

Prolongation d'un traitement par antivitamine K pendant dix-huit mois *versus* placebo au décours d'un premier épisode d'embolie pulmonaire idiopathique traité six mois : un essai randomisé multicentrique en double aveugle. Essai « PADIS-EP »

F. Couturaud¹, G. Pernod², C. Pison³, P. Mismetti⁴, O. Sanchez⁵, G. Meyer⁵, F. Parent⁶, P. Girard⁶, G. Simonneau⁶, L. Drouet⁷, P. Gueret⁸, P. Jego⁹, P. Delaval¹⁰, E. Duhamel¹¹, Y. Gruel¹², B. Delahousse¹², S. Regina¹², P. Pottier¹³, J. Connaud¹³, F. Lecomte¹⁴, K. Provost¹⁵, N. Vilmans¹⁵, X. Gosset¹⁵, A. Bura-Rivière¹⁶, G. Meach¹⁷, K. Lacut¹⁷, J.-L. Bosson¹⁸, K. Guillot¹⁹, D. Mottier¹, C. Leroyer¹

¹ Département de Médecine interne et pneumologie, CHU de Brest, France.

² Service de Médecine vasculaire, CHU de Grenoble, France.

³ Service de Pneumologie, CHU de Grenoble, France.

⁴ Service de Pharmacologie clinique, CHU de Saint-Étienne, France.

⁵ Service de Pneumologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France.

⁶ Service de Pneumologie, CHU Antoine Béchère, Clamart, France.

⁷ Clinique des Anticoagulants d'Île de France, CHU Lariboisière, Paris, France.

⁸ Service d'Hématologie, CHU de Rennes, France.

⁹ Service de Médecine interne, CHU de Rennes, France.

¹⁰ Service de Pneumologie, CHU de Rennes, France.

¹¹ Service de Médecine interne, CHG de Saint Briec, France.

¹² Service d'Hémostase, CHU de Tours, France.

¹³ Service de Médecine interne, CHU de Nantes, France.

¹⁴ Service de Médecine interne, CHG de Lorient, France.

¹⁵ Service de cardiologie, Médecine interne et pneumologie, CHG de Lannion, France.

¹⁶ Service de Médecine vasculaire, CHU de Toulouse, France.

¹⁷ CIC, CHU de Brest, France.

¹⁸ CIC, CHU de Grenoble, France.

¹⁹ CIC, CHU de Saint Etienne, France.

Correspondance : F. Couturaud
EA 3878, Groupe de la Thrombose de Bretagne Occidentale,
Département de Médecine interne et pneumologie,
CHU La Cavale Blanche, 29609 Brest cedex.

francis.couturaud@chu-brest.fr

Réception version princeps à la Revue : 16.01.2008.

Demande de réponse aux auteurs : 26.03.2008.

Réception de la réponse des auteurs : 30.04.2008.

Acceptation définitive : 28.05.2008.

Investigateur principal coordinateur : Francis Couturaud, CHU de Brest ; Promoteur : CHU de Brest ; Laboratoire fabricant la warfarine : laboratoire Macors (Auxère) ; Organisme responsable du cahier d'observation électronique : société Clininfo (Université Lyon 1) ; Gestion des INR : Clinique des Anticoagulants d'Île de France.

Résumé

Rationnel Au décours d'un premier épisode de maladie veineuse thromboembolique (MVTE) idiopathique traité pendant 3 à 6 mois, le risque de récurrence thromboembolique veineuse est élevé (10 % par an). Les sociétés savantes recommandent 6 mois minimum d'AVK au décours d'une première MVTE idiopathique. Ces recommandations ne sont pas satisfaisantes pour au moins deux raisons : 1) aucune étude n'a comparé une durée allongée d'AVK (2 ans) *versus* 6 mois ; et 2), si la fréquence d'une récurrence thromboembolique veineuse est identique au décours d'une embolie pulmonaire (EP) et d'une thrombose veineuse profonde (TVP), en revanche, la létalité d'une récurrence est supérieure au décours d'une EP comparée à celle observée après une TVP.

Méthode Étude randomisée contrôlée en double insu multicentrique française. L'objectif principal est de démontrer, au décours d'une première EP idiopathique symptomatique traitée 6 mois, que la prolongation des AVK pendant 18 mois (avec un INR entre 2 et 3) est associée à un rapport bénéfice-risque (récurrence thromboembolique + risque hémorragique) supérieur à celui du placebo. Le double aveugle est rendu possible grâce à l'administration de warfarine ou de placebo au patient et à la réalisation d'INR en aveugle. Pour un risque α de 5 % et un risque β de 20 %, un effectif total de 374 patients est nécessaire.

Résultats attendus Cette étude a le potentiel : 1) de démontrer que le rapport bénéfice-risque d'un traitement par AVK prolongé de 18 mois est supérieur à celui observé sous placebo chez les patients ayant un premier épisode d'EP idiopathique traité initialement 6 mois ; 2) de valider ou d'infirmer la contribution d'une scintigraphie pulmonaire, d'une échographie doppler veineuse des membres inférieurs et des D-dimères à 6 mois de traitement comme examens prédictifs d'un risque de récurrence accru (analyse médico-économique comprise).

Mots-clés : Hémorragie induite par antivitamine K • Essai randomisé contrôlé • Embolie pulmonaire idiopathique • Durée du traitement anticoagulant • Récurrence thromboembolique.

Rev Mal Respir 2008 ; 25 : 885-93

Prolongation of anti vitamin K treatment for 18 months versus placebo after 6 months treatment of a first episode of idiopathic pulmonary embolism: a multicentre, randomised double blind trial. The PADIS-EP Trial

F. Couturaud, G. Pernod, C. Pison, P. Mismetti, O. Sanchez, G. Meyer, F. Parent, P. Girard, G. Simonneau, L. Drouet, P. Gueret, P. Jegou, P. Delaval, E. Duhamel, Y. Gruel, B. Delahousse, S. Regina, P. Pottier, J. Connaud, F. Lecomte, K. Provost, N. Vilmans, X. Gosset, A. Bura-Rivière, G. Meach, K. Lacut, J.-L. Bosson, K. Guillot, D. Mottier, C. Leroyer

Summary

Background After stopping a 3 to 6 months course of oral anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism (VTE), the risk of recurrent VTE is high (10 % per year). In this setting, international guidelines recommend at least 6 months treatment. However, this recommendation is not satisfactory for the following reasons: (1) no randomized trial has compared 6 months to extended duration (2 years) anticoagulation; and (2), even though the frequency of recurrent VTE is similar after pulmonary embolism (PE) and deep vein thrombosis (DVT), the fatality rate of recurrent VTE after PE is higher than that after DVT.

Methods A French multicentre double blind randomized trial. The main objective is to demonstrate, after a first episode of symptomatic idiopathic PE treated for 6 months using a vitamin K antagonist, that extended anticoagulation for 18 months (INR between 2 and 3) is associated with an increased benefit / risk ratio (recurrent VTE and severe anticoagulant-related bleeding) compared to placebo. The double blind evaluation is ensured using by active warfarin and placebo, and blinded INR. The protocol was approved by the ethics board of the Brest Hospital on the 7th of March 2006. For an alpha risk of 5 % and a beta risk of 20 %, the estimated sample size is 374 patients.

Expected results This study has the potential to: (1) demonstrate that the benefit / risk ratio of extended anticoagulation for 18 months is higher than that observed with placebo in patients with a first episode of idiopathic PE initially treated for 6 months, during and after the treatment period; and (2) to validate or invalidate the contribution of isotope lung scans, lower limb Doppler ultrasound and D-Dimer at 6 months of treatment as predictors of recurrent VTE (medico-economic analysis included).

Key-words: Recurrent venous thromboembolism • Randomised trial • Anticoagulant related bleeding • Idiopathic pulmonary embolism • Duration of anticoagulation.

Introduction

L'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) sont les deux manifestations cliniques d'une même entité : la maladie veineuse thromboembolique (MVTE). Au décours d'un premier épisode de MVTE, les principales complications sont représentées par le risque de récurrence thromboembolique veineuse en l'absence de traitement anticoagulant et le risque de saignement induit par le traitement anticoagulant [1]. Les résultats des essais thérapeutiques randomisés comparant différentes durées de traitement anticoagulant au décours d'un épisode de MVTE ainsi que ceux de larges études prospectives conduisent à deux observations majeures : 1) après arrêt d'un traitement anticoagulant de 3 à 6 mois, le risque de récurrence thromboembolique veineuse faible (environ 3 % par an) chez les patients dont la MVTE est "provoquée" par un facteur de risque majeur réversible (chirurgie) tandis que ce risque apparaît élevé (environ 10 % par an ou plus) chez les patients dont la MVTE est idiopathique (absence de facteur de risque apparent) ou survient en association avec un facteur de risque persistant (cancer) (*tableau I*) [2-9] ; 2) si le risque de récurrence thromboembolique veineuse est identique selon que l'épisode initial est une EP ou une TVP, en revanche, la létalité de la récurrence (proportion de décès liés à la récurrence) est 3 à 4 fois plus élevée au décours d'une EP qu'au décours d'une TVP [10-18].

Tableau I.

Risque annuel de récurrence thromboembolique veineuse selon la présence ou l'absence d'un facteur de risque majeur réversible et après arrêt du traitement anticoagulant.

Études	Effectifs	Taux de récurrence thromboembolique		Risque relatif
		Risque réversible	Absence de risque réversible	
BTS ⁽²⁾	712	0,9%	6,9 %	8,0
Levine ⁽³⁾	398	1,9 %	14,2 %	7,9
Schulman ⁽⁴⁾	898	3,4 %	9,0 %	2,7
Prandoni* ⁽⁵⁾	250	2,4 %	12,1 %	5,1
Pini ⁽⁶⁾	187	1,5 %	11,1 %	7,3
Pinède ⁽⁷⁾	720	5,2 %	8,9 %	1,7
Baglin* ⁽⁹⁾	570	2,9 %	7,8 %	2,7
Total**		2,9 %	9,3 %	

* Étude prospective de cohorte ; les autres études sont toutes randomisées contrôlées ; ** Les pourcentages sont pondérés sur les effectifs respectifs des études.

Sur la base de la première observation, des essais randomisés contrôlés ayant comparé un allongement du traitement anticoagulant (1 à 2 ans) *versus* traitement conventionnel (3 mois) ont été conduits chez les patients atteints d'une MVTE idiopathique [19-22]. Si ces essais ont démontré qu'une durée de trois mois de traitement par antivitamine K (AVK) était insuffisante (risque de récurrence thromboembolique élevé), en revanche, il n'a pas été démontré que la balance bénéfique risque d'un traitement anticoagulant d'une durée de 12 mois ou plus était supérieure (risque hémorragique accru). À défaut, 6 mois d'AVK minimum sont recommandés par les sociétés savantes, sur la base, essentiellement, d'une étude randomisée contrôlée ayant démontré la supériorité d'un traitement de 6 mois comparé à 6 semaines pour un premier épisode de MVTE idiopathique, qu'il s'agisse d'une TVP proximale ou d'une EP [1, 4].

Toutefois, ces recommandations ne sont pas satisfaisantes à plus d'un titre : 1) aucune étude n'a comparé les bénéfices et les risques d'un allongement du traitement anticoagulant (1 an ou plus) par rapport à un traitement de référence de 6 mois ; 2) aucun essai n'a évalué l'effet d'un allongement des AVK spécifiquement dans l'EP idiopathique alors qu'au décours de celle-ci, la létalité d'une récurrence thromboembolique est supérieure à celle observée au décours d'une TVP idiopathique ; et 3), dans toutes ces études, le critère principal de jugement est la fréquence d'une récurrence thromboembolique veineuse alors que le critère principal pourrait comprendre la fréquence cumulée d'une récurrence thromboembolique et d'un saignement grave, ces deux complications étant observées en présence et en l'absence de traitement anticoagulant.

Justification d'un traitement anticoagulant par AVK supérieur à 6 mois, avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3

Traitement de plus de 6 mois

Dans l'étude de Kearon et coll. [19], un traitement par AVK d'une durée de deux ans (*International Normalized Ratio* [INR] entre 2 et 3) a été comparé au placebo chez des patients traités trois mois pour une première MVTE idiopathique. Cette étude a été interrompue au terme d'un suivi moyen de dix mois sur les résultats d'une analyse intermédiaire mettant en évidence une fréquence plus élevée que celle anticipée de MVTE récidivante dans le groupe recevant un placebo (27 % par an). Une réduction du risque de MVTE récidivante de 95 % a été observée dans le groupe de patients recevant un AVK pendant une durée prolongée ; toutefois ce traitement a été associé à une augmentation du risque de saignement grave induit par AVK (3,8 % par an). Compte tenu de l'interruption prématurée de cette étude, il n'a donc pas été possible de déterminer si le bénéfice obtenu par l'allongement de la durée de traitement anticoagulant

aurait pu être obtenu avec un traitement de moins de deux ans, ou s'il est préférable d'interrompre le traitement au terme de deux ans par AVK. L'équipe d'Agnelli [21], a conduit l'étude WODIT-EP sur 326 patients ayant présenté un premier épisode d'EP, en comparant 3 mois à 6 mois d'AVK lorsque l'EP est secondaire (145 patients) et 3 mois à 12 mois d'AVK lorsque l'EP est idiopathique (181 patients) [21]. Sur 36 mois de suivi à compter des 3 premiers mois de traitement par AVK dans le groupe « EP idiopathique », la fréquence d'une récurrence thromboembolique est de 4,2 % par an (groupe 12 mois d'AVK) et de 4,6 % par an (groupe 3 mois d'AVK). Dans cette étude en ouvert et à l'effectif restreint, il semble qu'un allongement modéré de la durée de traitement ne conduise pas à une diminution durable du risque de récurrence. L'étude de Ridker et coll. [22] s'intéresse également au suivi des patients ayant une MVTE idiopathique, récidivante ou non. Après une première phase de traitement (médiane 6,5 mois) d'AVK aux doses thérapeutiques conventionnelles (INR entre 2 et 3), les patients ont ensuite reçu soit un placebo soit un traitement par AVK à dose réduite (INR entre 1,5 et 2). Sur une moyenne de suivi de 4,3 ans, la réduction du risque de récurrence dans le groupe de traitement actif est de 64 %, qu'il y ait ou non une thrombophilie héréditaire (exploration limitée à la recherche des mutations V Leiden et G20210 A de la prothrombine). Le bénéfice est observé essentiellement au décours d'une 1^{re} MVTE idiopathique. Aucune différence significative n'est retrouvée en termes de complications hémorragiques majeures ou de mortalité globale.

INR entre 2 et 3

Récemment, Kearon et coll. [23] ont comparé, dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle, un traitement prolongé par AVK à dose réduite (INR entre 1,5 et 1,9) à un traitement prolongé par AVK à dose conventionnelle (INR entre 2 et 3) chez 738 patients ayant été traités pendant au moins trois mois pour un épisode, récidivant ou non, de MVTE idiopathique [23]. Sur une durée moyenne de traitement de 2,4 ans, le risque de récurrence de MVTE était supérieur (Odds ratio 2,8 [1,1 – 7,0]) et le risque hémorragique similaire dans le groupe recevant des AVK à dose réduite comparé au groupe recevant des AVK à dose conventionnelle. Ces résultats diminuent l'impact de l'étude de Ridker et coll. [22], dans la mesure où il est démontré que si un traitement anticoagulant de longue durée est initié (chez des patients jugés à haut risque de récurrence thromboembolique veineux), alors il devrait être conduit avec un objectif d'INR entre 2 et 3 plutôt que 1,5 et 1,9 [24].

Synthèse

Au décours d'un premier épisode de MVTE idiopathique, 3 mois d'AVK sont insuffisants tandis que le rapport

bénéfice risque d'un traitement d'un an ou plus demeure incertain. Toutefois, si le traitement doit être prolongé, l'INR optimal doit être compris entre 2 et 3. Finalement, les sociétés savantes s'appuient en premier lieu sur une étude ayant démontré que 6 mois d'AVK sont supérieurs à 6 semaines d'AVK au décours d'une MVTE idiopathique [4]. Par conséquent, 6 mois minimum d'AVK sont préconisés pour le traitement d'un premier épisode de MVTE idiopathique, bien qu'aucune étude n'ait comparé 6 mois à 2 ans d'AVK pour une MVTE idiopathique ; en outre, 6 mois à 12 mois de traitement par AVK sont recommandés pour un premier épisode d'EP idiopathique sans qu'aucun facteur ne soit à prendre en compte pour traiter 12 mois plutôt que 6 mois [1].

Justification d'une étude spécifiquement dans l'embolie pulmonaire

Létalité du risque de récurrence au décours d'une EP ou d'une TVP

Si, au décours d'une EP ou d'une TVP proximale, le risque d'une MVTE récidivante est identique [4, 10-13], en revanche, les conséquences de la récurrence en termes de létalité sont nettement plus graves au décours d'une EP. En effet, au décours d'une EP, le risque de récurrence sous la présentation clinique d'une EP est quatre fois plus élevé qu'au décours d'une TVP proximale [12-14] : le tableau clinique de la récurrence mime le tableau clinique initial dans 80 % des cas. Or la létalité d'une récurrence sous la présentation clinique d'une EP est d'environ 15 % [13-18] alors qu'elle est de 2 % voire moins pour une récurrence sous la présentation d'une TVP [31, 12, 14, 16]. En combinant l'estimation de la proportion de récurrences thromboemboliques sous la présentation clinique d'une EP ou d'une TVP et celle de la létalité de chacune de ces deux complications, on peut estimer à 12 % la létalité d'une récurrence survenant au décours d'une EP et à 5 % celle d'une récurrence survenant au décours d'une TVP. Ainsi, si un bénéfice d'un allongement de la durée des AVK doit et peut être démontré, c'est en premier lieu chez les patients ayant une EP idiopathique.

Risque hémorragique induit par les AVK

Au cours d'un traitement anticoagulant oral de longue durée, ajusté afin d'obtenir un INR compris entre 2 et 3, le risque de récurrence thromboembolique est faible (environ 1 % en analyse sous traitement) tandis que l'incidence annuelle d'un saignement grave est estimée à 3 % par an [19, 25, 26] ; ceux-ci sont mortels une fois sur cinq (incidence annuelle d'une complication hémorragique mortelle de 0,6 % par an) [26]. Toutefois, ce risque diffère selon l'âge des patients (moins ou plus de 65 ans), la prévalence des facteurs de risque hémorragiques associés (antécédent d'hémorragie diges-

tive, accident vasculaire cérébral, alcoolisme chronique, diabète), et la prise concomitante de traitements antiagrégants [26-29].

Estimation de la balance bénéfice-risque

En comparant la létalité d'une récurrence thromboembolique et d'une hémorragie grave, on peut estimer que la fréquence d'un décès occasionné par un saignement grave induit par AVK est en moyenne deux fois plus élevée que la fréquence d'un décès lié à une récurrence thromboembolique survenant au décours d'une EP et quatre fois plus élevée que celle d'un décès liée à une récurrence d'une TVP. Par conséquent, afin de justifier la poursuite d'un traitement par AVK au long cours chez un patient dont le risque de saignement grave induit sous traitement anticoagulant est d'environ 3 % par an, il est nécessaire que le risque annuel de MVTE récidivante soit de 6 % au décours d'une EP initiale et de 12 % au décours d'une TVP initiale [19, 25, 26, 30]. Cette analyse renforce l'hypothèse d'un bénéfice d'un allongement du traitement anticoagulant au décours d'un premier épisode d'EP idiopathique. En outre, compte tenu de la fréquence et de la létalité des risques de récurrence et hémorragiques qui sont rapportés en présence ou en l'absence d'AVK, c'est la fréquence cumulée de ces deux risques qui doit être évaluée comme critère principal et non le risque de récurrence seul.

Importance d'autres facteurs de risque de récurrence

Dans les essais randomisés comparant différentes durées de traitement anticoagulant, le caractère idiopathique de la MVTE constitue un facteur de risque de récurrence indépendant : en effet, à l'exception du cancer [31-33] et des thrombophilies majeures telles que le syndrome des antiphospholipides [34], le risque de MVTE est élevé que ces patients soient porteurs ou non d'une thrombophilie mineure (facteur V Leiden hétérozygote ou mutation sur le gène de la prothrombine hétérozygote) [2-4, 19]. L'impact de facteurs comme les thrombus résiduels (aux membres inférieurs et pulmonaires) ou des D-dimères en fin de traitement a été évalué dans des essais prospectifs essentiellement non comparatifs si bien que leur influence sur le risque de récurrence demeure incertaine [8, 35, 36].

Méthodes

Objectifs

L'objectif principal de l'étude PADIS est de démontrer, au décours d'un premier épisode d'EP symptomatique idiopathique traitée six mois, que la prolongation des AVK pendant 18 mois (INR entre 2 et 3) est associée à une fréquence

cumulée d'évènements thromboemboliques veineux récidivants et de complications hémorragiques graves inférieure comparée à la fréquence cumulée observée sous placebo.

Les objectifs secondaires sont les suivants : 1) déterminer l'association entre le risque de récurrence thromboembolique et (i) la présence d'une séquelle thrombotique (membres inférieurs et/ou pulmonaire), (ii) la persistance d'un taux de D-dimère élevé, (iii) la présence ou d'une thrombophilie acquise ou héréditaire, (iiii) la présence d'une dilatation des cavités cardiaques droites initialement ; 2) déterminer l'impact, sur le risque ultérieur de récurrence thromboembolique veineux au terme des 18 mois de traitement randomisé (AVK ou placebo), de l'allongement de la durée de traitement anticoagulant (sur une période de suivi de 2 ans) ; 3) évaluer l'impact économique.

Modèle d'étude

Étude multicentrique française randomisée initiée le 13 juillet 2007, contrôlée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant 18 mois de traitement par warfarine (INR [2 et 3]) *versus* placebo.

Population

Critères d'inclusion

Les patients atteints d'un premier épisode d'EP symptomatique idiopathique ayant été traité six mois par antivitamine K avec un INR entre 2 et 3.

Critères d'exclusion

L'âge inférieur à 18 ans, hypersensibilité à la coumarine, refus ou incapacité de consentir par écrit à participer à l'étude, TVP distale ou proximale isolée, EP provoquée par un facteur de risque majeur réversible (*cf. Définitions*), survenue d'une récurrence thromboembolique veineuse documentée sous AVK bien conduit ou complication hémorragique grave sous AVK pendant les six premiers mois d'AVK, présence d'une thrombophilie majeure connue (déficit en protéine C, S ou antithrombine, anticorps antiphospholipides, facteur V Leiden homozygote), antécédent documenté de TVP proximale ou d'EP, indication à un traitement par AVK au long cours pour une autre indication (ex : arythmie complète par fibrillation auriculaire, valve cardiaque mécanique), patient pour qui les antiagrégants plaquettaire ont été arrêtés à la phase initiale de l'EP et pour qui il est indiqué de reprendre des antiagrégants plaquettaire à l'arrêt des AVK, grossesse déclarée ou envisagée dans les 18 mois, femme en âge de procréer sans contraception fiable, chirurgie majeure programmée dans les 18 mois, cancer actif ou cancer guéri depuis moins de deux ans, risque hémorragique sévère (ex : ulcère actif, accident vasculaire cérébral hémorragique récent, etc.) et toute autre contre-indication absolue des

AVK, plaquettes < 100 x 10⁹/L, espérance de vie inférieure à 18 mois (ex : patients atteints d'une maladie chronique en phase terminale).

Définitions

Une EP est idiopathique si elle survient en l'absence de facteur de risque majeur réversible (intervention chirurgicale avec anesthésie loco-régionale ou générale de plus de 30 minutes dans les 3 derniers mois, traumatisme des membres inférieurs ou plâtre des membres inférieurs dans les 3 derniers mois, autrement de 3 jours ou plus dans les 3 derniers mois). Une TVP proximale est diagnostiquée par une échographie doppler veineuse des membres inférieurs (absence totale de compression d'un tronc veineux proximal), ou une phlébo-cavographie (existence d'un défaut de remplissage par le produit de contraste d'une veine profonde proximale des membres inférieurs).

Une EP est diagnostiquée par l'association d'une suspicion clinique d'EP et des résultats suivants : scintigraphie de ventilation perfusion pulmonaire de haute probabilité selon la classification PLOPED (présence d'un défaut de perfusion portant sur au moins deux segments pulmonaires sans défaut de ventilation superposé) et une forte probabilité clinique ; ou une TVP proximale associée à une scintigraphie pulmonaire de probabilité faible ou intermédiaire dans un contexte de suspicion clinique d'EP ; ou un angioscanner thoracique spiralé positif (défaut de remplissage par le produit de contraste d'une artère segmentaire ou plus proximale) ; ou une angiographie pulmonaire positive (défaut de remplissage constant par le produit de contraste ou une interruption complète du remplissage d'une artère pulmonaire de plus de 2,5 mm de diamètre).

Déroulement général de l'étude

Les visites d'inclusion et de suivi sont récapitulées dans le *tableau II*. Lors de la visite d'inclusion et de randomisation du patient, les examens suivants sont réalisés : une échographie doppler veineuse des membres inférieurs (au moyen d'un appareil d'échographie bidimensionnelle avec sondes de 3,5 et 7,5 MHz permettant d'étudier le réseau veineux profond de façon bilatérale depuis la veine cave inférieure jusqu'aux veines jambières), une scintigraphie de perfusion (réalisée par injection intraveineuse de macroagréats d'albumine marquée au technétium⁹⁹, utilisation d'un aérosol à base de technétium ou de Krypton, réalisation de six incidences en décubitus dorsal), et un kit biologique centralisé (sérothèque, plasmathèque, DNAtèque centralisée).

La réalisation des examens biologiques suit les dispositions précisées dans l'arrêté du 26 novembre 1999 relatif à la bonne exécution des analyses de biologie médicale. Tous les prélèvements sont réalisés le matin entre 8 et 10 heures, à

jeun, en position assise, au pli du coude après mise en place d'un garrot, à l'aide d'un corps de pompe Vacutainer brand. En pratique, tous les prélèvements pour la banque « biologique » seront adressés au Centre d'Investigation Clinique de Brest qui assurera la vérification de l'étiquetage et la gestion de la mise en condition et du stockage. Le prélèvement comporte 2 tubes EDTA de 7 ml en vue de l'extraction d'ADN, 3 tubes siliconés contenant du citrate trisodique et un tube sec de 10 ml, soit 39 ml de sang conservés -80 °C. L'ensemble de ces prélèvements, en vue de l'étude génétique, sera conservé dans le respect de la législation en cours.

Tableau II.

Déroutement de l'étude PADIS EP.

	Période d'essai									
	J0	M3	M6	M12	M18	M24	M30	M36	M42	
Traitement de l'étude	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Consentement écrit	*									
Critères inclusion/exclusion	*									
Examen clinique	*									
Doppler MI/scintigraphie V/P	*									
Échographie cardiaque	*									
INR§	*									
Thrombophilie/D-dimères	*									
Évènements indésirables	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Visites de suivi (ex-clinique)	*	*	*	*	*		*		*	
Contact téléphonique de suivi						*		*		

§ Les INR seront réalisés au minimum une fois par mois et après chaque changement de dose ou introduction ou arrêt d'un traitement concomitant.

Traitement et procédure de randomisation

Intervention

Dans le premier bras thérapeutique, les patients reçoivent un traitement par comprimés actifs de warfarine avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3 pour une durée de 18 mois. Dans le deuxième bras thérapeutique, les patients

reçoivent un traitement par comprimés de placebo de warfarine avec un objectif d'INR compris entre 2 et 3 pour une durée de 18 mois. Les comprimés de placebo sont de même couleur, aspect et goût ; conditionnement et étiquetage identiques par rapport au produit actif.

Description des traitements

Les comprimés de warfarine et de placebo ont été fabriqués par le laboratoire MACORS (Paris). Tous les traitements sont conditionnés (dans des flacons de 30 comprimés à 2 mg et flacons de 30 comprimés à 5 mg) et étiquetés par la pharmacie centrale du CHU de Brest puis distribués à chaque pharmacie hospitalière des centres hospitaliers participant à cette étude.

Procédure de randomisation.

La liste de randomisation (centralisée) a été générée par la société Clininfo et communiquée à la Clinique des anticoagulants d'Île de France ainsi qu'à la pharmacie centrale du CHU de Brest. Après inclusion et recueil du consentement écrit du patient, le numéro d'identification du patient est obtenu sur le site internet de l'étude, généré par la société Clininfo ; les données cliniques sont colligées sur le cahier d'observation électronique accessible sur ce site.

Circuit d'INR

Les INR de contrôle sont réalisés au laboratoire d'hémostase des CHU participant à l'étude ainsi que dans les laboratoires de ville (à proximité des patients) ayant donné leur accord pour participer. Le résultat de l'INR, ainsi que le nom et le numéro d'identification du patient, sera faxé uniquement à la clinique des anticoagulants d'Île de France (ni le patient ni l'investigateur ne doivent connaître la vraie valeur de l'INR). Après réception des « vrais » INR, les personnels de la clinique des anticoagulants d'Île de France transmettent des INR « corrigés » en fonction du numéro d'identification du patient et du bras de traitement auquel le patient est assigné (INR factice pour les patients sous placebo, « vrais » INR pour les patients sous traitement actif).

Adaptation de la posologie du traitement de l'étude

Les INR seront pratiqués au moins une fois par mois, en dehors ou lors des consultations de suivi. La posologie de la warfarine sera adaptée de telle manière à obtenir un INR entre 2 et 3. Tous les INR et seront récupérés et notés sur une fiche.

Procédures d'urgence

Les conduites à tenir, en cas de suspicion ou de mise en évidence d'une récurrence thromboembolique, d'hémorragies graves et de tout autre événement indésirable grave, ont été codifiées avant le début de l'étude. La levée d'aveugle sera réalisée au décours d'un événement indésirable seulement si l'apparition de cet événement contre-indique formellement la poursuite du traitement actif (hémorragie grave) ou la poursuite du placebo (récurrence thromboembolique veineuse). Si les circonstances cliniques l'imposent, le médecin investigateur peut à tout moment contacter l'attaché de recherche clinique de la clinique des anticoagulants d'Île de France (permanence 24 heures sur 24 heures de la clinique des anticoagulants d'Île de France). Une permanence est également organisée chaque jour de la semaine dans chacun des services des investigateurs de l'étude.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la fréquence cumulée d'une récurrence thromboembolique veineuse (non fatale et fatale) et d'une complication hémorragique grave (non fatale et fatale) pendant la période de traitement randomisée de 18 mois. Un décès soudain inexplicable est considéré comme secondaire à une récurrence thromboembolique veineuse s'il ne peut être expliqué par une autre cause. Le diagnostic d'EP ou de TVP récurrente repose sur des critères prédéfinis, validés, objectifs et standardisés [46, 47]. Les hémorragies graves ont été aussi définies au préalable. Le critère de jugement secondaire est la mortalité (fréquence et les autres causes de décès dans les deux bras de traitement).

Variables d'interactions

Les variables d'interaction suivantes, sur le critère principal de jugement seront évaluées : le traitement randomisé (traitement actif *versus* placebo), les variables démographiques (âge, sexe, poids), l'extension et la sévérité initiales de l'EP, l'association à une TVP, la présence d'une dilatation des cavités cardiaques droites (rapport diamètre télédiastolique du ventricule droit/ventricule gauche > 0,6), la présence d'une thrombophilie héréditaire ou acquise, la présence ou non d'un thrombus résiduel (veines des membres inférieurs et/ou artère pulmonaire), concentration plasmatique des D-dimères, pourcentage d'INR dans la zone thérapeutique entre 2 et 3, traitements concomitants dont traitements psychotropes.

Nombre de sujets nécessaires

Fréquence des événements

En présence d'AVK, le risque annuel d'une récurrence thromboembolique est de 1 %, le risque annuel hémorragique est de 3 % ; le risque cumulé de récurrence et d'hémorragie

grave à 18 mois est donc de 6 %. En l'absence d'AVK, le risque annuel récurrence thromboembolique est de 9 %, le risque annuel hémorragique est de 1 % ; le risque cumulé de récurrence et d'hémorragie grave est donc de 15 %.

Létalité des événements

La létalité d'une MVTE récurrente au décours d'une EP est de 12 % ; si la fréquence d'une MVTE récurrente est de 13,5 % sur 18 mois, alors la létalité de la récurrence est de 1,62 % sur 18 mois. La létalité d'une hémorragie grave est de 20 % ; si la fréquence d'une hémorragie grave est de 3 % sur 18 mois, alors la létalité d'une hémorragie grave est de 0,6 % sur 18 mois.

Bénéfice-risque sur 18 mois

Sous AVK, pour une fréquence cumulée de récurrences (2 %) et d'hémorragies graves (4 %) de 6 %, alors la létalité cumulée sur 18 mois de ces événements est de 1,04 % (0,24 % + 0,8 %). Sans AVK, pour une fréquence cumulée de récurrences (13,5 %) et d'hémorragies graves (1,5 %) de 15 %, alors la létalité cumulée sur 18 mois de ces événements est de 1,92 % (1,62 % + 0,3 %).

Nombre de sujets

La fréquence des événements est retenue comme critère de jugement principal : il s'agit d'un critère de substitution de la létalité des événements, celle-ci étant connue pour chacun des événements thrombotiques ou hémorragiques. Ainsi, pour un risque α égal à 5 % de conclure à tort à une vraie différence et pour un risque β égal à 20 % de conclure à tort à une absence de différence entre les deux bras de traitement, 178 patients par groupe sont requis ; sachant qu'environ 5 % des patients seront perdus de vue, alors un total de 374 patients doivent être inclus sur une période de 18 mois.

Analyse statistique

L'analyse statistique descriptive comportera

Un calcul des fréquences et intervalles de confiance à 95 % pour les variables catégorielles et un calcul des moyennes et écarts type après vérification d'une distribution normale pour les variables continues.

Statistique analytique

L'analyse principale sera exécutée en « intention de traiter » ; une analyse secondaire « *per* protocole » sera réalisée. L'analyse univariée comprend une comparaison de fréquences par test de χ^2 ou de Fisher comme approprié, un calcul des Odds ratio et détermination des intervalles de confiance à 95 %,

une détermination d'une interaction entre le risque de récidive et les variables d'interaction pré-établies, puis une comparaison de moyennes par le test T de Student. L'analyse multivariée consiste en une régression logistique. Bien que la taille de l'effectif ait été calculée à partir d'un test de Chi², une analyse univariée utilisant le *Log Rank Test* ainsi qu'une analyse multivariée utilisant un modèle de Cox seront réalisées. Les données seront analysées par les ressources statistiques du CIC de Brest.

Faisabilité et financement

Douze centres hospitaliers participent à l'étude PADIS EP (9 CHU ET 3 CHG). La période d'inclusion est de 18 mois. Un financement a été obtenu par PHRC national 2006 permettant le financement complet de ce programme de recherche (notamment du traitement de l'étude et d'attachées de recherche clinique pour chaque centre).

Considérations éthiques

Conformément à la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique et à ses décrets d'application, la recherche a été mise en œuvre après l'obtention de l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) le 7 mars 2006. Le Promoteur a souscrit à une Assurance couvrant sa responsabilité civile pour les dommages potentiels pouvant survenir chez les sujets participant à l'étude. L'anonymat des personnes participant à l'étude sera respecté ; le fichier informatique utilisé pour la recherche fera l'objet d'une autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en application des articles 40-1 et suivants de la loi "informatique et libertés".

Tous les événements indésirables graves devront faire l'objet d'un rapport sur un formulaire « Événement Indésirable Grave » en accord avec les bonnes pratiques cliniques. L'investigateur devra informer par téléphone ou par fax le promoteur (cellule de recherche biomédicale du CHU de Brest) dans les 24 heures suivant la constatation, puis l'attaché de recherche clinique du CIC. Conformément à l'article L.209-12 de la Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 et de ses textes subséquents et des recommandations relatives à la déclaration des événements graves susceptibles d'être dus à une recherche biomédicale menée sur un médicament ou un produit assimilé, le promoteur déclarera à l'AFSSAPS les décès et les événements susceptibles de mettre la vie en danger, au plus tard dans les sept jours. L'ensemble des documents relatifs à la recherche sera conservé pendant toute la durée de l'étude dans le service, puis l'archivage se fera pendant une durée minimum de 15 ans à partir de la clôture de l'essai.

Implications cliniques de l'étude

La première implication clinique est de démontrer que six mois de traitement anticoagulant pour un premier épi-

sode d'EP idiopathique sont insuffisants en terme de risque cumulé de récidive thromboembolique et de saignement grave et qu'un traitement par AVK de 18 mois minimum est associé à un rapport bénéfice risque plus avantageux. En outre, cette étude a le potentiel de démontrer qu'un traitement d'une durée totale de deux ans permet de réduire le risque de récidive thromboembolique durablement une fois le traitement interrompu comparé à six mois de traitement.

Cette étude est enfin suffisamment puissante pour permettre de démontrer si le risque de récidive thromboembolique veineux est plus élevé en présence de séquelles thrombotiques à six mois, de D-dimères élevés et/ou en présence d'une thrombophilie héréditaire ou non. L'impact est double : permettre d'identifier un ou des sous-groupes de patients particulièrement à haut risque de récidive et justifier ou non d'un point de vue médico-économique la réalisation d'une échographie doppler des membres inférieurs, d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion ainsi que d'un bilan thrombophilique à six mois de traitement anticoagulant. En France, 400 000 cas d'EP sont diagnostiqués par an et la moitié d'entre eux sont idiopathiques : ainsi, 150 000 à 200 000 patients par an sont susceptibles de bénéficier des résultats de cette étude.

Références

- 1 Büller HR, Agnelli G, Hull R, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE : Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004 ; 126 : S401-28.
- 2 Research Committee of the British Thoracic Society : Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992 ; 340 : 873-6.
- 3 Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, Geerts W, LeClerc J, Neemeh J, Powers P : 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* 1995 ; 74 : 606-11.
- 4 Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H : A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1661-5.
- 5 Prandoni P, Lensing AWA, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, ten Cate JW : Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1128-33.
- 6 Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, Poli T, Tagliaferri A, Dettori AG : Low molecular weight heparin versus warfarin the prevention of recurrence after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994 ; 72 : 191-7.
- 7 Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieux I, Nony P, Sanson C, Boissel JP ; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study : Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001 ; 103 : 2453-60.

- 8 Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S : Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002 ; 87 : 7-12.
- 9 Baglin T, Luddington, Brown K, Baglin C : Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003 ; 362 : 523-6.
- 10 Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ : Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 761-8.
- 11 Schulman S, Lindmarker P, for the Duration of Anticoagulation Trial : Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1953-8.
- 12 Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS : Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998 ; 279 : 458-62.
- 13 Murin S, Romano PS, White RH : Comparison of outcomes after hospitalization for deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002 ; 88 : 407-14.
- 14 Kniffin WDJr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA : The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 861-6.
- 15 Kearon C : Natural history of venous thromboembolism. *Seminars in Vascular Medicine* 2001 ; 1 : 27-37.
- 16 Goldhaber SZ, Visni L, De Rosa M : Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999 ; 353 : 1386-9.
- 17 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ : Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 445-53.
- 18 Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L : Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997 ; 134 : 479-87.
- 19 Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA : A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 901-7.
- 20 Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, Moia M, Guazzaloca G, Bertoldi A, Tomasi C, Scannapieco G, Ageno W ; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 165-9.
- 21 Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zoncin P ; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 19-25.
- 22 Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, Cushman M, Moll S, Kessler CM, Elliott CG, Paulson R, Wong T, Bauer KA, Schwartz BA, Miletich JP, Bounameaux H, Glynn RJ ; PREVENT Investigators : Long term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1425-34.
- 23 Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solyomoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M ; Extended Low-Intensity Anticoagulation for Thrombo-Embolic Investigators : Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent thrombo-embolism. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 631-9.
- 24 Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forge M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ : A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the anti-phospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 1133-8.
- 25 Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Lärffars G, Leijd B, Linder O, Loogna E : The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 393-8.
- 26 Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, Devoto G, Berrettini M, Musolesi S : Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: An inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996 ; 348 : 423-8.
- 27 Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld S : Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998 ; 105 : 91-9.
- 28 Kuijer PMM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR : Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 457-60.
- 29 Linkins LA, Choi PT, Douketis JD : Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. A meta-analysis. *Ann Intern* 2003 ; 139 : 893-900.
- 30 Couturad F, Kearon C : Traitement anticoagulant de la maladie veineuse thrombo-embolique: quelle est la durée optimale ? In Leroyer C, Mansourati J, Sitbon O, Gouny P, Mottier D, eds. *Thromboses*. Paris : Margaux Orange, 2004 ; 71-83.
- 31 Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH : The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 1-7.
- 32 Hutten BA, Prins M, Gent M, Ginsberg J, Tijssen J, Buller H : Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncology* 2000 ; 18 : 3078-83.
- 33 Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, Elias D, Grigg A, Musset D, Rodgers GM, Trowbridge AA, Yusen RD, Zawilska K ; Enoxaparin Clinical Trial Group : Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 191-202.
- 34 Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S : Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998 ; 104 : 332-8.
- 35 Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosena L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, Girolami A : Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 955-60.
- 36 Eichinger S, Minar E, Bialonczyk, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA : D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003 ; 290 : 1071-4.