HAL
open science

# Impact de l'index d'obstruction vasculaire pulmonaire mesuré à la phase initiale d'une embolie pulmonaire sur le risque de récidive : analyse d'une cohorte prospective brestoise

Charles Orione

▶ **To cite this version:**

Charles Orione. Impact de l'index d'obstruction vasculaire pulmonaire mesuré à la phase initiale d'une embolie pulmonaire sur le risque de récidive : analyse d'une cohorte prospective brestoise. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03246022

**HAL Id: dumas-03246022**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03246022**

Submitted on 2 Jun 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

## DIPLOME D'ETAT

**Année : 2019-2020**

**Thèse présentée par :**

Monsieur Charles Orione
Né le 31/12/1990 à TOURS

**Thèse soutenue publiquement le 07/02/2020**

**Titre de la thèse :**

**Impact de l'index d'obstruction vasculaire pulmonaire mesuré à la phase initiale d'une embolie pulmonaire sur le risque de récidive : analyse d'une cohorte prospective brestoise**

**Président** Mr le Professeur C. Leroyer

**Membres du jury** Mr le Professeur F. Couturaud
Mme le Professeur K. Lacut
Mr le Professeur P-Y. Le Roux
Mme le Docteur C. Tromeur
Mme le Docteur A. Barnier

# Remerciements

Au Professeur Leroyer, merci d'avoir accepté de présider mon jury, et merci également d'avoir partagé votre expérience depuis le début de mon internat dans le service du CHU.
Au Professeur Couturaud, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse et de m'avoir autant soutenu dans les (très) nombreuses relectures des manuscrits et les diverses candidatures pour mon master 2.
Merci également à vous deux pour vos conseils et votre disponibilité tout au long de ma formation.
Au Professeur Lacut, merci d'avoir apporté votre expérience et accepté de juger mon travail.
Au Professeur Le Roux, merci pour toute votre disponibilité et l'aide apporté dans la relecture (fastidieuse) des scintigraphies !
Aux Docteurs Aude Barner et Cécile Tromeur, merci pour l'accompagnement depuis le début de mon internat, merci de m'avoir appris votre métier et transmis votre expérience toujours dans la bonne humeur, et surtout merci pour les fous rires !

Dans l'univers de la pneumologie, merci à tous les chefs que j'ai pu croiser au cours de mon internat et qui ont participé à ma formation : Norbert André, Amélie Bazire, Irène Frachon, Cécile L'Heveder, Christophe Gut-Gobert à Brest, Solène Guinard, Nicolas Bizien, Rémy Bernard et Anne-Marie Chiappa à Quimper, Anne-Marie Metgès et Mr Mialon aux EFR.
Merci à Solange et Michèle au secrétariat du service pour toutes ces pauses café salvatrices.
Merci à toute l'équipe paramédicale côtoyée pendant mon internat, en particulier Mathilde, Christelle et Clémence au plateau technique, Marie-Claude, Isabelle et Solange aux EFR.

Un grand merci à tous mes co-internes (certains maintenant chefs) de pneumologie : Raphaël (merci pour ta disponibilité et tous tes conseils !), Thomas, Nicolas, Pauline, Baptiste, Margaux (Tic&Tac ! merci pour le semestre au plateau !!), Audrey, Juliette, Olivier, Maël, Louis, Eloïse, Benjamin, Marianne, Liliana et les 3 nouveaux Marion, Camille et Corentin.
Un immense merci à Gaël et Alexandre pour être bien plus que des co-internes, depuis 10ans déjà.

En dehors de la pneumologie, merci à toute l'équipe du service de maladies infectieuses Professeur Ansart, Professeur Jaffuel, Professeur Gazeau, Professeur Quaesaet.
En oncologie, merci aux Docteurs Gouva, Robinet, Descourt et Quéré pour votre disponibilité et votre bonne humeur !
Merci également à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Réanimation (la liste est trop longue), en particulier les Dr Tonnelier et Dr Bailly.
Un merci spécial au Dr Simon Bocher, pour l'expérience partagée à l'hôpital comme en dehors, mon téléphone est toujours noyé au fond du port du Château…

Merci aux internes que j'ai croisé en stage tout a long de mon cursus pour m'avoir permis de travailler dans la bonne humeur, la liste est trop longue pour tous les nommer. Jean-Baptiste tu aurais dû faire un remord !

Dans la vraie vie et en dehors de l'hôpital, merci à toute l'équipe de la MédiFroc Ltd : Guillaume, Etienne, Iona, Marie, Karima (frère), Inès, Oriane, Goulven, Kevin, Anna, Laurent, Tristan, Simon, Gwen, Alex, Gaël, Léna, Clairette, Mathias, Luc (oh antonin !), Adrian. Sans vous ça n'aurait pas été pareil, avec vous j'ai tout traversé le sourire aux lèvres.
Merci également aux anciens dieux et aux mèmes très quali.
Merci à Max pour les sessions aux dunes ou à Plounéour, promis cette année j'essaye le backloop !

Merci aux plus anciens également, présents depuis le lycée et avant : Gaël (Qakyr labilab !), Solenne, Manu, Tim, Victor, Laura, Jean. On a pris des directions différentes mais les relations restent intactes.
Un merci spécial à Kévin pour m'avoir accompagné depuis l'école primaire ! Cherbourg c'est loin, mais on reste proches.
Merci aux amis qui m'ont accompagné depuis si longtemps : Jean-Paul (enfin docteur !), Nicole, Laurent, Gwen, JeanMi (merci pour la complicité, Molette). C'est un vrai plaisir de vous avoir à mes côtés.

Merci à toute ma famille, présente depuis toujours et qui m'a vu grandir : Mamie, Papi, Fred, Yann, Anne-Valérie, les cousins Louis (et Marc ! merci pour la traduction !!), Mathilde, Pierre et Hugues : merci n'est pas assez fort.
Merci également à Yves et Mylène, c'est toujours un très grand plaisir de vous voir.

Enfin,

Merci à toi Marthe, il n'y a pas assez de place pour décrire une relation entre un frère et sa sœur.

Merci à vous papa et maman pour m'avoir soutenu et accompagné jusqu'aujourd'hui. Vous m'avez permis d'en arriver où j'en suis, dans tous les domaines. Vous m'avez apporté tellement et plus encore, je vous dois tout.

Merci sans bornes à toi Élise. Tu me fais rire au quotidien, c'est un bonheur de partager ma vie avec toi, depuis 5 ans déjà. Merci pour ton soutien, continuons de voyager.

## Table des matières


*1. Introduction ..... 4*

*2. Objectifs ..... 6*

*3. Matériel et méthode ..... 6*

**3.1 Protocole de l'étude ..... 6**

**3.2 Patients ..... 7**

**3.3 Évaluation de l'index d'obstruction vasculaire pulmonaire initiale ..... 8**

**3.4 Critères de jugement ..... 9**

**3.5 Analyse statistique ..... 9**

3.5.1 Statistiques descriptives ..... 9
3.5.2 Analyse de l'index d'obstruction vasculaire ..... 10
3.5.3 Modélisation : modèle de survie ..... 10
3.5.4 AUC et courbe ROC temps-dépendant ..... 11

*4. Résultats ..... 12*

**4.1 Caractéristiques de la population ..... 12**

**4.2 Détail de l'IOVP ..... 15**

**4.3 Analyse de survie ..... 16**

4.3.1 Estimation de la survie sans évènement ..... 16
4.3.2 Estimation des récidives et décès selon le type d'EP ..... 17
4.3.3 Estimation des récidives et décès selon le taux d'obstruction ..... 18

**4.4 Modélisation : modèle de Cox Cause Specific ..... 19**

**4.5 Détermination d'un seuil optimal : AUC et courbe ROC temps-dépendant ..... 23**

*5. Discussion ..... 25*

*6. Conclusion ..... 28*

*7. Bibliographie ..... 29*

*8. Annexes ..... 31*

# 1. Introduction

L'Embolie Pulmonaire (EP) est la présentation clinique la plus sévère de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE), une maladie multifactorielle impliquant facteurs de risque cliniques acquis et facteurs héréditaires. L'EP constitue un problème de santé publique majeur en raison de sa fréquence (incidence annuelle entre 0,7 et 1 cas pour 1000 habitants) (1–4) et de sa gravité (mortalité de 10% à 3 mois et de 30% à 5 ans) (5). Le traitement repose sur une anticoagulation instaurée en urgence et poursuivie pendant un minimum de 3 mois afin de permettre une résorption du thrombus, de réduire le risque de récidive thrombo-embolique veineuse et de séquelles perfusionnelles (avec ou sans hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (HTP-TEC)) (6–9).

Au-delà de 3 ou 6 mois d'anticoagulation, la décision de maintenir ou non le traitement repose sur l'identification des facteurs de risque de récidive après arrêt du traitement anticoagulant, et sur la prise en compte des facteurs de risque hémorragique sous traitement. Chez les patients ayant une EP provoquée par un facteur majeur transitoire (chirurgie, immobilisation, traumatisme des membres inférieurs, contraception oestro-progestative, grossesse, post-partum et traitement hormonal substitutif de la ménopause), le risque de récidive à un an est inférieur à 3% après arrêt du traitement anticoagulant (10) : dans ce contexte, un traitement court de 3 voire 6 mois maximum est optimal (11). En revanche, chez les patients dont l'EP n'est pas provoquée par un facteur majeur transitoire ni associée à un facteur persistant (cancer, syndrome des anti-phospholipides), le risque de récidive est élevé (> 9% à un an après arrêt du traitement), qu'une thrombophilie soit détectée ou non (10–12) : chez ces patients un traitement anticoagulant d'une durée non limitée doit être discuté, selon les recommandations françaises et américaines (11,13). Ces recommandations sont appuyées par les résultats de l'étude multicentrique française randomisée en double aveugle « PADIS-EP », comparant 18 mois de warfarine à 18 mois de placebo après 6 mois de traitement initial par anticoagulant pour un premier épisode d'EP non provoquée : dans cette étude, le bénéfice du traitement anticoagulant sur la récidive de l'EP était majeur tant que le traitement anticoagulant était poursuivi, mais ce bénéfice était perdu une fois le traitement arrêté, et ce sur une période de deux ans de suivi (12,14). Au vu de la fréquence de la récidive observée dans cette étude, environ 30% des patients devraient donc bénéficier d'un traitement anticoagulant de durée non limitée ; en revanche, pour les 70% de patients qui ne vont pas récidiver, la poursuite du traitement anticoagulant de durée non limitée risque de les exposer inutilement à un risque hémorragique. Ainsi, l'identification des phénotypes à faible risque et à haut risque de récidive, dans le contexte d'une EP non provoquée, demeure un enjeu fondamental.

Des scores dont l'objectif est d'identifier des patients à faible risque de récidive d'EP ont été récemment dérivés et validés pour l'un d'entre eux (15–17). Toutefois ces scores n'identifient qu'une faible proportion de patients à faible risque de récidive (7% à 15%). De plus, la population étudiée comprenait des EP et/ou des thromboses veineuses profondes (TVP) et non exclusivement une population d'EP. Ces scores ne permettaient pas de confirmer qu'en cas de risque non faible de récidive, un traitement anticoagulant devait être poursuivi pour une durée non limitée. Enfin, aucune donnée morphologique apportée par l'imagerie n'a été prise en compte dans ces études. Or, des données récentes suggèrent que l'intensité de l'obstruction vasculaire pulmonaire (OVP), mesurée à distance ou à la phase aiguë d'une EP, pourrait être un facteur indépendant de récidive thrombo-embolique chez les patients ayant une EP non provoquée. L'intensité de l'OVP peut être mesurée au moyen de scores validés : le score de Qanadli sur un angioscanner pulmonaire (18) ou le score de Meyer sur une scintigraphie pulmonaire planaire de ventilation perfusion (19). Ces deux scores sont corrélés au score angiographique de référence de Miller.

Si l'index d'obstruction vasculaire pulmonaire (IOVP) résiduel, mesuré après 3 ou 6 mois de traitement, a fait l'objet de plusieurs travaux ayant montré un impact significatif sur le risque de récidive (risque multiplié par 2 environ lorsque l'IOVP mesurée à 3 ou 6 mois de traitement est supérieur ou égal à 5% ou 10%) (15,17), l'IOVP mesuré à la phase aiguë de l'EP a été peu étudié, en particulier concernant les récidives. En effet, les travaux publiés ont surtout évalué l'IOVP initial comme facteur de risque de mortalité accrue pendant les 3 à 6 premiers mois de traitement.

Trois études évaluant l'impact de l'IOVP mesuré au diagnostic sur le risque de récidive thrombo-embolique veineux après arrêt du traitement anticoagulant retiennent toutefois l'attention. Chopart *et al*., suggèrent qu'il existe un risque accru de récidive d'événement veineux thrombo-embolique à 6 mois chez les patients ayant un IOVP ≥ 35% (Odds Ratio (OR) 13,7 ; Intervalle de Confiance (IC) 95% 4,7-39,8 ; p<0,01). Toutefois, le critère de jugement principal étudié était un critère composite combinant mortalité, récidive et/ou survenue de signe d 'HTP-TEC et aucune différence n'était faite entre les EP provoquées par un facteur majeur transitoire et les EP non provoquées. Enfin, l'effectif et le suivi des patients inclus dans cette étude étaient insuffisants pour permettre des modifications de la pratique clinique (20).

Dans une étude incluant 321 patients, Planquette *et al.* montrent qu'un IOVP initial > 10% était retrouvé plus fréquemment (87% vs 70%, p=0,012) chez les patients ayant un IOVP résiduel > 10% (évalué après au moins 3 mois d'anticoagulation curative), lui-même identifié comme un facteur de risque indépendant de récidive (Hazard ration (HR) ajusté 1,94 ; IC95% 1,11-3,39 ; p=0,026) (21). En revanche, l'analyse de l'association entre l'IOVP initial et le

risque de récidive n'a pas été réalisée. De plus, la décision d'un seuil d'IOVP à 10% a été choisie arbitrairement sans utiliser de courbe ROC.

Enfin, dans le cadre d'une analyse post-hoc de l'étude PADIS-EP (17), un IOVP ≥ 40% mesuré au diagnostic d'EP était statistiquement associé à un risque 2 à 3 fois plus élevé de récidive après arrêt de traitement anticoagulant, en analyse uni- comme en multivariée (HR = 2,58 ; IC95% 1,57-4,91 ; p=<0,01), le seuil de 40% d'IOVP ayant été défini par une courbe ROC. Ce résultat était indépendant de la présence ou non d'une dysfonction cardiaque droite initiale (ce dernier paramètre n'étant pas un prédicteur de risque de récidive significatif). Dans cette étude, une forte corrélation entre IOVP mesuré au diagnostic d'EP et IVOP à distance (à 6 mois de traitement) a été également retrouvée. En effet, lorsque l'IOVP ≥ 5% à 6 mois de traitement était remplacé par l'IOVP ≥ 40% au diagnostic initial dans le modèle d'analyse multivariée, le risque de récidive était similaire sans que cela ne modifie l'impact des autres prédicteurs de récidive (âge, anti-phospholipides), ni ne change significativement la proportion de patients classés à faible risque de récidive (25% environ) ou à risque élevé de récidive (environ 30%). Dans cette étude, le score combinant âge, présence d'anticorps anti-phospholipides (mesuré à une reprise) et IVOP ≥ 40% au diagnostic d'EP permettait aussi d'identifier un sous-groupe à très haut risque de récidive (> 12% par an) chez qui un traitement anticoagulant non limité est indiqué.

L'hypothèse de ce travail est que l'IOVP mesuré au moment du diagnostic d'une EP est un facteur indépendant de risque de récidive d'EP.

# 2. Objectifs

L'objectif principal est de déterminer si l'IOVP mesuré au moment du diagnostic d'EP, provoquée ou non, est un facteur de risque indépendant de récidive sur une période de suivi jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement anticoagulant (conduit initialement entre 3 et 24 mois). Les objectifs secondaires sont de déterminer :

- l'impact des autres facteurs de risque de récidive d'EP,
- l'impact de l'IOVP sur la mortalité.

# 3. Matériel et méthode

## 3.1 Protocole de l'étude

Les données analysées sont issues d'une étude prospective de cohorte constituée des cas d'une étude cas-témoins « EDITH », monocentrique : les cas sont des patients ayant eu un épisode thrombo-embolique (EP et/ou TVP) confirmé selon les recommandations entre 1994 et 2018, dont le recrutement est prospectif et consécutif, pour lesquels une collection des

données cliniques, une biothèque (DNAthèque, plasmathèque et sérothèque) et une banque d'imagerie ont été constituées (22). La cohorte EDITH est toujours active, et menée en accord avec les recommandations sur la recherche impliquant la personne humaine, instaurées par la World Medical Assembly (Helsinki, 1964 et actualisations) et les ICH Guidelines. Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique du CHRU de Brest et tous les patients ont signé un consentement écrit après information complète.

## 3.2 Patients

Les critères d'inclusion sont les suivants : sujet majeur (> 18 ans), présentant un épisode d'EP symptomatique diagnostiquée par un angioscanner thoracique spiralé ou une scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion de forte probabilité PIOPED selon des critères objectifs, standardisés et reposant sur les recommandations internationales (23) et nationales, patient adressé en consultation ou hospitalisé au CHRU de Brest, vivant dans le district de Brest ou les 3 autres districts adjacents (Quimper, Morlaix, Landerneau).

Les critères d'exclusion sont les suivants : présence d'un traitement anticoagulant pour une autre raison qu'une MVTE, TVP isolée, impossibilité du patient à consentir, refus du patient de participer à l'étude, et dans le cadre du présent travail, non disponibilité des examens diagnostiques initiaux et des données de suivi.

Une visite d'inclusion avait lieu lors de l'épisode initial d'EP, puis des visites de suivi étaient organisées à 6 mois au moins après l'épisode initial puis une fois par an, sous la forme d'une consultation médicale ou d'un questionnaire envoyé par la poste. A l'inclusion, un questionnaire standardisé (rempli par les médecins investigateurs et les techniciens d'étude clinique) comportait des données démographiques, les facteurs de risque de MVTE, les antécédents personnels et familiaux de MVTE, une description des signes cliniques de l'EP, les critères de sévérité, les résultats des examens morphologiques ayant conduit à confirmer le diagnostic d'EP et le résultat de tests biologiques (D-dimères, thrombophilies). Les examens d'imageries étaient enregistrés et conservés. Enfin un prélèvement sanguin était prélevé, centrifugé puis congelé à -80°C pour constituer la biobanque (DNAthèque, plasmathèque, sérothèque).

Lors du diagnostic, un facteur favorisant d'EP était systématiquement recherché, permettant de distinguer trois catégories :

- EP provoquée par un facteur majeur transitoire (FMT) : contexte de plâtre ou d'immobilisation post-opératoire dans les 3 mois, grossesse ou post-partum immédiat, prise d'un traitement hormonal (contraception oestro-progestative, traitement hormonal substitutif de la ménopause, procédure de procréation médicalement assistée), selon les recommandations françaises (13),

- EP provoquée par un cancer actif,
- En cas d'absence des facteurs cités ci-dessus, l'EP était considérée comme non provoquée.

Lors des visites de suivi, un second questionnaire évaluait la survenue ou non d'une récidive veineuse thrombo-embolique, d'une hémorragie, d'un décès, d'un cancer ou d'une complication vasculaire artérielle. Les dates de chaque consultation ou événement relatif à une récidive, aux traitements anticoagulants (date d'arrêt, date de reprise) et aux complications hémorragiques du traitement étaient consignées.

## 3.3 Évaluation de l'index d'obstruction vasculaire pulmonaire initiale

L'ensemble des angioscanners et scintigraphie pulmonaire réalisés à la phase aiguë du diagnostic d'EP disponibles dans les archives informatiques (PACS) des sites concernés a été analysé, après identification des examens au moyen d'un croisement des bases de données des cas de l'étude EDITH et du CHRU de Brest (via le Département d'informatique médicale).

Pour les angioscanners thoraciques, l'IOVP a été calculé en appliquant le score de Qanadli (18) selon la méthodologie suivante : chaque poumon est divisé en 10 artères segmentaires (3 artères lobaires supérieures, 2 artères lobaires moyennes à droite ou 2 artères lingulaires à gauche et 5 lobaires inférieures). La perfusion de chacune des 20 artères segmentaires est estimée en lui attribuant de 0 à 2 points : 0 en cas d'absence d'embole, 1 en cas d'obstruction partielle et 2 en cas d'obstruction totale (absence totale de perfusion en aval de l'embole). L'IOVP est ensuite déterminé en divisant le score d'obstruction de chaque patient par le score maximal théorique (40 points), et en multipliant par 100. En parallèle, un phénotype d'obstruction a été exploré selon la méthodologie suivante : l'EP était de phénotype « proximal » si le thrombus était visualisé dans le tronc de l'artère pulmonaire, dans une artère pulmonaire droite ou gauche ou dans une artère lobaire, et l'EP était de phénotype « distal » en cas d'embole visualisé dans une artère segmentaire ou en aval. La quantification de l'IOVP sur les angioscanners disponibles a été réalisée par deux pneumologues qualifiés dans la lecture d'imagerie thoracique, avec double relecture en aveugle.

Pour les scintigraphies de ventilation-perfusion, l'IOVP a été calculé en appliquant le score de Meyer (19) : à chaque lobe est attribué un pourcentage de l'ensemble du réseau vasculaire pulmonaire selon les proportions suivantes : lobe supérieur droit 18%, lobe moyen 12%, lobe inférieur droit 25%, lobe supérieur gauche 25% (culmen 13%, lingula 12%), lobe inférieur gauche 20%. La perfusion de chaque lobe est estimée d'après les clichés antérieurs, postérieurs et obliques de la scintigraphie. Pour chaque lobe, un score semi-quantitatif de perfusion (0, 0.25, 0.5, 0.75 ou 1) est établi suivant le degré de défect perfusionel. Chaque

perfusion lobaire est calculée en multipliant le « poids » de chaque lobe par son score de perfusion, et l'addition des scores des 6 lobes constitue le score global de perfusion.
L'index d'obstruction est finalement calculé comme (1-score global de perfusion) x100. La quantification de l'IOVP des scintigraphies a été réalisée simultanément par trois médecins de médecine nucléaire qualifiés dans la lecture des scintigraphies pulmonaires (pratique quotidienne). En cas de désaccord, la valeur définitive était retenue par consensus.

## 3.4 Critères de jugement

Le critère de jugement principal, évalué au cours de chaque consultation de suivi du patient, était défini par (i) une EP symptomatique récidivante, (ii) une TVP symptomatique récidivante ou (iii) une récidive thromboembolique fatale. Une récidive d'EP a été considérée comme fatale en cas d'autopsie la confirmant ou de décès survenu dans les 7 jours suivant un évènement thromboembolique. Le diagnostic de récidive de TVP était confirmé en cas d'extension de TVP initiale, d'une récidive de TVP controlatérale ou d'une récidive de TVP homolatérale. Le diagnostic de récidive d'EP était confirmé par : (i) la visualisation de thrombus segmentaires et/ou plus proximaux à l'angioscanner thoracique, (ii) la présence d'au moins un défect perfusionnel non présent lors du diagnostic initial et contrastant avec une ventilation normale (haute probabilité) à la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion, (iii) la présence de récidive de TVP associée à une dyspnée. L'ensemble des évènements thrombo-emboliques veineux initiaux, récidivants, et les décès (ainsi que leurs causes) concernant les cas de la cohorte ont été adjudiqués par des médecins non impliqués dans la prise en charge des patients.

Le critère de jugement secondaire comprenait la mortalité globale, associée ou non à un événement thrombo-embolique.

## 3.5 Analyse statistique

### 3.5.1 Statistiques descriptives

Les chiffres et nombres en valeurs absolues, les pourcentages avec intervalle de confiance à 95% (IC95%), les moyennes (± écart-type (ET)) et médianes (intervalles 25-75ème percentile (Q1-Q3)) ont été calculés pour décrire la population. Pour comparer les moyennes entre les groupes, un test T de Student a été utilisé en cas de distribution normale, et des tests non paramétriques (Wilcoxon) en cas de distribution non normale. Pour comparer plus de deux groupes, une ANOVA a été utilisée. Pour comparer les proportions, un test de chi-deux ou un exact de Fisher a été utilisé. Les variables quantitatives ont été transformées en variables

qualitatives en fonction des données de la littérature (selon PADIS pour l'âge et l'IOVP (seuil à 40%)) ou leur distribution (quartiles pour IMC).

### 3.5.2 Analyse de l'index d'obstruction vasculaire

Les distributions des IOVP calculés pour les angioscanners et les scintigraphies ont été comparées graphiquement, et leurs moyennes comparées par un test de Student (N>30 examens par bras). Concernant les IOVP calculés à partir des angioscanners, la concordance inter-observateur a été évaluée par la méthode de Bland&Altman et par l'évaluation du coefficient de corrélation intra-classe (accord absolu et cohérence), équivalent au kappa de concordance pour des variables quantitatives.

### 3.5.3 Modélisation : modèle de survie

Compte tenu de la nature des données analysées, l'utilisation de modèles de survie a été considérée comme appropriée. Trois événements survenant au cours du suivi ont été considérés : la récidive, le décès, aucun des deux (censure à droite). Le temps de suivi a été défini comme la différence entre le 7ème jour suivant l'arrêt de l'anticoagulation initiale et le jour du premier événement survenant parmi les évènements d'intérêt. En cas de décès imputé à une récidive, l'événement était considéré comme une récidive simple avec censure du suivi au moment de sa survenue. La transition depuis la récidive vers le décès n'a pas été étudiée ici.

#### *3.5.3.1 Estimation des probabilités de survenue d'évènements*

Compte tenu de la non-indépendance entre eux des évènements (un patient décédé d'une cause non thrombo-embolique ne peut plus présenter de récidive), un estimateur d'Aalen-Johansen a été utilisé pour estimer les probabilités cumulées de survenue d'événement (décès et récidive) dans un contexte de risques compétitifs. La comparaison des probabilités obtenues par cet estimateur a été faite à l'aide de la méthode K-sample développée par Gray (24), et s'interprète comme un test du log-rank classique.

#### *3.5.3.2 Modélisation : modèle de Cox Cause Specific*

L'utilisation d'un modèle de Cox « Cause Specific » a permis de prendre en compte les situations de risques compétitifs. L'interprétation des résultats issus de ces modèles est similaire à celle d'un modèle de Cox classique.
Chaque variable d'abord été analysée en univarié, et les hypothèses relatives à la proportionnalité des risques au cours du temps du modèle de Cox Cause Specific ont été

vérifiées, en particulier via l'étude des résidus de Schönfeld : pour chaque variable, les résidus étaient affichés graphiquement en fonction du temps de suivi. Le respect de la proportionnalité des risques au cours du temps était accepté lorsque la répartition des résidus en fonction du temps était linéaire. Par ailleurs, la recherche d'*outliers* a été faite via l'exploration du critère DFBETA (évaluant la variation de chaque coefficient de régression $\hat{\beta}_j$ lorsqu'on supprime 1 à 1 chaque $i^{ème}$observation. Par consensus, il est admis qu'une observation est influente lorsque $\left|DFBETAS_{j(i)}\right| > \frac{2}{\sqrt{n}}$, avec $n$ le nombre total d'individus).

Des modèles multivariés ont secondairement été utilisés pour ajuster l'effet de la variable d'intérêt sur de possibles facteurs de confusion. Les variables conservées dans les modèles multivariés devaient avoir une p-value < 0.2 au test de Wald et une prévalence dans la population > 3% lors de l'analyse univariée.

Certaines variables ont été forcées dans les modèles multivariés, indépendamment de leur p-value ou de l'AIC (Akaike Information Criterion), car décrites dans la littérature comme des facteurs de risque indépendant de récidive (antécédents personnels thrombo-emboliques et âge en particulier).

### 3.5.4 AUC et courbe ROC temps-dépendant

Dans un premier temps et avec les variables retenues lors de l'analyse multivariée, des modèles de Cox Cause-Specific ont été générés avec un seuil d'IOVP initial variant de 0 au maximum d'IOVP identifié (80%). Chaque valeur d'IOVP était donc utilisée pour séparer la population en deux groupes selon leur obstruction initiale (inférieure ou supérieure au seuil), et un modèle multivarié propre à chaque seuil était généré.

Pour chaque modèle de Cox multivarié ainsi généré, le prédicteur linéaire issu du modèle était extrait et permettait d'estimer une AUC évaluant les capacités prédictives du modèle sur la récidive, dans l'objectif d'identifier la valeur seuil d'IOVP associée à la meilleure AUC. Une fois la valeur optimale identifiée, une courbe ROC était construite à partir du prédicteur linéaire issu du modèle incluant le seuil associé à la meilleure AUC.

Compte-tenu des données temporelles inhérentes aux modèles de Cox, des temps d'intérêt ont dû être définis *a priori* pour estimer les seuils optimaux. Les périodes de 6 mois, 1 an et 2 ans après l'arrêt de l'anticoagulation initiale ont été jugées comme cliniquement pertinentes et donc retenues pour les analyses.

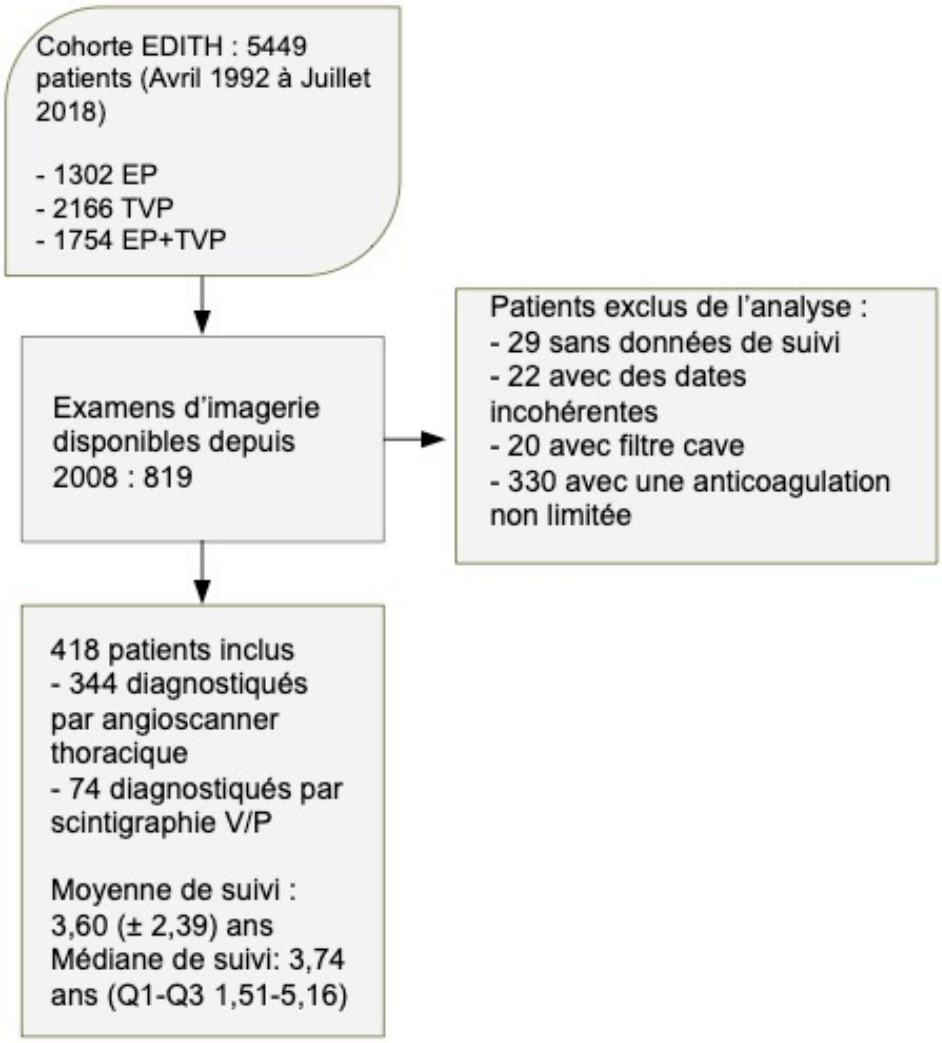
L'analyse statistique a été faite à l'aide du logiciel R version 1.0.153 - © 2009-2017 RStudio, Inc.

# 4. Résultats

Entre Avril 1992 et Juillet 2018, 5449 patients ont été inclus dans la cohorte EDITH entre les sites de Brest (CHRU et Hôpital d'Instruction des Armées), Quimper, Morlaix et Landerneau. A partir de 2008 (archivage informatique des images), 819 données d'OVP ont pu être récupérées, dont 418 ont pu servir à l'analyse.

Le diagramme de flux est représenté en ***Figure 1.***

**Figure 1** : Diagramme de flux




EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; Scintigraphie V/P : scintigraphie de ventilation/perfusion

## 4.1 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le ***Tableau 1.***

L’âge moyen était de 60,84 ± 17,36 ans. La population était représentée par 52% de femmes. Parmi les 418 EP, 293 (70,1%) étaient non provoquées, 89 (21,3%) étaient associées à un facteur majeur transitoire, et 36 (8,6%) étaient survenues chez des patients atteints de cancer. Le temps moyen de suivi était de 3,60 ± 2,39 ans (temps médian 3,74 ans, Q1-Q3 1,51-5,16). Pendant la période de suivi, 78 décès et 109 récidives ont été observées.

Dans le groupe des EP provoquées par un facteur majeur transitoire, la population était en majorité féminine (76,4%) et d’âge moyen significativement inférieur (49,90 ± 18,17 vs. 63,01 ± 15,67, p<0,001) étant donné que les facteurs majeurs transitoires étaient marqués par des critères obstétricaux et des traitements hormonaux féminins.

**Tableau 1** : Caractéristiques des patients au diagnostic

| | Population totale | EP non provoquée | EP provoquée (FMT) | EP et cancer | p-value* |
|---|---|---|---|---|---|
| **N** | 418 | 293 | 89 | 36 | |
| Age (moyenne (sd)) | 60,84 (17,36) | 63,29 (15,99) | 48,90 (18,17) | 70,35 (11,03) | <0,01 |
| Sexe (F) (%) | 217 (51,9) | 133 (45,4) | 68 (76,4) | 16 ( 44,4) | <0,01 |
| IMC (moyenne (sd)) | 27,21 (5,55) | 27,30 (5,56) | 27,10 (5,77) | 26,71 (5,03) | 0,82 |
| Coronaropathie (%) | 22 ( 5,3) | 15 ( 5,1) | 5 ( 5,6) | 2 ( 5,6) | 0,98 |
| Insuffisance cardiaque chronique (%) | 10 ( 2,4) | 6 ( 2,0) | 1 ( 1,1) | 3 ( 8,3) | 0,05 |
| Insuffisance respiratoire chronique (%) | 20 ( 4,8) | 14 ( 4,8) | 2 ( 2,2) | 4 ( 11,1) | 0,11 |
| AVC | 13 ( 3,1) | 9 ( 3,1) | 2 ( 2,2) | 2 ( 5,6) | 0,63 |
| AC/FA | | | | | 0,15 |
| *Non* | 397 (95,0) | 273 (93,2) | 88 (98,9) | 36 (100,0) | |
| *Oui* | 5 ( 1,2) | 5 ( 1,7) | 0 ( 0,0) | 0 ( 0,0) | |
| *NA* | 16 ( 3,8) | 15 ( 5,1) | 1 ( 1,1) | 0 ( 0,0) | |
| AOMI | 14 ( 3,3) | 9 ( 3,1) | 2 ( 2,2) | 3 ( 8,3) | 0,21 |
| **Antécédents thrombo-emboliques** | | | | | |
| Personnels (%) | | | | | 0,02 |
| *Non* | 376 (90,0) | 267 (91,1) | 82 (92,1) | 27 ( 75,0) | |
| *Oui* | 40 ( 9,6) | 25 ( 8,5) | 7 ( 7,9) | 8 ( 22,2) | |
| *NA* | 2 ( 0,5) | 1 ( 0,3) | 0 ( 0,0) | 1 ( 2,8) | |
| Familiaux (%) | | | | | 0,12 |
| *Non* | 312 (74,6) | 219 (74,7) | 69 (77,5) | 24 ( 66,7) | |
| *Oui* | 101 (24,2) | 72 (24,6) | 19 (21,3) | 10 ( 27,8) | |
| *NA* | 5 ( 1,2) | 2 ( 0,7) | 1 ( 1,1) | 2 ( 5,6) | |
| **Facteurs favorisants de MVTE** | | | | | |
| Voyage (%) | | | | | <0,01 |
| *Non* | 376 (90,0) | 260 (88,7) | 82 (92,1) | 34 ( 94,4) | |
| *Oui* | 41 ( 9,8) | 33 (11,3) | 7 ( 7,9) | 1 ( 2,8) | |
| *NA* | 1 ( 0,2) | 0 ( 0,0) | 0 ( 0,0) | 1 ( 2,8) | |
| Traitement hormonal substitutif (%) | 3 ( 0,7) | 0 ( 0,0) | 3 ( 3,4) | 0 ( 0,0) | <0,01 |
| Contraception orale (%) | 38 ( 9,1) | 0 ( 0,0) | 38 (42,7) | 0 ( 0,0) | <0,01 |
| Autre traitement hormonal (PMA) (%) | | | | | 0,32 |
| *Non* | 407 (97,4) | 285 (97,3) | 86 (96,6) | 36 (100,0) | |
| *Oui* | 1 ( 0,2) | 0 ( 0,0) | 1 ( 1,1) | 0 ( 0,0) | |
| *NA* | 10 ( 2,4) | 8 ( 2,7) | 2 ( 2,2) | 0 ( 0,0) | |
| Grossesse (%) | 4 ( 1,0) | 0 ( 0,0) | 4 ( 4,5) | 0 ( 0,0) | <0,01 |
| Postpartum (%) | 4 ( 1,0) | 0 ( 0,0) | 4 ( 4,5) | 0 ( 0,0) | <0,01 |
| Chirurgie récente (<3 mois) (%) | 25 ( 6,0) | 0 ( 0,0) | 22 (24,7) | 3 ( 8,3) | <0,01 |
| Immobilisation plâtrée | 2 ( 0,5) | 0 ( 0,0) | 2 ( 2,2) | 0 ( 0,0) | 0,03 |
| **Caractéristiques de l'EP** | | | | | |
| Phénotype d'obstruction** | | | | | 0,2 |
| *Distal* | 137 (39,8) | 89 (37,1) | 34 (45,3) | 14 (48,3) | |
| *Proximal* | 131 (38,1) | 92 (38,3) | 26 (34,7) | 13 (44,8) | |
| *NA* | 76 (22,1) | 59 (24,6) | 15 (20,0) | 2 ( 6,9) | |
| OVP en % (moyenne (sd)) | 27,18 (20,99) | 28,14 (21,08) | 24,20 (20,59) | 26,70 (21,11) | 0,3 |
| Thrombolyse | | | | | 0,55 |
| *Non* | 398 (95,2) | 277 (94,5) | 87 (97,8) | 34 ( 94,4) | |
| *Oui* | 5 ( 1,2) | 3 ( 1,0) | 1 ( 1,1) | 1 ( 2,8) | |
| *NA* | 15 ( 3,6) | 13 ( 4,4) | 1 ( 1,1) | 1 ( 2,8) | |
| Durée de traitement anticoagulant (jours (moyenne)) | 394,77 | 404,11 | 275,67 | 613,17 | <0,01 |
| **Evènement au cours du suivi** | | | | | |
| Décès (%) | 78 (18,7) | 64 (21,8) | 1 ( 1,1) | 13 ( 36,1) | |
| Récidive (%) | 109 (26,1) | 92 (31,4) | 8 ( 9,0) | 9 ( 25,0) | |

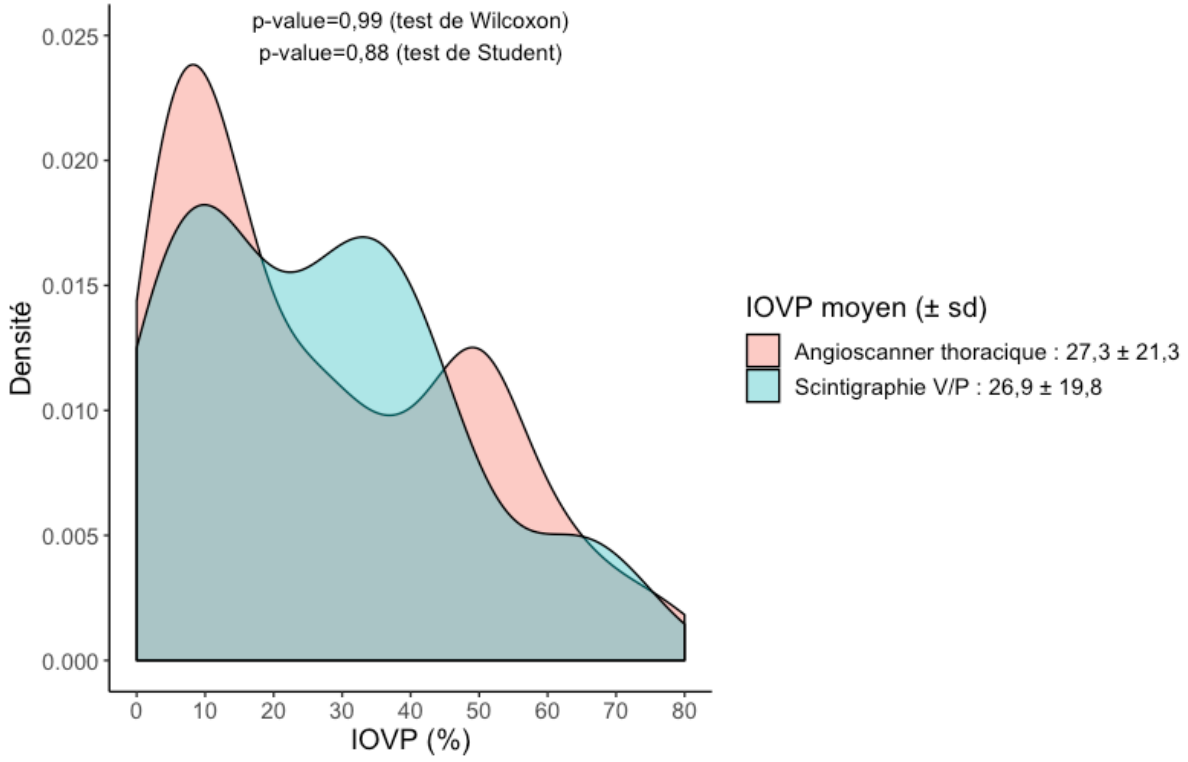
* résultat d'une ANOVA pour les variables quantitatives, d'un test du Chi2 ou d'un test exact de Fischer pour les variables qualitatives
** proportion rapportée au nombre de scanners et pas au nombre total d'individus étudiés

EP : embolie pulmonaire ; MVTE : maladie veineuse thrombo-embolique ; IMC : indice de masse corporelle ; AVC : accident vasculaire cérébral; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs; AC/FA : arythmie complète par fibrillation auriculaire; PMA : procréation médicalement assistée; TVP : thrombose veineuse profonde ; OVP : obstruction vasculaire pulmonaire

## 4.2 Détail de l'IOVP

L'IOVP a été estimé à partir de 344 angioscanners thoraciques (82,3%) et 75 scintigraphies pulmonaires (17,7%). L'IOVP moyen était de 27,18 ± 20,99%, et sa distribution était graphiquement comparable entre les deux examens. Par ailleurs il n'y avait pas de différence significative entre les patients diagnostiqués par angioscanner thoracique ou scintigraphie pulmonaire (***Figure 2***, p=0,88), ni entre les 3 profils d'EP (p=0,30).

**Figure 2** : Distribution de l'IOVP selon le type d'imagerie




Concernant les profils d'obstruction, les données ont pu être récupérées pour 268 scanners, avec 48,9% d'obstructions « proximales ». Il n'y avait pas de différence significative de type de profil d'obstruction selon les profils d'EP (p=0,20), même si 44,8% des patients avec un cancer avaient une obstruction proximale contre seulement 34,7% pour les patients ayant une EP provoquée par un FMT.

Le graphique de Bland&Altman est représenté en annexe *(**Annexe 1**)*, et la corrélation intra-classe (ICC) concernant l'IOVP, calculée par les deux lecteurs des scanners, était de 0,96 pour l'accord absolu (*consistency)* et 0,96 pour la cohérence (*agreement)*.

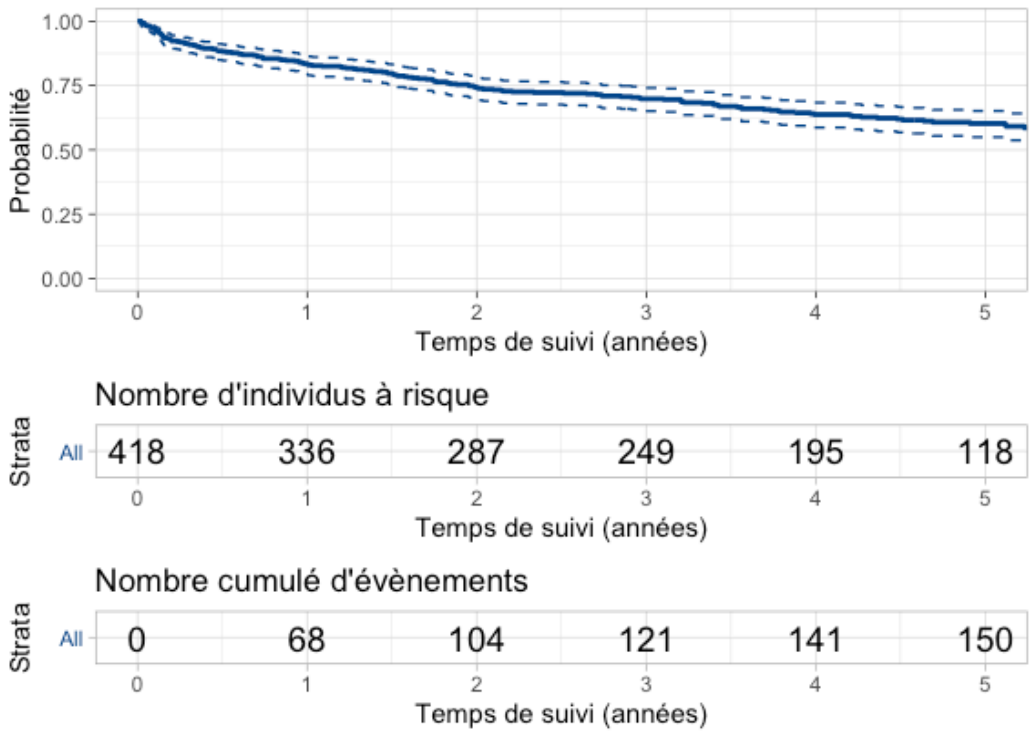
## 4.3 Analyse de survie

Sur les 187 évènements observés (78 décès et 109 récidives), 160 ont été considérés puisque 5 patients ont présenté une récidive fatale, et 22 ont présenté une récidive puis un décès à distance au cours du suivi. Ces 27 patients ont été censurés le jour de leur récidive et le décès n'a donc pas été considéré puisque survenant après une récidive.

### 4.3.1 Estimation de la survie sans évènement

La probabilité de survie sans événement (absence de récidive et absence de décès) a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier compte-tenu de l'absence de compétition dans cette situation. Elle est représentée ***Figure 3***.

**Figure 3** : Estimation de la probabilité de survie sans événement (récidive ou décès) selon la méthode de Kaplan-Meier



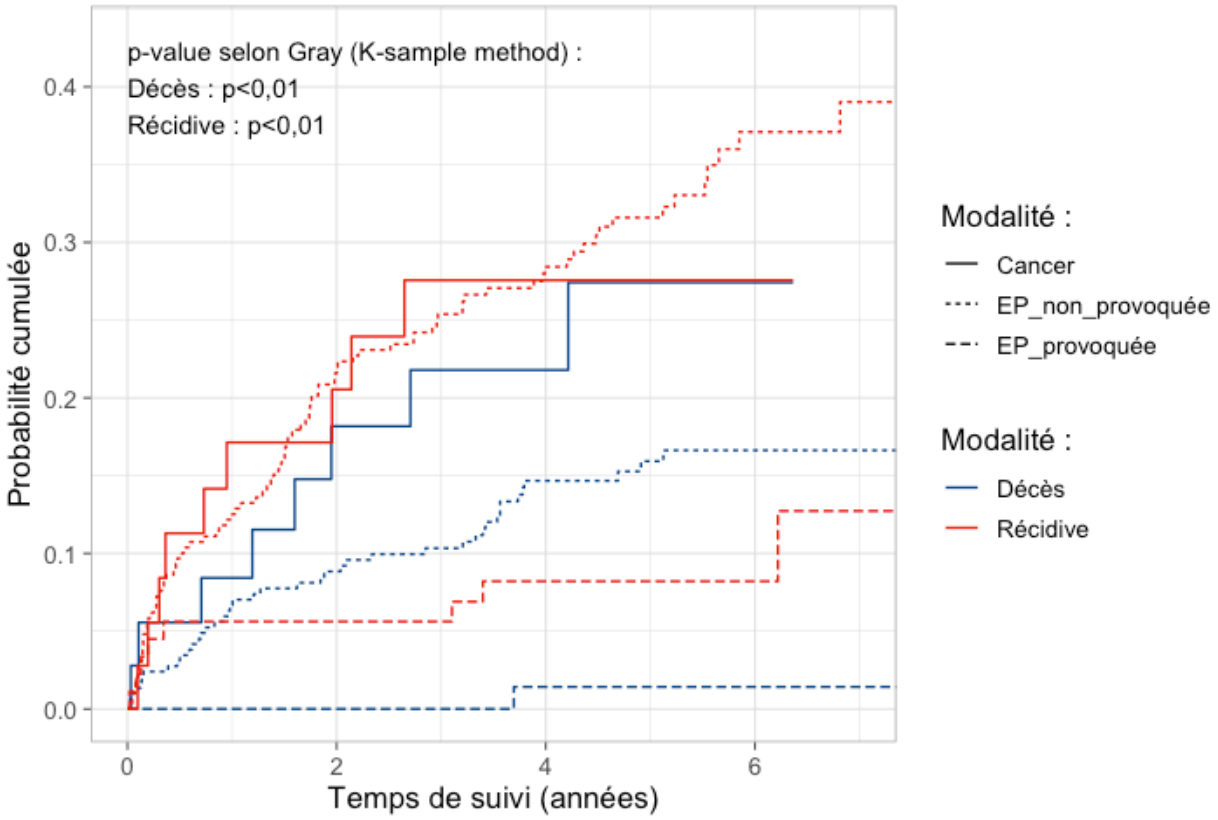

La probabilité de survie sans événement était de 83,2% (IC95% 79,2-86,5) à 1 an, 74,1% (IC95% 69,5-78,1) à 2 ans et 59,7% (IC95% 54,3-64,6) à 5 ans. Le temps médian (correspondant au temps nécessaire pour que 50% des patients au moins présentent un évènement) n'a pas été atteint dans cette étude, et 121 évènements (75% du total) sont survenus dans les 3 premières années.

### 4.3.2 Estimation des récidives et décès selon le type d'EP

En considérant la présence d'un risque compétitif entre décès et récidive, l'estimateur d'Aalen-Johansen a été utilisé pour obtenir les probabilités cumulées de survenue de récidive et de décès au cours du temps.

Les résultats de l'estimation selon le type d'EP sont présentés dans la ***Figure 4***.

**Figure 4** : Estimation de la probabilité cumulée de survenue d'un événement (récidive ou décès) en fonction du profil d'EP (estimateur d'Aalen-Johansen)




#### *Estimation de la récidive*

Dans le groupe d'EP non provoquée, la probabilité cumulée de survenue d'une récidive était de 12,17% (IC95% 12,09-12,25) à 1 an et 21,60% (IC95% 21,48-21,72) à 2 ans, contre 5,62% (IC95% 5,50-5,74) aux mêmes périodes dans le groupe des EP provoquées par un facteur majeur transitoire. Dans un contexte de cancer, la probabilité cumulée d'une récidive était de 17,14% (IC95% 16,31-17,96) à 1 an, 20,54% (IC95% 19,55-21,53) à 2 ans et 27,56% (IC95%

26,28-28,85) à 5 ans. Les différences de probabilités de récidive étaient significatives entre les 3 groupes, p<0,01 selon la méthode de Gray.

#### *Estimation des décès*

A 1 an, on estimait une probabilité cumulée de décès 6,67% (IC95% 6,62-6,71) dans le groupe EP non provoquée, contre 0% (IC95% 0,0-0,0) dans le groupe EP provoquée par un facteur majeur transitoire, et 8,42% (IC95% 7,98-8,86) dans le groupe EP associée à un cancer. A 2 ans, la probabilité cumulée de décès était estimée à 8,84% (IC95% 8,78-8,89) dans le groupe EP non provoquée, contre 0% (IC95% 0,0-0,0) et 18,17% (IC95% 17,24-19,10) selon que l'EP était associée à un facteur majeur transitoire ou à un cancer, respectivement. Les différences de probabilités étaient significativement différentes entre les groupes (p<0,01).

### 4.3.3 Estimation des récidives et décès selon le taux d'obstruction

Une estimation des probabilités cumulées de survenue des évènements selon le taux d'obstruction a également été réalisée en utilisant l'estimateur d'Aalen-Johansen, en séparant les patients selon un seuil d'IOVP au diagnostic de 40% en accord avec les résultats de PADIS. La visualisation graphique est représentée dans la **Figure 5.**

#### *Estimation des récidives*

Dans le groupe IOVP < 40%, on estimait une probabilité cumulée de survenue d'une récidive de

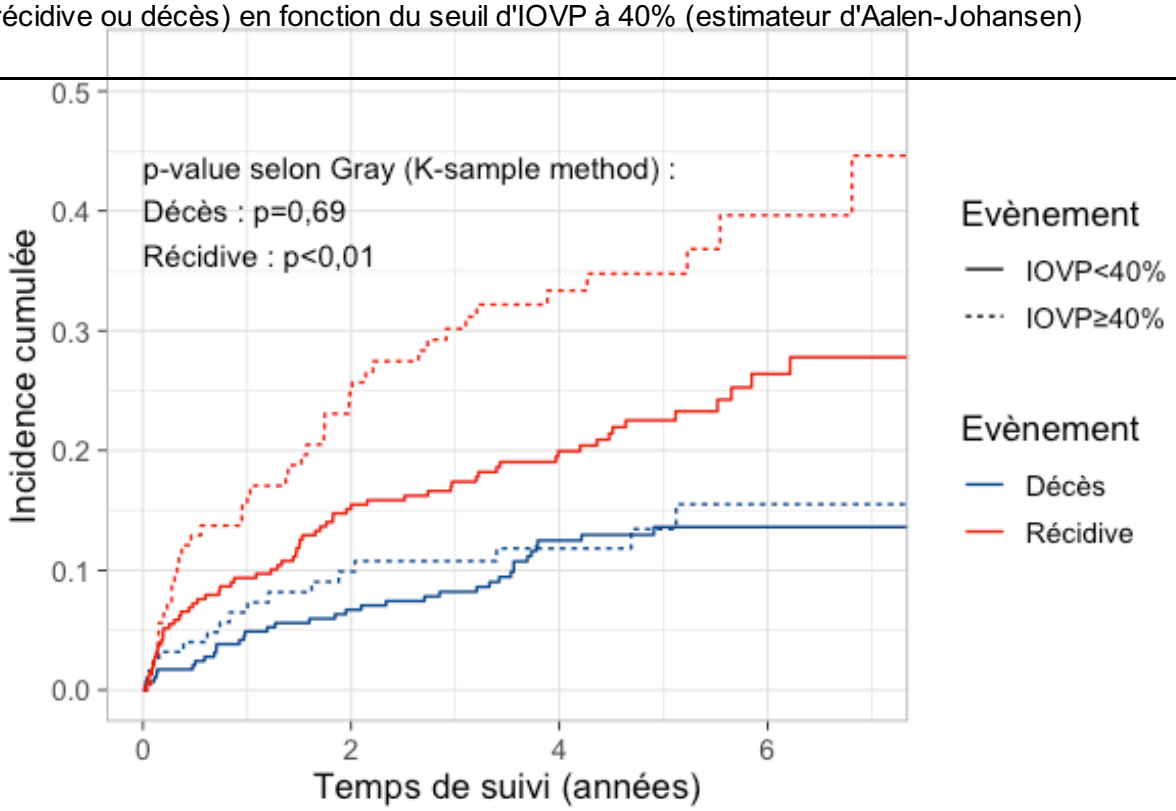
Les probabilités cumulées de récidive étaient statistiquement inférieures dans le groupe IOVP < 40%, p<0,01.

#### *Estimation des décès*

La probabilité cumulée de décès était estimée à 4,89% (IC95% 4,86-4,92) à 1 an, 6,69% (IC95% 6,65-6,74) à 2 ans et 13,61% (IC95% 13,52-13,71) à 5 ans dans le groupe où l'IOVP initial était <40% contre 6,49% (IC95 6,39-6,58), 9,90% (IC95% 9,75-10,04) et 13,44% (IC95% 13,22-13,66) aux mêmes périodes dans le groupe IOVP ≥ 40%.

Il n'y avait pas de différence significative des probabilités de décès entre les deux groupes, p=0,69.

**Figure 5** : Estimation de la probabilité cumulée de survenue d'un événement (récidive ou décès) en fonction du seuil d'IOVP à 40% (estimateur d'Aalen-Johansen)




## 4.4 Modélisation : modèle de Cox Cause Specific

La recherche des *outliers* et la vérification graphique de la proportionnalité des risques sont présentées en annexe *(**Annexe 2**)*. Les hypothèses de proportionnalité des risques ont été vérifiées graphiquement en représentant les résidus de Schönfeld au cours du temps. Toutes les variables sélectionnées par la modélisation univariée respectaient l'hypothèse de proportionnalité des risques. De même, aucun individu n'a été considéré comme influençant significativement les résultats, d'après l'exploration du critère DFBÊTA.

### *Analyse des récidives*

Les résultats de la modélisation univariée et multivariée concernant les récidives sont présentés dans le ***Tableau 2.***

Après ajustement, l'IOVP ≥ 40% était associé à un risque plus élevé de récidive et en augmentait la probabilité de survenue de 77% (HR 1,77, IC95% 1,20-2,62, p<0.01). De même, le profil d'EP a été identifié comme significativement associé à la récidive avec un risque

multiplié par 3,81 et 3,14 selon que l'EP était non-provoquée (HR 3,81, IC95% 1,81-8,04, p<0,01) ou associée à un cancer (HR 3,14, IC95% 1,16-8,51, p=0,02) comparé à une EP associée à un facteur majeur transitoire.

Après analyse, le fait d'avoir un antécédent personnel de MVTE n'a pas été identifié comme facteur de risque de récidive (HR 1,64, IC95% 0,93-2,89, p=0,09). De même, l'âge n'était pas statistiquement associé un risque plus élevé de récidive, y compris chez les sujets de plus de 65 ans (HR 1,66, IC95% 0,96-2,89, p=0,07).

**Tableau 2** : Variables associées à la récidive

| | Modèle univarié | | Modèle multivarié | |
|---|---|---|---|---|
| **Caractéristiques des patients** | HR univarié (IC95%) | p-value | HR ajusté (IC95%) | p-value |
| Sexe | | | | |
| *Masculin* | ref | | | |
| *Féminin* | 0,99 (0,68-1,45) | 0,98 | | |
| Coronaropathie | 1,81 (0,88-3,73) | 0,11 | 1,53 (0,73-3,21) | 0,26 |
| Insuffisance cardiaque chronique | 1,99 (0,73-5,43) | 0,18 | | |
| Insuffisance respiratoire chronique | 2,02 (0,93-4,37) | 0,07 | 1,65 (0,75-3,64) | 0,22 |
| AVC | 0,61 (0,15-2,46) | 0,49 | | |
| AC/FA | 7,49 (1,82-30,94) | 0,01 | | |
| AOMI | 1,92 (0,78-4,73) | 0,15 | 1,5 (0,6-3,77) | 0,39 |
| Antécédent personnel de MVTE | 1,8 (1,04-3,12) | 0,04 | 1,64 (0,93-2,89) | 0,09 |
| Antécédent familial de MVTE | 1,11 (0,73-1,69) | 0,62 | | |
| Voyage | 1,21 (0,69-2,12) | 0,51 | | |
| IMC | | | | |
| *<25* | ref | | | |
| *[25-35[* | 1,12 (0,74-1,68) | 0,6 | | |
| *≥35* | 0,93 (0,45-1,92) | 0,84 | | |
| Age au diagnostic (années) | | | | |
| *<50* | ref | | ref | |
| *[50-65[* | 1,82 (1-3,31) | 0,05 | 1,13 (0,6-2,1) | 0,71 |
| *≥65* | 2,83 (1,69-4,76) | <0,01 | 1,66 (0,96-2,89) | 0,07 |
| **Caractéristiques de l'EP** | | | | |
| Type d'EP | | | | |
| *Provoquée (FMT)* | ref | | ref | |
| *Non provoquée* | 4,56 (2,21-9,39) | <0,01 | 3,81 (1,81-8,04) | <0,01 |
| *Associée au cancer* | 4,49 (1,73-11,69) | <0,01 | 3,14 (1,16-8,51) | 0,02 |
| Thrombolyse au diagnostic | | | | |
| *Non* | ref | | | |
| *Oui* | 4 (1,26-12,66) | 0,02 | | |
| Type d'examen d'imagerie au diagnostic | | | | |
| *Angioscanner thoracique* | ref | | | |
| *Scintigraphie V/P* | 1,02 (0,63-1,64) | 0,94 | | |
| IOVP | | | | |
| *<40%* | ref | | ref | |
| *≥40%* | 1,85 (1,26-2,71) | <0,01 | 1,77 (1,2-2,62) | <0,01 |
| Phénotype d'obstruction | | | | |
| *Distal* | ref | | | |
| *Proximal* | 1,23 (0,79-1,92) | 0,35 | | |

HR : hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AC/FA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; MVTE : maladie veieneuse thrombo-embolique ; IMC : indice de masse corporelle ; EP : embolie pulmonaire ; FMT : facteur majeur transitoire ; IOVP : index d'obstruction vasculaire pulmonaire ; ref : modalité de référence

### *Analyse des décès*

Les résultats de la modélisation uni et multivariée sont présentés dans le ***Tableau 3*** *:*

**Tableau 3** : Variables associées au décès

| | Modèle univarié | | Modèle multivarié | |
|---|---|---|---|---|
| **Caractéristiques des patients** | HR univarié (IC95%) | p-value | HR ajusté (IC95%) | p-value |
| Sexe | | | | |
| *Masculin* | ref | | | |
| *Féminin* | 1,0 (0,64-1,57) | 0,99 | | |
| Coronaropathie | 2,53 (1,26-5,07) | 0,01 | 1,25 (0,59-2,62) | 0,56 |
| Insuffisance cardiaque chronique | 4,21 (1,82-9,7) | 0 | | |
| Insuffisance respiratoire chronique | 3,62 (1,8-7,27) | 0 | 2,5 (1,2-5,19) | 0,01 |
| AVC | 1,96 (0,72-5,37) | 0,19 | | |
| AC/FA | 42 (15,7-112,34) | 0 | | |
| AOMI | 5,2 (2,49-10,85) | 0 | 3,35 (1,56-7,17) | <0,01 |
| Antécédent personnel de MVTE | 1,43 (0,74-2,78) | 0,29 | | |
| Antécédent familial de MVTE | 0,32 (0,15-0,66) | 0 | 0,26 (0,12-0,55) | <0,01 |
| Voyage | 0,44 (0,16-1,21) | 0,11 | 0,73 (0,26-2,03) | 0,54 |
| IMC | | | | |
| *<25* | ref | | | |
| *[25-35[* | 0,95 (0,58-1,54) | 0,83 | | |
| *≥35* | 0,96 (0,42-2,19) | 0,92 | | |
| Age au diagnostic (années) | | | | |
| *<50* | ref | | | |
| *[50-65[* | 8,22 (1,85-36,49) | 0,01 | 4,75 (1,04-21,64) | 0,04 |
| *≥65* | 24,24 (5,92-99,25) | 0 | 14,15 (3,39-59,03) | <0,01 |
| **Caractéristiques de l'EP** | | | | |
| Type d'EP | | | | |
| *Provoquée (FMT)* | ref | | | |
| *Non provoquée* | 22,33 (3,1-160,99) | 0 | 13,71 (1,89-99,34) | 0,01 |
| *Associée au cancer* | 48,53 (6,34-371,4) | 0 | 21,75 (2,79-169,53) | <0,01 |
| Thrombolyse au diagnostic | | | | |
| *Non* | ref | | | |
| *Oui* | 1,19 (0,17-8,56) | 0,86 | | |
| Type d'examen d'imagerie au diagnostic | | | | |
| *Angioscanner thoracique* | ref | | | |
| *Scintigraphie V/P* | 0,98 (0,55-1,74) | 0,93 | | |
| IOVP | | | | |
| *<40%* | ref | | | |
| *≥40%* | 1,38 (0,87-2,19) | 0,17 | 1,04 (0,64-1,69) | 0,89 |
| Phénotype d'obstruction | | | | |
| *Distal* | ref | | | |
| *Proximal* | 1,12 (0,64-1,97) | 0,68 | | |

HR : hazard ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AC/FA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; MVTE : maladie veieneuse thrombo-embolique ; IMC : indice de masse corporelle ; EP : embolie pulmonaire ; FMT : facteur majeur transitoire ; IOVP : index d'obstruction vasculaire pulmonaire ; ref : modalité de référence

Après ajustement, l'IOVP supérieur au seuil de 40% n'a pas été identifié comme statistiquement associé à une augmentation de la probabilité de survenue d'un décès (HR 1,04, IC95% 0,64-1,69, p=0,89). Les variables associées à une augmentation du risque de décès étaient l'insuffisance respiratoire chronique avec un risque de décès multiplié par 2,5 (HR 2,5, IC95% 1,2-5,19, p=0,01), le fait d'avoir une AOMI (HR 3,35, IC95% 1,56-7,17, p<0,01), un antécédent familial de MVTE, l'âge au diagnostic en particulier chez les plus de 65 ans et le profil d'EP avec un sur-risque de décès lorsque l'EP survenait dans un contexte de cancer actif.

## 4.5 Détermination d'un seuil optimal : AUC et courbe ROC temps-dépendant

Les AUC extraites des différents modèles de Cox multivariés sont représentées ***Figure 6***.
En fonction du temps d'intérêt choisi, les AUC les plus élevées étaient obtenues pour des seuils d'IOVP à 42% ou 11-12%.
Un seuil d'IOVP à 42% permettait d'obtenir une AUC à 0,64 à 6 mois (***Figure 7***) et 0,65 à 1 an. D'autre part un seuil d'IOVP à 11-12% permettait d'obtenir une AUC à 0,65 à 1 an et 0,76 à 2 ans après l'arrêt de l'anticoagulation initiale.

**Figure 6** : AUC des modèles selon différentes valeurs d'IOVP à 6 mois, 1 an et 2 ans

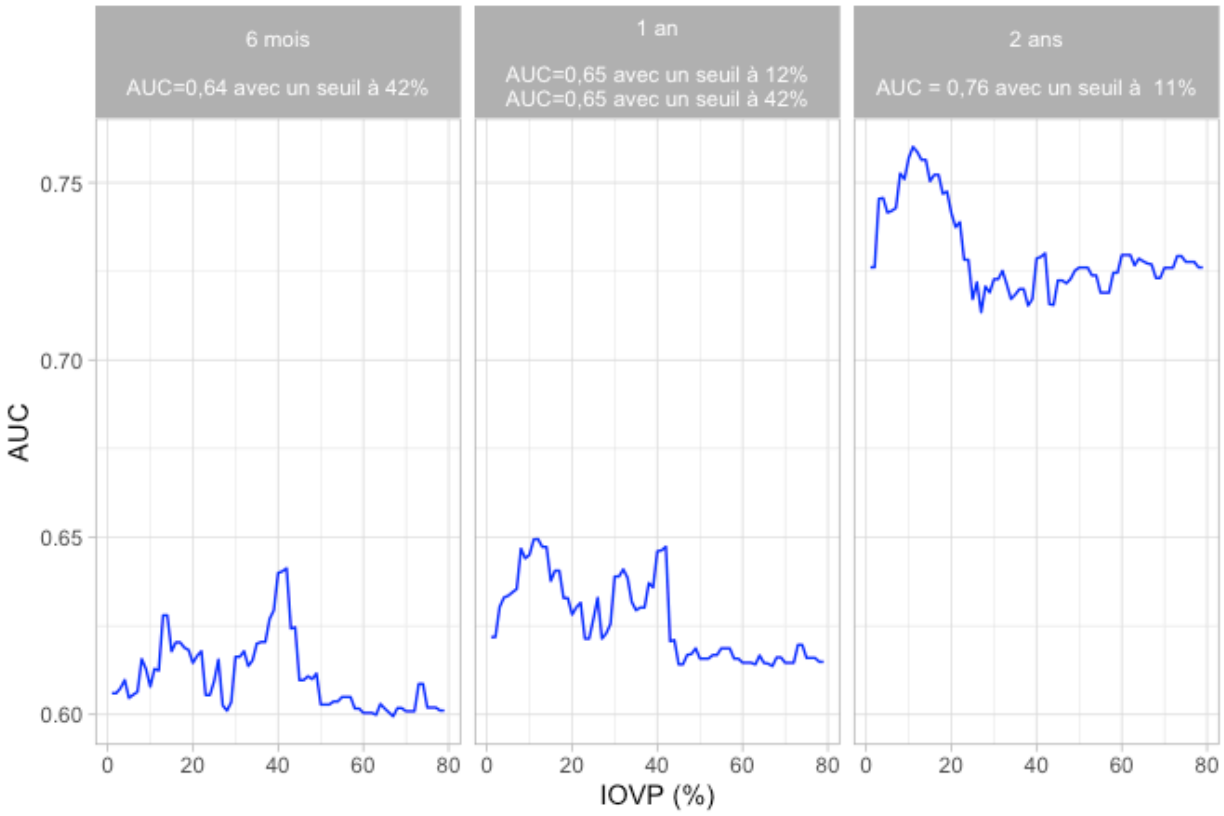
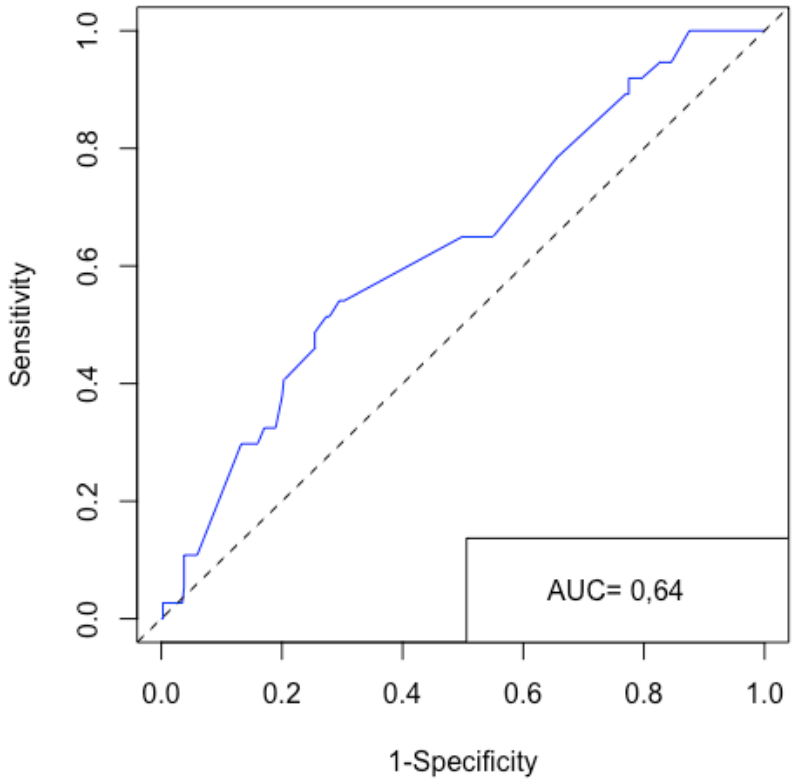


**Figure 7** : Courbe ROC temps-dépendant à 6 mois pour un seuil d'IOVP initial de 42%



# 5. Discussion

Dans cette étude prospective de cohorte de 418 patients, l'OVP mesurée au moment du diagnostic d'EP est associée à un risque accru indépendant de récidive. Cette étude confirme également une multiplication du risque de survenue d'une récidive par plus de 3 si l'EP est non provoquée ou associée à un cancer, comparé aux patients ayant une EP provoquée par un facteur majeur transitoire. Ces résultats confortent l'utilité potentielle, en pratique clinique, du calcul de l'IOVP lors de la phase aiguë d'une EP afin d'apprécier le risque de récidive thrombo-embolique veineux, que l'EP soit provoquée ou non.

Ces résultats sont cohérents avec d'autres travaux. Dans une analyse post-hoc de l'étude PADIS-EP, dont la population de l'étude ne comprend que des patients avec une première EP non provoquée, Tromeur *et al* ont identifié l'IOVP initial comme associé à la récidive pour un seuil ≥40% (17). De même, Chopart *et al*, sur une cohorte prospective d'EP provoquée ou non identifient un seuil de 35% (20). Planquette *et al*. ont également montré qu'un IOVP initial supérieur à 10% était associé à un IOVP résiduel identifié comme facteur de risque indépendant de récidive (HR ajusté 1,94 ; IC95% 1,11-3,39 ; p=0,026) (21). Enfin, Raj *et al.* ont montré tout récemment qu'un IOVP initial ≥ 25% était associé à un IOVP résiduel ≥ 5% (OR 3,28 ; IC95% 2,00-5,37 ; p<0,01) (26), également reconnu comme étant un facteur de risque indépendant de récidive.

Toutefois, ce résultat principal est potentiellement biaisé pour plusieurs raisons.

Premièrement, il s'agit d'une analyse *post-hoc* sur des données recueillies depuis 1992 et comportant plusieurs données manquantes en particulier certaines informations relatives au suivi des patients (date des dernières nouvelles, certaines dates d'arrêt de traitement, certaines dates de retrait de filtres caves en particulier) ou certains paramètres biologiques non systématiquement recueillis lors de l'inclusion. Ce manque d'information a entraîné une suppression des patients dont les données étaient incomplètes, avec pour conséquence une perte de puissance des résultats.

Deuxièmement, deux méthodes d'estimation de l'IOVP ont été utilisées selon que ce dernier était estimé à partir du scanner (score de Qanadli) ou de la scintigraphie pulmonaire (score de Meyer). Ces deux scores n'ont jamais été comparés entre eux, et bien que les distributions et paramètres de dispersion des index d'obstruction soient similaires selon les deux scores, il est possible que la méthodologie utilisée influence les résultats de l'estimation de l'obstruction. Néanmoins, les résultats d'un modèle de régression logistique explorant le seuil d'obstruction de 40% en fonction du type d'imagerie initiale ne révèle pas d'influence significative du type d'examen (OR 0,64 : IC95% 0,45-1,14 ; p=0,14) en considérant le scanner comme modalité de référence.

Troisièmement, s'agissant de l'IOVP estimé à l'aide du score de Meyer (scintigraphies ventilation/perfusion planaires pulmonaire), la mesure a été réalisée simultanément et non pas de manière indépendante, en aveugle, par les 3 médecins nucléaires, avec un risque de biais dans l'estimation individuelle de l'IOVP. Cependant, ces derniers ont individuellement une grande expertise dans la lecture des scintigraphies pulmonaires, et l'obstruction a été évaluée par une méthodologie se rapprochant le plus de la pratique quotidienne des lecteurs et en aveugle du suivi des patients (présence d'une récidive ou non). De plus, la concordance inter-observateur dans la relecture de scintigraphies planaires pour estimer l'obstruction vasculaire résiduelle, évaluée dans l'étude REVERSE, n'était que de 71% (coefficient kappa de concordance) (15).

Hormis les limites expliquées ci-dessus, cette étude possède plusieurs points forts. Les résultats sont cohérents avec les données de la littérature, et confirment des données épidémiologiques issues d'essais randomisés. Les données issues de la cohorte prospective EDITH ont permis d'accéder à un grand nombre de patients avec un suivi prolongé et standardisé au cours du temps. Concernant les décès, tous les évènements ont été adjudiqués par des médecins non impliqués dans l'étude, et les dates de décès ont été confirmées auprès des actes d'état civil.

Les données d'obstruction utilisées dans notre étude ont par ailleurs été recueillies par plusieurs intervenants, soit simultanément dans le cas des scintigraphies, soit de manière différée pour les scanners avec une double lecture en aveugle. Dans ces deux situations, les intervenants n'étaient pas au courant de l'évolution du patient (récidive, décès ou censure), et l'analyse par plusieurs opérateurs a permis de limiter les biais d'interprétation des examens, et de mettre en évidence une excellente corrélation inter-opérateur (ICC=0,96) concernant l'utilisation du score de Qanadli pour les angioscanners thoraciques.

Pour la méthodologie statistique, la recherche de facteurs de confusion parmi les variables disponibles a été faite de manière exhaustive, et aidée par plusieurs Directed Acycling Graphs. Le choix d'utiliser des estimateurs d'Aalen-Johansen à la place des estimateurs de Kaplan-Meier a permis de prendre en compte la compétitivité des évènements (décès et récidive) et de corriger la sur-estimation de leurs probabilités de survenue. Concernant la modélisation, la recherche d'*outliers* et les hypothèses intrinsèques aux modèles de Cox Cause Specific ont été systématiquement évaluées. Enfin, l'interprétation des *Cumulative Incidence Fonction* est proche de celle d'une courbe de Kaplan-Meier, et les résultats de ce type de modélisation restent accessibles aux cliniciens car proches de l'interprétation classique d'un modèle de Cox. Après ajustement sur toutes les co-variables retenues, et prise en compte du maximum de facteurs de confusion possible, l'effet de l'obstruction sur le risque de survenue d'une récidive reste statistiquement significatif.

Un dernier point important à considérer dans cette étude est qu'une partie de la population (330 patients) a été exclue de l'analyse parce qu'une anticoagulation curative a été poursuivie pour une durée non limitée après le premier épisode veineux thrombo-embolique. En effet, les recommandations européennes (*European Society of Cardiology*, 2014) (28), françaises (2019) (13) et américaines (2016) (11) préconisent une anticoagulation curative à durée non limitée pour les patients identifiés à haut risque de récidive, et ces données ont été confirmées dans l'étude PADIS (14). Ces patients ont ainsi, depuis 2014, bénéficié d'une anticoagulation curative au long cours, et n'ont donc pas été inclus dans l'analyse de ce travail Les caractéristiques démographiques de cette population ont toutefois été explorées et sont représentées en annexe ***(Annexe 3)***. Il est intéressant de remarquer que la population chez qui l'anticoagulation a été poursuivie était en moyenne plus âgée (67,06 ans dans le groupe où l'anticoagulation a été poursuivie vs 60,84 ans pour les patients analysés, $p < 0,01$) et avait un phénotype d'obstruction significativement plus proximal (48,9 contre 59,1% dans le groupe où l'anticoagulation a été poursuivie, $p=0,02$) même si l'obstruction moyenne n'était pas significativement différente entre les deux groupes, bien que plus importante dans le groupe de poursuite de l'anticoagulation (27,18% contre 29,89% dans le groupe maintenu sous anticoagulants, $p=0,08$). De même, ces patients avaient plus fréquemment un antécédent personnel thrombo-embolique (28,5% contre 9,6% dans la population étudiée, $p<0,01$).
Cette différence démographique entre les patients chez qui le traitement a été suspendu et ceux maintenus sous anticoagulants explique pourquoi l'âge et l'antécédent personnel thrombo-embolique ne sont pas identifiés dans cette étude comme des facteurs de risque de récidive, bien que ça soit décrit dans la littérature (28,29). On retrouve tout de même dans ce travail une tendance à une augmentation du risque de récidive chez les sujets âgés de plus de 65ans comparé à ceux de moins de 50 ans (HR 1,66, IC95% 0,96-2,89, $p=0,07$).De même, l'impact d'une obstruction élevée est probablement plus importante que celui mis en évidence dans cette étude puisque *de fait* les patients les plus obstrués étaient exclus car maintenus sous anticoagulation. En pratique, il est très probable que les médecins responsables des patients aient préféré maintenir, chez ces patients plus âgés, obstrués de manière plus proximale et avec des antécédents personnels de MVTE, une anticoagulation au long cours dans la crainte d'une possible récidive.
Le fait que ces patients n'aient pas pu être considérés dans l'analyse est donc responsable d'une sous-estimation de l'impact de l'IOVP élevée sur la récidive et possiblement sur la mortalité, en particulier concernant les données issues des patients inclus après 2014.

D'un point de vue pratique, cette étude a potentiellement un impact clinique important puisqu'elle met en évidence un risque accru de récidive en cas d'IOVP initial élevée. Cette information, si elle était disponible lors du diagnostic, pourrait aider les cliniciens à mieux cibler

les patients à très haut risque de récidive chez qui l'anticoagulation devrait être poursuivie pour une durée indéterminée, en évitant éventuellement la réalisation d'une scintigraphie recherchant les séquelles en fin de traitement, et réduisant donc l'irradiation reçue par les patients. De plus, elle montre que l'IOVP élevé est un également facteur de risque de récidive quel que soit le profil d'EP et donc en particulier dans la population des EP provoquées par un facteur majeur transitoire, chez qui il est attendu un faible taux de récidive (3 à 5% à un an selon les études), et que l'obstruction pourrait être un paramètre supplémentaire à prendre en considération dans le choix de la poursuite ou non d'une anticoagulation pour une durée indéterminée.

A partir des résultats des seuils d'IOVP identifié selon les différentes AUC, il serait possible de distinguer 3 profils de risque :

(i) les EP provoquées par un facteur majeur transitoire associées à une OVP < 10%, qui seraient à très faible risque de récidive,

(ii) les EP non provoquées associées à une OVP ≥ 40% qui sont à haut risque de récidive,

(iii) les situations autres, à risque intermédiaire, où d'autres études exploratoires sont nécessaires.

Dans toutes les situations de diagnostic d'EP, l'IOVP initial devrait donc être un paramètre mis à la disposition du clinicien pour l'aider à la décision de la poursuite ou non de l'anticoagulation, et l'information devrait donc figurer dans chaque compte-rendu d'imagerie.

## 6. Conclusion

Un IOVP ≥ 40% à la phase aigüe d'une EP est associée significativement à un risque accru indépendant de récidive d'EP après ajustement sur des facteurs de confusion, mais ne semble pas impacter significativement la mortalité. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans d'autres études, au mieux randomisées. De plus, les capacités prédictives des modèles doivent être améliorées à la fois par l'apport de plus d'informations recueillies au moment du diagnostic et en confrontant les modèles à d'autres données que celles dont ils sont issus.

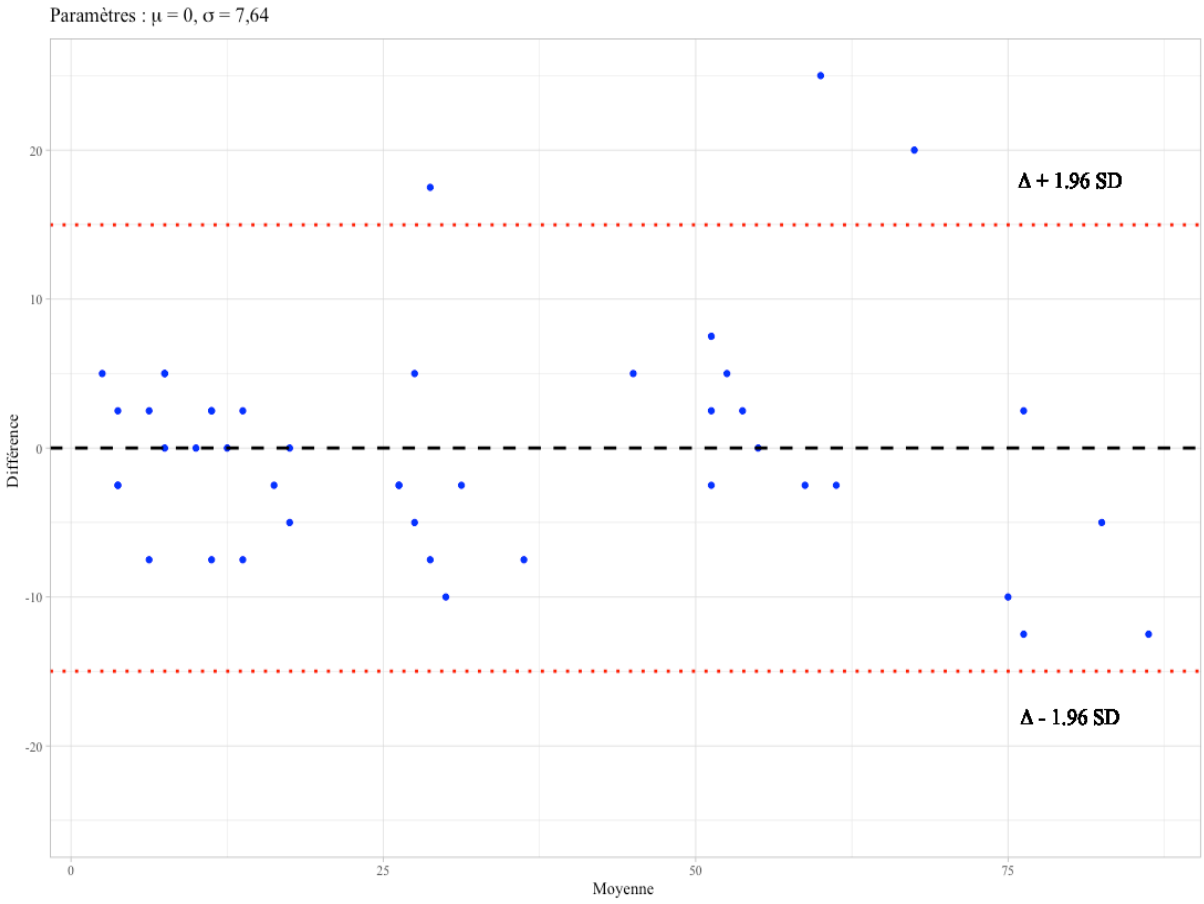
# 7. Bibliographie


1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost. 2007;5(4):692–699.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost. mai 2000;83(5):657-60.
3. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. J Intern Med. août 1992;232(2):155-60.
4. Delluc A, Gourhant L, Lacut K, Mercier B, Audrezet M-P, Nowak E, et al. Association of common genetic variations and idiopathic venous thromboembolism. Results from EDITh, a hospital-based case-control study. Thromb Haemost. juin 2010;103(6):1161-9.
5. Ng ACC, Chung T, Yong ASC, Wong HSP, Chow V, Celermajer DS, et al. Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4(1):122–128.
6. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. Lancet Lond Engl. 10 oct 1992;340(8824):873-6.
7. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost. août 1995;74(2):606-11.
8. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. N Engl J Med. 22 juin 1995;332(25):1661-5.
9. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med. 27 mai 2004;350(22):2257-64.
10. 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.
11. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. févr 2016;149(2):315-52.
12. 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.
13. Sanchez O, Benhamou Y, Bertoletti L, Constant J, Couturaud F, Delluc A, et al. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. Rev Mal Respir. 1 févr 2019;36(2):249-83.
14. 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.

15. Wan T, Rodger M, Zeng W, Robin P, Righini M, Kovacs MJ, et al. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study. Thromb Res. févr 2018;162:104-9.
16. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. BMJ. 17 mars 2017;356:j1065.
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. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. Am J Roentgenol. 2001;176(6):1415–1420.
19. Meyer G, Collignon MA, Guinet F, Jeffrey AA, Barritault L, Sors H. Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism. Eur J Nucl Med. 1990;17(6-8):315-9.
20. Chopard R, Genet B, Ecarnot F, Chatot M, Napporn G, Hyvert A, et al. Detection of Residual Pulmonary Vascular Obstruction by Ventilation-Perfusion Lung Scan Late After a First Pulmonary Embolism. Am J Cardiol. juin 2017;119(11):1883-9.
21. Planquette B, Ferré A, Peron J, Vial-Dupuy A, Pastre J, Mourin G, et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. Thromb Res. déc 2016;148:70-5.
22. Le Mao R, Tromeur C, Couturaud F. Quel traitement anticoagulant au décours d'une embolie pulmonaire. Presse Médicale. juill 2017;46(7-8):728-38.
23. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 14 nov 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.
24. Gray RJ. A Class of $K$-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. Ann Stat. sept 1988;16(3):1141-54.
25. Parzen M, Lipsitz SR. A Global Goodness-of-Fit Statistic for Cox Regression Models. Biometrics. juin 1999;55(2):580-4.
26. Raj L, Robin P, Le Mao R, Presles E, Tromeur C, Sanchez O, et al. Predictors for Residual Pulmonary Vascular Obstruction after Unprovoked Pulmonary Embolism: Implications for Clinical Practice—The PADIS-PE Trial. Thromb Haemost. 23 juin 2019;s-0039-1692424.
27. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Schulman S, Couturaud F, et al. Long-term risk of recurrence after discontinuing anticoagulants for a first unprovoked venous thromboembolism: protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 21 sept 2017;7(9):16950.
28. Authors/Task Force Members, Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 14 nov 2014;35(43):3033-80.
29. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 17 juin 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.

# 8. Annexes

**<u>Annexe 1</u>** : Graphique de Bland&Altman : évaluation de la corrélation inter-observateurs pour l'estimation de l'OVP (score de Qanadli, scanner thoracique).




Sur le graphique, l'axe des abscisses représente la moyenne des paires d'observations (Observateur 1 ; Observateur 2). L'axe des ordonnées représente la différence des paires d'observations.

En pointillés noirs : la moyenne de la différence des observations, ici $\mu = 0$, signifiant *qu'en moyenne* la différence des deux observations est nulle.

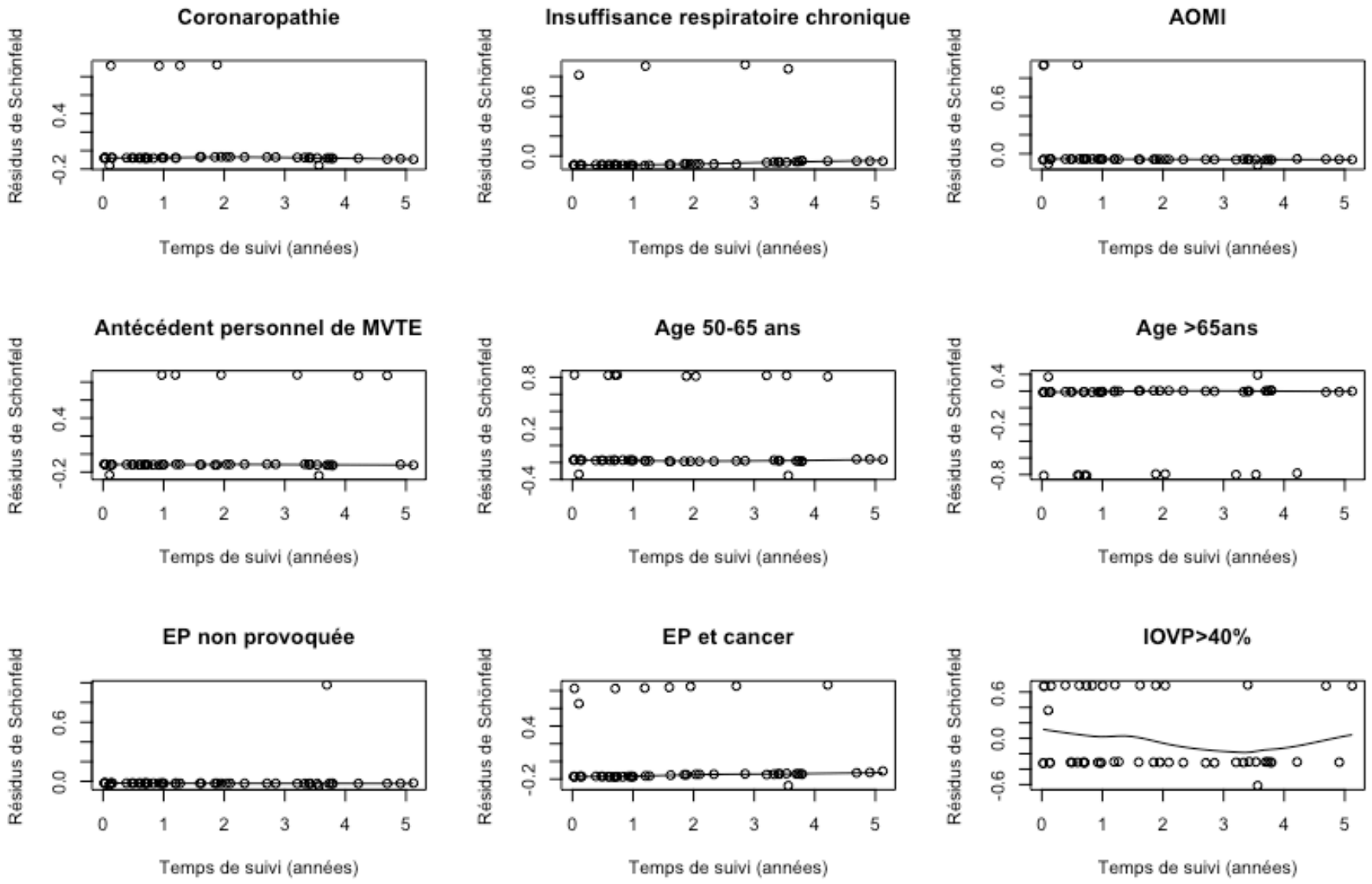
En pointillés rouges : la limite arbitrairement fixée à la moyenne de la différence ± 1,96*(SD) où SD (*standard deviation*) correspond à l'écart-type de la différence des observations.

En pratique : la différence moyenne est nulle entre les observateurs, et la plupart des points bleus (la moyenne de chaque paire d'observation) est dans l'intervalle ±1,96*(SD). On peut donc considérer que les deux observateurs donnent des estimations concordantes de l'index d'obstruction.

**Annexe 2a** : Résidus de Schönfeld

Pour chaque variable, les résidus de Schönfeld issus de la modélisation univariée de Cox Cause Specific sont représentés en fonction du temps. On considère que la proportionnalité des risques est respectée lorsque les résidus sont alignés selon une droite.

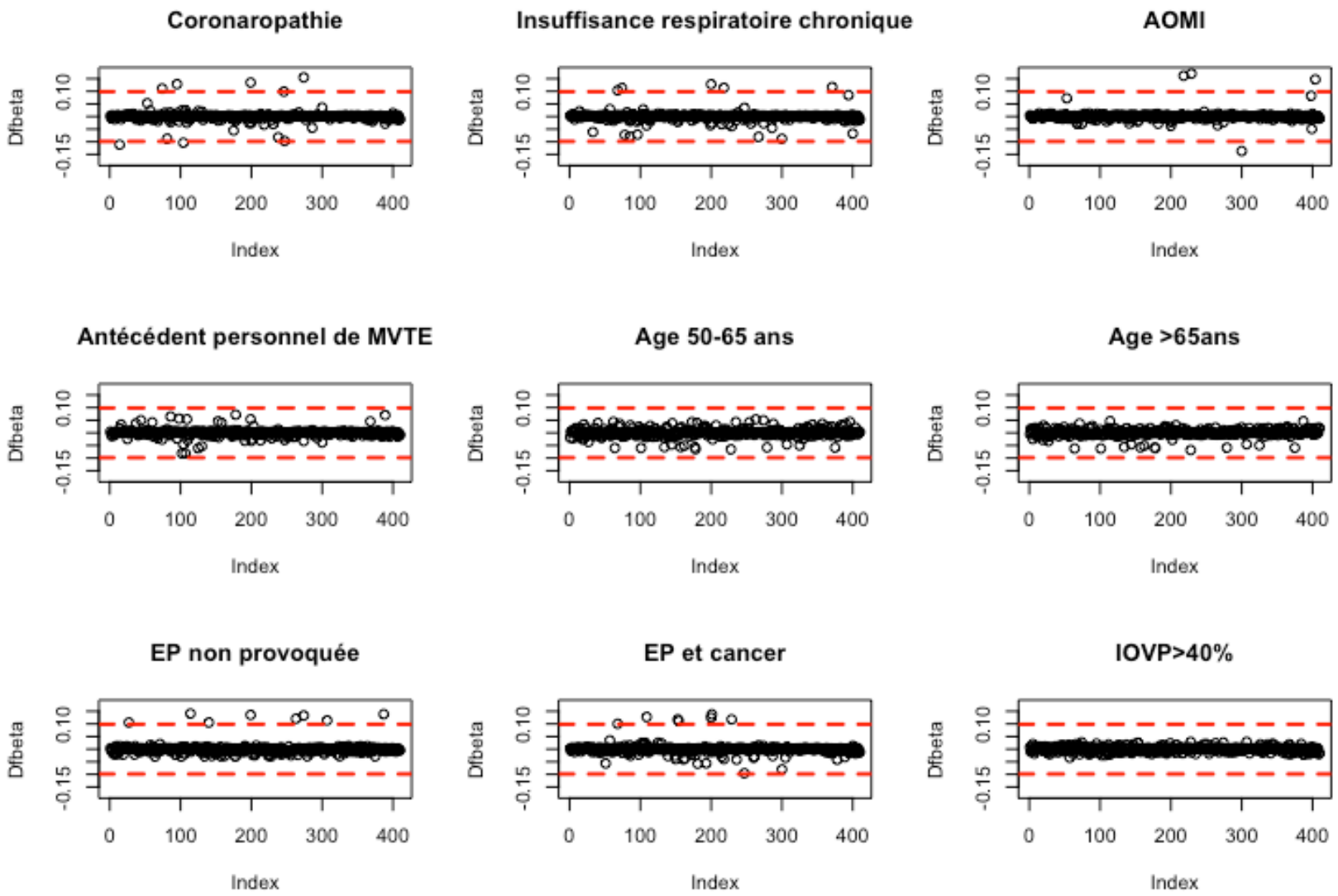
Ici, la proportionnalité est respectée pour l'ensemble des variables.



**Annexe 2b** : Recherche des *outliers* par la méthode DFBETA

Chaque point représente, en retirant un à un chaque individu de la base, la variation du coefficient de chaque variable issue de la modélisation univariée (axe des ordonnées), pour chaque individu retiré (axe des abscisses). La ligne en rouge correspond à la limite arbitraire au-delà de laquelle on considère que l'individu qui a été retiré influence significativement l'estimation du coefficient étudié (point-levier). Si la ligne n'est pas visible, c'est qu'il n'y a pas de point-levier concernant la variable étudiée.

Ici, la très grande majorité des points se trouve dans l'intervalle défini par les deux lignes rouges, ce qui traduit une quasi absence de points-levier.



**Annexe 3** : Tableau comparatif des caractéristiques de la population étudiée et de la population chez qui l'anticoagulation a été maintenue au long cours.

| | **Anticoagulation temporaire** | **Anticoagulation maintenue** | p-value |
|---|---|---|---|
| N | 418 | 330 | |
| Age (moyenne (sd)) | 60,84 (17,36) | 67,06 (16,40) | <0,01 |
| Antécédent personnel de MVTE | 40 ( 9,6) | 94 (28,5) | <0,01 |
| Phénotype d'obstruction "proximal" | 131 (48,9) | 159 (59,1) | 0,02 |
| IOVP (moyenne (SD)) | 27,18 (20,99) | 29,89 (20,46) | 0,08 |

ORIONE (Charles) – Impact de l'index d'obstruction vasculaire pulmonaire mesuré à la phase initiale d'une embolie pulmonaire sur le risque de récidive : analyse d'une cohorte prospective brestoise
Th. : Méd. : Brest 2020

**RESUME** : La prise en charge initiale de l'embolie pulmonaire repose sur un traitement anticoagulant qui prévient les récidives, mais qui expose les patients à un risque de saignement. L'identification de facteurs de risque de récidive permet de mieux identifier les patients à très haut risque chez qui l'anticoagulation doit être poursuivie pour une durée non limitée.
A partir d'une cohorte prospective brestoise, l'objectif de ce travail a été évaluer si l'obstruction vasculaire pulmonaire mesuré au diagnostic pouvait être un facteur de risque de récidive. 418 patients ont pu être inclus dans ce travail, avec un temps moyen de suivi de plus de 3ans.
L'analyse statistique a permis de mettre en évidence qu'une obstruction vasculaire pulmonaire ≥40% lors du diagnostic d'embolie pulmonaire augmentait de 77% la probabilité de survenue de récidive au cours du temps. Ce résultat est cohérent avec les travaux précédents sur le même thème.

Ce travail permet de confirmer que l'obstruction vasculaire pulmonaire mesurée au diagnostic est un paramètre important à prendre en compte lors du choix de la durée de traitement anticoagulant après un épisode d'embolie pulmonaire.

**MOTS CLES** :

EMBOLIE PULMONAIRE
THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE
OBSTRUCTION VASCULAIRE PULMONAIRE

**JURY** :

Président : M. LEROYER
Membres : M. COUTURAUD
Mme. LACUT
M. LE ROUX
Mme. TROMEUR
Mme. BARNIER

**DATE DE SOUTENANCE** :
7 Février 2020