonaire, l'apport et la prise en compte du bilan de thrombophilie restent encore trop souvent à la discrétion du médecin en charge du patient pour déterminer la durée de l'anticoagulation pour une embolie pulmonaire inaugurale chez un patient de moins de 60 ans.

Notre travail a porté sur 53 cas vécus d'embolies pulmonaires inaugurales survenues avant 60 ans en confrontant les avis séparés de 6 experts, en aveugle les uns des autres. En considérant que quand 4 au moins des 6 experts partageaient la même décision, il s'agissait de la décision conforme aux recommandations, les décisions ne diffèrent pas significativement en termes de durée d'anticoagulation selon que les experts disposent ou non du bilan de thrombophilie.

Les conclusions de notre étude rejoignent celles des recommandations internationales préconisant la non-réalisation systématique d'un bilan de thrombophilie en cas d'embolie pulmonaire inaugurale pour déterminer la durée d'anticoagulation. Notre travail met en exergue une divergence de point de vue quant à la durée du traitement anticoagulant chez 4 malades avant connaissance du bilan de thrombophilie, puis chez 6 malades une fois ce bilan connu. Ces cas particuliers ouvrent une piste de réflexion à part et justifient d'autant la prise de décision en réunion de concertation pluridisciplinaires.

Clermont-Ferrand, le 16.10.18

Pierre CLAVELOU
Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 8 octobre 2018

Jeannot SCHMIDT
Président du Jury

A blue ink signature of Jeannot Schmidt, consisting of several fluid, overlapping strokes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Olié V, Chin F, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique: Patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. Vol. 38. 2013. 308 p.
2. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, 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*. 14 nov 2014;35(43):3033-73.
3. Righini M., Roy P.-M., Meyer G., Verschuren F., Aujesky D., Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 17 août 2011;9(10):2115-7.
4. Delluc A, Le Ven F, Mottier D, Le Gal G. Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Rev Mal Respir*. 1 févr 2012;29(2):254-66.
5. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *CHEST*. 1 févr 2016;149(2):315-52.
6. Egeberg. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965;13:516-30.
7. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*. 18 mai 2005;293(19):2352-61.
8. Ho W, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: A systematic review. *Arch Intern Med*. 10 avr 2006;166(7):729-36.
9. Coppens M., Reijnders J. H., Middeldorp S., Doggen C. J. M., Rosendaal F. R. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 18 août 2008;6(9):1474-7.
10. Baglin Trevor, Gray Elaine, Greaves Mike, Hunt Beverley J., Keeling David, Machin Sam, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 22 mars 2010;149(2):209-20.
11. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:154-64.
12. Kwon A. J., Roshal M., DeSancho M. T. Clinical adherence to thrombophilia screening guidelines at a major tertiary care hospital. *J Thromb Haemost*. 8 févr 2016;14(5):982-6.
13. Petrilli Christopher M., Heidemann Lauren, Mack Megan, Durance Paul, Chopra Vineet. Inpatient inherited thrombophilia testing. *J Hosp Med*. 26 oct 2016;11(11):801-4.
14. Samim D, Marques-Vidal P, Alberio L, Waeber G, Méan M. Do hospital doctors test for thrombophilia in patients with venous thromboembolism? *J Thromb Thrombolysis*.

15. Recommendations on Testing for Thrombophilia in Venous Thromboembolic Disease: a French Consensus Guideline. *J Mal Vasc.* 1 mai 2009;34(3):156-203.
16. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 15 avr 2016;14(7):1480-3.

ANNEXES

Annexe I: Fiche anonymisée temps 1 ; exemple du cas 2267

N° du patient : 2267

Description du patient

- Sexe : F H
- Age 45 ans
- Poids : 125 kg Taille : 175 cm IMC : 40,8 kg/m²
- Autonomie : PS OMS 0 1 2 3 4
- Contraception : oestroprogestative progestative seule cuivre aucune

Antécédents

- Maladie ThromboEmbolique Veineuse : non oui
- Fibrillation auriculaire/Flutter : non oui
- Valve mécanique : non oui
- Autre indication d'anticoagulant : non oui
- Alcoolisme : non oui

Biologie

- Créatinine : 99 mol/L
- Clairance selon MDRD : > 90 ml/min/1,73m² selon Cockcroft : 124 ml/min
- ASAT : 18 U/L ALAT : 33 U/L

Description de l'embolie pulmonaire

- Tronculaire Lobaire Segmentaire Sous-segmentaire
- Unilatérale Bilatérale
- s-PESI : 0 > ou = 1
- Troponine : Négative Positive
- Pro-BNP : Normal Augmenté
- Rapport VD/VG : <1 >1
- Risque de décès : Faible Intermédiaire faible Intermédiaire élevé Haut
- Non provoquée Provoquée

Pour ce patient, quelle durée de traitement préconisez-vous ?

3 mois

6 mois

Long cours

Voulez-vous réaliser un bilan de thrombophilie* ?

Oui

Non

*Recherche de la mutation du facteur II, la recherche de la mutation du facteur V, le déficit en protéine C, le déficit en protéine S, le déficit en antithrombine 3 et la recherche d'anticorps antiphospholipides.

Annexe II : Fiche anonymisée temps 2 ; exemple du cas 454

N° du patient : 454

Description du patient

- Sexe : F H
- Age 41 ans
- Poids : 140 kg Taille : 183 cm IMC : 41,8 kg/m²
- Autonomie : PS OMS 0 1 2 3 4
- Contraception : oestroprogestative progestative seule cuivre aucune

Antécédents

- Maladie ThromboEmbolique Veineuse : non oui
- Fibrillation auriculaire/Flutter : non oui
- Valve mécanique : non oui
- Autre indication d'anticoagulant : non oui
- Alcoolisme : non oui

Biologie

- Créatinine : 95,2 mol/L
- Clairance selon MDRD : 76,5 ml/min/1,73m² selon Cockcroft : 78,9 ml/min
- ASAT : 23 U/L ALAT : 39 U/L

Description de l'embolie pulmonaire

- Tronculaire Lobaire Segmentaire Sous-segmentaire
- Unilatérale Bilatérale
- s-PESI : 0 > ou = 1
- Troponine : Négative Positive
- Pro-BNP : Normal Augmenté
- Rapport VD/VG : <1 >1
- Risque de décès : Faible Intermédiaire faible Intermédiaire élevé Haut
- Non provoquée Provoquée

Le bilan de thrombophilie retrouve un déficit en protéine S (55% pour une norme entre 70 et 140%).

Pour ce patient, quelle durée de traitement préconisez-vous ?

3 mois

6 mois

Long cours

Annexe III : Profil de patient pour lequel les experts sont unanimes (au moins 4 experts d'accord sur la durée d'anticoagulation) au temps 1

(n : nombre, ET : écart-type, kg : kilogramme, % : pourcentage)

	Experts Unanimes	Experts Divergents	p-value
Sexe			
- Femme, n (%)	12 (35,3)	11 (57,9)	0,11
- Homme, n (%)	22 (64,7)	8 (42,1)	
Age (années), moyenne \pm ET	42 \pm 10,1	34,6 \pm 11,6	0,02
Poids (kg), moyenne \pm ET	82,2 \pm 20,2	83,5 \pm 25,5	0,85
IMC (kg/m ²), moyenne \pm ET	27,3 \pm 6 (n=44)	28,4 \pm 8,9 (n=44)	0,67
Contraception, n (%)			
- aucune	5 (41,7)	3 (27,3)	0,38
- oestroprogestative	5 (41,7)	8 (72,7)	
- progestative	1 (8,3)	0	
- cuivre	1 (8,3)	0	
Localisation, n (%)			
- segmentaire	23 (67,6)	9 (47,4)	0,29
- lobaire	10 (29,4)	9 (47,4)	
- tronculaire	1 (5,3)	1 (2,9)	
Latéralité, n (%)			
- unilatéral	17 (50)	3 (15,8)	0,01
- bilatéral	17 (50)	16 (84,2)	
Caractère, n (%)			
- Non provoquée	25 (73,5)	15 (79)	0,75
- Provoquée	9 (26,5)	4 (21)	
Gravité, n (%)			
- Faible	26 (76,5)	12 (63,2)	0,30
- Intermédiaire et forte	8 (23,5)	7 (36,8)	

Annexe IV : Profil de patient pour lequel les experts sont unanimes (au moins 4 experts d'accord sur la durée d'anticoagulation) au temps 2

(n : nombre, ET : écart-type, kg : kilogramme, % : pourcentage)

	Experts Unanimes	Experts Divergents	p-value
Sexe			
- Femme, n (%)	16 (39)	7 (58,3)	0,24
- Homme, n (%)	25 (61)	5 (41,7)	
Age (années), moyenne \pm ET	40,7 \pm 11,3	34,8 \pm 9,7	0,11
Poids (kg), moyenne \pm ET	83,8 \pm 22,4	78,8 \pm 21,4	0,49
IMC (kg/m ²), moyenne \pm ET	27,7 \pm 7,2 (n=44)	27,3 \pm 6,6 (n=44)	0,89
Contraception, n (%)			
- aucune	7 (43,7)	1 (14,3)	0,31
- oestroprogestative	7 (43,7)	6 (85,7)	
- progestative	1 (6,3)	0	
- cuivre	1 (6,3)	0	
Localisation, n (%)			
- segmentaire	26 (63,4)	6 (50)	0,08
- lobaire	15 (35,6)	4 (33,3)	
- tronculaire	0	2 (16,7)	
Latéralité, n (%)			
- unilatéral	18 (43,9)	2 (16,7)	0,11
- bilatéral	23 (56,1)	10 (83,3)	
Caractère, n (%)			
- Non provoquée	31 (75,6)	9 (75)	1
- Provoquée	10 (24,4)	3 (25)	
Gravité, n (%)			
- Faible	30 (73,2)	8 (66,7)	0,72
- Intermédiaire et forte	11 (26,8)	4 (33,3)	

Annexe V : Profil de patient pour lequel les experts sont unanimes (au moins 4 experts d'accord sur la durée d'anticoagulation) au temps 1 après redéfinition de 2 groupes de traitement (3 à 6 mois vs long cours)

(n : nombre, ET : écart-type, kg : kilogramme, % : pourcentage)

	Experts Unanimes	Experts Divergents	p-value
Sexe			
- Femme, n (%)	22 (44,9)	1 (25)	0,62
- Homme, n (%)	27 (55,1)	3 (75)	
Age (années), moyenne \pm ET	39,4 \pm 11,1	38,5 \pm 13,9	0,91
Poids (kg), moyenne \pm ET	80,4 \pm 20,2	111,3 \pm 26,8	0,02
IMC (kg/m ²), moyenne \pm ET	26,9 \pm 6,2 (n=44)	37,1 \pm 13 (n=44)	0,07
Contraception, n (%)			
- aucune	7 (31,8)	1 (100)	0,44
- oestroprogestative	13 (59)	0	
- progestative	1 (4,6)	0	
- cuivre	1 (4,6)	0	
Localisation, n (%)			
- segmentaire	30 (61,2)	2 (50)	0,68
- lobaire	17 (34,7)	2 (50)	
- tronculaire	2 (4,1)	0	
Latéralité, n (%)			
- unilatéral	20 (40,8)	0	0,29
- bilatéral	29 (59,2)	4 (100)	
Caractère, n (%)			
- Non provoquée	36 (73,5)	4 (100)	0,56
- Provoquée	13 (26,5)	0	
Gravité, n (%)			
- Faible	37 (75,5)	1 (25)	0,06
- Intermédiaire et forte	12 (24,5)	3 (75)	

Annexe VI : Profil de patient pour lequel les experts sont unanimes (au moins 4 experts d'accord sur la durée d'anticoagulation) au temps 2 après redéfinition de 2 groupes de traitement (3 à 6 mois vs long cours)

(n : nombre, ET : écart-type, kg : kilogramme, % : pourcentage)

	Experts Unanimes	Experts Divergents	p-value
Sexe			
- Femme, n (%)	20 (42,5)	3 (50)	1
- Homme, n (%)	27 (57,5)	3 (50)	
Age (années), moyenne \pm ET	40,1 \pm 11,1	33,2 \pm 11,2	0,20
Poids (kg), moyenne \pm ET	83,4 \pm 22,2	77,5 \pm 22	0,46
IMC (kg/m ²), moyenne \pm ET	27,8 \pm 7,3 (n=44)	26,4 \pm 4,4 (n=44)	0,80
Contraception, n (%)			
- aucune	8 (40)	0	0,44
- oestroprogestative	10 (50)	3 (100)	
- progestative	1 (5)	0	
- cuivre	1 (5)	0	
Localisation, n (%)			
- segmentaire	29 (61,7)	3 (50)	0,27
- lobaire	17 (36,2)	2 (33,3)	
- tronculaire	1 (2,1)	1 (16,7)	
Latéralité, n (%)			
- unilatéral	19 (40,4)	1 (16,7)	0,39
- bilatéral	28 (59,6)	5 (83,3)	
Caractère, n (%)			
- Non provoquée	34 (72,3)	6 (100)	0,32
- Provoquée	13 (27,7)	0	
Gravité, n (%)			
- Faible	34 (72,3)	4 (66,7)	1
- Intermédiaire et forte	13 (27,7)	2 (33,3)	

Annexe VII : Profil du patient pour lequel les experts changent d'avis entre le temps 1 et le temps 2 après redéfinition de 2 groupes de traitement (3 à 6 mois vs long cours)
(n : nombre, ET : écart-type, kg : kilogramme, % : pourcentage)

	Pas de divergence	Divergence	p-value
Sexe			
- Femme, n (%)	121 (87,7)	17 (12,3)	0,761
- Homme, n (%)	156 (87,7)	24 (13,3)	
Age (années), moyenne \pm ET	39,6 \pm 10,7	37,5 \pm 12,9	0,386
Poids (kg), moyenne \pm ET	82,9 \pm 21,3	81,1 \pm 25,3	0,709
IMC (kg/m ²), moyenne \pm ET	27,7 \pm 6,8 (n=264)	27,7 \pm 8,1 (n=264)	0,940
Contraception, n (%)			
- aucune	45 (93,7)	3 (6,3)	0,240
- oestroprogestative	66 (84,6)	12 (15,4)	
Localisation, n (%)			
- segmentaire	166 (86,5)	26 (13,5)	0,140
- tronculaire	8 (66,7)	4 (33,3)	
Latéralité, n (%)			
- unilatérale	112 (93,3)	8 (6,7)	0,022
- bilatérale	165 (83,3)	33 (16,7)	
Caractère, n (%)			
- Non provoquée	206 (85,8)	34 (14,2)	0,327
- Provoquée	71 (91)	7 (9)	
Gravité, n (%)			
- Faible	205 (89,9)	23 (10,1)	0,044
- Intermédiaire et forte	72 (80)	18 (20)	

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque

AUTEUR : VIVIER Amandine

DATE DE SOUTENANCE : 6 novembre 2018

TITRE DE LA THESE : Les résultats du bilan de thrombophilie influencent-ils la durée de traitement anticoagulant pour une embolie pulmonaire inaugurale survenue avant 60 ans ?

RESUME :

Objectif : Dans l'embolie pulmonaire inaugurale chez les patients de moins de 60 ans, les recommandations internationales plaident contre la réalisation systématique d'un bilan de thrombophilie ; ce bilan reste malgré tout encore largement effectué. Le but de notre étude est de montrer que le bilan de thrombophilie est non contributif et ses résultats n'influencent pas la durée d'anticoagulation pour cette catégorie de patients.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective incluant des patients de moins de 60 ans hospitalisés pour une embolie pulmonaire inaugurale avec un bilan de thrombophilie disponible, d'avril 2014 à mars 2017, dans le service de Médecine Post-Urgences et Thérapeutique du CHU de Clermont-Ferrand. Leurs caractéristiques ont été consignées sur une fiche standardisée. Chaque fiche a été proposée individuellement en lecture à 6 experts en deux temps : au temps 1 en aveugle des résultats du bilan de thrombophilie, puis au temps 2 en ayant connaissance des résultats du bilan de thrombophilie. Chaque expert devait préciser au temps 1, puis au temps 2, la durée d'anticoagulation qu'il préconisait. L'analyse a porté sur les concordances et les discordances intra-opérateur et inter-opérateurs des réponses apportées.

Résultats : Cinquante-trois patients dont 43% de femmes ont été inclus. Le bilan de thrombophilie s'est avéré normal pour 72% des patients. Il a été retrouvé 76 % d'embolies pulmonaires non provoquées et une majorité d'embolies pulmonaires à faible risque de décès (72 %). Il n'y a pas eu de différence significative de durée d'anticoagulation entre le temps 1 et le temps 2 ($p= 0,60$).

Conclusion : La prise en compte du résultat du bilan de thrombophilie ne modifie pas la décision des médecins quant à la durée d'anticoagulation chez les patients de moins de 60 ans ayant fait une embolie pulmonaire inaugurale.

MOTS-CLES :

- embolie pulmonaire
- thrombophilie
- maladie thrombo-embolique veineuse
- anticoagulation