

Université de Sherbrooke

Portrait de l'usage des anticoagulants et facteurs associés au choix de ceux-ci pour le traitement de la thromboembolie veineuse

Par
Roxanne Dault, B.Sc., Pharmacologie
Programmes de sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention
du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques

Sherbrooke, Québec, Canada
Août, 2015

Membres du jury d'évaluation
Alain Vanasse, M.D., Ph.D., FCMF, Directeur de recherche, Sciences Cliniques
Marie-France Beauchesne, Pharm.D., Co-directrice de recherche, Sciences Cliniques
Louis Valiquette M.D., M.Sc., FRCPC, Évaluateur interne, Sciences Cliniques
Line Guénette, B.Pharm., Ph.D., Évaluatrice externe, Département de Pharmacie,
Faculté de Pharmacie, Université Laval

Portrait de l'usage des anticoagulants et facteurs associés au choix de ceux-ci pour le traitement de la thromboembolie veineuse

Par Roxanne Dault, B.Sc., Pharmacologie,
Programmes de sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Depuis déjà quelques années au Canada, l'arrivée progressive de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) propose des options dans le traitement de la thromboembolie veineuse (TEV). Le rivaroxaban, le premier NACO approuvé pour cette indication, possède des caractéristiques différentes des antagonistes de la vitamine K (AVK), les seuls agents anticoagulants oraux disponibles jusqu'à ce jour. Dans la littérature scientifique actuelle, peu de données sont disponibles sur le rivaroxaban et aucune étude n'a été identifiée concernant l'usage de ce médicament en contexte réel de soins de santé. Or, les objectifs de cette étude étaient de décrire le portrait de l'usage des anticoagulants pour le traitement initial et subséquent de la TEV au CHUS depuis l'introduction du rivaroxaban au formulaire thérapeutique de cet établissement et dans un deuxième temps, à identifier les facteurs associés au choix de l'anticoagulant oral prescrit pour le traitement subséquent de la TEV. Pour ce faire, une étude transversale a été réalisée. Les patients qui ont visité l'urgence ou qui ont été hospitalisés au CHUS entre le 18 février 2013 et le 18 septembre 2013 pour une thrombose veineuse profonde (TVP) et/ou une embolie pulmonaire (EP) ont été inclus. Les patients devaient toutefois nouvellement débiter un traitement anticoagulant durant le séjour, et ce dernier devait être poursuivi au congé de l'hôpital. Les anticoagulants prescrits pour le traitement initial et subséquent de la TEV ont été décrits. Les facteurs potentiels du choix ont d'abord été évalués à l'aide d'analyses bivariées et par la suite, une régression logistique multiple utilisant une méthode ascendante a été utilisée afin d'identifier les facteurs indépendamment associés au choix du rivaroxaban plutôt que de la warfarine (seul AVK disponible au CHUS). Ainsi, sur une période de 7 mois, 256 patients ont été inclus dans l'étude. Le traitement initial et le traitement subséquent les plus prescrits correspondaient respectivement, à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM; 61,7 %) et à la warfarine (54,7 %). Le rivaroxaban était peu utilisé en phase initiale de traitement (1,6 %) alors qu'il a été prescrit chez près de 20 % des individus au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV. Les facteurs indépendamment associés à la prescription de rivaroxaban plutôt que de warfarine étaient l'âge < 65 ans (Rapport de cotes [RC] ajusté 2,86; Intervalle de confiance [IC] à 95 % 1,29–6,37), un diagnostic de TVP seule plutôt qu'une EP (RC ajusté 2,54; IC à 95 % 1,20–5,40) et une visite à l'urgence sans hospitalisation (RC ajusté 2,24; IC à 95 % 1,06–4,71). En conclusion, parmi les nouveaux utilisateurs d'anticoagulants pour le traitement de la TEV au CHUS, la thérapie conventionnelle (HBPM suivie d'un AVK) était la plus prescrite par les médecins malgré l'arrivée d'une nouvelle option pharmacologique de traitement. De plus, les jeunes patients, les individus qui avaient une TVP sans EP et ceux qui n'étaient pas hospitalisés étaient plus susceptibles de recevoir le rivaroxaban pour le traitement subséquent de la TEV.

Mots clés : thromboembolie veineuse, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, anticoagulants, rivaroxaban, warfarine, facteurs associés au choix de traitement.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	v
LISTE DES TABLEAUX.....	v
LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	vii
CHAPITRE 1 – INTRODUCTION	1
1.1 Problématique générale.....	2
1.2 État des connaissances	3
1.2.1 Étiologie de la TEV.....	3
1.2.2 Pathophysiologie de la TEV.....	4
1.2.3 Symptômes associés à la TEV et complications à long terme	5
1.2.4 Facteurs de risques d’une TEV	5
1.2.5 Récidives de TEV	6
1.2.6 Traitement de la TEV.....	7
1.2.7 Évènements indésirables associés aux anticoagulants	8
1.2.8 Traitement conventionnel d’une TEV.....	9
1.2.9 NACO dans le traitement de la TEV.....	12
1.2.10 Défis cliniques entourant le traitement pharmacologique de la TEV.....	16
1.3 Questions de recherche	17
CHAPITRE 2 – RECENSION DES ÉCRITS	18
2.1 Partie 1 : Études cliniques de phase III réalisées avec le rivaroxaban pour le traitement de la TEV.....	21
2.2 Parties 2 et 3 : Portrait de l’usage des anticoagulants pour le traitement initial et subséquent de la TEV ainsi que facteurs impliqués dans le choix de la thérapie anticoagulante.....	22
2.3 Résumé de la recension des écrits.....	31
OBJECTIFS DE RECHERCHE	32
HYPOTHÈSES DE RECHERCHE	32
CHAPITRE 3 – MÉTHODOLOGIE	33
3.1 Devis de recherche	33
3.2 Population	33
3.2.1 Population cible.....	33
3.2.2 Population à l’étude.....	33
3.3 Procédure d’échantillonnage et identification des patients	35
3.3.1 Échantillonnage.....	35

3.3.2	Identification des patients	35
3.4	Données.....	36
3.4.1	Collecte et sources des données	36
3.4.2	Outil de collecte des données.....	38
3.5	Variables et instruments de mesure.....	39
3.5.1	Variables	39
3.5.2	Instruments de mesure.....	49
3.6	Analyses statistiques	49
3.7	Taille d'échantillon	51
3.7.1	Sélection des individus.....	51
3.7.2	Taille d'échantillon	52
3.8	Considérations éthiques	52
CHAPITRE 4 – MANUSCRIT.....		54
CHAPITRE 5 – DISCUSSION ET CONCLUSION		73
5.1	Discussion	73
5.1.1	Portrait de l'usage des anticoagulants pour le traitement initial et subséquent de la TEV.....	73
5.1.2	Caractéristiques des individus traités avec le rivaroxaban.....	76
5.1.3	Facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV	77
5.2	Forces et limites de l'étude	81
5.2.1	Les forces	81
5.2.2	Les limites	81
5.3	Conclusion	83
5.4	Retombées potentielles et perspectives.....	84
REMERCIEMENTS.....		86
RÉFÉRENCES.....		87
ANNEXES		97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques principales des anticoagulants oraux utilisés pour le traitement de la TEV (INESSS, 2012a).....	14
Tableau 2. Portrait de l'usage des anticoagulants prescrits durant la phase initiale et subséquente de traitement de la TEV.....	23
Tableau 3. Variables à l'étude pour l'objectif visant à évaluer les facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral prescrit pour le traitement subséquent de la TEV	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Organigramme de sélection des articles présentés dans la recension des écrits.....	19
Figure 2. Patients inclus dans l'étude.....	51

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
ALT	Alanine aminotransférase
AP	Alcaline phosphatase
AST	Aspartate aminotransférase
AVK	Antagoniste de la vitamine K
AVC	Accident vasculaire cérébral
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
DCI	Dossiers cliniques informatisés
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EP	Embolie pulmonaire
FA	Fibrillation auriculaire
FANV	Fibrillation auriculaire non valvulaire
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
HTPC	Hypertension pulmonaire chronique
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRC	Insuffisance rénale chronique
ISMP	<i>Institute for safe medication practices</i>
IV	Intraveineuse
NACO	Nouvel anticoagulant oral ou Nouveaux anticoagulant oraux
RNI	Ratio normalisé international
RC	Rapport de cotes
RR	Risque relatif
SC	Sous-cutanée
SPT	Syndrome post-thrombotique
TEV	Thromboembolie veineuse
TIH	Thrombopénie induite par l'héparine
TTPa	Temps de thromboplastine partielle activée
TVP	Thrombose veineuse profonde

CHAPITRE 1 – INTRODUCTION

Depuis plus de 50 ans et jusqu'à tout récemment, les antagonistes de la vitamine K (AVK), tels que la warfarine, étaient les uniques anticoagulants oraux disponibles pour le traitement de diverses pathologies cliniques comme la fibrillation auriculaire (FA) et la thromboembolie veineuse (TEV). L'utilisation de la warfarine depuis plusieurs années en fait un médicament largement connu et étudié dans le monde de la santé. Cependant, malgré des connaissances approfondies à son sujet, le traitement par la warfarine demande une prise en charge complexe par les professionnels de la santé ainsi qu'une implication accrue pour les patients qui nécessitent un tel traitement. Depuis 2010 au Canada, l'arrivée progressive de nouveaux anticoagulants oraux (NACO) tels que le dabigatran, le rivaroxaban, et l'apixaban sur le marché pharmaceutique propose des options de traitement prometteuses. Malgré les nombreux avantages que confèrent ces nouvelles options thérapeutiques et la disponibilité d'études cliniques randomisées, contrôlées, d'efficacité et d'innocuité réalisées à leurs sujets, une évaluation en situation clinique réelle nous apparaît nécessaire afin d'évaluer adéquatement l'usage de ces traitements. C'est pourquoi l'unité de recherche du département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) a mis sur pied un programme de recherche afin d'évaluer l'utilisation sécuritaire des anticoagulants au CHUS pour les indications de FA ainsi que de TEV. Ce programme de recherche a pour objectifs de décrire les anticoagulants prescrits, d'identifier les facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral, d'évaluer la conformité associée à l'utilisation des anticoagulants depuis l'arrivée des NACO, de décrire les événements indésirables, d'estimer l'observance et la persistance au traitement anticoagulant, ainsi que les attentes et la satisfaction des patients qui les utilisent.

Mon projet de maîtrise s'inscrit dans ce programme de recherche et se concentre sur l'usage des anticoagulants dans le traitement de la TEV. Globalement, les objectifs de mon projet de recherche visent à décrire le portrait de l'usage des anticoagulants utilisés pour traiter cette maladie au CHUS suite à l'arrivée du rivaroxaban (seul NACO disponible à ce moment) ainsi qu'à évaluer les facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral prescrit pour le traitement subséquent de la TEV (~10e jour suivant le diagnostic jusqu'à une durée minimale de 3 mois).

Afin de décrire adéquatement ce projet, le présent mémoire a été scindé en 5 chapitres. Le premier chapitre expose la problématique générale et l'état des connaissances entourant le sujet de recherche. Le second chapitre concerne la recension des écrits et traite des études portant sur l'usage des différents anticoagulants utilisés ainsi que sur les facteurs associés au choix de ceux-ci pour le traitement de la TEV. Le troisième chapitre porte sur la méthodologie de recherche employée, le quatrième chapitre présente le manuscrit rédigé aux fins de ce projet et pour terminer, le cinquième et dernier chapitre porte sur la discussion des résultats ainsi que sur la conclusion générale de l'étude.

1. 1 Problématique générale

La thromboembolie veineuse (TEV) qui inclut la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) est la troisième maladie vasculaire la plus commune après l'infarctus du myocarde aigu et l'accident vasculaire cérébral (AVC) (Tagalakis et al., 2013). Dans la population américaine, l'incidence annuelle d'un diagnostic de TEV est estimée entre 1 et 2 par 1000 adultes (Silverstein et al., 1998; Spencer et al., 2006). Au Canada, environ 45 000 patients souffrent d'une TVP chaque année et au Québec seulement, le nombre d'EP s'élève à plus de 4000 cas annuellement (Scarvelis et Wells, 2006; Spencer et al., 2009; White, 2003). Approximativement un tiers des TEV symptomatiques sont des cas d'EP (White, 2003) et près de 90 % de ces dernières sont causées par la progression d'une TVP (Kruit et al., 1991).

La TEV est associée à des taux élevés de morbidité et de mortalité et constitue un lourd fardeau pour le système de santé (Geerts et al., 2004; MacDougall et al., 2006). En effet, cette maladie peut engendrer plusieurs complications sérieuses affectant la qualité de vie des personnes atteintes telles qu'une insuffisance veineuse chronique ou encore une hypertension pulmonaire (Beckman et al., 2010). De plus, celle-ci est une condition souvent fatale. Les études publiées sur le sujet estiment qu'entre 10 à 30 % des individus souffrant d'une TEV décéderont dans les 30 jours suivant le diagnostic et jusqu'à 25 % des cas d'EP sont associés à une mort subite (Cushman et al., 2004; Heit et al., 2001; Heit, 2006; White, 2003; White et Keenan, 2009). L'EP est considérée comme étant la troisième cause la plus courante de décès pendant la période d'hospitalisation ainsi que la cause la

plus commune de décès évitables en milieu hospitalier (Heit et al., 1999; Sandler et Martin, 1989). Malgré les avancées importantes réalisées au cours des dernières années dans le diagnostic et la prise en charge de cette maladie, celle-ci n'en reste pas moins un problème clinique majeur de santé publique (Spencer et al., 2009).

Les anticoagulants jouent un rôle clé dans le traitement de la TEV. Ceux-ci sont très efficaces pour traiter les symptômes, prévenir les complications, réduire le risque de décès et de récurrences d'évènements thromboemboliques. Le taux de récurrences a été estimé à moins de 1 % pendant la période de traitement lorsque les anticoagulants sont utilisés de manière adéquate (Zhu et al., 2009). Par contre, malgré la nécessité de leur utilisation dans la majorité des cas de TEV, ces derniers sont associés à un effet indésirable de taille. Effectivement, les anticoagulants sont associés à des risques de saignements non négligeables. Jusqu'à 5 % des patients traités avec ces médicaments connaîtront un épisode de saignement majeur durant la période de traitement et pour plus du quart de ces individus, le saignement sera fatal (Levine et al., 2004; Nieto et al., 2010).

Depuis quelques années déjà, de nouveaux anticoagulants oraux ont fait leur arrivée au Canada pour le traitement de la TEV. Suite à l'utilisation récente de ces nouvelles options pharmacologiques, le choix du traitement occupe maintenant une place significative dans la prise en charge de cette maladie. Étant donné les différences caractérielles importantes des anticoagulants disponibles, plusieurs facteurs doivent être pris en considération afin de choisir la thérapie la plus adéquate, soit celle qui favorisera un équilibre optimal entre les risques de récurrences d'évènements thromboemboliques et les risques hémorragiques propres à chaque patient.

1.2 État des connaissances

1.2.1 Étiologie de la TEV

La cascade de coagulation est essentielle dans le mécanisme hémostatique. Cependant, malgré qu'il s'agisse d'un phénomène physiologique primordial à l'organisme, cette dernière peut mener à la formation de caillots sanguins pathologiques dans les veines. Trois facteurs principaux ont été identifiés comme étant impliqués dans leur pathogénèse, soit la

stase veineuse (ralentissement ou arrêt complet du flux sanguin dans un vaisseau), l'hypercoagulabilité (déséquilibre entre les facteurs stimulants et inhibiteurs de la coagulation) ainsi qu'une lésion à l'endothélium vasculaire (causée par une dysfonction ou encore un dommage de la paroi d'un vaisseau sanguin) (Wessler et Yin, 1969).

1.2.2 Pathophysiologie de la TEV

La TVP se caractérise par la formation d'un caillot dans une veine du système veineux profond qui obstrue partiellement ou complètement la circulation sanguine. La TVP survenant au niveau du membre inférieur est le type de TVP le plus commun et peut se situer dans la partie distale ou proximale de la jambe (Munoz et al., 2008). La TVP distale implique les veines localisées en dessous du genou, soit les veines péronière, tibiale antérieure, tibiale postérieure et musculaire alors que la TVP proximale concerne les veines localisées au-dessus du genou, soit les veines poplitée, fémorale et iliaque (Boutillier et Outrequin, 2015). Environ 88 % des TVP symptomatiques du membre inférieur impliquent les veines proximales (Cogo et al., 1993). Les TVP des membres inférieurs et d'autres localisations (ex. : veine ovarienne) sont plus rares et touchent environ 4 % des individus atteints (Munoz et al., 2008).

L'EP se produit lorsqu'une partie du caillot s'étant formé dans une veine à plus gros diamètre (ex. : veine profonde de la jambe) se détache de son site de formation et migre dans la circulation sanguine jusqu'à l'atteinte des poumons résultant ainsi à un arrêt du débit sanguin à cet endroit (Kearon, 2003). L'EP survient rarement en l'absence d'une TVP de la jambe qui est souvent asymptomatique (Kearon et al., 1998) et on estime qu'environ le tiers des individus atteints de TVP ont une complication d'EP (Tsai et al., 2002). De plus, ce sont les TVP du membre inférieur proximal qui ont plus de risques de progresser en EP. En effet, les veines proximales sont impliquées dans près de 2/3 des cas d'EP (Kearon, 2003).

1.2.3 Symptômes associés à la TEV et complications à long terme

La TVP est souvent caractérisée par une douleur, un œdème, une rougeur, une chaleur localisée, de l'érythème ainsi que par une dilatation des veines superficielles au niveau du membre atteint. Les symptômes d'une EP incluent généralement la dyspnée (difficulté respiratoire), la tachypnée (respiration rapide) et une douleur thoracique (Stein et al., 2007; Wells et Forgie, 1996). Cependant, certains individus ne présenteront aucun symptôme de la maladie (Wells et Forgie, 1996) et c'est souvent à l'autopsie que la cause de décès est identifiée (Tapson, 2008).

La TEV peut engendrer des complications graves à long terme. Plus de 40 % des patients atteints de TVP vont développer un syndrome post-thrombotique (SPT) et dans 1 à 4 % des cas d'EP, les patients développeront une hypertension pulmonaire chronique (HTPC) (Pengo et al., 2004). Le SPT est caractérisé par la survenue de signes et symptômes d'insuffisance veineuse chronique au niveau du membre atteint alors que l'HTPC peut générer une diminution substantielle de la tolérance à l'effort et peut également mener à une insuffisance cardiaque droite (Biguzzi et al., 1998; Ginsberg, Turkstra et al., 2000; Heldal et al., 1993; Prandoni et al., 1996). Le SPT est une condition dispendieuse à traiter et la douleur ainsi que l'inconfort qui lui sont associés affectent de façon significative la qualité de vie des personnes atteintes (Vazquez et Kahn, 2010).

1.2.4 Facteurs de risques d'une TEV

De nombreux facteurs peuvent contribuer au développement d'une TEV. Cette dernière se manifeste souvent en présence de multiples facteurs de risques qui ont des effets synergiques. Il est possible de les classer en deux grandes catégories, soit les facteurs de risques transitoires ainsi que les facteurs de risques persistants. Selon les plus récents guides cliniques canadiens, les facteurs de risques transitoires de TEV sont : une chirurgie, une hospitalisation ou une immobilisation causée par un plâtre au cours des 3 derniers mois, la prise d'œstrogènes (ex. : pilule contraceptive), une grossesse, un voyage en avion ou en voiture (> 8 heures) ainsi qu'un trauma ou une immobilisation récente au cours des 6 dernières semaines (Thrombosis Canada, 2015e). Les facteurs de risques persistants, quant

à eux, peuvent être de type héréditaire ou acquis. Il existe plusieurs maladies génétiques (thrombophilies héréditaires) connues pour jouer un rôle important dans la survenue de thromboses (Simioni et al., 1999). Celles-ci incluent la mutation du Facteur V de Leiden, la mutation du gène de la prothrombine (G20210A) ou encore une déficience congénitale en facteurs anticoagulants endogènes (antithrombine, protéine C, protéine S). La prévalence de ces mutations dans la population générale varie entre <1 % à 5 % (Beckman et al., 2010; Moll, 2006; Rosendaal, 2005). Respectivement, les individus porteurs de la mutation du facteur V de Leiden et les individus ayant une déficience congénitale en protéines anticoagulantes endogènes ont 2,8 et 10,6 fois plus de risques d'avoir un événement thromboembolique au cours d'une année que les individus non porteurs de ces maladies (Simioni et al., 1999). Les facteurs de risques persistants de type acquis incluent entre autres, l'âge avancé (≥ 40 ans), l'obésité, le cancer, le tabagisme et la présence de plusieurs maladies chroniques telles que le diabète, la dyslipidémie, l'infarctus du myocarde aigu, l'AVC ischémique et l'insuffisance cardiaque congestive (Anderson et Spencer, 2003; Beckman et al., 2010; Goldhaber, 2010; Zhu et al., 2009). De nombreux facteurs de risques acquis de TEV ont été identifiés dans la littérature. Cependant, ceux-ci ainsi que leur impact respectif rapporté dans la survenue d'événements thromboemboliques varient souvent d'une étude à l'autre.

Selon la nature des facteurs de risques à l'origine de la TEV, celle-ci sera considérée comme étant provoquée (secondaire à un ou plusieurs facteurs de risques transitoires) ou non provoquée (idiopathique; causée par un ou plusieurs facteurs de risques persistants ou absence de facteurs de risques) (Zhu et al., 2009). Le type de TEV peut influencer la survenue de récurrences d'événements thromboemboliques et a également un impact sur la durée du traitement anticoagulant (Thrombosis Canada, 2015e).

1.2.5 Récidives de TEV

À la suite d'un premier événement thromboembolique, les individus ont un risque considérable de souffrir d'une récurrence au cours des prochaines années, principalement suite à l'arrêt de la thérapie anticoagulante (Zhu et al., 2009). Plusieurs études ont identifié des facteurs spécifiques impliqués dans la survenue de récurrences de TEV. En effet, des

facteurs tels que les caractéristiques des individus, la nature de la TEV (TVP proximale, TVP distale ou EP) et les facteurs de risques à l'origine de l'évènement initial (TEV provoquée versus non provoquée) auraient un impact sur le risque de récurrences. L'augmentation dans l'âge (augmentation du risque par tranche de décennie) (Heit et al., 2000) et le sexe masculin (McRae et al., 2006) semblent être des caractéristiques associées à des risques plus élevés de récurrences d'évènements thromboemboliques. En ce qui concerne la nature de la TEV, selon une méta-analyse incluant 7 études randomisées, le risque de récurrences à la suite de l'arrêt du traitement anticoagulant était plus faible chez les patients qui présentaient une TVP distale que les patients qui avaient une TVP proximale (Risque relatif [RR] 0,49; Intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,34–0,71) (Boutitie et al., 2011). Plusieurs études suggèrent également que les risques de récurrences sont similaires chez les individus ayant un premier épisode de TVP proximale seul et chez ceux ayant une EP symptomatique (Zhu et al., 2009). Par contre, les individus qui ont une première EP ont de 2 à 3 fois plus de risques d'avoir une récurrence d'EP fatale que les individus qui ont un premier évènement de TVP seul (Douketis et al., 1998). Enfin, les personnes présentant des facteurs de risques persistants (ex: cancer, TEV non provoquée), ont un risque significativement plus élevé de récurrences d'évènements thromboemboliques que les personnes pour lesquels la TEV était causée par un facteur de risque transitoire (TEV provoquée) (Zhu et al., 2009). Selon une étude prospective réalisée en 2007 par Prandoni et collaborateurs auprès d'une cohorte de 1626 patients ayant un premier épisode de TEV (TVP proximale et/ou EP), les taux d'incidences cumulées d'évènements thromboemboliques récurrents étaient de 15,0 % à 1 an, 40,8 % après 5 ans et 52,6 % après 10 ans chez les patients avec une TEV non provoquée comparativement à 6,6 % à 1 an, 16,1 % après 5 ans et 22,5 % après 10 ans chez les patients ayant une TEV provoquée (Prandoni et al., 2007).

1.2.6 Traitement de la TEV

Étant donné les risques inhérents de décès associés à la maladie, de complications à long terme ainsi que de récurrences d'évènements thromboemboliques dans les années qui suivent un premier évènement, il est nécessaire d'instaurer une anticoagulothérapie lorsqu'une TEV est suspectée ou diagnostiquée (Heit et al., 2000; Prandoni et al., 1996).

Le traitement pharmacologique d'une TEV est scindé principalement en 3 phases, soit les phases initiale, subséquente et prolongée (Kearon et al., 2012). La phase de traitement initiale correspond aux 5 à ~10 premiers jours suivant le diagnostic de la maladie (Kearon et al., 2012). Cette dernière a pour but de diminuer les symptômes associés à l'évènement thromboembolique, à prévenir l'extension (TVP distale vers proximale) et la migration du caillot sanguin (TVP vers EP) ainsi qu'à réduire le risque de mortalité (Agnelli et Becattini, 2010; Naess et al., 2007). La phase de traitement subséquente fait référence à la période suivant l'arrêt du traitement initial jusqu'à une durée de 3 mois (Kearon et al., 2012). L'usage d'un anticoagulant au cours de cette période permet de minimiser les risques de récurrences d'évènements thromboemboliques (Hansson et al., 2000; Schulman et al., 2003). Finalement, la phase de traitement prolongée, également appelée la phase de prévention secondaire, correspond à l'utilisation d'un anticoagulant au-delà de 3 mois jusqu'à une période indéterminée (Kearon et al., 2012).

Quel que soit le contexte clinique de survenue de l'évènement thromboembolique, les plus récentes lignes directrices américaines sur la prise en charge d'un épisode aigu de TEV recommandent un traitement pharmacologique d'une durée minimale de 3 mois (Holbrook et al., 2012). Au-delà de cette période, le contexte clinique de survenue de la TEV est le paramètre déterminant du risque de récurrences et de la durée du traitement anticoagulant (Thrombosis Canada, 2015e).

1.2.7 Évènements indésirables associés aux anticoagulants

Les médicaments anticoagulants sont très efficaces pour le traitement des TEV, mais une analyse effectuée dans les 4 centres hospitaliers universitaires du Québec révèle que les anticoagulants figurent pratiquement toujours parmi les cinq principales classes le plus souvent associées aux évènements indésirables liés aux médicaments (Programme de gestion thérapeutique des médicaments, 2007). Ceux-ci se retrouvent également sur la liste d'alerte des médicaments à haut risque instaurée par l'*Institute for Safe Medication Practices (ISMP)*, qui répertorie les médicaments ayant des risques significatifs de nuire

aux patients lorsqu'ils sont mal utilisés (Institute for safe medication practices, 2014). En effet, l'utilisation des anticoagulants est fortement associée à des risques de saignements.

L'étude Has-Bled, réalisée auprès d'une population d'individus atteints de fibrillation auriculaire, a évalué les facteurs de risques de saignements majeurs durant la prise d'un anticoagulant oral (Pisters et al., 2010). Les facteurs de risques identifiés dans cette étude étaient une hypertension artérielle non contrôlée (pression systolique > 160 mm Hg), une maladie rénale (dialyse, transplantation rénale ou créatinine sérique > 200 $\mu\text{mol/L}$), une maladie hépatique (cirrhose ou bilirubine > 2 fois les valeurs normales ou alcaline phosphatase (AP)/aspartate aminotransférase (AST)/alanine aminotransférase (ALT) > 3 fois les valeurs normales), un antécédent d'AVC, un antécédent de saignement majeur ou une prédisposition aux saignements, une utilisation concomitante d'anti-plaquettaires, un abus d'alcool \geq 8 consommations/semaine), être âgé de plus de 65 ans et un ratio normalisé international ([RNI]; mesure de l'activité anticoagulante) labile (RNI instable, élevé ou temps passé à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique <60 %) (Pisters et al., 2010). Malgré qu'il s'agisse de facteurs de risques de saignements majeurs évalués durant la prise d'un anticoagulant oral, l'étude Has-Bled a été réalisée auprès d'une population souffrant de fibrillation auriculaire et il est alors possible que les facteurs identifiés dans cette étude diffèrent des facteurs de risques potentiels de saignements majeurs que l'on retrouve au sein d'une population atteinte de TEV.

1.2.8 Traitement conventionnel d'une TEV

Le traitement conventionnel de la TEV correspond à l'administration d'un anticoagulant parentéral, soit une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), une héparine non fractionnée (HNF) ou du fondaparinux, suivi d'un AVK pour une durée minimale de 3 mois (Marcucci et al., 2013; Thrombosis Canada, 2015b; Thrombosis Canada, 2015d). Les plus récentes lignes directrices de l'*American College of Chest Physicians (ACCP), 9th edition* utilisées comme référence actuellement au Canada, recommandent de débiter l'AVK le même jour ou le jour suivant le début du traitement initial avec un anticoagulant parentéral (Holbrook et al., 2012). Ce dernier doit être administré pour une durée minimale de 5 jours en concomitance avec l'AVK et ne peut être cessé que lorsque deux valeurs

consécutives du RNI prises à 24 heures d'intervalle sont supérieures à 2,0 (Holbrook et al., 2012; Thrombosis Canada, 2015b; Thrombosis Canada, 2015d). Selon les recommandations américaines, l'HBPM dosée en fonction du poids corporel devrait être utilisée en première ligne de traitement plutôt que l'HNF pour le traitement initial de la TEV (Holbrook et al., 2012). Cependant, certains facteurs cliniques et des considérations économiques peuvent influencer le choix d'un agent plutôt qu'un autre. En effet, l'HBPM est déconseillée chez les patients souffrants d'insuffisance rénale sévère (Débit de filtration glomérulaire [DFG] < 30ml/min/1,73 m²) ou chez les patients présentant un faible poids (poids < 50kg) ou un surpoids (poids > 100kg), sans compter que l'HBPM est plus dispendieuse que l'HNF (Cook et al., 2007; Régie de l'assurance maladie du Québec, 2015). De plus, dans le cas d'une TEV associée à un cancer, on recommande plutôt la prise d'une HBPM en monothérapie (traitement initial et subséquent) pour une durée indéterminée ou jusqu'à rémission du cancer, car le traitement avec les AVK est associé à une incidence élevée de récurrence d'évènements thromboemboliques au sein de cette population (Coleman et MacCallum, 2010; Holbrook et al., 2012; Thrombosis Canada, 2015a).

1.2.8.1 Anticoagulants parentéraux

L'HNF est administrée par voie intraveineuse (IV) en perfusion continue ou par voie sous-cutanée (SC) à doses fixes. Celle-ci doit être prescrite selon une posologie adaptée au poids corporel, puis adaptée selon le résultat à un test d'hémostase (temps de thromboplastine partiellement activée [TTPa]; mesure du temps de coagulation sanguine) (Pfizer Canada inc., 2014; Thrombosis Canada, 2015b). L'HNF IV est le traitement initial recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, pour les patients instables cliniquement, ou ceux qui sont susceptibles de subir des interventions nécessitant un arrêt temporaire du traitement (Holbrook et al., 2012). L'HNF SC est principalement utilisée pour le traitement préventif de la maladie thromboembolique veineuse (Holbrook et al., 2012).

Les HBPM et le fondaparinux sont administrés par voie SC à doses fixes. Ils sont souvent préférés à l'HNF IV étant donné leur commodité d'emploi, l'absence d'adaptation des

doses à des tests d'hémostase et à une réduction du risque de thrombopénie induite (chute du nombre de plaquettes sanguines en dessous du seuil normal) associée principalement à l'utilisation de l'HNF (AFSSAPS, 2009). Toutefois, ces médicaments sont déconseillés en présence d'insuffisance rénale et des précautions s'appliquent pour les patients obèses (Cook et al., 2007).

1.2.8.2 AVK

Les AVK agissent en interférant indirectement avec la coagulation sanguine. Spécifiquement, ceux-ci inhibent l'enzyme responsable de la synthèse de la vitamine K par l'organisme qui est essentielle à la production de certains facteurs de coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et certaines protéines anticoagulantes naturelles (protéines C et S) par le foie (Hirsh et al., 2003). La warfarine est l'AVK le plus fréquemment utilisé dans plusieurs pays tels que le Canada et les États-Unis (Thrombosis Adviser, 2015). Étant donné son interférence indirecte avec la coagulation sanguine, son début d'action est lent (premiers effets après ~24 à 36 heures) et l'effet anticoagulant optimal n'est atteint approximativement qu'après 5 jours de thérapie (Kuruvilla et Gurk-Turner, 2001). Ainsi, dans les premiers jours de traitement de l'évènement thromboembolique, l'utilisation d'un anticoagulant parentéral est nécessaire (Ansell et al., 2004; Holbrook et al., 2012). Le début d'une thérapie à la warfarine est un défi considérable, car la réponse pharmacodynamique est retardée (dépendante de l'élimination des facteurs de coagulation en circulation par l'organisme) et difficile à prédire (beaucoup de variabilité interindividuelle) (Kuruvilla et Gurk-Turner, 2001). Le RNI est le test laboratoire utilisé pour mesurer l'activité anticoagulante de la warfarine. Les lignes directrices de l'ACCP recommandent de maintenir le RNI entre 2,0 et 3,0 (cible visée de 2,5) afin d'obtenir un effet optimal et donc, de minimiser les risques de saignements et de récurrences d'évènements thromboemboliques (Holbrook et al., 2012). L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont dépendantes du maintien du RNI dans l'intervalle thérapeutique. Beaucoup de facteurs peuvent causer des fluctuations dans le RNI et ainsi moduler l'efficacité du médicament (intensification ou diminution de l'activité anticoagulante), tels que la fonction hépatique, rénale, thyroïdienne et cardiaque, certaines conditions physiologiques (ex :dyscrasie, diarrhée, collagénose [augmente l'activité anticoagulante], œdème [diminue l'activité

anticoagulante]), l'alimentation (ex. consommation d'aliments contenant de la vitamine K [diminue l'activité anticoagulante]), la prise concomitante d'autres médicaments (ex. fluoxétine [augmente l'activité anticoagulante], spironolactone [diminue l'activité anticoagulante]), la prise de produits naturels (ex : Ginkgo Biloba [augmente l'activité anticoagulante]) et la consommation d'alcool [augmente ou diminue l'activité anticoagulante selon le type de consommation; prise aiguë versus chronique] (Ansell et al., 2004; Bristol-Myers Squibb Canada, 2011). Ainsi, le traitement des TEV après le congé de l'hôpital avec la warfarine nécessite un suivi étroit par les professionnels de la santé. Le suivi implique une évaluation régulière de l'activité anticoagulante par des prises de sang ainsi que des ajustements de doses fréquents (surtout en début de traitement) afin de conserver un RNI thérapeutique (Holbrook et al., 2012).

Malgré cette complexité dans la prise en charge, l'efficacité et la sécurité de ce médicament à long terme sont bien connues (utilisation de la warfarine depuis les années 1960). De plus, la disponibilité d'un antidote (administration de vitamine K) fait en sorte que l'effet anticoagulant du médicament est facilement renversable en cas de saignements, de risques hémorragiques importants ou en cas d'une procédure chirurgicale d'urgence. Il confère également une anticoagulation résiduelle en cas d'omission de dose par le patient et le rapport coût-efficacité est favorable chez les individus dont le RNI est bien contrôlé (RNI se trouvant pratiquement toujours dans l'intervalle thérapeutique) (Bristol-Myers Squibb Canada, 2012; INESSS, 2012a; Wells et al., 2014).

1.2.9 NACO dans le traitement de la TEV

Jusqu'à récemment au Canada, le traitement conventionnel d'une TEV correspondait en l'administration d'un anticoagulant parentéral suivi d'un AVK. Ces derniers étaient les uniques options pharmacologiques orales disponibles pour traiter la maladie. Cependant, de nouveaux anticoagulants oraux ont fait leur apparition progressive sur le marché canadien au cours des dernières années, soit le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban. Le rivaroxaban a été le premier NACO approuvé au Canada pour le traitement de la TEV. Celui-ci a reçu son avis de conformité par Santé-Canada le 15 février 2012 pour le traitement de la TVP sans EP et le 18 avril 2013 pour le traitement de l'EP (Health Canada,

2014c; Health Canada, 2014d). Par contre, le rivaroxaban n'a été ajouté au formulaire thérapeutique du CHUS qu'en décembre 2012 suite à la recommandation de l'Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) du Québec (recommandation émise au ministre de la Santé du Québec en octobre 2012) (INESSS, 2012b). Ce n'est qu'à partir de ce moment qu'il a pu être prescrit dans cet établissement de santé pour cette indication. De plus, lors de la réalisation de la présente étude, le rivaroxaban était le seul NACO disponible pour le traitement de la TEV. L'usage respectif du dabigatran et de l'apixaban au Canada pour le traitement de la TEV n'est possible que depuis juin 2014 et novembre 2014, soit plusieurs mois suivant la fin de la période d'étude (Health Canada, 2014a; Health Canada, 2014b).

Le rivaroxaban est un inhibiteur direct et hautement sélectif du facteur de coagulation dix activé (Xa) impliqué dans la coagulation sanguine (Bayer Inc., 2014; Samama, 2011). Contrairement aux AVK, le rivaroxaban a un début d'action rapide (effet maximal atteint entre 2 et 4 heures suivant la prise) et peut ainsi être utilisé en monothérapie pour le traitement de la TEV (traitement initial et subséquent) (Bayer Inc., 2014; Wells et al., 2014). De plus, le rivaroxaban ne nécessite pas de suivi de l'activité anticoagulante (pas de mesure de RNI nécessaire), est administré à doses fixes (pas d'ajustements de la dose) et présente peu d'interactions médicamenteuses et alimentaires (Bayer Inc., 2014). Ainsi, la simplicité d'utilisation du rivaroxaban en fait une option de traitement attrayante tant pour les professionnels de la santé que pour les patients.

Cependant, malgré plusieurs avantages intéressants par rapport aux AVK, le rivaroxaban est également associé à des inconvénients non négligeables. Tout d'abord, malgré qu'il ait été démontré non inférieur en terme d'efficacité et d'innocuité par rapport à la thérapie conventionnelle (EINSTEIN Investigators et al., 2010; EINSTEIN-PE Investigators et al., 2012), il n'existe pas de données sur son utilisation en situation clinique réelle. Deuxièmement, des restrictions d'utilisation s'appliquent chez les individus couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec. En effet, le rivaroxaban est remboursé par la régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) dans le cadre du régime public d'assurance médicaments depuis octobre 2012 pour la TVP (code CV157) et depuis février

2014 pour l'EP (CV165) à titre de médicament d'exception seulement, c'est-à-dire que le remboursement n'est autorisé que chez les patients qui ne peuvent recevoir la thérapie conventionnelle constituée d'un anticoagulant parentéral suivi d'un AVK (ex : prescription à titre de médicament d'exception chez les patients pour lesquels il est impossible de faire le suivi du RNI) (INESSS, 2012b; INESSS, 2014b; Régie de l'assurance maladie du Québec, 2014a). De plus, la période de remboursement couverte est d'une durée maximale de 6 mois pour le traitement de la TVP (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2014a). Troisièmement, comme les HBPM et le fondaparinux, l'utilisation de rivaroxaban n'est pas appropriée chez les individus atteints d'insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (Bayer Inc., 2014). Quatrièmement, il n'existe à ce jour, aucun antidote pour renverser l'activité anticoagulante du médicament, ce qui peut être problématique en cas de risques hémorragiques élevés, de saignements actifs ou en cas de nécessité d'une procédure d'urgence (Wells et al., 2014). Enfin, étant donné sa courte demi-vie (~5 à 13 heures), on note une diminution rapide de l'effet anticoagulant lors d'une omission de dose (augmentation du risque thromboembolique), sans compter que ce médicament doit être pris avec de la nourriture, sans quoi sa biodisponibilité en est affectée (Bayer Inc., 2014). L'absence d'un suivi étroit par les professionnels de la santé pourrait également avoir un impact sur l'observance des patients face à leur traitement et ainsi, avoir un impact sur l'efficacité du traitement (Wells et al., 2014).

Le tableau 1 présente les principales différences entre les AVK et le rivaroxaban.

Tableau 1. Caractéristiques principales des anticoagulants oraux utilisés pour le traitement de la TEV (INESSS, 2012a).		
	AVK	Rivaroxaban
Mécanisme d'action	Inhibiteurs des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K et des protéines de coagulation C et S.	Inhibiteur direct et spécifique du facteur de coagulation Xa
Posologie	1 comprimé, 1 fois par jour. Dose à ajuster selon le RNI jusqu'à l'atteinte de l'intervalle thérapeutique (2-3).	2 comprimés de 15 mg 2 fois par jour pendant 3 semaines et 1 comprimé de 20 mg 1 fois par jour par la suite.

	AVK	Rivaroxaban
<i>Pharmacocinétique</i>		
Pic de l'effet anticoagulant	4 à 5 jours	2 à 4 heures
Demi-vie	20 à 60 heures	5 à 9 heures 11 à 13 heures (≥ 65 ans)
Élimination	Hépatique (cytochrome P450; CYP 2C9, 2C19, 2C18, 1A2 et 3A4)	Rénale : ~ 66 % (33 % métabolites actifs et 33% métabolites inactifs) Fécale : ~ 33 %
<i>Suivi</i>		
Mesure biologique de l'activité anticoagulante	RNI	Aucune mesure nécessaire pour le suivi régulier
Suivi biochimique	RNI Suivi périodique	Fonction rénale (via DFG) : avant le traitement, 1 à 2 fois/an et selon certaines circonstances (ex. : changement dans la condition médicale) Fonction hépatique (enzymes hépatiques AST et ALT): avant le traitement.
<i>Contre-indications principales</i>		
Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min/1,73 m ²)	Aucun changement de dose recommandé systématiquement	Contre-indiqué
Maladie hépatique active (ex. : cirrhose) ou enzymes hépatiques > 2 à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales)	Utilisation avec prudence	Contre-indiqué sauf chez les individus ayant une maladie hépatique légère.
<i>Interactions</i>		
Interactions principales	Interactions nombreuses avec les médicaments, produits de santé naturels et aliments.	Interactions mal connues. Contre-indications avec certains médicaments; inhibiteurs ou inducteurs puissants de la glycoprotéine-P et du cytochrome P450 isoenzyme 3A4 et précautions avec les inhibiteurs ou inducteurs modérés.

	AVK	Rivaroxaban
<i>Autres</i>		
Coût mensuel estimé avec le régime public d'assurance médicaments	34,80\$/mois (incluant les coûts de mesure du RNI)	85,00\$/mois (dose de 20 mg, 1 fois par jour)
<i>Principaux avantages et inconvénients</i>		
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité et innocuité connues à long terme - Disponibilité d'un antidote - Anticoagulation résiduelle en cas d'une omission de dose - Rapport coût-efficacité favorable chez les individus pour lesquels le RNI est bien contrôlé 	<ul style="list-style-type: none"> - Profil d'anticoagulation prédictible - Doses fixes - Pas de nécessité de suivre l'activité anticoagulante
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Suivis réguliers du RNI via des prises de sang et ajustements de doses nécessaires - Interactions avec de nombreux médicaments, aliments et produits naturels 	<ul style="list-style-type: none"> - Profil d'efficacité et d'innocuité mal connues à long terme - Pas de mesure biologique disponible pour suivre l'activité anticoagulante - Diminution rapide de l'effet anticoagulant en cas d'une omission de dose (courte demi-vie) - Absence d'antidote - Coûts mensuels plus élevés que la warfarine

1.2.10 Défis cliniques entourant le traitement pharmacologique de la TEV

L'arrivée de nouvelles options pharmacologiques dans le traitement de la TEV a engendré des changements importants dans la prise en charge de cette maladie. Les cliniciens sont maintenant confrontés à faire un choix entre deux classes d'agents oraux (AVK vs inhibiteur direct du facteur Xa [rivaroxaban]) ayant des caractéristiques très différentes. De plus, le choix doit tenir compte des risques et bénéfices propres à chaque individu, des préférences des patients, sans compter qu'il doit également viser à établir le meilleur

équilibre possible entre les risques thromboemboliques et hémorragiques, permettant l'utilisation optimale du médicament (efficacité vs sécurité).

1.3 Questions de recherche

1. Quel est le portrait actuel de l'usage des différents anticoagulants pour le traitement initial et subséquent de la TEV?
2. Quels sont les facteurs qui influencent le choix des anticoagulants prescrits pour le traitement de la TEV?

CHAPITRE 2 – RECENSION DES ÉCRITS

Afin de répondre adéquatement aux questions de recherche présentées ci-dessus, une revue de la littérature a été réalisée à l'aide d'une série de mots clés (voir termes de recherche ci-dessous) avec les bases de données MEDLINE, EMBASE, Scopus, et Google Scholar. Une revue de la littérature grise a également été effectuée à l'aide du moteur de recherche Google. La figure 1 illustre la sélection finale des articles scientifiques présentés dans cette recension des écrits.

Les termes de recherche utilisés dans les bases de données étaient les suivants :

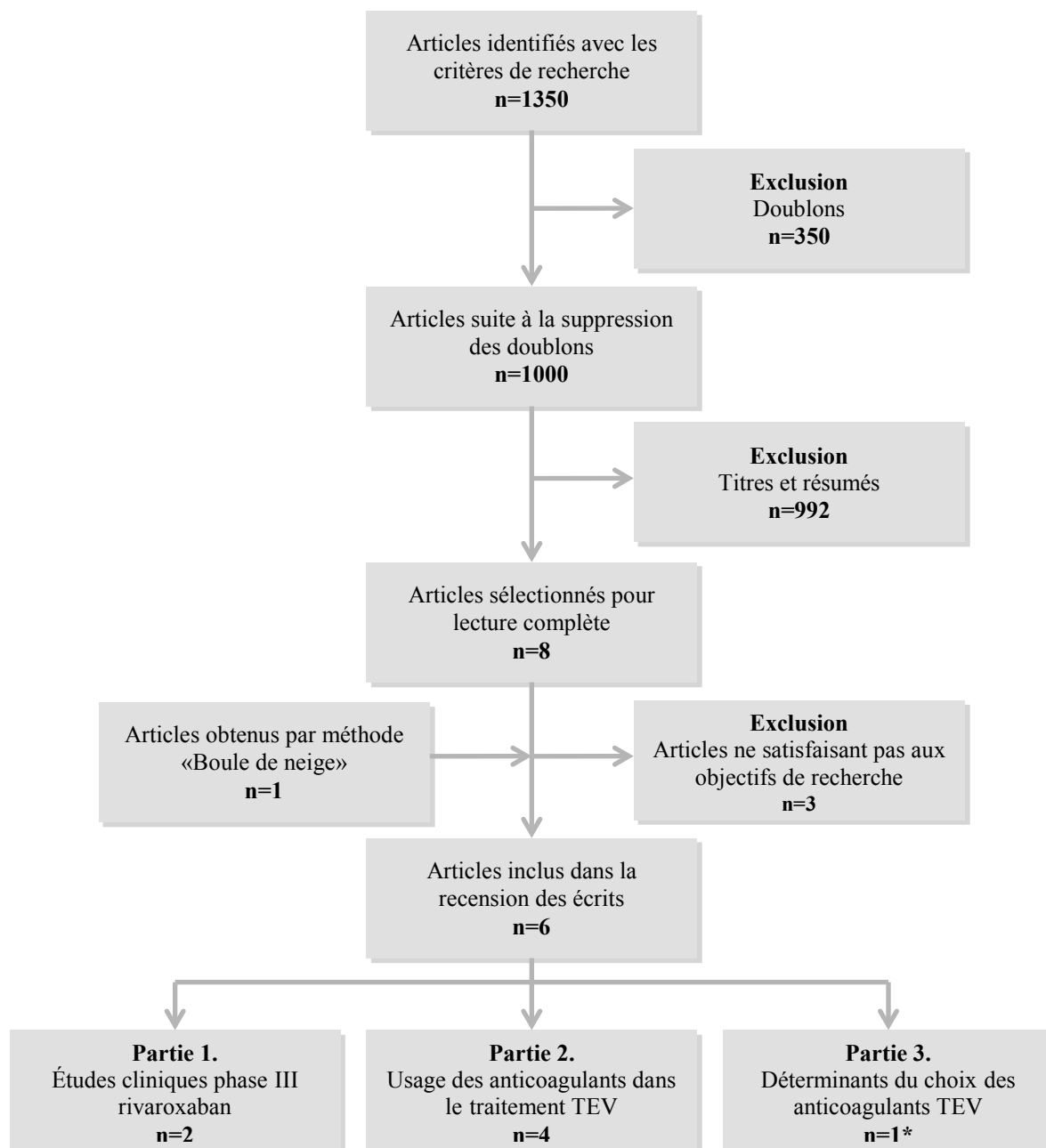
- **Termes relatifs à la maladie**
 - Venous thromboembolism, Thromboembolism, VTE
 - Venous thrombosis, Thrombophlebitis, deep vein thrombosis, vein thrombosis, venous thrombus, vein thrombus, DVT
 - Pulmonary embolism, Pulmonary infarction, Pulmonary artery embolism, pulmonary embolus, PE

- **Termes relatifs au traitement**
 - Anticoagulants, Antithrombotic therapy, Antithrombotic, Oral anticoagulation, Low molecular weight heparin, LMWH, Heparin, UFH, Unfractionated heparin, fondaparinux, warfarin, vitamin K antagonist, rivaroxaban, dabigatran etexilate, apixaban

- **Termes relatifs aux facteurs associés à la description de l'usage et au choix du traitement**
 - Patterns of use
 - Predictors of use, Choice behaviour, Physician's practice patterns

- **Limites**
 - Humans, Adults, English, French

Figure 1. Organigramme de sélection des articles présentés dans la recension des écrits.



*1 seul article recensé sur les déterminants du choix des anticoagulants. Cependant, ce dernier décrivait également le portrait de l'usage des anticoagulants dans le traitement de la TEV. Or, il fait ainsi partie des 4 articles présentés dans la seconde partie de la recension des écrits.

Parmi les 1350 articles identifiés avec les critères de recherche mentionnés ci-haut à partir des différentes bases de données ciblées, 1342 ont été exclus. Ceux-ci étaient soit

présents dans plus d'une base de données ou ne correspondaient pas aux objectifs de recherche selon le titre et le résumé scientifique (figure 1). Les motifs d'exclusion principaux sont les suivants : 1) Articles qui traitaient de l'usage des anticoagulants dans un cadre de prévention (prophylaxie) plutôt que de traitement de la TEV, 2) Articles qui décrivaient et/ou évaluaient l'usage d'un seul anticoagulant dans le traitement de la TEV (ex. usage de l'énoxaparine seulement), 3) Articles qui traitaient d'études randomisées et contrôlées qui comparaient deux ou plusieurs anticoagulants parentéraux ou diverses posologies/modes d'administrations, 4) Articles qui traitaient d'autres types de traitements pharmacologiques pour cette maladie (ex. activateur tissulaire du plasminogène), 5) Articles qui comparaient les coûts associés à différentes options de traitement de la TEV. Ainsi, 8 articles ont été conservés à la suite de ce processus de sélection, pour lesquels une lecture complète du manuscrit a été effectuée. Un article supplémentaire a été identifié via la vérification des bibliographies (méthode «boule de neige») alors que 3 articles ont dû être exclus, car les critères d'inclusion des sujets nécessitaient la prescription de traitements pharmacologiques spécifiques (ex : inclusion de patients uniquement pour lesquels une HBPM avait été prescrite) et/ou parce que le traitement subséquent n'a pas été décrit. Un rapport a également été identifié suite aux recherches réalisées dans la littérature grise. Cependant, ce dernier traite de l'usage d'un nouvel anticoagulant oral pour l'indication de fibrillation auriculaire non valvulaire. Même s'il ne s'agit pas de la pathologie ciblée dans le cadre de cette présente étude, celui-ci sera présenté étant donné qu'il traite du portrait de l'usage d'un nouvel anticoagulant oral en situation clinique réelle de soins de santé.

Par conséquent, 6 articles et 1 rapport ont été retenus en fonction de leur pertinence avec les questions de recherche, soit parce qu'ils traitaient du portrait de l'usage des anticoagulants et/ou des facteurs associés au choix de ceux-ci. Ces derniers sont présentés en 3 parties distinctes selon les thèmes abordés. La première partie concerne les études cliniques de phase III contrôlées et randomisées réalisées sur le rivaroxaban pour le traitement de la TEV (2 articles). La seconde partie traite des études décrivant le portrait de l'usage des médicaments anticoagulants utilisés pour le traitement de la TEV (4 articles) et la dernière partie concerne les études ayant évalué les facteurs impliqués dans le choix des anticoagulants (1 article et 1 rapport). Les deux dernières parties seront présentées de façon

conjointe étant donné que l'une des études abordait à la fois le portrait de l'usage des différents anticoagulants prescrits pour le traitement de la maladie et les facteurs pouvant influencer le choix des anticoagulants.

2.1 Partie 1 : Études cliniques de phase III réalisées avec le rivaroxaban pour le traitement de la TEV

Deux études cliniques de phase III de non-infériorité, randomisées et sans insu (ouvertes) comparant l'efficacité et l'innocuité du rivaroxaban en monothérapie avec la thérapie conventionnelle (enoxaparine; HBPM suivi de warfarine) ont été réalisées chez 3449 et 4832 patients ayant subi un événement de TVP proximale et d'EP, respectivement (EINSTEIN Investigators et al., 2010; EINSTEIN-PE Investigators et al., 2012). Dans les deux études, les patients devaient être d'âge adulte et devaient avoir reçu un diagnostic objectif d'une TVP proximale ou d'une EP symptomatique (avec ou sans TVP symptomatique). Avant leur randomisation, les patients pouvaient avoir reçu jusqu'à 48 heures de traitement avec un anticoagulant parentéral. Dans chacun des groupes de traitement, les individus recevaient la thérapie anticoagulante sur une période pouvant s'échelonner sur 3, 6 ou 12 mois selon la discrétion du médecin traitant. Les critères d'exclusion étaient les suivants : avoir subi une thrombectomie (ablation du caillot), avoir eu une procédure visant l'installation d'un filtre au niveau de la veine cave inférieure (filtre VCI), avoir reçu un agent fibrinolytique, avoir une autre indication pour l'usage d'un médicament anticoagulant (ex : fibrillation auriculaire), souffrir d'insuffisance rénale sévère ($DFG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), souffrir d'une maladie hépatique ($ALT > 3$ fois la limite normale), avoir une endocardite bactérienne, présenter un saignement actif ou être à risque élevé de saignements, être atteint d'une hypertension artérielle non contrôlée (pression systolique $> 180 \text{ mm Hg}$ ou pression diastolique $> 110 \text{ mm Hg}$), être à risque d'une conception potentielle (absence de mesures contraceptives adéquates), présenter une grossesse, allaiter et prendre des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome P450 isoenzyme 3A4. Les récurrences de TEV constituaient l'issue d'efficacité primaire alors que les saignements (majeurs ou non majeurs, mais cliniquement pertinents) représentaient l'issue d'innocuité primaire. Dans l'étude EINSTEIN-DVT sur la TVP proximale, une récurrence de TEV à 12 mois post-événement initial est survenue chez 2,1 %

des patients prenant le rivaroxaban et 3,0 % des patients prenant la thérapie conventionnelle (RR 0,68; IC à 95 % 0,44-1,04) alors qu'un épisode de saignement est survenu chez 8,1 % des patients pour les deux types de traitements (RR avec le rivaroxaban 0,97; IC à 95 %, 0,76-1,22). Dans le cas de l'étude EISNTEIN-PE, effectuée chez des individus atteints d'EP, une récurrence à 12 mois suivant l'évènement initial a été observée chez 2,1 % des patients du groupe rivaroxaban comparativement à 1,8 % des patients du groupe de thérapie conventionnelle (RR 1,12; IC à 95 % 0,75-1,68) alors qu'un épisode de saignement est survenu chez 10,3 % et 11,4 % des sujets respectivement (RR 0,90; IC à 95 % 0,76-1,07). Ainsi, les résultats des études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE permettaient de conclure que le rivaroxaban, utilisé en monothérapie à doses fixes, est non-inférieur au traitement conventionnel d'HBPM (énoxaparine) suivi de warfarine en termes d'efficacité et d'innocuité pour le traitement initial et subséquent de la TVP proximale et de l'EP.

Ces deux études cliniques de phase III sont les deux seules études recensées actuellement dans la littérature qui évaluaient l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la TEV. Étant donné qu'elles visaient à démontrer la non-infériorité de ce dernier à la thérapie conventionnelle, celles-ci ont été réalisées dans des cadres de recherche contrôlés et comportaient des critères d'exclusion stricts et multiples. Or, ces individus représentent peu le type de patients que l'on retrouve en contexte d'utilisation réel, soit les patients atteints de comorbidités multiples, polymédicamentés ou présentant plusieurs facteurs de risques de saignements ou de récurrences thromboemboliques, sans compter les différences possibles concernant l'adhésion au traitement et la fréquence des suivis. La présence de ces divergences cliniques peut engendrer des variations considérables en termes d'efficacité et d'innocuité du traitement et il est alors difficile d'extrapoler les résultats obtenus dans ces études à la pratique réelle.

2.2 Parties 2 et 3 : Portrait de l'usage des anticoagulants pour le traitement initial et subséquent de la TEV ainsi que facteurs impliqués dans le choix de la thérapie anticoagulante

Au total, 7 études ont été recensées concernant le portrait de l'usage des anticoagulants dans le traitement de la TEV (Arcelus et al., 2003; Cook et al., 2007; Kahn et al., 2012;

Knight et al., 2005; Spirk et al., 2011a; Spirk et al., 2011b; Tiryaki et al., 2011). De celles-ci, 3 études pour lesquelles les critères d'inclusion des sujets nécessitaient la prescription de traitements pharmacologiques spécifiques (ex : inclusion de patients uniquement pour lesquels une HBPM avait été prescrite) et/ou pour lesquelles le traitement subséquent n'a pas été décrit ont été éliminées afin de ne conserver que les études décrivant le portrait réel de l'usage des anticoagulants en phase initiale et subséquente de traitement. L'ensemble de ces études comportait plusieurs objectifs de recherche tels que l'évaluation de la conformité liée aux lignes directrices de traitement, la survenue d'évènements indésirables à la suite d'une TEV (récidives de TEV et saignements) et les coûts associés aux différentes modalités de traitement. Cependant, aux fins des objectifs de cette présente étude, seulement la partie relative à la description des différents traitements pharmacologiques sera présentée. En somme, pour cette première partie de la recension des écrits, 4 études sont présentées. Le tableau 2 résume les résultats relatifs au portrait de l'usage des différents anticoagulants prescrits pour le traitement de la maladie.

Tableau 2. Portrait de l'usage des anticoagulants prescrits durant la phase initiale et subséquente de traitement de la TEV.

Étude	Type TEV	Milieu	Échantillon	Portrait de l'usage
Arcelus et al, 2003	TVP et EP	Ambulatoire et hospitalisation	4011 patients	<p>Phase initiale HBPM 88 % HNF 11 % Fibrinolyse 1 %</p> <p>Phase subséquente AVK 74,8 % HBPM 24,5 % HNF 0,7 %</p>
Knight et al, 2005	TVP et EP	Hospitalisation	4886 admissions	<p>Combinaisons HNF + AVK TVP 66,5 % EP 63,7 % HBPM + AVK TVP 15,6 % EP 12,3 % HNF + HBPM + AVK TVP 9,0 % EP 15,7 %</p>

Étude	Type TEV	Milieu	Échantillon	Portrait de l'usage
				HNF monothérapie TVP 4,6 % EP 6,3 % HBPM monothérapie TVP 2,4 % EP 1,1 % HNF + HBPM TVP 1,8 % EP 0,9 %
Sprík et al, 2011a	TVP	Ambulatoire	534 patients	Phase initiale HBPM 83,0 % Fondaparinux 11,8 % HNF 1,5 % Aucun 3,7 % Phase subséquente AVK 81 % Non précisé 19 %
Cook et al, 2007	TVP et EP	Ambulatoire et Hospitalisation	524 patients	HBPM + Warfarine 71 % HBPM monothérapie 13 % HNF + Warfarine 4 % Autre* 5 % Filtre VCI seulement 4 % Aucun traitement 3 %
TEV: thromboembolie veineuse. TVP: thrombose veineuse profonde. EP : embolie pulmonaire. HBPM : héparine de bas poids moléculaire. HNF : héparine non fractionnée. AVK : antagoniste de la vitamine K. VCI: Veine cave inférieure. *Autre: Anticoagulant expérimental ou traitement autre que ceux mentionnés.				

La première étude réalisée en Espagne en 2003 par Arselus et collaborateurs utilise un devis de recherche prospectif. Dans le cadre de cette étude, un registre national (*The National Registry of Venous Thromboembolism in Spain; RIETE*) a été mis sur pied afin de décrire la prise en charge et la survenue d'évènements indésirables chez des patients atteints de TEV. Pour faire partie de ce registre, les patients devaient avoir reçu un diagnostic de TVP et/ou d'EP confirmé par un test objectif et avoir été admis à l'un des hôpitaux participants. Ainsi, les données de 4011 patients provenant de 81 centres

hospitaliers répartis à travers l'Espagne ont été collectées. Cette étude décrit le type d'anticoagulant administré, la survenue de saignements, la récurrence d'évènements thromboemboliques et la mortalité. Uniquement les résultats relatifs aux anticoagulants utilisés dans le traitement de la TEV seront décrits ci-dessous. Ainsi, lors de la phase initiale de traitement, la thérapie anticoagulante consistait en l'administration d'HBPM dans 88 % des cas, d'HNF dans 11 % des cas et 1 % des sujets ont eu une fibrinolyse (intervention médicale visant à dissoudre le caillot sanguin). Lors de la phase subséquente, le traitement consistait en l'administration d'un antagoniste de la vitamine K dans 74,8 % des cas et d'HBPM dans 24,5 % des cas. Une très faible proportion de patients (0,7 %) avaient reçu une HNF à dose thérapeutique par injections sous-cutanées. Malgré la grande taille d'échantillon de cette étude ainsi que l'inclusion de tout type de patients atteints de TEV (pas de critères d'exclusions), celle-ci a été réalisée en Espagne et ne reflète pas nécessairement la pratique clinique du Canada et du Québec quant à l'usage des différents traitements anticoagulants ainsi qu'à la disponibilité de ces derniers. De plus, cette étude qui décrit les anticoagulants prescrits n'a pas présenté les résultats selon différents sous-groupes de populations. Par exemple, il n'était pas indiqué, parmi les patients pour lesquels une HBPM avait été prescrite pour le traitement initial et/ou subséquent, combien avaient un cancer actif. Enfin, l'étude ne présente pas les proportions dans lesquelles les différents anticoagulants ont été prescrits en fonction du diagnostic de TEV (TVP seule vs EP) (Arcelus et al., 2003).

La seconde étude réalisée par Knight et collaborateurs aux États-Unis correspond à l'analyse secondaire d'une banque de données administrative d'une cohorte de patients hospitalisés pour une TEV entre janvier 1999 et décembre 2000. Cette étude visait précisément à décrire les modalités de traitement, la survenue d'évènements indésirables (saignements, migration du caillot et mortalité), l'utilisation de tests et de procédures en lien avec l'évènement de TEV, la durée de séjour ainsi que les coûts associés à la médication et à l'hospitalisation du patient. Au total, 4886 admissions (953 pour une TVP et 3933 pour une EP) pour un diagnostic primaire de TEV provenant de 132 installations américaines ont été analysées. Les admissions ont été classées en fonction des types d'anticoagulants reçus, soit HNF+AVK, HBPM+AVK, HNF+HBPM+AVK, HNF+HBPM,

HBPM en monothérapie et HNF en monothérapie. Cependant, seulement les trois premiers groupes de traitement ont servi de base pour les analyses étant donné le faible nombre de patients dans les autres catégories. En ce qui concerne les modalités de traitement, la combinaison d'HNF et d'AVK a été la plus fréquemment prescrite (66,5 % pour TVP et 63,7 % pour EP), suivie de la combinaison d'HBPM et d'AVK (15,6 % pour TVP et 12,3 % pour EP) et de la combinaison d'HNF, d'HBPM et d'AVK (9,0 % TVP et 15,7 % EP). Malgré le nombre important d'admissions considérées dans cette étude, un patient aurait pu contribuer à plus d'une admission, sans compter qu'on ne mentionne pas si les individus traités étaient de nouveaux utilisateurs d'anticoagulants (ex. : patient recevant déjà un traitement anticoagulant au moment de l'évènement thromboembolique considéré). Finalement, l'échantillon utilisé dans cette étude n'est pas représentatif de l'ensemble de la population atteinte de TEV, car il n'inclut que les patients hospitalisés (exclusion des individus ayant consulté à l'urgence seulement). Or, les patients hospitalisés représentent généralement les cas les plus sévères de la maladie (ex : EP plutôt que TVP seule). Donc, le portrait de l'usage des anticoagulants utilisés pour le traitement de la TEV dans cette étude est difficilement généralisable à l'ensemble des individus traités pour cette maladie (Knight et al., 2005).

La prochaine étude, à devis prospectif, a été conduite en Suisse entre mars 2009 et mars 2010. Celle-ci a évalué la pratique clinique en ce qui concerne la prise en charge de la TVP ambulatoire. Au total, 534 patients provenant de 53 cliniques privées (29 cliniques d'angiologie, 24 cliniques générales et cliniques de médecine interne) et 11 hôpitaux (3 hôpitaux académiques et 8 hôpitaux non académiques) à travers le pays ont été inclus dans le registre (OTIS-DVT). Les patients devaient être d'âge adulte (18 ans et plus), avoir une TVP confirmée ou cliniquement suspectée et avoir été traités avec un anticoagulant durant au moins 5 jours. Les auteurs ont regardé principalement la localisation du caillot, les modalités et la durée du traitement pharmacologique ainsi que la conformité associée aux doses prescrites. En ce qui concerne le portrait de l'usage, 83,0 % des patients avaient une prescription d'HBPM, 11,8 % avaient reçu du fondaparinux, 1,5% avaient reçu une HNF, et 3,7 % avaient reçu un AVK sans autre agent. Enfin, 81 % des patients avaient reçu une prescription d'AVK pour le traitement subséquent de maladie. La principale force de cette

étude est qu'il s'agit d'une étude prospective impliquant plusieurs types d'hôpitaux et cliniques privées. Par contre, celle-ci a été réalisée en Suisse et les patients atteints d'EP ainsi que les patients ayant été hospitalisés n'ont pas été considérés dans cette étude. Il s'agit donc d'une description partielle du portrait de l'usage des anticoagulants utilisés pour le traitement de cette maladie (Spirk et al., 2011a).

L'étude de cohorte rétrospective de Cook et collaborateurs réalisée au Canada en 2004, avait pour but de décrire le traitement anticoagulant prescrit pour le traitement de la TEV et les proportions de patients âgés, obèses, atteints d'insuffisance rénale et d'un cancer parmi l'ensemble des patients diagnostiqués pour une TEV. De plus, cette étude a évalué, parmi les caractéristiques précédentes, celles qui semblaient influencer le type d'anticoagulant prescrit pour le traitement initial de la maladie. Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient avoir reçu un diagnostic objectif de TEV. Les patients atteints d'une thrombose veineuse du mollet ou d'une thrombose veineuse superficielle ont été exclus. Au total, 524 patients provenant de deux hôpitaux du Québec et de l'Ontario ont été inclus dans l'étude. Pour l'ensemble des patients, l'HBPM suivie de warfarine a été prescrite dans 71 % des cas, l'HBPM en monothérapie dans 13 % des cas, l'HNF suivie de warfarine dans 4 % des cas, l'installation d'un filtre VCI (sans autre traitement) dans 4 % des cas et un autre type de traitement (anticoagulant expérimental ou traitement autre que ceux précédemment mentionnés) dans 5 % des cas. Peu de patients n'ont reçu aucun traitement (3 %) (aucune précision sur les raisons justifiant une absence de traitement). Globalement, 14 % des patients souffraient d'obésité (poids >100kg) et un sous-dosage d'HBPM avait été documenté pour 36 % des patients. En ce qui concerne le choix du traitement initial, les patients qui recevaient une HNF avaient une fonction rénale inférieure aux patients traités avec une HBPM (DFG; 63,5 ml/min/1,73 m² vs 96,2 ml/min/1,73 m²; p=0,003) et étaient en moyenne plus âgés (70,3 ans vs 61,5 ans; p=0,02). Pour terminer, les patients avec cancer actif étaient plus fréquemment traités avec une HBPM en monothérapie que les patients sans cancer (32 % vs 7 %, p<0,001). De toutes les études recensées dans cette partie de la revue de la littérature, il s'agit de la seule étude qui traite des facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant prescrit pour le traitement initial. De plus, cette étude a été réalisée au Canada dans des établissements de santé tertiaires. Or, la pratique clinique de

cette étude est sans doute la pratique qui reflète le mieux celle du CHUS pour la prise en charge de la TEV (Cook et al., 2007). Malgré l'obtention de résultats intéressants, les auteurs ont mesuré très peu de facteurs potentiellement impliqués dans le choix de la thérapie anticoagulante. De plus, l'ensemble des facteurs évalués dans cette étude correspondait à des caractéristiques propres à l'individu (caractéristiques sociodémographiques et cliniques).

Pour terminer, l'INESSS a publié en 2013 le rapport d'un projet ayant pour but d'évaluer le portrait de l'usage du dabigatran (premier nouvel anticoagulant oral à avoir été approuvé par Santé Canada) pour l'indication de fibrillation auriculaire non valvulaire (FANV) suite à son inscription sur la liste des médicaments d'exception de la RAMQ. Pour ce faire, l'INESSS a réalisé une étude de cohorte historique d'une période d'un an s'échelonnant du 20 avril 2011 au 19 avril 2012 à partir de banques de données médicales administrées par la RAMQ. Les objectifs principaux de cette étude étaient de décrire les nouveaux utilisateurs de dabigatran assurés par le régime public d'assurance médicaments toutes indications confondues ainsi que les nouveaux utilisateurs de dabigatran et de warfarine (anticoagulothérapie orale) pour l'indication de FANV. Plusieurs caractéristiques sociodémographiques et cliniques ont été décrites pour chacun des groupes de traitement tels que l'âge, le sexe, la catégorie d'assurés (ex: prestataire d'une aide financière de dernier recours), la région sociosanitaire, le score CHADS₂, l'indice de comorbidités de Charlson, l'usage d'un pilulier, la spécialité du médecin prescripteur, les antécédents de certaines conditions médicales ainsi que les antécédents et l'usage concomitant de certains médicaments. La population à l'étude était composée d'adultes couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec pour lesquels une ordonnance pharmaceutique de dabigatran ou de warfarine avait été faite durant la période de l'étude. La population source était formée de 3 178 405 individus pour laquelle 0,5 % a reçu une prescription de dabigatran à au moins une reprise durant la période à l'étude. Parmi les nouveaux utilisateurs d'une anticoagulothérapie orale pour l'indication de FANV, le dabigatran était l'anticoagulant le plus prescrit (7680 individus vs 5160 individus (59,8 % vs 40,2 %)). La population d'individus ayant reçu une prescription de dabigatran était similaire à la population d'individus ayant reçu une prescription de warfarine en ce qui a trait à l'âge

(moyenne 76,2 ans vs 77,0 ans), le sexe (proportion d'hommes : 50,0 % vs 46,8 %) et au score CHADS₂ (score permettant d'évaluer le risque de thromboembolie cérébrale chez les individus atteints de fibrillation auriculaire) (Score moyen de 2,5 pour les deux groupes). Cependant, les nouveaux utilisateurs de dabigatran avaient un score de comorbidités de Charlson légèrement inférieur aux nouveaux utilisateurs de la warfarine (Score moyen 2,2 vs 2,5), sans compter qu'une proportion plus importante de nouveaux utilisateurs de dabigatran avaient reçu leur prescription initiale par un cardiologue par rapport aux nouveaux utilisateurs de la warfarine (37,7 % vs 26,0 %). De plus, la prévalence de comorbidités telles que la maladie rénale chronique, l'infarctus du myocarde ainsi que le diabète était plus faible chez les nouveaux utilisateurs de dabigatran comparativement aux nouveaux utilisateurs de la warfarine. Cette étude est une des premières au Québec à décrire l'usage d'un nouvel anticoagulant oral en situation clinique réelle ainsi que les caractéristiques des nouveaux utilisateurs de ce médicament. Cependant, cette évaluation a été réalisée pour une autre indication clinique (FAVN versus TEV), ne concerne pas le même nouvel anticoagulant oral (dabigatran qui est un agent inhibiteur du facteur de la thrombine versus rivaroxaban qui est un agent inhibiteur du facteur Xa) et porte uniquement sur les individus couverts par le régime public d'assurances médicaments. De plus, certains facteurs cliniques pertinents n'ont pas été considérés (ex. : fonction rénale) sans compter qu'aucune comparaison statistique n'a été réalisée entre les caractéristiques des utilisateurs de dabigatran et les caractéristiques des utilisateurs de la warfarine.

En résumé, la majorité des études qui abordait le portrait de l'usage des anticoagulants pour le traitement de la TEV provient de l'étranger (Suisse, Espagne et États-Unis). Seulement une étude canadienne a été recensée sur ce sujet. Comme présentés dans le tableau 2, dans 3 des 4 études, l'HBPM en traitement initial et la warfarine en traitement subséquent étaient les anticoagulants les plus fréquemment prescrits pour le traitement de la TEV (TVP et/ou EP). Ces résultats reflètent les recommandations des lignes directrices américaines sur la prise en charge de la TEV concernant l'usage d'une HBPM en première intention plutôt que l'HNF pour le traitement initial de la maladie. Seule l'étude de Knight et collaborateurs a obtenu l'HNF suivie de warfarine comme combinaison d'anticoagulants la plus prescrite. Cependant, il s'agit de la seule étude pour laquelle tous les patients inclus devaient être

hospitalisés. Or, cette cohorte était possiblement constituée d'individus atteints de plus de comorbidités et/ou qui avaient une TEV plus sévère (EP avec ou sans TVP vs TVP seule). Enfin, même si plusieurs études ont décrit le portrait de l'usage des différents anticoagulants pour le traitement de la TEV dans les centres de soins, aucune étude n'a encore été publiée sur ce sujet suite à l'introduction d'un nouvel anticoagulant oral (rivaroxaban) pour le traitement de cette maladie. En effet, lors de la réalisation de ces études, les AVK étaient les seuls anticoagulants oraux disponibles pour traiter la TEV. Par contre, l'INESSS a publié un rapport en 2013 décrivant l'usage d'un nouvel anticoagulant oral en situation clinique réelle pour l'indication de fibrillation auriculaire non valvulaire. Cette étude a décrit le portrait des nouveaux utilisateurs de dabigatran assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Ce rapport ne traite cependant pas de l'indication thérapeutique d'intérêt dans la présente étude et les résultats obtenus en termes d'usage du nouveau traitement et des caractéristiques des nouveaux utilisateurs pourraient différer en contexte de traitement de la TEV. En effet, l'anticoagulant oral étudié n'est pas le même (TEV: rivaroxaban vs FANV: dabigatran), le but thérapeutique est différent (TEV: traitement à des fins de prévention secondaire ayant pour but d'éviter la progression du thrombus ainsi que les récurrences vs FANV: traitement à des fins de prévention primaire ayant pour but de prévenir l'apparition d'un thrombus) et les facteurs de risques d'événements thromboemboliques ne sont pas les mêmes pour les deux indications. En ce qui concerne l'étude de Cook et collaborateurs, il s'agit de la seule étude recensée dans la littérature ayant évalué les facteurs qui semblaient être impliqués dans le choix de l'anticoagulant pour le traitement de la TEV. Malgré la pertinence des résultats obtenus, cette étude n'a évalué que les facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant de la phase initiale de traitement. De plus, celle-ci n'a évalué qu'un nombre limité de facteurs relatifs aux caractéristiques sociodémographiques et cliniques des individus (âge, insuffisance rénale, obésité et présence d'un cancer).

2.3 Résumé de la recension des écrits

À notre connaissance, il n'y a aucune étude observationnelle dans la littérature scientifique actuelle, qui décrit le portrait de l'usage des anticoagulants prescrits pour le traitement de la TEV suite à l'arrivée d'une nouvelle option pharmacologique de traitement oral (rivaroxaban). De plus, à ce jour, aucune étude n'a évalué les facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant prescrit pour le traitement subséquent de cette maladie.

En résumé, cette recension des écrits montre qu'il y a un manque de données probantes sur l'usage du rivaroxaban dans le traitement de la TEV en contexte réel de soins de santé.

OBJECTIFS DE RECHERCHE

Cette étude, visait à décrire le portrait de l'usage des anticoagulants et à évaluer les facteurs impliqués dans le choix de ceux-ci pour le traitement de la TEV, suite à la disponibilité d'une nouvelle option pharmacologique orale (rivaroxaban), chez des adultes admis au CHUS pour une TVP et/ou une EP et pour lesquels un médicament anticoagulant a nouvellement été prescrit durant le séjour à l'hôpital.

Ainsi, voici les 2 objectifs spécifiques de recherche :

1. Décrire le(s) type(s) d'anticoagulant(s) prescrit(s) pour le traitement initial (5 à ~10 premiers jours de traitement suivant le diagnostic) et le type d'anticoagulant prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent (~10 jours jusqu'à une durée minimale de 3 mois) de la TEV.
2. Évaluer les facteurs associés au choix de l'anticoagulant oral (rivaroxaban vs warfarine) prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV.

HYPOTHÈSES DE RECHERCHE

En se basant sur la recension des écrits, nos hypothèses de recherche étaient les suivantes :

1. Le rivaroxaban (traitement initial et/ou subséquent) sera prescrit en plus faible proportion par rapport à la thérapie conventionnelle (anticoagulant parentéral suivi de warfarine) pour le traitement de la TEV étant donné le peu de données disponibles sur son utilisation en situation clinique réelle.
2. Le rivaroxaban, comme traitement subséquent de la TEV, sera prescrit chez une population de patients possédant des caractéristiques différentes de la population de patients pour laquelle la warfarine sera prescrite. Plus spécifiquement, nous croyons que les patients prenant du rivaroxaban seront plus jeunes et auront une meilleure condition générale (moins de comorbidités) que les patients traités avec la warfarine.

CHAPITRE 3 – MÉTHODOLOGIE

3.1 Devis de recherche

Un devis de recherche transversal a été employé pour la réalisation de cette étude. Ce type de devis a été sélectionné, car nos objectifs de recherche avaient pour but de décrire le portrait de l'usage des anticoagulants au CHUS à partir d'une période précise dans le temps, soit 2 mois suivant l'ajout du rivaroxaban au formulaire thérapeutique du CHUS pour l'indication de TVP. Le délai de deux mois a été sélectionné dans le but de permettre aux médecins traitants de prendre connaissance de l'ajout du rivaroxaban sur le formulaire thérapeutique de cet établissement pour l'indication de TEV. Nous étions également intéressés à évaluer la relation entre le type d'anticoagulant oral prescrit pour le traitement subséquent de la TEV et la présence de différents facteurs cliniques documentés durant le séjour du patient dans cet hôpital.

3.2 Population

3.2.1 Population cible

La population cible était constituée des individus atteints d'une TEV (TVP et/ou EP) traités dans un centre de soins tertiaire universitaire au Québec.

3.2.2 Population à l'étude

La population à l'étude était composée de patients adultes atteints d'une TEV (TVP et/ou EP) traités au centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Les sujets ont été sélectionnés selon les critères suivants :

3.2.2.1 Critères d'inclusion

- Avoir eu une consultation à l'urgence ou avoir été hospitalisé au CHUS entre le 18 février 2013 et le 18 septembre 2013

- Être âgé de 18 ans ou plus
 - Les traitements anticoagulants recommandés pour le traitement de la TEV dans la population pédiatrique peuvent différer de ceux recommandés auprès de la population adulte et c'est pour cette raison que les individus âgés de moins de 18 ans ont été exclus (Monagle et al., 2012; Thrombosis Canada, 2015c).

- Avoir eu un diagnostic de TVP et/ou d'EP documenté et confirmé par un test médical durant une consultation à l'urgence ou une hospitalisation au CHUS durant la période à l'étude
 - Codes CIM-10 : I26.xx (diagnostic de TVP) et I82.xx (diagnostic d'EP) (les listes de patients avec ces codes nous ont été fournies par le service des archives médicales du CHUS).
 - Les diagnostics ont été confirmés avec les tests médicaux documentés dans les dossiers cliniques informatisés (DCI) des individus (ex. : doppler veineux, scintigraphie pulmonaire, angiographie pulmonaire, etc.).

- Avoir nouvellement débuté un traitement anticoagulant à dose thérapeutique durant le séjour au CHUS
 - La dose thérapeutique fait référence à l'utilisation du médicament dans le but de traiter la maladie et non à des fins de prophylaxie (pour lequel l'objectif vise à prévenir son apparition) (Guyatt et al., 2012).

3.2.2.2 Critères d'exclusion

- Avoir reçu un diagnostic de thrombose veineuse superficielle (TVS) en l'absence d'une atteinte veineuse profonde
 - La TVS ne fait pas partie de la définition de la TEV. De plus, les recommandations relatives au traitement de la TVS sont différentes de celles relatives au traitement de la TEV (Kearon et al., 2012).

- Avoir reçu un médicament anticoagulant à dose thérapeutique dans les 6 mois précédant la visite au CHUS
 - Dans notre étude, nous désirions n'avoir que les nouveaux utilisateurs d'une thérapie anticoagulante (cas incidents). Ce critère a été vérifié par la consultation des profils médicamenteux antérieurs numérisés dans le DCI des individus (profil des médicaments de la pharmacie communautaire nous indiquant les médicaments pris par le patient à domicile).

- Traitement anticoagulant non poursuivi au congé de l'hôpital
 - Étant donné que notre étude visait, entre autres, à décrire le traitement anticoagulant prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la maladie, les patients pour lesquels le médicament a été cessé durant le séjour au CHUS ou au congé ont été exclus.

- Objectif 2 seulement : Avoir reçu un anticoagulant parentéral (ex : HBPM en monothérapie) au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV
 - L'objectif 2 avait pour but d'évaluer les facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral prescrit pour le traitement subséquent de la TEV.

3.3 Procédure d'échantillonnage et identification des patients

3.3.1 Échantillonnage

Pour ce projet, nous avons utilisé un échantillonnage consécutif de tous les individus ayant reçu un diagnostic de TEV (TVP et/ou EP) au CHUS lors d'une consultation à l'urgence ou une hospitalisation durant la période à l'étude, soit entre le 18 février 2013 et le 18 septembre 2013.

3.3.2 Identification des patients

Les patients qui ont reçu un diagnostic de TVP et/ou d'EP au cours de la période à l'étude précisée ci-haut, ont été identifiés par le service des archives médicales du CHUS à l'aide

des codes CIM-10 (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e révision) I26.xx (diagnostic de TVP) ainsi que I82.xx (diagnostic d'EP). Suite à l'obtention de l'accord des comités scientifique et éthique du CHUS, les numéros de dossier de ces patients ont été fournis à notre équipe de recherche pour procéder à la sélection finale des patients à inclure dans notre étude (via les critères de sélection) ainsi que pour réaliser la collecte des données.

La période à l'étude était d'une durée de 7 mois (février 2013 à septembre 2013). La sélection de cette période est telle que nous désirions débiter la période d'inclusion des individus quelques mois suivant l'ajout du rivaroxaban sur le formulaire des médicaments de notre établissement pour l'indication de TVP. De plus, certaines contraintes associées à la délivrance des données par les archives médicales du CHUS ainsi qu'au temps alloué pour la réalisation de cette étude dans le cadre du programme de maîtrise, ne nous permettaient pas de considérer une période d'étude au-delà de celle mentionnée ci-dessus.

3.4 Données

3.4.1 Collecte et sources des données

Toutes les données collectées ont été extraites à partir des DCI des patients du CHUS. Avant de procéder à la collecte des données, l'éligibilité de ces derniers a d'abord été vérifiée à partir des DCI. Les sources suivantes ont été consultées tant pour la vérification des critères de sélection des participants que pour la collecte des données :

- Interface principale du dossier médical informatisé (données de base relatives à l'âge, le sexe, le type et la durée de séjour)
- Laboratoires (fonction rénale, poids, taille, valeur de bilirubine, valeurs des enzymes hépatiques; AP/AST/ALT)
- Tests médicaux (tests diagnostiques de TVP et d'EP : Doppler veineux, Scintigraphie pulmonaire, angiogramme pulmonaire, CT scan, échographie)
- Consultations à l'urgence (feuille résumant la visite à l'urgence d'un patient; documente l'information relative au type d'événement thromboembolique et à la

date de survenue, aux comorbidités du patient, aux saignements ainsi qu'à la thérapie anticoagulante recommandée/reçue par le patient) [document numérisé]

- Consultations médicales (documente l'information relative au type d'événement thromboembolique et la date de survenue, aux comorbidités du patient, à la thérapie anticoagulante recommandée au patient par le médecin ainsi qu'à la spécialité du médecin ayant recommandé la thérapie anticoagulante) [document numérisé]
- Notes d'évolution (notes prises par le médecin durant une hospitalisation; documente la survenue d'événements hémorragiques durant le séjour par exemple) [document numérisé]
- Notes de l'infirmière (notes prises par les infirmières durant une hospitalisation; documente la survenue d'événements hémorragiques durant le séjour par exemple) [document numérisé]
- Feuille sommaire (feuille résumant l'hospitalisation d'un patient. Documente l'information relative au type d'événement thromboembolique et à la date de survenue, aux comorbidités du patient, aux saignements ainsi qu'à la thérapie anticoagulante reçue par le patient durant le séjour) [document numérisé]
- Profil pharmaceutique de la pharmacie communautaire (profil provenant de la pharmacie communautaire du patient qui documente les médicaments que ce dernier prenait à domicile. Celui-ci nous permettait, entre autres, de vérifier les critères d'admissibilité du patient pour son inclusion dans l'étude) [document numérisé]
- Ordonnances pharmaceutiques (médicaments prescrits au patient durant son séjour à l'hôpital. Ces dernières nous fournissaient l'information relative aux types d'anticoagulants prescrits pour le traitement initial et subséquent de la TEV ainsi que de l'information sur la spécialité du médecin prescripteur) [document numérisé]
- Profil pharmaceutique (documente tous les médicaments qui ont été administrés au patient durant son séjour à l'hôpital) [document numérisé]

- Bilan comparatif des médicaments (formulaire qui documente les médicaments que prenait le patient à son arrivée à l'hôpital et les médicaments qui lui ont été prescrits à son congé de l'hôpital. Ce dernier nous fournissait l'information relative au type d'anticoagulant prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV) [document numérisé]

Toutes les sources de données consultées permettaient de collecter de l'information sur l'ensemble des variables nécessaires à la réalisation de cette étude. Il est possible que plus d'une source de données ait servi à l'identification d'une même variable. Par exemple, si un diagnostic de diabète était documenté sur la feuille sommaire de l'hospitalisation, mais ne figurait pas sur la consultation médicale, alors cette comorbidité était considérée comme étant présente chez le patient.

3.4.2 Outil de collecte des données

Les données ont été colligées directement dans une base de données «Excel» préalablement élaborée aux fins de cette étude. La structure de cette dernière n'a pas fait l'objet d'une validation d'experts étant donné qu'elle a été conçue spécifiquement pour répondre aux objectifs de recherche. Les données ont été collectées de la même façon pour tous les patients et celles-ci ont été extraites par l'étudiante à la maîtrise qui possédait, au préalable, une expérience significative dans la collecte de données à partir du logiciel informatique Ariane du CHUS. Un membre de l'équipe de recherche a procédé à la validation de l'information extraite des 5 premiers dossiers médicaux préalablement effectués par l'étudiante. Une vérification par ce même membre de l'équipe était également réalisée lorsqu'il y avait des ambiguïtés dans la collecte. Cependant, une double saisie des données n'a pas été pratiquée pour l'ensemble des dossiers. Cette méthode est généralement employée afin d'éviter des erreurs de transcription et afin d'assurer la fidélité des données collectées.

3.5 Variables et instruments de mesure

3.5.1 Variables

3.5.1.1 Description du portrait de l'usage des anticoagulants

L'objectif 1 visait à décrire les anticoagulants prescrits pour le traitement initial et subséquent de la TEV au CHUS. Les types d'anticoagulants pouvant être prescrits pour le traitement initial correspondaient à l'HBPM SC, l'HNF IV, le fondaparinux SC ou le rivaroxaban par comprimé oral. Durant cette phase de traitement, correspond aux 5 à 10 premiers jours suivants le diagnostic de TEV, plusieurs de ces anticoagulants auraient pu être prescrits (ex. : HNF changée pour de l'HBPM). Pour le traitement subséquent de la maladie, soit le traitement prescrit suite au traitement initial pour une durée minimale de 3 mois, les types d'anticoagulants possibles étaient la warfarine (seul AVK prescrit au CHUS) par comprimé oral, le rivaroxaban par comprimé oral ou l'HBPM SC en monothérapie (en l'absence d'un traitement oral).

3.5.1.2 Évaluation des facteurs associés au choix de l'anticoagulant oral prescrit pour le traitement subséquent de la TEV

L'objectif 2 visait à évaluer les facteurs associés au choix de l'anticoagulant oral prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV. Pour cet objectif de recherche, la variable dépendante correspondait au type d'anticoagulant oral prescrit, soit le rivaroxaban ou la warfarine. Or, les patients pour lesquels une HBPM avait été prescrite pour le traitement subséquent de la maladie ont été exclus de cette évaluation. Les variables indépendantes correspondaient aux facteurs potentiels du choix de l'agent oral.

Identification des facteurs évalués dans l'étude: Les facteurs de risques associés au développement d'une TEV, les facteurs de risques de récurrences d'évènements thromboemboliques et les facteurs de risques de saignements identifiés dans la littérature scientifique (facteurs présentés ci-haut dans la section «état des connaissances» du présent mémoire) ont permis la sélection de facteurs potentiellement associés au choix de l'anticoagulant oral pour notre étude. De plus, la monographie de produit canadienne du rivaroxaban ainsi que la littérature recensée ci-haut (dont l'étude de Cook et collaborateurs

réalisée en 2007 ainsi que le rapport publié par l'INESSS en 2013), ont également permis d'identifier d'autres caractéristiques sociodémographiques et cliniques potentiellement associées au choix des anticoagulants. La sélection finale des facteurs évalués dans notre étude a été effectuée par notre équipe de recherche en collaboration avec un groupe de professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge de la TEV au CHUS (pharmaciens et médecins du CHUS). Cette sélection a également été basée sur la disponibilité de l'information contenue dans les dossiers cliniques informatisés des patients. Au total, 25 facteurs potentiels ont été sélectionnés afin de répondre à cet objectif de recherche. Ces derniers pouvaient être classés en 6 grandes catégories selon leur nature. Ainsi, ils pouvaient correspondre à une caractéristique sociodémographique, une caractéristique clinique, une caractéristique de la TEV, une variable hospitalière, un facteur de risque de TEV/récidive de TEV et/ou un facteur de risque de saignements. Un facteur pouvait faire partie de plus d'une catégorie (ex. : être à la fois une caractéristique sociodémographique et un facteur de risque de saignements). Le tableau 3 présente les facteurs considérés pour répondre à l'objectif 2, la(les) source(s) bibliographique(s) des facteurs, la description, la catégorie, le type ainsi que la mesure des variables.

Tableau 3. Variables à l'étude pour l'objectif visant à évaluer les facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral prescrit pour le traitement subséquent de la TEV

Variable dépendante					
<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
Non applicable	Type d'anticoagulant oral prescrit	Médicament anticoagulant oral prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV.	Non applicable	Dichot.	- Warfarine - Rivaroxaban
Variables indépendantes					
<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
Étude Has-Bled, Pisters et al, 2010 Monographie du rivaroxaban, Bayer Inc., 2014	Âge	Âge du patient au moment de la survenue de l'évènement thromboembolique.	-Caractéristique sociodémographique -Facteur de risque de saignements: ≥ 65 ans	Dichot.	- < 65 ans - ≥ 65 ans
McRae et al, 2006 Goldhaber, 2010	Sexe	Sexe du patient.	-Caractéristique sociodémographique -Facteur de risque de récurrence de TEV: sexe masculin	Dichot.	- Féminin - Masculin

<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
Cook et al, 2007 Monographie du rivaroxaban, Bayer Inc., 2014	Fonction rénale	<p>La fonction rénale du patient est estimée à partir du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le DFG est mesuré selon l'équation «CKD-EPI» qui prend en considération la créatinine sérique, l'âge, l'ethnicité ainsi que le sexe du patient (Levey et al., 2009).</p> <p>La valeur de DFG considérée correspondait à la valeur documentée dans le dossier médical le jour où l'anticoagulant utilisé pour le traitement subséquent a été prescrit. Sinon, la valeur la plus près de cette date documentée durant le séjour du patient était utilisée.</p>	<p>-Caractéristique clinique</p> <p>-Risque de saignements en présence d'une fonction rénale réduite</p>	Continu	DFG (mL/minute/1,73m ²)
Zhu et al, 2009 Beckman et al, 2010 Goldhaber, 2010	Obésité	<p>Poids et taille documentés dans le dossier médical le jour où l'anticoagulant utilisé pour le traitement subséquent a été prescrit. Sinon, valeurs le plus près de cette date documentées durant le séjour du patient.</p> <p>Indice de masse corporel (IMC) calculé avec ces valeurs et dichotomisé par la suite.</p>	<p>-Caractéristique clinique</p> <p>-Facteur de risque de TEV et de récurrence de TEV: IMC >30</p>	Dichot.	- Non: IMC ≤ 30 - Oui: IMC > 30

<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
INESSS, 2013	Indice de comorbidités de Charlson (Charlson et al., 1987)	<p>L'indice original est fondé sur le risque ajusté de mortalité à 1 an. Ce dernier est calculé à partir de 19 comorbidités spécifiques. Chaque comorbidité est associée à un score de 1, 2, 3 ou 6 selon son risque individuel. Ainsi, plus le score est élevé, plus sévère est la charge des comorbidités.</p> <p>Pour chaque individu, l'indice a été calculé à partir des comorbidités documentées dans le dossier médical durant le séjour.</p>	-Caractéristique clinique (condition générale du patient)	Disc.	Score de 0 à 29 points
Monographie du rivaroxaban, Bayer Inc., 2014	Polymédication (Pinto et al., 2013)	<p>Définie comme étant la prise de 5 médicaments d'ordonnances et plus par jour (médicaments à prises régulières; exclus par exemple, la prise d'antibiotiques pour quelques jours seulement). Déterminé à partir du nombre de médicaments prescrits par le médecin au congé de l'hôpital (à l'aide du bilan comparatif des médicaments).</p>	-Caractéristique clinique (interactions médicamenteuses mal connues avec le rivaroxaban)	Dichot.	- Non : < 5 - Oui : ≥ 5
Campbell et al, 2012	Troubles cognitifs	Diagnostic de démence ou d'Alzheimer documenté au dossier médical par le médecin durant le séjour.	-Caractéristique clinique (impact potentiel sur l'observance)	Dichot.	- Non - Oui

<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
Étude Has-Bled, Pisters et al, 2010	Fibrillation ou flutter auriculaire	Diagnostic de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire documenté au dossier médical par le médecin durant le séjour.	-Caractéristique clinique (condition nécessitant la prise d'un ACO)	Dichot.	- Non - Oui
Zhu et al, 2009 Anderson et Spencer, 2003	Antécédents de TEV	Antécédents de TEV documentés au dossier médical par le médecin durant le séjour. (ex. : TVP en 1998)	-Facteur de risque de récurrence de TEV	Dichot.	- Non (0) - Oui (≥ 1)
Identifié par l'équipe de recherche	Statut hospitalier	Séjour à l'urgence seulement ou hospitalisation.	-Variable hospitalière (relié à la sévérité de la condition clinique du patient)	Dichot.	-Urgence -Hospitalisation
INESSS, 2013	Spécialité du médecin prescripteur	Spécialité du médecin ayant prescrit l'anticoagulant au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV.	-Variable hospitalière (relié au processus de décision)	Dichot.	- Interniste - Autres
Douketis et al, 1998	Diagnostic de TEV	Diagnostic de TEV inscrit au dossier médical par le médecin durant le séjour.	-Caractéristique de la TEV (risque de décès différent selon le diagnostic de TEV)	Dichot.	- TVP seule - EP (avec ou sans TVP)
Prandoni et al, 2007 Zhu et al, 2009	TEV non provoquée	Aucun facteur de risque transitoire documenté dans le dossier médical durant le séjour ou diagnostic de TEV non provoquée (ou idiopathique) documenté par le médecin ou TEV associée à un cancer actif	-Caractéristique de la TEV -Facteur de risque de récurrence de TEV	Dichot.	- Non : TEV provoquée - Oui : TEV non provoquée

<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
		ou à une thrombophilie.			
Zhu et al, 2009 Goldhaber, 2010 Beckman et al, 2010	Cancer actif	Diagnostic de cancer actif documenté au dossier médical par le médecin durant le séjour.	-Facteur de risque de TEV et de récurrence de TEV	Dichot.	- Non - Oui
Goldhaber 2010	Diabète	Diagnostic de diabète (de type 1, type 2 ou compliqué) documenté au dossier médical par le médecin durant le séjour.	-Facteur de risque de TEV	Dichot.	- Non - Oui
Simioni et al, 1999 Anderson et Spencer, 2003 Goldhaber, 2010	Thrombophilie	Diagnostic de thrombophilie documenté au dossier médical par le médecin durant le séjour. Thrombophilies considérées: Mutation du Facteur V de Leiden, mutation de la prothrombine (mutation G20210A), syndrome anti-phospholipidique (APS) et déficit en antithrombine III, en protéines C ou S.	-Facteur de risque de TEV et de récurrence de TEV	Dichot.	- Non - Oui
Goldhaber, 2010	Dyslipidémie	Diagnostic de dyslipidémie documenté au dossier médical par le médecin durant le séjour.	-Facteur de risque de TEV	Dichot.	- Non - Oui
Goldhaber, 2010	Tabagisme actif	Tabagisme actif documenté au dossier médical par le médecin durant le séjour.	-Facteur de risque de TEV	Dichot.	- Non - Oui

<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
<p>Étude Has-Bled, Pisters et al, 2010</p> <p>Monographie du rivaroxaban, Bayer Inc., 2014</p>	Maladie rénale	Valeur de DFG < 30 ml/min/1,73m ² au moment où l'anticoagulant utilisé pour le traitement subséquent a été prescrit ou antécédent de greffe rénale documenté au dossier médical ou dialyse inscrite au dossier médical du patient durant le séjour.	<p>-Facteur de risque de saignements</p> <p>-Contre-indication à la prise de rivaroxaban</p>	Dichot.	- Non - Oui
<p>Étude Has-Bled, Pisters et al, 2010</p> <p>Monographie du rivaroxaban, Bayer Inc., 2014</p>	Maladie hépatique	<p>Diagnostic de cirrhose ou d'hépatite chronique inscrit au dossier médical par le médecin durant le séjour ou résultat laboratoire de bilirubine > 2 fois la limite supérieure normale (valeurs normales du CHUS: 2.8-17 µmol/L) ou résultat laboratoire d'AST, d'ALT ou d'AP > 3 fois la limite supérieure normale (valeurs normales respectives du CHUS: 14-50 U/L, 0-55 U/L et 38-126 U/L).</p> <p>Les valeurs de laboratoire considérées étaient les valeurs documentées le jour même où l'anticoagulant utilisé pour le traitement subséquent a été prescrit. Sinon, les valeurs</p>	<p>-Facteur de risque de saignements</p> <p>-Contre-indication à la prise de rivaroxaban</p>	Dichot.	- Non - Oui

<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
		documentées le plus près de cette date durant le séjour du patient était considéré.			
Étude Has-Bled, Pisters et al, 2010	Hypertension artérielle	Diagnostic d'hypertension artérielle documenté au dossier médical du patient par le médecin durant le séjour à l'hôpital.	-Facteur de risque de saignements	Dichot.	- Non - Oui
Shoeb et al, 2013	Anémie	Diagnostic d'anémie documenté au dossier médical par le médecin durant le séjour à l'hôpital.	-Facteur de risque de saignements	Dichot.	- Non - Oui
Étude Has-Bled, Pisters et al, 2010	Saignements	Antécédents de saignements documentés au dossier médical du patient durant le séjour ou saignement actif à l'admission documenté au dossier médical ou saignement survenu durant le séjour documenté au dossier médical. *saignements de tous types (voir annexe 2)	-Facteur de risque de saignements	Dichot.	- Non - Oui
Étude Has-Bled, Pisters et al, 2010	Prise concomitante d'anti-plaquettaires	Prescription d'au moins un anti-plaquettaire (aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, ticlopidine) par le médecin au congé de l'hôpital (à l'aide du bilan comparatif des médicaments).	-Facteur de risque de saignements	Dichot.	- Non - Oui

<i>Source(s)</i>	<i>Variable</i>	<i>Description</i>	<i>Catégorie</i>	<i>Type</i>	<i>Mesure</i>
Kearon et al, 2012	Antécédents de chutes	Antécédents de chutes documentés au dossier médical du patient par le médecin durant le séjour.	-Facteur de risque de saignements	Dichot.	- Non - Oui
ACO: Anticoagulant oral. ALT: Alanine aminotransférase. AP: Alcaline phosphatase. AST : Aspartate aminotransférase. DFG: Débit de filtration glomérulaire. Dichot. : Dichotomique. Disc.: Discrète. TEV: Thromboembolie veineuse. TVP: Thrombose veineuse profonde.					

3.5.2 Instruments de mesure

Dans le cadre de projet, aucun instrument de mesure n'a été utilisé étant donné que l'ensemble des données provenait de l'information documentée dans les DCI des patients.

3.6 Analyses statistiques

Tout d'abord, des analyses descriptives ont été réalisées afin de présenter les caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude et afin de présenter les résultats liés à la description du portrait de l'usage des anticoagulants prescrits pour le traitement de la TEV. Or, selon la normalité de la distribution des variables continues, la moyenne avec l'écart-type (distribution normale) ou la médiane avec l'intervalle interquartile (distribution non normale) ont été présentées. Dans le cas des variables catégoriques, les proportions avec les pourcentages ont plutôt été rapportées.

En ce qui concerne le second objectif de recherche, uniquement les individus pour lesquels un anticoagulant oral a été prescrit pour le traitement subséquent de la TEV ont été conservés pour les analyses. Donc, les patients qui avaient reçu une prescription d'HBPM en monothérapie avaient été exclus. Des analyses comparatives ont été effectuées entre le groupe de patients ayant reçu de la warfarine et le groupe de patients ayant reçu du rivaroxaban au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la maladie. Lorsqu'un patient avait reçu plus d'un type d'anticoagulant oral durant son séjour, uniquement le traitement prescrit et poursuivi à la sortie de l'hôpital était considéré. Par exemple, si un patient avait eu une prescription de warfarine durant l'hospitalisation, mais que cette dernière a par la suite été changée pour du rivaroxaban avant le congé, le patient faisait donc partie de ce groupe de traitement et a été considéré comme tel dans les analyses. Les deux groupes (warfarine et rivaroxaban) étaient indépendants, c'est-à-dire qu'un patient ne pouvait faire partie que d'un seul des deux groupes (variable dépendante dichotomique). Ainsi, pour cet objectif, nous avons d'abord réalisé des analyses bivariées afin d'étudier l'association de chacun des facteurs potentiels du choix avec le type d'anticoagulant oral prescrit. Les mesures d'associations entre le type d'anticoagulant oral et les facteurs catégoriques (tous dichotomisés) ont été effectuées à l'aide de tests de chi-carré (si la

fréquence attendue minimale était ≥ 5) ou de tests exacts de Fisher (si la fréquence attendue était inférieure à 5) alors que les mesures d'associations entre le type d'anticoagulant oral et les facteurs continus et discrets ont été réalisées par le biais de tests de Mann-Whitney (distribution non normale des données) ou de tests t de Student (distribution normale des données). Les valeurs de p , les rapports de cotes (RC) bruts (non ajustés pour des variables de confusion) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été rapportés pour tous les facteurs potentiels. Tous les tests ont été effectués à un seuil de significativité de 5 %. Donc, un résultat avec une valeur de p inférieure à 0,05 était considéré statistiquement significatif.

Par la suite, une analyse de régression logistique binomiale multiple utilisant une méthode ascendante a été utilisée afin d'identifier les facteurs indépendamment associés au choix du rivaroxaban plutôt que de warfarine pour le traitement subséquent de la TEV en ajustant pour les autres variables présentes dans le modèle. Pour ce faire, tous les facteurs potentiels avec une valeur de p inférieure à 0,05 obtenus à la suite des analyses bivariées ont été considérés pour l'analyse de régression. Cependant, afin d'éviter l'introduction de deux variables similaires dans le modèle initial (deux variables qui mesurent sensiblement la même chose), les matrices de corrélations entre les différents facteurs significatifs ont été générées. La colinéarité entre les variables était mesurée à partir de tests de corrélations de Spearman ou de tests de corrélations de Pearson et à l'aide de régressions logistiques simples. Or, lorsque deux facteurs avaient une forte association entre eux, soit lorsque la valeur de corrélation était $\geq 0,7$ (valeur critique signifiant la présence potentielle de colinéarité; valeur fixée arbitrairement par notre équipe de recherche) ou que les RC étaient significativement <1 ou >1 , un seul de ces derniers était conservé pour l'analyse multiple. Le choix du déterminant conservé était basé sur la force d'association obtenue à la suite des analyses bivariées et selon la pertinence clinique du déterminant selon l'opinion des professionnels de la santé du CHUS impliqués dans la prise en charge de la TEV. De plus, pour l'analyse de régression, une méthode d'imputation utilisant une sélection déterministe a été utilisée afin de traiter les données manquantes (Andridge et Little, 2010; Kalton et Kasprzyk, 1986). La propriété de base de cette méthode est que chaque valeur manquante d'une certaine variable est remplacée par la valeur d'un patient possédant des

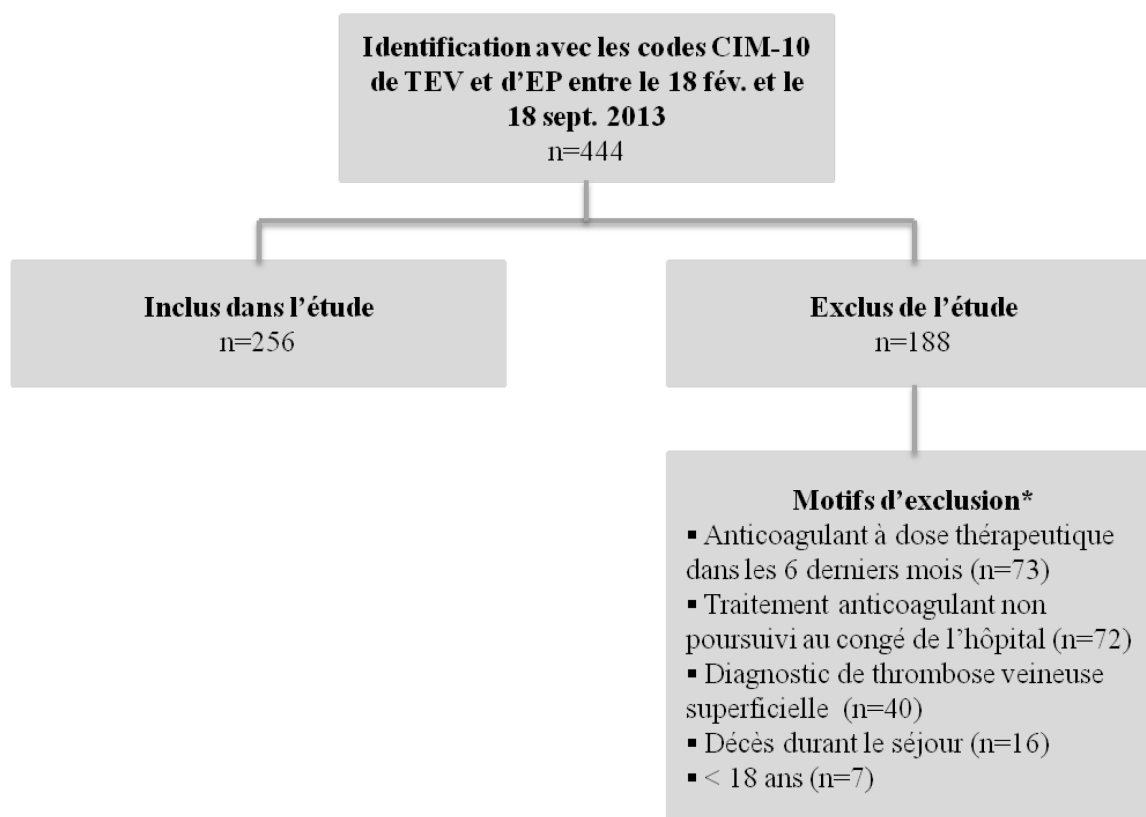
caractéristiques similaires. Les valeurs de p, les RC ajustés et les IC à 95 % ont été rapportés pour chaque variable présente dans le modèle final de l'analyse de régression. L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel d'analyse SPSS version 22,0.

3.7 Taille d'échantillon

3.7.1 Sélection des individus

Selon la figure 2, 444 patients ont été identifiés par les archives médicales du CHUS durant la période de l'étude à l'aide des codes CIM-10 de TVP et/ou d'EP. De ceux-ci, 256 répondaient aux critères de sélection de l'étude.

Figure 2. Patients inclus dans l'étude.



*Un patient pouvait avoir plusieurs motifs d'exclusion

3.7.2 Taille d'échantillon

La taille d'échantillon nécessaire était basée sur l'évaluation des facteurs indépendamment associés au choix du rivaroxaban plutôt que de warfarine pour le traitement subséquent de la TEV, pour laquelle une régression logistique multiple devait être réalisée (objectif 2). Ainsi, la formule basée sur les travaux de Peduzzi et collaborateurs nous a permis de déterminer, à partir des patients disponibles dans notre étude pour l'objectif 2 (patients ayant reçu un anticoagulant oral pour le traitement subséquent de la maladie), le nombre de facteurs qu'il était possible d'inclure dans notre modèle de régression (Peduzzi et al., 1996). Selon cette formule : $N = 10k/p$; N correspond à la taille d'échantillon nécessaire, k correspond au nombre de facteurs qu'il est possible d'inclure dans le modèle de régression et p est associé à la plus petite proportion de cas, soit la proportion d'individus dans le plus petit groupe évalué. Dans notre étude, 256 des individus identifiés par les archives médicales répondaient aux critères de sélection. Parmi ceux-ci, 185 ont reçu un anticoagulant oral au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV; 140 ont reçu de la warfarine et 45 ont reçu du rivaroxaban. Alors, dans notre étude, N correspondait à 185 patients et p était associé au nombre d'individus du groupe rivaroxaban, soit 45 patients ($p = \text{individus dans le groupe rivaroxaban} / \text{individus ayant reçu un anticoagulant oral}$; $p = 45/185 = 0,24$).

Formule originale : $N = 10k/p$

Ici, nous cherchions plutôt k , donc: $k = N * p / 10$

$k = (185 * 0,24) / 10 = 4,4$

Selon cette formule, il était alors possible d'inclure un maximum de 4 facteurs dans notre modèle de régression final.

3.8 Considérations éthiques

Puisque ce projet de recherche nécessitait l'acquisition d'une liste de patients, le protocole a dû être soumis, au préalable, aux comités scientifique et éthique à la recherche chez l'humain de notre établissement de santé (approbation finale reçue le 5 mars 2013; no.

projet 13-018). L'accord du directeur des services professionnels du CHUS a également été obtenu pour la conduite de cette étude.

Afin d'assurer l'anonymat des individus identifiés dans le cadre de notre étude, la liste des patients obtenue par le service des archives médicales contenant les numéros de DCI a été conservée sous clé par notre équipe de recherche. De plus, avant de procéder à la collecte des données, les numéros de DCI des patients ont été associés à des numéros d'identification unique et c'est avec ces derniers que les individus ont été identifiés dans notre base de collecte de données «Excel». En aucun cas, le nom ou les initiales des individus n'ont été inscrits dans la base de données. De plus, uniquement les informations nécessaires à la réalisation de cette étude ont été collectées dans les DCI des patients. Pour terminer, la base de données a été conservée en tout temps dans une plate-forme informatique sécurisée de notre unité de recherche pour laquelle l'accès était limité aux membres de l'équipe de recherche.

CHAPITRE 4 – MANUSCRIT

Patterns and predictors of use of anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism following approval of rivaroxaban

Auteurs: Roxanne Dault, Alain Vanasse, Lucie Blais, Sylvie Perreault, Paul Farand, Geneviève Le Templier, Marie-France Beauchesne.

Nom du journal: *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*

Statut: Accepté avec révisions (5 août 2015)

Avant-propos: L'ensemble des étapes relatives à la rédaction du protocole de recherche, au processus de soumission de ce dernier auprès des comités scientifique et éthique du CHUS, à la demande d'une liste de patients auprès du service des archives médicales du CHUS, à la sélection des individus dans l'étude, à la collecte, l'analyse et l'interprétation des données ainsi qu'à la rédaction de l'article scientifique, a entièrement été effectuée par Roxanne Dault, étudiante à la maîtrise en sciences cliniques. Le manuscrit présenté ci-dessous décrit l'ensemble du projet de recherche réalisé durant cette maîtrise et expose ainsi les résultats obtenus. Ce dernier, décrit dans un premier temps, le portrait de l'usage des différents anticoagulants utilisés pour le traitement de la TEV au CHUS suite à l'ajout d'un nouvel agent oral (rivaroxaban) sur le formulaire pharmaceutique de cet établissement. De plus, on aborde également les facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral (rivaroxaban vs warfarine) prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la maladie. Au total, 25 facteurs potentiels ont été évalués afin de dresser un portrait du type de patients chez qui le nouvel agent oral a été prescrit pour traiter la TEV.

Autorisation des coauteurs : L'autorisation de l'ensemble des coauteurs a été obtenue afin d'intégrer le manuscrit présenté ci-dessous au mémoire.

Résumé scientifique

Introduction: Peu d'études ont dressé le portrait de l'usage et identifié les facteurs impliqués dans le choix des nouveaux anticoagulants oraux pour le traitement aigu de la thromboembolie veineuse (TEV).

Objectifs: Décrire l'usage des anticoagulants et évaluer les facteurs associés au choix du rivaroxaban plutôt que de warfarine pour le traitement subséquent de la TEV.

Patients/Méthodes: Une étude observationnelle transversale a été réalisée avec tous les patients nouvellement diagnostiqués avec une TEV, admis entre le 18 février 2013 et le 18 septembre 2013 dans un centre académique de soins tertiaires au Québec, Canada. Les caractéristiques des patients et le traitement de la TEV ont été décrits. De plus, des analyses bivariées et une analyse de régression logistique multiple utilisant la méthode ascendante ont été réalisées pour évaluer les facteurs associés au choix de l'anticoagulant oral (rivaroxaban plutôt que warfarine) prescrit pour le traitement subséquent de la TEV.

Résultats: L'étude incluait 256 patients; 36,7 % avec un diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) et 63,3 % avec un diagnostic d'embolie pulmonaire (EP). L'âge moyen était de 63,1 ans et 28,1 % des patients avaient un cancer actif. Globalement, 54,7 % ont reçu de la warfarine, 27,7 % ont reçu une héparine de bas poids moléculaire en monothérapie et 17,6% ont reçu du rivaroxaban pour le traitement subséquent de la TEV. Selon l'analyse de régression logistique multiple, les facteurs indépendamment associés au choix du rivaroxaban plutôt que de warfarine étaient l'âge de moins de 65 ans (RC ajusté 2,86, IC 95 % 1,29–6,37), un diagnostic de TVP sans EP (RC ajusté 2,54, IC 95 % 1,20–5,40) et une visite à l'urgence sans hospitalisation (RC ajusté 2,24, IC 95 % 1,06–4,71).

Conclusion: Dans la pratique clinique réelle associée au traitement de la TEV, le rivaroxaban semble être plus fréquemment prescrit chez les jeunes patients, chez les individus atteints de la condition la moins sévère de la maladie et chez les individus qui ont visité l'urgence uniquement.

Summary

Background: Few studies have identified patterns and predictors of use of direct oral anticoagulants for venous thromboembolism (VTE).

Objective: Describe the use of anticoagulants and assess predictors associated with the prescription of rivaroxaban over vitamin K antagonist (VKA) for the subsequent treatment of VTE.

Patients/Methods: This cross-sectional study was built with all consecutive patients newly diagnosed with acute VTE admitted between February 18, 2013, and September 18, 2013 in an academic tertiary care center in Quebec, Canada. Patient characteristics and VTE treatments were described. Univariate analyses and a multiple forward stepwise logistic regression were performed to assess predictors of rivaroxaban use over VKA for the subsequent treatment of VTE.

Results: The study included 256 patients; 36.7% with a diagnosis of deep-vein thrombosis (DVT) and 63.3% with pulmonary embolism (PE). Mean age was 63.1 years, and 28.1% patients had cancer-associated VTE. Overall, rivaroxaban was prescribed in 1.6% of patients for the initial treatment and in nearly 20% of patients for the subsequent treatment of VTE. Low-molecular-weight heparin and VKA were mostly prescribed. Independent predictors associated with the prescription of rivaroxaban over VKA were as follows: age <65 years (adjusted OR 2.86, 95% CI 1.29–6.37), a diagnosis of DVT versus PE (adjusted OR 2.54, 95% CI 1.20–5.40) and an emergency room visit only rather than a hospitalization (adjusted OR 2.24, 95% CI 1.06–4.71).

Conclusion: Several months following its availability, rivaroxaban was rarely prescribed for acute VTE disease. It also appears to be prescribed in different patient populations than VKA.

Keywords: Anticoagulant drugs; choice behavior; rivaroxaban; venous thromboembolism; warfarin.

Introduction

In the general population, the annual incidence of venous thromboembolism (VTE) is between 1 and 2 events per 1000 adults¹. Anticoagulants are essential and effective in treating VTE symptoms, in preventing PE in patients with DVT, and decreasing the risks of recurrent VTE and death². However, they are associated with bleeding risks and nearly 2% of patients will experience a major haemorrhage during a long-term treatment with an oral anticoagulant (vitamin K antagonist), which may be fatal³. Standard treatment of VTE includes initial therapy with a parenteral anticoagulant such as unfractionated heparin (UFH), low-molecular-weight heparin (LMWH), or fondaparinux, followed by an oral vitamin K antagonist (VKA) for at least 3 months⁴. Because the onset of anticoagulant activity with VKA is delayed for several days, an initial period of overlap with parenteral anticoagulant is used⁵. VKA also require frequent monitoring of the anticoagulant activity and dose adjustments. These drugs are associated with numerous drug interactions^{6,7}. An oral direct Xa inhibitor, Rivaroxaban (Xarelto™, Bayer Inc.), was the first new oral anticoagulant approved for the treatment of VTE in Canada. Rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) has been shown to be non-inferior to standard therapy (enoxaparin [LMWH] followed by a VKA) in the treatment of VTE, in terms of recurrent events and major haemorrhages^{8,9}. It is easier to use by patients and physicians: it has a rapid onset of action, fewer drug interactions, fixed doses are given, and there is no need for anticoagulant activity monitoring^{2,10}. However, there is no specific antidote currently available to reverse its anticoagulant activity¹⁰. Moreover, reimbursement of rivaroxaban in patients with public medication insurance in the Canadian province of Quebec is currently restricted to those who cannot use a VKA¹¹. All of these factors may limit the use of rivaroxaban.

The availability of rivaroxaban in Canada might have brought important changes in current practice, but little data are available on its real-life use. Since its arrival, physicians have had the choice between two different classes of oral agents and they have had to balance the risks and benefits of each one according to the type of patient treated. Despite some advantages of rivaroxaban over VKA, it is currently unknown how commonly it is prescribed and in what type of patients. Therefore, the main objectives of this study were to

describe patterns of use of anticoagulants for the treatment of VTE following the introduction of rivaroxaban in an academic tertiary care center and to determine the predictors of choice of oral anticoagulant (rivaroxaban over VKA) prescribed at hospital discharge for the subsequent treatment of acute VTE.

Methods

Study design and setting

This cross-sectional study was conducted at a 677-bed academic tertiary care center in Quebec, Canada. The study included all consecutive patients admitted to the emergency room (ER) or hospitalized between February 18 and September 18, 2013 (i.e. starting 2 months following the approval of rivaroxaban for the treatment of DVT at this institution) for an acute DVT and/or PE. Patients with a diagnosis of DVT and/or PE were identified in the hospital database by using the Tenth Revision of the International Classification of Diseases (ICD-10 codes I26.xx and I82.xx).

Patients

Adults patients were included if they had a diagnosis of DVT and/or PE documented in the ER consultation sheet or in the discharge summary during the study period, and had at least one dose of anticoagulant at therapeutic dose (i.e. for VTE treatment, not prophylaxis) documented in the medication administration record. Patients were excluded if they had a diagnosis of superficial vein thrombosis in the absence of DVT, a documented prescription for an anticoagulant at therapeutic dose in the last 6 months, or a discontinuation of the anticoagulant therapy at hospital discharge.

Data collection and definitions

The electronic medical records (EMRs) of eligible patients were manually reviewed by a study investigator and data were collected using a study-specific electronic case report form (eCRF). Multiple sources of data were used: laboratory values (i.e. on the day the subsequent anticoagulant treatment was initially prescribed or the closest value before prescription, up to the first value available during the hospital stay), medical consultations, ER consultations, discharge summary, medical progress notes, prescriptions during the

hospital stay, pharmacological profile of the community pharmacy, in-hospital medication administration record, and medication reconciliation sheet (documentation of drugs prescribed at home and at hospital discharge). Data on comorbidities were collected from medical/ER consultations, discharge summary, and medical progress notes. Variables were defined and specific sources of data were determined at the beginning of the study to ensure a systematic data collection.

The patient characteristics collected included age, gender, body mass index (BMI), renal function (i.e. estimated glomerular filtration rate [eGFR] reported in the laboratory values and calculated with the CKD-EPI formula¹²), VTE diagnosis (i.e. DVT, PE or both), DVT diagnosis (i.e. proximal; thrombosis of the popliteal, femoral or iliac vein, distal; thrombosis of the peroneal, posterior, anterior tibial vein or muscular vein, upper-extremity or other), length of hospital stay, presence of active cancer, previous VTE at any point in time, and the presence of thrombophilia (i.e. antiphospholipid syndrome, antithrombin, protein C and S deficiencies, factor V Leiden and prothrombin gene mutation¹³).

In order to describe prescription patterns, the anticoagulant prescribed in the first 5 to 10 days of VTE was reported to be the initial treatment and the anticoagulant prescribed following this period and at hospital discharge was defined as the subsequent treatment².

Risk factors for VTE recurrence and/or bleeding were considered potential predictors of rivaroxaban prescription over VKA for the subsequent management of acute VTE. A total of 25 predictors were selected based on the published literature^{14,15}, expert opinions, and availability of the information in EMRs. These were age (<65 vs ≥65), gender (male vs female), eGFR, obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ vs $<30 \text{ kg/m}^2$)¹⁶, Charlson comorbidity index score¹⁷, polypharmacy (≥5 prescription drugs per day at hospital discharge vs <5)¹⁸, dementia, atrial flutter or fibrillation, previous VTE, hospital status (ER visit only vs hospitalization), specialty of the prescriber (internal medicine vs others), diagnosis of VTE (DVT alone vs PE with or without DVT), unprovoked VTE (i.e. not caused by a transient risk factor such as surgery, trauma or fracture in the last 3 months, immobilized days, prolonged air or car travel, oestrogen therapy, pregnancy or postpartum^{13,19}), presence of

active cancer, diabetes mellitus, thrombophilia, dyslipidemia, current smoking, renal impairment (i.e. on dialysis, renal transplant or a serum creatinine value $>200 \mu\text{mol/L}^{15}$), hepatic impairment (i.e. documentation of chronic hepatic disease (e.g. cirrhosis)), bilirubin value >2 times the upper limit of normal or aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase/alkaline phosphatase >3 times the upper limit normal¹⁵), hypertension, anemia, bleeding (i.e. antecedent of bleeding, active bleeding at admission or episode of bleeding that occurred during the hospital stay and documented in the medical chart), concomitant use of anti-platelet, and history of falls.

Data analysis

The baseline patient characteristics were presented as means with standard deviations or medians with interquartile ranges for continuous variables. Categorical variables were expressed as frequency and percentages.

Univariate analyses were performed to evaluate the association between the potential predictors and the choice of the oral anticoagulant (rivaroxaban over VKA) prescribed at hospital discharge for the subsequent treatment of VTE. Student's *t*-test or Mann-Whitney test were used to compare continuous variables and categorical variables were analyzed by the chi-square test or Fisher's exact test. P-values, crude odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were reported for each potential predictor. Subsequently, potential predictors with a p-value less than 0.05 were analyzed using a multiple logistic regression analysis by forward stepwise method. For this analysis, the hot deck imputation method using the deterministic selection was used to handle missing data and thus to reduce non-response bias^{20,21}. The basic property of this method is that each missing value is replaced with the value of a patient with similar characteristics. Adjusted OR and 95% CI were reported for each variable in the final model. Associations were considered statistically significant when the p-values were <0.05 . Statistical analyses were performed using the SPSS software, version 22.0 (Armonk, NY. IBM Corp.). The conduct of this study was approved by the ethics committee of the *Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke* (CHUS) academic health center.

Results

Patient characteristics

A total of 256 patients with acute VTE were included in this study. Mean age was 63.1 years and 48.8% of patients were male (Table 1). Most had a normal BMI (66.1%) and fewer than half (42.5%) had a normal eGFR of at least 90 ml/min/1.73m². The median length of hospital stay was 5.5 days, excluding patients admitted to the ER only and patients admitted for another primary diagnosis that had developed VTE during hospitalization. PE (with or without DVT) was the main diagnosis of VTE (63.3%). Overall, 28% of patients had cancer associated-VTE, about 17% had a history of a thromboembolic event and 5% of patients had a diagnosed thrombophilia.

Table 1 Baseline characteristics for all patients and according to the type of anticoagulant prescribed at hospital discharge for the subsequent treatment of VTE

	All patients (n=256)	LMWH (n=71)	VKA^a (n=140)	Rivaroxaban (n=45)
Age, years (mean ± SD)	63.1 ± 17.4	68.3 ± 11.9	63.6 ± 18.6	53.1 ± 17.3
Males (%)	48.8	50.7	46.4	53.3
BMI, kg/m ² (%)	(n=230)	(n=69)	(n=125)	(n=36)
<18.5	2.6	2.9	1.6	5.5
18.5 to 30.0	66.1	72.5	59.2	77.8
>30.0	31.3	24.6	39.2	16.7
eGFR, mL/min/1.73m ² (%)	(n=252)	(n=71)	(n=137)	(n=44)
≥90	42.5	36.6	39.4	61.4
60 to <90	42.1	54.9	39.4	29.5
30 to <60	13.9	8.5	18.2	9.1
<30	1.6	0	2.9	0
VTE diagnosis (%)				
DVT alone	36.7	23.9	35.7	60.0
PE (with or without DVT)	63.3	76.1	64.3	40.0
DVT diagnosis ^b	(n=122)	(n=28)	(n=63)	(n=31)
Leg proximal	50.0	50.0	58.7	32.3
Leg distal	31.1	17.8	25.4	54.8
Upper-extremity	6.6	3.6	4.8	12.9
Other ^c	12.3	28.6	11.1	0
Length of hospital stay ^d , days (median (IQR))	(n=123) 6.0 (5.5)	(n=38) 6.0 (7.0)	(n=75) 6.0 (5.3)	(n=10) 3.5 (2.0)

	All patients (n=256)	LMWH (n=71)	VKA^a (n=140)	Rivaroxaban (n=45)
Active cancer (%)	28.1	85.9	6.4	4.4
Previous VTE (%)	16.8	8.5	21.4	15.6
Thrombophilia ^c (%)	4.7	1.4	5.7	6.7
Factor V Leiden mutation	3.9	1.4	4.3	6.7
Prothrombin mutation	1.2	0	2.1	0
Protein C or S deficiencies	0.8	0	1.4	0
Abbreviations: BMI, body mass index; DVT, deep-vein thrombosis; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IQR, interquartile ranges; LMWH, low-molecular-weight heparin; n, number; PE, pulmonary embolism; SD, standard deviation; VKA, vitamin K antagonist; VTE, venous thromboembolism.				
^a Warfarin was the only VKA prescribed.				
^b Excluded patients with PE only.				
^c DVT of the portal vein, jugular vein, subclavian vein or ovarian vein				
^d Excluded patients who were not hospitalized or patients admitted with another primary diagnosis who developed VTE during hospitalization.				
^e A patient may have more than one type of diagnosed thrombophilia.				

Treatment of VTE

Overall, the most commonly prescribed anticoagulant therapy for the initial treatment of VTE was LMWH alone (61.7%) (Table 2). Other anticoagulants prescribed were UFH, fondaparinux or combinations of these. Few patients received rivaroxaban for the initial treatment of the disease. For the subsequent treatment of acute VTE, VKA (warfarin) was prescribed in 54.7% of patients, LMWH in monotherapy was prescribed in 27.7% of patients (85.9% of them had active cancer) while rivaroxaban was the least prescribed (17.6%). No trend towards a higher or lower use of rivaroxaban was observed during the course of the study (Figure 1).

Table 2 Treatment of VTE

	All patients (n=256)	DVT (n=94)	PE [†] (n=162)
Initial therapy (%)			
LMWH	61.7	62.8	61.1
LMWH + UFH	24.2	19.1	27.2
UFH	11.7	12.8	11.1
Rivaroxaban	1.6	3.2	0.6
Fondaparinux + LMWH	0.4	1.1	0
None	0.4	1.1	0
IVC filter of venous stent	3.9	5.3	3.1
Long-term therapy (%)			
Warfarin	54.7	53.2	55.6
LMWH	27.7	18.1	33.3
Rivaroxaban	17.6	28.7	11.1
DVT: deep-vein thrombosis, IVC filter: inferior vena cava filter, LMWH: low-molecular-weight heparin, PE: pulmonary embolism, UFH: unfractionated heparin. [†] PE with or without DVT.			

Figure 1 Monthly trend in the prescription of rivaroxaban for the subsequent treatment of VTE disease

Predictors of choice of oral anticoagulant for the subsequent treatment of VTE

Only patients who were prescribed an oral anticoagulant at hospital discharge were considered in this analysis (185 patients). Of the 25 predictors, 11 were significantly associated with the choice of the new oral anticoagulant over VKA in univariate analyses

(Table 3). Patients in the rivaroxaban group were younger, had a greater mean eGFR, and had a lower median Charlson comorbidity score. This group also had lower percentages of patients with obesity, polypharmacy, unprovoked VTE, dyslipidemia and hypertension, and had greater percentages of patients with an emergency visit only, and a diagnosis of DVT in absence of PE.

Table 3 Univariate analyses of potential predictors of rivaroxaban prescription over VKA for the subsequent treatment of VTE

Potential predictors	VKA (n=140)	Rivaroxaban (n=45)	Crude OR	95% CI	p- value
Age <65 years (%)	47.1	75.6	3.47	1.63 – 7.39	<0.001
Males (%)	46.4	53.3	1.32	0.67 – 2.59	0.420
eGFR ^a , mL/min/1.73m ² (mean ± SD)	80.6 ± 25.9	95.1 ± 21.8	1.03	1.01 – 1.04	<0.001
Obesity ^b (%)	39.2	16.7	0.42	0.18 – 0.98	0.042
Charlson comorbidity score (median (IQR))	1.0 (2.0)	0 (1.0)	0.64	0.42 – 0.91	<0.001
Polypharmacy ^c (%)	61.5	37.5	0.38	0.18 – 0.79	0.008
Dementia (%)	9.3	2.2	0.22	0.03 – 1.75	0.193
Atrial flutter or fibrillation (%)	6.4	0	/	/	0.116
Previous VTE (%)	21.4	15.6	0.68	0.27 – 1.66	0.392
Hospital status, ER visit only (%)	30.0	62.2	3.84	1.90 – 7.76	<0.001
Speciality of prescriber, internal medicine (%)	80.0	86.7	1.63	0.63 – 4.22	0.315
Diagnosis of VTE, DVT alone (%)	35.7	60.0	2.70	1.36 – 5.38	0.004
Unprovoked VTE (%)	67.1	48.9	0.47	0.24 – 0.93	0.028
Active cancer (%)	5.7	4.4	0.77	0.16 – 3.75	1.000
Diabetes mellitus (%)	15.0	13.3	0.87	0.33 – 2.32	0.783
Thrombophilia (%)	5.7	6.7	1.18	0.23 – 4.65	0.730
Dyslipidemia (%)	40.0	15.6	0.28	0.12 – 0.66	0.003
Current smoking (%)	17.1	11.1	0.60	0.22 – 1.69	0.333
Renal impairment ^a (%)	3.6	0	/	/	0.337
Hepatic impairment ^d (%)	5.7	0	/	/	0.581
Hypertension (%)	53.6	24.4	0.28	0.13 – 0.60	<0.001
Anemia (%)	12.9	8.9	0.66	0.21 – 2.07	0.474
Bleeding (%)	20.0	8.9	0.39	0.13 – 1.18	0.086

Potential predictors	VKA (n=140)	Rivaroxaban (n=45)	Crude OR	95% CI	p- value
Concomitant use of anti-platelet ^c (%)	3.6	11.1	3.34	0.92 – 12.22	0.068
History of falls (%)	7.9	2.2	0.27	0.03 – 2.12	0.299
Abbreviations : CI, confidence interval; DVT, deep-vein thrombosis; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IQR, interquartile ranges; n, number; OR, odds ratio; SD, standard deviation; VKA, vitamin K antagonist; VTE, venous thromboembolism.					
^a Data were available for 181 patients; 137 in the VKA group and 44 in the rivaroxaban group.					
^b Data were available for 161 patients; 125 in the VKA group and 36 in the rivaroxaban group.					
^c Data were available for 162 patients; 122 in the VKA group and 40 in the rivaroxaban group.					
^d Data were available for 110 patients; 88 in the VKA group and 22 in the rivaroxaban group.					

Estimated GFR was excluded from the multiple logistic regression analysis because it was highly correlated with age. Age was selected over eGFR because it had a strongest association with the choice of the anticoagulant in the univariate analysis. Charlson comorbidity score was also highly correlated with polymedication; polymedication was excluded because of its high number of missing data. The hot deck imputation using a deterministic selection was performed only for the variable BMI since data were missing for 23 patients.

The multiple logistic regression analysis showed that age <65 (adjusted OR 2.86, 95% CI 1.29–6.37), a diagnosis of DVT rather than a diagnosis of PE (adjusted OR 2.54, 95% CI 1.20–5.40) and an ER visit rather than a hospitalization (adjusted OR 2.24, 95% CI 1.06–4.71) were independent predictors of receiving rivaroxaban over VKA for the subsequent treatment of acute VTE (Table 4). The same conclusion was obtained with a stepwise backward selection method (data not shown).

Table 4 Final model of the multiple logistic regression of independent predictors of rivaroxaban prescription over VKA for the subsequent treatment of VTE

Independent predictors	Adjusted OR	95% CI	p- value
Age (<65 vs. ≥65)	2.86	1.29 – 6.37	0.010
Diagnosis of VTE (DVT alone vs. PE)	2.54	1.20 – 5.40	0.015
Type of hospital stay (ER visit vs. hospitalization)	2.24	1.06 – 4.71	0.034
Abbreviations: CI, confidence interval; DVT, deep-vein thrombosis; ER, emergency room; OR, odds ratio; VKA, vitamin K antagonist; VTE, venous thromboembolism.			

Discussion

This study describes the use of anticoagulants for VTE following the approval of rivaroxaban, along with predictors of its use over standard oral therapy, VKA. Prescription of rivaroxaban for the initial and subsequent treatment of VTE was low in the 2-to-9 month period following its approval at our health care center (1.6% and 17.6%, respectively). This suggests that the addition of rivaroxaban on the CHUS drug formulary did not have an immediate impact on prescription patterns. LMWH and VKA were most commonly prescribed, a finding similar to a previous study conducted in two Canadian tertiary care centers (LMWH followed by a VKA was prescribed in 71% of patients)²². However, the previous study was conducted before the availability of rivaroxaban. Several factors could explain the limited use of rivaroxaban for VTE treatment. First, the majority of patients in the pivotal randomized clinical trials had received at least one dose of LMWH, UFH or fondaparinux before their inclusion in the study (73.0% in EINSTEIN-DVT and 92.5% in EINSTEIN-PE)^{8,9}. Therefore, it may be difficult to clearly evaluate the efficacy of rivaroxaban in the initial phase of VTE treatment particularly in the first hours following the diagnosis. Secondly, there are few data on the use of rivaroxaban among the population with a higher risk of VTE recurrence, such as patients with cancer and thrombophilia, which represents a small proportion of patients in the EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE studies^{8,9}. Thirdly, data is lacking for patients with a higher risk of bleeding (e.g., subjects with severe renal impairment), since those were excluded from the pivotal trials^{8,9}. Interestingly, the use of rivaroxaban appeared limited to patients with similar characteristics to those included in these trials (relatively young patients with few comorbidities). Finally, the reimbursement of rivaroxaban in patients with a public medication insurance is restricted to patients who cannot receive standard therapy (e.g., not possible to monitor INR with VKA)¹¹.

Rivaroxaban was prescribed in only a few patients with cancer-associated VTE, which is similar to the proportions included in EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE studies^{8,9}. According to the product monograph, rivaroxaban is neither indicated nor contraindicated in patients with active cancer¹⁰. Furthermore, the *American College of Chest Physicians* guidelines recommend the use of LMWH as first-line therapy in these patients⁴. Therefore,

it is possible that rivaroxaban was prescribed as an alternative for individuals with cancer related-VTE which have refused to be treated with LMWH because of its injectable form.

The strongest predictor of rivaroxaban use in the treatment of acute VTE was to be younger than 65 years old. In fact, older patients have a higher risk of major bleeding¹⁵. Deterioration in renal function with aging is a well known phenomenon²³, and is associated with a greater risk of bleeding due to higher systemic exposure to the drug. Clinical studies with rivaroxaban have revealed that in the elderly, the terminal half-life of the drug is longer¹⁰. This could explain why VKA was more frequently prescribed to older patients. Another factor that could explain the use of rivaroxaban in younger patients is that they are more likely to be covered by a private medication insurance²⁴⁻²⁶.

A second independent predictor of rivaroxaban use was the diagnosis of DVT in the absence of PE. Several hypotheses can explain this result. First of all, DVT is less severe and is associated with a lower mortality rate than PE¹. Secondly, rivaroxaban was initially approved for the treatment of DVT and our study began before its approval for PE^{27,28}. However, the number of PE treated with rivaroxaban before and after its approval was analysed and no statistical difference was observed. Finally, when we compared results to the EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE studies, rivaroxaban was found to be non-inferior to standard therapy in both trials but the number of recurrent VTE was numerically higher with rivaroxaban in the PE trial, and concerns were raised about the selection of a non-inferiority margin of 2.0, which allows a 2-fold increased risk of VTE recurrences between groups^{9,29}. Findings from this study might have influenced the use of rivaroxaban in the treatment of PE.

The last independent predictor of rivaroxaban use was the type of hospital stay. Patients who visited the ER only were more likely to receive rivaroxaban. This could be explained, for example, by the fact that a patient with a diagnosis of isolated distal DVT with few symptoms is more likely to be discharged quickly from the ER than a patient admitted with a massive PE and severe dyspnea. Furthermore, it is easier for physicians to prescribe

rivaroxaban in patients that have a short length of hospital stay since there is no need to overlap with a parenteral anticoagulant.

To our knowledge, this is the first study to evaluate predictors of rivaroxaban choice over standard oral therapy in VTE patients. However, there are several limitations. First, because of its cross-sectional design, data of interest were not always available or were not systematically documented for example, data on the history of minor bleeding episodes. This may have introduced a non-differential misclassification bias. Secondly, important potential predictors of choice such as the physician's characteristics could not be collected. Thirdly, we evaluated the use of anticoagulants 2 months following the introduction of rivaroxaban in our institution for the treatment of VTE and for a period of 7 months only. This represents a short period to observe significant changes in prescribing patterns and it could explain our findings on the limited use of rivaroxaban. Finally, the generalizability of this study is limited since it was conducted in only one tertiary care center and most patients included were hospitalized for a diagnosis of PE.

Conclusion

LMWH and VKA are mostly prescribed for the treatment of acute VTE even after the approval of a new treatment option for this indication. In real clinical practice, age <65 years, a diagnosis of DVT alone and an ER visit without hospitalization are associated with the prescription of rivaroxaban rather than VKA for the subsequent treatment of VTE. Our findings suggest that physicians prescribe rivaroxaban according to current recommendations, but in a conservative manner, and they seem to limit its use to younger patients with few comorbidities and less severe VTE disease. Finally, this study should be repeated in the future in order to follow the evolution on the use of rivaroxaban in real clinical practice.

Funding

Sanofi Canada and Pfizer Canada provided an unrestricted grant for this study. The study sponsors were not involved in the design and conduct of the study; the collection,

management, analysis or interpretation of the data; or the writing or the review of the manuscript; or the decision to submit the manuscript for publication.

Acknowledgements

The authors acknowledge the contributions of Katy Lavoie, Jean-Nicolas Charron, Sarah Bilodeau, Marie-Hélène Guilmain and Claudie Rodrigue.

Disclosure of Conflict of Interests

Authors state that they have no conflicts of interest outside the grant received for the conduct of this study.

References

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-I8.
2. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2014;311(7):717-728.
3. Linkins L-A, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):893-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14644891>. Accessed August 17, 2015.
4. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e152S - 84S.
5. McRae SJ, Ginsberg JS. Initial treatment of venous thromboembolism. *Circulation*. 2004;110(9 Suppl 1):I3-I9.
6. Canada B-MS. Warfarin - Product Monograph. 2012;2015(03/09).
7. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S - 94S.
8. Investigators E, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499-2510.
9. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-1297.
10. Inc. B. Xarelto - Product Monograph. 2015;2015(03/09).
11. De l'assurance maladie du Québec R. Codes des médicaments d'exception. 2014;2015(03/04).
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
13. Galioto NJ, Danley DL, Maanen RJ Van. Recurrent venous thromboembolism. *Am Fam Physician*. 2011;83(3):293-300.

14. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(3):298-310.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-1100.
16. Organization WH. Obesity and Overweight. 2015;2015(03/09).
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-383.
18. Pinto A, Rodrigues T, Mendes J, Bacao F, Lobo V. Recent developments in modeling and applications in statistics. Studies in theoretical and applied statistics: Medication and polymedications in Portugal. In: Oliveira PE, Temido MG, eds. Vol 2013th ed. Springer Berlin Heidelberg; 2013:59-68.
http://download.springer.com/static/pdf/439/chp%253A10.1007%252F978-3-642-32419-2_7.pdf?auth66=1425930349_5c7007742f019af3ccd4d78109737edc&ext=.pdf.
19. Canada T. Venous Thromboembolism: Duration of Treatment. 2015;2015(03/02).
20. Kalton G, Kasprzyk D. The treatment of missing survey data. In: Vol Surv Method; 1986:1-16.
21. Andridge RR, Little RJ. A Review of Hot Deck Imputation for Survey Non-response. *Int Stat Rev.* 2010;78(1):40-64.
22. Cook LM, Kahn SR, Goodwin J, Kovacs MJ. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2007;5(5):937-941.
23. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(4):302-307.
24. De l'assurance maladie du Québec R. Nombre de personnes de 65 ans ou plus selon le sexe, le groupe d'âge et la région sociosanitaire de la personne assurée. Régime public d'assurance médicaments, Québec 2013. 2013;2015(04/29).
25. De l'assurance maladie du Québec R. Nombre d'adhérents selon le sexe, le groupe d'âge et la région sociosanitaire de la personne assurée. Régime public d'assurance médicaments, Québec, 2013. 2013;2015(04/29).
26. De la statistique Québec I. Estimation de la population du Québec par groupe d'âge et sexe, au 1er juillet, 2001 à 2014. 2015;2015(03/10).

27. Canada H. Xarelto - Notice of Compliance Information (pulmonary embolism). 2014;2015(03/09).
28. Canada H. Xarelto - Notice of Compliance Information (deep vein thrombosis). 2014;2015(03/09).
29. INESSS. Avis au ministre de l'institut national d'excellence en santé et en services sociaux - mise à jour des listes des médicaments. 2014;2015(03/25).

CHAPITRE 5 – DISCUSSION ET CONCLUSION

5.1 Discussion

5.1.1 Portrait de l'usage des anticoagulants pour le traitement initial et subséquent de la TEV

En premier lieu, cette étude visait à décrire le portrait de l'usage des anticoagulants pour le traitement de la TEV suite à l'introduction du rivaroxaban sur le formulaire thérapeutique du CHUS. Selon les résultats obtenus dans notre étude, il s'avère que les anticoagulants les plus prescrits pour la phase initiale et subséquente de traitement étaient l'HBPM suivi de la warfarine (61,7 % et 54,7 % pour l'ensemble des patients, respectivement). Le rivaroxaban, pouvant être utilisé en monothérapie pour traiter la TEV, a été très peu utilisé dans la phase initiale de traitement (1,6 % des patients seulement) et a été prescrit chez près de 20 % des patients au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent. Enfin, 28 % des patients avaient reçu une HBPM pour le traitement subséquent et parmi ceux-ci, 85,9 % avaient un cancer actif concomitant. Or, l'HBPM en monothérapie est le traitement anticoagulant recommandé chez les patients qui développent une TEV associée à un cancer (Kearon et al., 2012).

Globalement, nos résultats montrent que sur une période d'évaluation de 7 mois, les anticoagulants les plus prescrits malgré l'introduction d'une nouvelle option pharmacologique de traitement correspondent au traitement conventionnel de la TEV, soit l'HBPM (recommandée en 1^{re} ligne par l'ACCP) suivi de la warfarine. Ceci pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs. Premièrement, notre étude a été réalisée que 2 mois suivant l'ajout du rivaroxaban sur le formulaire thérapeutique du CHUS pour le traitement de la TEV et s'est échelonnée sur une courte période. Il s'agissait d'une évaluation précoce de l'usage du rivaroxaban dans notre établissement de santé et il était alors tôt pour observer des changements importants dans les habitudes de prescription des médecins. Une étude similaire réalisée au CHUS par notre équipe de recherche sur le portrait de l'utilisation du dabigatran pour l'indication de FANV, rapporte que sur une période de 6 mois suivant l'introduction du dabigatran au formulaire thérapeutique du CHUS, seulement 13 % des individus avaient reçu ce nouvel agent pharmacologique (dont seulement le quart

étaient des utilisateurs incidents de dabigatran) (Brais et al, 2015). Ainsi, les pourcentages de sujets sous un nouvel anticoagulant sont similaires pour les indications de FA et de TEV dans notre centre hospitalier. Par contre, nos résultats diffèrent de ceux obtenus dans une étude réalisée par l'INESSS en 2013 sur le portrait de l'usage du dabigatran en FANV (INESSS, 2013). En effet, dans cette étude s'échelonnant sur une période d'un an et ayant débuté suite à l'ajout du dabigatran sur la liste des médicaments remboursés par la RAMQ, le dabigatran s'est avéré l'anticoagulant oral le plus prescrit (comparativement à la warfarine) chez les utilisateurs d'une anticoagulothérapie pour l'indication de FANV. Il est possible que la divergence observée par rapport à notre étude en termes de prévalence de l'utilisation du nouveau traitement puisse s'expliquer, entre autres, par la spécialité des médecins prescripteurs (majoritairement des cardiologues dans l'étude de l'INESSS vs des médecins internistes dans notre étude), par la condition traitée (FA vs TEV) ainsi que par la population étudiée (ambulatoire vs hospitalière dans notre étude). En effet, dans notre étude, les individus ont majoritairement été traités par des médecins internistes alors que dans le rapport publié par l'INESSS, l'anticoagulothérapie était majoritairement prescrite par des cardiologues. De plus, dans la maladie thromboembolique veineuse, l'anticoagulant est utilisé à des fins de prévention secondaire (éviter la progression du thrombus ainsi que les récurrences) alors qu'il est généralement utilisé à des fins de prévention primaire dans la FANV (prévenir l'apparition d'un thrombus). Enfin, la population à l'étude dans le rapport publié par l'INESSS incluait une clientèle ambulatoire alors que dans notre étude, il s'agissait uniquement d'une clientèle hospitalière.

Deuxièmement, au moment où l'étude s'est déroulée, les médecins avaient une expérience limitée avec le rivaroxaban. En effet, dans la littérature, on retrouve peu de données sur l'usage du rivaroxaban à long terme ainsi qu'en contexte clinique réel. Une anticoagulation de longue durée est parfois nécessaire chez certains types de patients (ex. : patients avec une maladie thrombophilique héréditaire qui peuvent nécessiter un anticoagulant à vie) et il est alors difficile d'extrapoler les résultats d'efficacité du rivaroxaban obtenus dans les essais cliniques randomisés et contrôlés de courtes durées à ce type de population. De plus, dans un contexte de soins réels, l'adhésion au traitement et la fréquence des suivis risquent d'être différentes de celles observées dans ces essais cliniques. Il existe également peu de

données chez les populations les plus à risques, soit chez les individus à risque élevé de saignements ou de récurrences d'évènements thromboemboliques. Ces derniers étaient soit exclus (ex. : exclusion des patients avec une maladie hépatique sévère, des patients avec ulcère peptidique, etc.) ou sous-représentés (ex. : patients atteints de thrombophilie; 6,5 % pour EINSTEIN-DVT et 19,5 % pour EINSTEIN-PE ou patients atteints d'un cancer concomitant; 6,0 % pour EINSTEIN-DVT et 4,6 % pour EINSTEIN-PE) (EINSTEIN Investigators et al., 2010; EINSTEIN-PE Investigators et al., 2012) dans les études de phase III réalisées sur le rivaroxaban. Enfin, le rivaroxaban est considéré comme un médicament d'exception pour les individus possédant un régime public d'assurance médicaments au Québec, c'est-à-dire que ce dernier peut être prescrit pour le traitement de la TVP et de l'EP chez les individus qui ne peuvent recevoir la thérapie constituée d'un traitement par un AVK (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2014). De plus, la prescription de rivaroxaban pour l'indication de TVP n'est autorisée que pour une durée de 6 mois et une demande doit être soumise à la RAMQ pour poursuivre le traitement au-delà de cette période. Or, lorsqu'un médecin du CHUS prescrit le rivaroxaban pour l'une ou l'autre de ces indications chez un individu possédant une assurance médicaments publique, ce dernier doit inscrire le code associé à ce statut sur l'ordonnance pharmaceutique (codes de médicament d'exception du rivaroxaban : CV157 pour l'indication de TVP et CV165 pour l'indication d'EP). Ainsi, le statut de médicament d'exception pourrait avoir un impact négatif sur la prescription du rivaroxaban chez les individus possédant un tel régime d'assurance médicaments si ces derniers ne répondent pas aux critères de remboursement.

D'autres facteurs pourraient également être à l'origine de l'obtention d'une aussi faible proportion de patients pour lesquels le rivaroxaban a été prescrit pour le traitement initial de la TEV. Tout d'abord, au CHUS, lorsqu'une TEV est suspectée, le protocole interne de prise en charge de cette maladie recommande l'administration d'une dose d'HBPM en attente du test diagnostique. Il est alors normal que peu de patients aient reçu le rivaroxaban en phase initiale de traitement sans aucun autre agent pharmacologique. En second lieu, dans les deux études de phase III randomisées et contrôlées réalisées avec le rivaroxaban, la majorité des patients avaient reçu une dose d'HBPM, d'héparine ou de fondaparinux avant la randomisation dans l'un ou l'autre des groupes de traitement (EINSTEIN Investigators et

al., 2010; EINSTEIN-PE Investigators et al., 2012). En effet, 73,0 % des individus du groupe rivaroxaban de l'étude EINSTEIN-DVT et 92,5 % des individus du groupe rivaroxaban de l'étude EINSTEIN-PE avaient reçu un traitement avec un anticoagulant parentéral durant au moins une journée avant de recevoir une première dose de rivaroxaban. Or, il est difficile de se positionner sur l'efficacité du rivaroxaban en phase initiale de traitement de la TEV en se basant uniquement sur les résultats de ces études cliniques étant donné que très peu de patients avaient reçu le rivaroxaban sans aucun autre agent pharmacologique. Dans de telles circonstances, il est alors possible que cela ait eu un impact négatif sur l'usage de ce médicament en phase initiale de traitement par les médecins de notre établissement de santé.

5.1.2 Caractéristiques des individus traités avec le rivaroxaban

Les caractéristiques des individus traités avec le rivaroxaban dans les études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE ainsi que les caractéristiques des individus traités avec le rivaroxaban pour le traitement subséquent de la TEV dans notre étude étaient relativement similaires. En effet, en comparant les caractéristiques des patients traités avec le rivaroxaban pour une TVP sans EP de notre étude (n=27) à celles de l'étude EINSTEIN-DVT (n=1731), on observait des similitudes au niveau de l'âge moyen des individus (55,3 ans vs 55,8 ans) ainsi qu'au niveau de la proportion de patients obèses (IMC > 30: 14,8 % vs 14,2 %), de patients ayant une fonction rénale élevée (DFG \geq 80 ml/min/1,73m²: 74,1 % vs 68,9 %), de patients atteints d'une maladie thrombophilique (7,4 % vs 6,2 %), de patients ayant un cancer actif concomitant (4,4 % vs 6,8 %) et de patients ayant des antécédents d'évènements thromboemboliques (22,2 % vs 19,4 %). La seule caractéristique qui différait largement entre les deux études était la proportion d'individus atteints d'une TVP non provoquée (37,0 % vs 60,9 %) (EINSTEIN Investigators et al., 2010). En effet, dans notre étude, une minorité de patients avaient subi une TVP non provoquée contrairement à l'étude EINSTEIN-DVT. La divergence observée pourrait s'expliquer, entre autres, par le fait que le rivaroxaban est considéré comme un médicament d'exception par la RAMQ et que ce dernier n'est remboursé que pour une période maximale de 6 mois chez les individus atteints de TVP couverts par le régime public d'assurance médicaments (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2014a). Comme mentionnée précédemment, une

anticoagulation de longue durée doit parfois être envisagée chez les patients qui ont une TVP non provoquée (ex.: thrombophilie). Or, dans notre étude, le rivaroxaban était plus accessible lors de la survenue d'un évènement thromboembolique provoqué (ex. : chirurgie récente) chez les individus couverts par le régime public d'assurance médicaments étant donné que la durée de traitement recommandée ne dépasse habituellement pas 3 mois (Kearon et al., 2012; Thrombosis Canada, 2015e). Dans l'étude clinique EINSTEIN-DVT, il n'était pas étonnant d'observer un pourcentage plus élevé de patients atteints d'une TVP non provoquée, car les individus étaient assignés aléatoirement aux groupes de traitement (rivaroxaban vs thérapie conventionnelle), sans compter que le médicament anticoagulant a été dispensé gratuitement aux patients durant toute la période de l'étude (EINSTEIN Investigators et al., 2010).

Lorsque l'on compare les caractéristiques des patients de l'étude EINSTEIN-PE (n=2419) à celles des patients de notre étude traités pour une EP (n=18), on observait sensiblement le même modèle. Par contre, les patients de notre étude avaient une moyenne d'âge inférieure à celle de l'étude EINSTEIN-PE (49,8 ans vs 57,9 ans) (EINSTEIN-PE Investigators et al., 2012). Même si le devis employé dans notre étude ne nous permettait pas de valider cette hypothèse, nous croyons que la grande majorité des individus traités avec le rivaroxaban pour une EP étaient couverts par une assurance médicaments privée. En effet, ce n'est qu'en février 2014 que l'INESSS a émis la recommandation au ministre de la Santé du Québec d'ajouter le rivaroxaban sur la liste des médicaments d'exception de la RAMQ pour l'indication d'EP (INESSS, 2014b). Donc, il n'a pu être remboursé par la RAMQ qu'à partir de ce moment pour le traitement de l'EP.

5.1.3 Facteurs impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV

Le second objectif de notre étude avait pour but d'évaluer les facteurs indépendamment associés au choix de l'anticoagulant oral (rivaroxaban vs warfarine) prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV. Pour ce faire, une analyse de régression logistique multiple utilisant une méthode ascendante a été réalisée avec les 9 facteurs préalablement identifiés à l'aide des analyses bivariées. Ainsi, cette analyse a montré que

l'âge de moins de 65 ans (RC ajusté 2,86, IC à 95 % 1,29–6,37), un diagnostic de TVP plutôt qu'un diagnostic d'EP (RC ajusté 2,54, IC à 95 % 1,20–5,40) ainsi qu'une visite à l'urgence sans hospitalisation (RC ajusté 2,24, IC à 95 % 1,06–4,71) étaient positivement associés à la prescription de rivaroxaban plutôt que de warfarine pour le traitement subséquent de la TEV au CHUS.

L'âge (< 65 ans), était le déterminant le plus fortement associé au choix du rivaroxaban pour le traitement subséquent de la TEV. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ce résultat. Premièrement, les personnes âgées (≥ 65 ans) sont plus à risque de saignements majeurs. En effet, la détérioration de la fonction rénale avec le vieillissement est un phénomène bien connu, sans compter que les personnes âgées sont plus susceptibles de souffrir de certaines maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle et le diabète, qui sont associées au développement de l'insuffisance rénale chronique (Abdelhafiz et al., 2011; Weinstein et Anderson, 2010). Or, le rivaroxaban est éliminé à plus de 33 % par les reins sous forme de métabolites actifs et les études de pharmacocinétique ont révélé que la demi-vie d'élimination terminale moyenne du médicament était plus élevée chez les personnes âgées que chez les jeunes sujets (11 à 13 heures vs 5 à 9 heures; correspond à une augmentation de l'exposition de 50 %) (Bayer Inc., 2014). Malgré le fait que le rivaroxaban n'est contre-indiqué qu'en présence d'insuffisance rénale chronique sévère ($\text{DFG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), une fonction rénale réduite peut conduire à une augmentation de l'exposition systémique du médicament et ainsi résulter en une augmentation non négligeable du risque hémorragique chez ces individus (Bayer Inc., 2014). Actuellement, il n'existe pas d'antidote spécifique pour renverser l'activité anticoagulante du rivaroxaban en cas de saignements contrairement à la warfarine, pour laquelle l'anticoagulation peut rapidement être renversée par l'administration de vitamine K (Bayer Inc., 2014). Ainsi, l'absence d'antidote permettant de renverser l'effet anticoagulant en cas d'urgence aurait pu amener les médecins à craindre l'usage du rivaroxaban au sein de cette population d'individus plus vulnérable aux saignements. Deuxièmement, même si notre devis de recherche ne nous permettait pas de déterminer le type d'assurance médicaments des individus de notre étude, il est possible d'émettre l'hypothèse qu'il y avait une proportion plus importante des patients de moins de 65 ans avec une assurance médicaments privée

que chez les patients âgés de 65 ans et plus. En effet, selon l'information tirée de l'Institut de la statistique du Québec et de la RAMQ, environ 26 % des individus de moins de 65 ans et 88 % des individus de 65 ans et plus étaient assurés par le régime public d'assurance médicaments en 2013 (Institut de la statistique Québec, 2015; Régie de l'assurance maladie du Québec, 2013a; Régie de l'assurance maladie du Québec, 2013b). Or, des restrictions s'imposent sur l'usage du rivaroxaban chez les individus couverts par le régime public d'assurance médicaments contrairement aux individus possédant un régime privé d'assurance médicaments pour qui ce médicament peut être prescrit sans restriction. En effet, chez les individus assurés par la RAMQ, le remboursement du rivaroxaban est restreint aux patients qui ne peuvent recevoir la thérapie conventionnelle composée d'un AVK.

Le second déterminant indépendamment associé à l'usage du rivaroxaban plutôt que de la warfarine correspondait à un diagnostic de TVP sans EP. Tout d'abord, la TVP est une condition moins sévère que l'EP et la mortalité clinique à 30 jours associée à la TVP est moindre que celle associée à l'EP (environ 5 % chez les individus atteints de TVP seule vs 33 % pour les cas d'EP) (Heit et al., 1999). Pour cette raison, il est possible que les médecins fussent plus à l'aise de prescrire ce nouveau médicament pour l'indication de TVP. En second lieu, le rivaroxaban a reçu son avis de conformité par Santé-Canada pour le traitement de la TVP (15 février 2012) avant celle pour le traitement de l'EP (18 avril 2013) (Health Canada, 2014c; INESSS, 2012b). Ceci pourrait expliquer pourquoi il a davantage été prescrit pour la TVP dans la période étudiée. En effet, le nombre d'EP traitées avec le rivaroxaban au CHUS suivant son approbation officielle par Santé-Canada est supérieur au nombre d'EP traitées avec le rivaroxaban avant son approbation officielle (EP traitées avec le rivaroxaban : 16 vs 2). Une autre raison qui pourrait expliquer la prescription plus fréquente de rivaroxaban pour la TVP par rapport à l'EP est le fait que le rivaroxaban n'était pas encore remboursé pour le traitement de l'EP par la RAMQ au moment de l'étude (ajout à la liste de médicaments d'exception en février 2014) (Régie de l'assurance maladie du Québec, 2014b). Pour terminer, selon les études cliniques de phase III randomisées et contrôlées réalisées avec le rivaroxaban, ce dernier a été démontré non inférieur en terme d'efficacité et d'innocuité par rapport au traitement conventionnel

(HBPM; enoxaparine suivi de warfarine) pour le traitement de la TVP et de l'EP. Par contre, dans l'étude clinique EINSTEIN-PE, les résultats relatifs à l'issue d'efficacité primaire ont montré un taux plus élevé de récurrences d'événements thromboemboliques dans le groupe traité avec le rivaroxaban comparativement au groupe traité avec la thérapie conventionnelle (2,1 % vs 1,8 %). Même si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport de risque (RR 1,12; IC à 95 % 0,75–1,68) était inférieure au seuil préétabli de 2,0 permettant d'établir la non-infériorité du traitement, il est important de noter qu'il y a une augmentation marginale du risque de récurrences d'événements thromboemboliques associée au rivaroxaban (EINSTEIN-PE Investigators et al., 2012). De plus, selon l'INESSS, cette marge de 2 a été jugée élevée par les experts dans le domaine (INESSS, 2014a). Donc, étant donné que l'étude EINSTEIN-PE est la seule étude clinique actuellement disponible sur l'usage du rivaroxaban dans le traitement de l'EP, les résultats observés pour l'efficacité, auraient pu avoir un impact négatif sur l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de l'EP dans notre établissement de santé.

Le dernier déterminant associé positivement au choix du rivaroxaban était le type de séjour. Les patients qui n'avaient visité que l'urgence étaient plus susceptibles de recevoir du rivaroxaban que les patients qui étaient hospitalisés. Ce résultat pourrait s'expliquer en partie par la condition générale du patient lors de sa visite à l'hôpital. En effet, la condition d'un patient peut avoir un impact sur le type de séjour. Par exemple, un patient qui se présente à l'hôpital en bonne condition générale (diagnostic de TVP distale avec peu de symptômes) a plus de chances de recevoir son congé rapidement de l'urgence qu'un patient qui se présente avec une condition sévère telle qu'une EP massive avec une difficulté respiratoire sévère et complication cardiovasculaire. Ainsi, il est plus facile de prescrire le rivaroxaban plutôt que la warfarine chez les individus qui ont un court séjour étant donné que l'initiation de ce médicament ne nécessite pas de chevauchement thérapeutique d'environ 5 jours avec un anticoagulant parentéral et un suivi étroit des RNI par les professionnels de la santé (Holbrook et al., 2012). En effet, contrairement à la warfarine, le rivaroxaban ne requiert pas de chevauchement avec un anticoagulant parentéral et ne nécessite pas de suivi de l'activité anticoagulante (Bayer Inc., 2014).

5.2 Forces et limites de l'étude

5.2.1 Les forces

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à évaluer l'usage du rivaroxaban dans un contexte de soins réel ainsi que la première étude à identifier les facteurs associés au choix de cet agent par rapport à l'anticoagulant oral conventionnel (warfarine) pour le traitement de la TEV. Concrètement, les données obtenues dans cette étude ont permis de décrire le portrait de l'usage du rivaroxaban pour le traitement de la TEV au CHUS. De plus, nos résultats ont permis d'identifier les caractéristiques des nouveaux utilisateurs du rivaroxaban. Ces données permettront principalement d'effectuer un suivi de l'usage de cet anticoagulant et des autres anticoagulants récemment approuvés (dabigatran et apixaban) au cours des prochaines années dans notre établissement de santé.

5.2.2 Les limites

Il est important de souligner les limites de notre étude. Premièrement, certains facteurs ont affecté la généralisation de nos résultats. En effet, il s'agissait d'une étude unicentrique réalisée dans un centre hospitalier académique de soins tertiaires. De plus la population étudiée était composée majoritairement de patients hospitalisés. Enfin, la politique de remboursement des médicaments dans la province de Québec est différente de celles des autres provinces canadiennes, ce qui aurait pu avoir un impact à la fois sur le portrait de l'usage du rivaroxaban et sur les facteurs du choix identifiés. En effet, le rivaroxaban est considéré à titre de médicament d'exception au Québec et des restrictions s'appliquent quant à son usage auprès des individus couverts par le régime public d'assurance médicaments. Dans un tel contexte, les résultats obtenus sont peu généralisables à d'autres types de centres de soins et aux hôpitaux situés à l'extérieur du Québec.

En second lieu, l'utilisation d'un devis de recherche transversal limitait l'évaluation de certains facteurs potentiels importants tels que les caractéristiques des médecins prescripteurs, la préférence des patients face aux différentes options pharmacologiques de traitement disponibles ainsi que le type de régime d'assurance médicaments détenu par les patients. Ces facteurs auraient pu avoir un impact non négligeable dans le choix de l'agent

et nous auraient permis de dresser un meilleur profil des utilisateurs du rivaroxaban. En outre, dû à l'utilisation de ce type de devis, l'information était parfois limitée et/ou de faible qualité pour la collecte de certains facteurs. Par exemple, l'information concernant les saignements mineurs (ex. : antécédents ou survenus durant le séjour) n'était pas toujours documentée de façon systématique dans les dossiers médicaux des patients. Or, la non-documentation de ces informations dans les DCI ne pouvait pas être interprétée comme une absence confirmée. Ceci aurait pu introduire un biais d'information de type non différentiel et ainsi causer une sous-estimation de la fréquence de certaines variables. Enfin, aucun suivi n'a été réalisé dans le temps et donc, notre étude ne nous permettait pas d'évaluer la relation causale entre les différents anticoagulants utilisés et la survenue d'issues cliniques telles la morbidité (ex. : récurrences de TEV ou saignements) et la mortalité. Avec l'emploi d'un tel devis, il nous était également impossible de déterminer si l'anticoagulant prescrit au congé de l'hôpital pour le traitement subséquent de la TEV a été utilisé pour la durée minimale de traitement recommandée ou encore, si ce dernier a été changé par un autre agent suite à la sortie de l'hôpital du patient (ex: warfarine changée pour du rivaroxaban suite à une visite au médecin de famille).

Troisièmement, la collecte des données dans les dossiers médicaux des patients n'a été effectuée que par une personne et aucune double vérification de l'information collectée n'a été réalisée pour l'ensemble des dossiers. Cette méthode de collecte augmente les risques d'un biais d'information et diminue ainsi la validité des données collectées.

Pour terminer, nous avons réalisé une courte évaluation de l'usage du rivaroxaban au CHUS (moins d'un an d'évaluation) et ce n'était pas suffisant pour observer des changements significatifs dans les habitudes de prescription des médecins. Étant donné que les individus étaient identifiés par le service des archives médicales du CHUS, l'acquisition des données était affectée par un délai de plusieurs mois (~3 mois) et les contraintes associées au temps disponible pour la réalisation de ce projet de recherche faisaient en sorte qu'il nous était impossible de considérer une période d'étude plus longue. C'est entre-autres, ce qui aurait pu expliquer nos résultats par rapport au faible usage général du rivaroxaban pour le traitement de la TEV au CHUS. De plus, le statut de médicament

d'exception du rivaroxaban restreignait son usage chez les individus possédant un régime public d'assurance médicaments. En effet, ce dernier pouvait être remboursé uniquement chez les individus ne pouvant recevoir la thérapie conventionnelle constituée d'une héparine et d'un AVK. Or, ceci aurait également pu avoir un impact négatif sur l'usage de médicament dans un tel contexte de soins.

5.3 Conclusion

D'une part, cette étude a permis de décrire le portrait de l'usage des anticoagulants pour le traitement de la TEV suite à l'arrivée récente du rivaroxaban. L'évaluation de la pratique au CHUS, montrait généralement une faible utilisation du rivaroxaban dans les mois suivant son ajout sur le formulaire thérapeutique de cet établissement pour le traitement de la TEV. Au cours des 7 mois d'évaluation, la thérapie conventionnelle constituée d'une HBPM suivie de warfarine, restait la thérapie la plus fréquemment prescrite par les médecins du CHUS. Nous avons également constaté que l'usage du rivaroxaban était principalement limité aux populations les moins à risques de saignements et de récurrences d'évènements thromboemboliques, sans compter que les caractéristiques des individus traités avec le rivaroxaban dans notre étude étaient similaires à celles des individus des études cliniques de phase III réalisées avec ce médicament.

D'autre part, la présente étude a permis de montrer que le rivaroxaban et la warfarine sont utilisés chez des populations différentes de patients. En effet, les résultats de notre étude ont permis d'identifier certains facteurs impliqués dans le choix du rivaroxaban plutôt que de warfarine pour le traitement subséquent de la TEV. Or, il est possible d'associer l'usage de ce médicament à un jeune âge, au traitement d'une TVP plutôt qu'une EP ainsi qu'à un séjour à l'urgence plutôt qu'une hospitalisation.

Globalement, nos résultats suggèrent que les médecins de notre établissement ont prescrit le rivaroxaban avec prudence en fonction des données disponibles actuellement dans la littérature. Pour conclure, bien que nos résultats soient pertinents, il serait souhaitable de réaliser une étude supplémentaire afin de considérer les anticoagulants oraux (dabigatran et apixaban) récemment approuvés pour le traitement de la TEV au Canada. Ces données

fourniraient un portrait plus actuel de l'usage des différents anticoagulants pour le traitement de la TEV. De plus, cette étude supplémentaire permettrait également d'évaluer le taux de pénétration des NACO dans la pratique clinique au cours des prochaines années.

5.4 Retombées potentielles et perspectives

Cette étude enrichit les connaissances scientifiques actuelles portant sur l'usage du rivaroxaban pour l'indication de thromboembolie veineuse. En effet, les résultats de la présente étude, réalisée en contexte réel de soins de santé, apportent de l'information complémentaire aux études contrôlées et randomisées disponibles sur ce médicament auprès d'une population d'individus atteinte de thromboembolie veineuse. Celle-ci nous a permis d'évaluer la fréquence d'usage de ce médicament dès son introduction dans l'un des seuls centres universitaires de soins tertiaires au Québec. Par ailleurs, nous avons également été en mesure d'évaluer indirectement la conformité liée à son utilisation puisque les facteurs associés à la prescription de rivaroxaban plutôt que de warfarine nous indiquent que ce nouveau traitement est utilisé avec prudence chez les individus plus à risque de saignements ou de récurrences d'événements thromboemboliques (populations les moins étudiées dans les études cliniques et pour lesquelles l'expérience avec ce médicament est limitée).

Finalement, la méthodologie employée dans ce projet de recherche pourra être utilisée dans le futur afin de réévaluer l'usage du rivaroxaban au CHUS. Effectivement, il sera possible de vérifier si les pratiques de prescription ainsi que le profil des nouveaux utilisateurs ont changé au fil du temps étant donné le gain d'expérience des cliniciens avec le médicament. Par exemple, il sera intéressant de voir si la fréquence de prescription du rivaroxaban (et des autres anticoagulants oraux nouvellement commercialisés : dabigatran et apixaban) a augmenté ou à l'inverse, diminuée auprès des populations à risque (ex. : populations à risque de saignements) après avoir expérimenté le traitement en clinique. La réalisation d'une étude similaire permettrait d'intégrer davantage de facteurs potentiellement impliqués dans le choix de l'anticoagulant oral tels que des facteurs liés aux prescripteurs. Envisager une telle étude serait une avenue forte intéressante, car cela permettrait de dresser un portrait plus précis des utilisateurs en intégrant les autres anticoagulants oraux

nouvellement commercialisés et permettrait également de cibler des sous-groupes d'individus chez qui l'utilisation de ces médicaments n'est pas optimale et pour lesquels des mesures correctives pourraient être réalisées, favorisant ainsi l'usage adéquat et sécuritaire de ces nouveaux traitements.

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier mes directeurs de recherche Marie-France Beauchesne et Alain Vanasse qui m'ont guidée tout au long de mes études à la maîtrise. Ils m'ont offert leur soutien, leur confiance, leur aide, leur expertise ainsi que leurs conseils. Sans eux, je n'aurais pas eu la chance d'acquérir toutes ces nouvelles connaissances en recherche et je n'aurais pas pu mener ce projet à terme. Je leur suis extrêmement reconnaissante.

Je remercie également Lucie Blais, Sylvie Perreault, Paul Farand et Geneviève Le Templier pour leur implication active dans l'élaboration et la réalisation de ce projet de recherche. De plus, je souhaite remercier les pharmaciens du CHUS pour leurs conseils et leur expertise ainsi que les étudiants et stagiaires de l'unité de recherche du Département de pharmacie du CHUS pour leur aide.

Merci au programme des sciences cliniques de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke pour leur assistance durant la réalisation de mes travaux de recherche ainsi qu'à Pfizer, Sanofi et au Réseau québécois de recherche sur les médicaments en collaboration avec Amgen pour leur soutien financier m'ayant permis de mener à bien ce projet.

Enfin, je tiens à souligner le support de mes proches et amis qui m'ont appuyée tout au long de mes études. Sans leur aide, le chemin pour se rendre à la toute fin aurait été beaucoup plus ardu.

RÉFÉRENCES

- Abdelhafiz, A., Ahmed, S., Flint, K. et El Nahas, M (2011). Is chronic kidney disease in older people a new geriatric giant? *Aging Health* 7(5): 749-762.
- AFSSAPS (2009). *Recommandations de bonnes pratiques: Prévention et traitement de la thromboembolie veineuse en médecine*. Site téléaccessible à l'adresse <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf>. Consultée le 03/03 2015.
- Agnelli, G. et Becattini, C (2010). Acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 363(3): 266-274.
- Anderson, F. A., Jr et Spencer, F. A (2003). Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 107(23 Suppl 1): I9-16.
- Andridge, R. R. et Little, R. J (2010). A review of hot deck imputation for survey non-response. *International statistical review* 78(1): 40-64.
- Ansell, J., Hirsh, J., Poller, L., Bussey, H., Jacobson, A. et Hylek, E (2004). The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126(3 Suppl): 204S-233S.
- Arcelus, J. I., Caprini, J. A., Monreal, M., Suarez, C. et Gonzalez-Fajardo, J (2003). The management and outcome of acute venous thromboembolism: A prospective registry including 4011 patients. *Journal of vascular surgery* 38(5): 916-922.
- Bayer Inc. (2014). *Xarelto - monographie de produit*. Toronto, Ontario.
- Beckman, M. G., Hooper, W. C., Critchley, S. E. et Ortel, T. L (2010). Venous thromboembolism: A public health concern. *American Journal of Preventive Medicine*: 38(4 Suppl): S495-501.
- Biguzzi, E., Mozzi, E., Alatri, A., Taioli, E., Moia, M. et Mannucci, P. M (1998). The post-thrombotic syndrome in young women: Retrospective evaluation of prognostic factors. *Thrombosis and haemostasis* 80(4): 575-577.
- Boutillier, B. et Outrequin, G (2015). *Le réseau veineux du membre inférieur*. Site téléaccessible à l'adresse <<http://www.anatomie-humaine.com/Arteres-du-membre-inferieur.html>>. Consultée le 02/28 2015.
- Boutitie, F., Pinede, L., Schulman, S., Agnelli, G., Raskob, G., Julian, J. et al (2011). Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: Analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ (Clinical research ed.)*: 342d3036.

- Brais, C., Laroche, J., Turgeon, M. H., Tousignant, A. S., Blais, L., Perreault, S., et al (2015) Patterns of oral anticoagulants use in atrial fibrillation. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* 22(1): e90-5.
- Bristol-Myers Squibb Canada (2012). *Warfarin - product monograph*. Site téléaccessible à l'adresse
<http://www.bmscanada.ca/static/products/en/pm_pdf/COUMADIN_EN_PM.pdf>. Consultée le 03/09 2015.
- Campbell, N.L., Boustani, M.A., Skopelja, E.N., Gao, S., Unverzagt, F.W., Murray, M.D (2012). *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 10 (3): 165-177.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. et MacKenzie, C. R (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of chronic diseases* 40(5): 373-383.
- Cogo, A., Lensing, A. W., Prandoni, P. et Hirsh, J (1993). Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Archives of Internal Medicine* 153(24): 2777-2780.
- Coleman, R. et MacCallum, P (2010). Treatment and secondary prevention of venous thromboembolism in cancer. *British journal of cancer* 102(Supp 1): S17-23.
- Cook, L. M., Kahn, S. R., Goodwin, J. et Kovacs, M. J (2007). Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. *Journal of thrombosis and haemostasis* 5(5): 937-941.
- Cushman, M., Tsai, A. W., White, R. H., Heckbert, S. R., Rosamond, W. D., Enright, P. et al (2004). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American Journal of Medicine* 117(1): 19-25.
- Douketis, J. D., Kearon, C., Bates, S., Duku, E. K. et Ginsberg, J. S (1998). Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 279(6): 458-462.
- EINSTEIN Investigators, Bauersachs, R., Berkowitz, S. D., Brenner, B., Buller, H. R., Decousus, H. et al (2010). Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine* 363(26): 2499-2510.
- EINSTEIN-PE Investigators, Buller, H. R., Prins, M. H., Lensin, A. W., Decousus, H., Jacobson, B. F. et al (2012). Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 366(14): 1287-1297.

- Geerts, W. H., Pineo, G. F., Heit, J. A., Bergqvist, D., Lassen, M. R., Colwell, C. W. et al (2004). Prevention of venous thromboembolism: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126(3 Suppl): 338S-400S.
- Ginsberg, J. S., Turkstra, F., Buller, H. R., MacKinnon, B., Magier, D. et Hirsh, J (2000). Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: A cross-sectional study. *Archives of Internal Medicine* 160(5): 669-672.
- Goldhaber, S. Z (2010). Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology* 56(1): 1-7.
- Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., Schunemann, H. J. et American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel (2012). Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): 7S-47S.
- Hansson, P. O., Sorbo, J. et Eriksson, H (2000). Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: Incidence and risk factors. *Archives of Internal Medicine* 160(6): 769-774.
- Health Canada (2014a). *Eliquis - notice of compliance information (deep-vein thrombosis and pulmonary embolism)*. Site téléaccessible à l'adresse <<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?no=16273&lang=eng>>. Consultée le 04/27 2015.
- Health Canada (2014b). *Pradaxa - notice of compliance information (deep vein thrombosis and pulmonary embolism)*. Site téléaccessible à l'adresse <<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?no=15762&lang=eng>>. Consultée le 04/27 2015.
- Health Canada (2014c). *Xarelto - notice of compliance information (deep vein thrombosis)*. Site téléaccessible à l'adresse <<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?no=13044&lang=eng>>. Consultée le 03/09 2015.
- Health Canada (2014d). *Xarelto - notice of compliance information (pulmonary embolism)*. Site téléaccessible à l'adresse <<http://webprod5.hc-sc.gc.ca/noc-ac/info.do?no=14313&lang=eng>>. Consultée le 03/09 2015.
- Heit, J. A (2006). The epidemiology of venous thromboembolism in the community: Implications for prevention and management. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 21(1): 23-29.
- Heit, J. A., Mohr, D. N., Silverstein, M. D., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M. et Melton, L. J.,3rd (2000). Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based cohort study. *Archives of Internal Medicine* 160(6): 761-768.

- Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., Lohse, C. M., O'Fallon, W. M. et al (2001). The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thrombosis and haemostasis* 86(1): 452-463.
- Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M. et Melton, L. J.,3rd (1999). Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based, cohort study. *Archives of Internal Medicine* 159(5): 445-453.
- Heldal, M., Seem, E., Sandset, P. M. et Abildgaard, U. (1993). Deep vein thrombosis: A 7-year follow-up study. *Journal of internal medicine* 234(1): 71-75.
- Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J., Halperin, J. L. et American Heart Association/American College of Cardiology Foundation (2003). American heart Association/American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 41(9): 1633-1652.
- Holbrook, A., Schulman, S., Witt, D. M., Vandvik, P. O., Fish, J., Kovacs, M. J. et al (2012). Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e152S-84S.
- INESSS (2012a). *Fibrillation auriculaire chez l'adulte - choix de l'anticoagulothérapie*. Site téléaccessible à l'adresse https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_out_il_choix_anticoagulothérapie.pdf. Consultée le 03/03 2015.
- INESSS (2012b). *Xarelto - traitement de la thromboembolie veineuse profonde (TVP)*. Site téléaccessible à l'adresse https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/Xarelto_TVP_2012_10_CAV.pdf. Consultée le 05/11 2015.
- INESSS (2013). *Portrait de l'usage du dabigatran chez les personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments*. Site téléaccessible à l'adresse https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS_Po_rtraitdusage_Dabigatran.pdf. Consultée le 07/07 2015.
- INESSS (2014a). *Avis au ministre de l'institut national d'excellence en santé et en services sociaux - mise à jour des listes des médicaments*. Site téléaccessible à l'adresse https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Avis_Innovateurs_2014_02_WEB.pdf. Consultée le 03/25 2015.
- INESSS (2014b). *Xarelto - traitement de l'embolie pulmonaire (EP)*. Site téléaccessible à l'adresse

<https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/Xarelto_EP_2014_02_CAV.pdf>. Consultée le 05/11 2015.

Institut de la statistique Québec (2015). *Estimation de la population du québec par groupe d'âge et sexe, au 1er juillet, 2001 à 2014*. Site téléaccessible à l'adresse

<<http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/structure/index.html>>. Consultée le 03/10 2015.

Institute for safe medication practices (2014). *List of high-alert medications*. Site téléaccessible à l'adresse <<https://www.ismp.org/tools/highalertmedications.pdf>>. Consultée le 03/02 2015.

Kahn, S. R., Springmann, V., Schulman, S., Martineau, J., Stewart, J. A., Komari, N. et al (2012). Management and adherence to VTE treatment guidelines in a national prospective cohort study in the canadian outpatient setting. the recovery study. *Thrombosis and haemostasis* 108(3): 493-498.

Kalton, G. et Kasprzyk, D (1986). The treatment of missing survey data. *In* (p. 1-16). *Surv Method*.

Kearon, C (2003). Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 107(23 Suppl 1): I22-30.

Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z. et al (2012). Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e419S-94S.

Kearon, C., Ginsberg, J. S. et Hirsh, J (1998). The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine* 129(12): 1044-1049.

Knight, K. K., Wong, J., Hauch, O., Wygant, G., Aguilar, D. et Ofman, J. J (2005). Economic and utilization outcomes associated with choice of treatment for venous thromboembolism in hospitalized patients. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 8(3): 191-200.

Kruit, W. H., de Boer, A. C., Sing, A. K. et van Roon, F (1991). The significance of venography in the management of patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Journal of internal medicine* 230(4): 333-339.

Kuruville, M. et Gurk-Turner, C (2001). A review of warfarin dosing and monitoring. *Proceedings (Baylor University Medical Center)* 14(3): 305-306.

- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I. et al (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine* 150(9): 604-612.
- Levine, M. N., Raskob, G., Beyth, R. J., Kearon, C. et Schulman, S (2004). Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 126(3 Suppl): 287S-310S.
- MacDougall, D. A., Feliu, A. L., Boccuzzi, S. J. et Lin, J (2006). Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *American Journal of Health-System Pharmacy* 63(20 Suppl 6): S5-15.
- Marcucci, M., Iorio, A. et Douketis, J (2013). Management of patients with unprovoked venous thromboembolism: An evidence-based and practical approach. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 15(2): 224-239.
- McRae, S., Tran, H., Schulman, S., Ginsberg, J. et Kearon, C (2006). Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: A meta-analysis. *Lancet* 368(9533): 371-378.
- Moll, S (2006). Thrombophilias--practical implications and testing caveats. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 21(1): 7-15.
- Monagle, P., Chan, A. K., Goldenberg, N. A., Ichord, R. N., Journeycake, J. M., Nowak-Gottl, U. et al (2012). Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141(2 Suppl): e737S-801S.
- Munoz, F. J., Mismetti, P., Poggio, R., Valle, R., Barron, M., Guil, M. et al (2008). Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: Results from the RIETE registry. *Chest* 133(1): 143-148.
- Naess, I. A., Christiansen, S. C., Romundstad, P., Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R. et Hammerstrom, J (2007). Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis* 5(4): 692-699.
- Nieto, J. A., Solano, R., Ruiz-Ribo, M. D., Ruiz-Gimenez, N., Prandoni, P., Kearon, C. et al (2010). Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. *Journal of thrombosis and haemostasis* 8(6): 1216-1222.
- Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R. et Feinstein, A. R (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology* 49(12): 1373-1379.

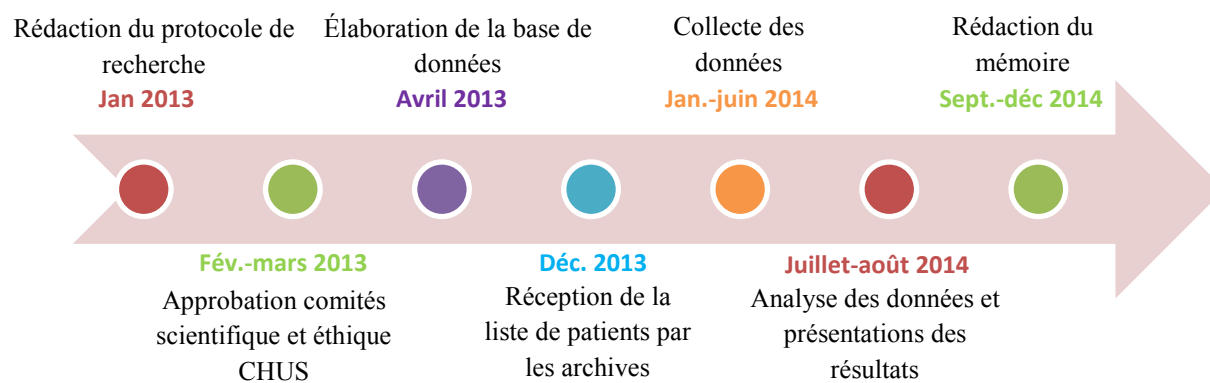
- Pengo, V., Lensing, A. W., Prins, M. H., Marchiori, A., Davidson, B. L., Tiozzo, F. et al (2004). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 350(22): 2257-2264.
- Pfizer Canada inc. (2014). *Héparine sodique injectable, monographie de produit*. Kirkland, Québec.
- Pinto, A., Rodrigues, T., Mendes, J., Bacao, F. et Lobo, V (2013). Recent developments in modeling and applications in statistics. studies in theoretical and applied statistics: Medication and polymedications in portugal. In P. Oliveira et M. Temido (dir.), (p. 59-68). Springer Berlin Heidelberg.
- Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C. B., Crijns, H. J. et Lip, G. Y (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *Chest* 138(5): 1093-1100.
- Prandoni, P., Lensing, A. W., Cogo, A., Cuppini, S., Villalta, S., Carta, M. et al (1996). The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Annals of Internal Medicine* 125(1): 1-7.
- Prandoni, P., Noventa, F., Ghirarduzzi, A., Pengo, V., Bernardi, E., Pesavento, R. et al (2007). 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* 92(2): 199-205.
- Programme de gestion thérapeutique des médicaments (2007). *Revue de littérature et recommandations sur la sécurité dans l'utilisation de l'héparine et des héparines de faible poids moléculaire*. Site téléaccessible à l'adresse <http://pgtm.org/documentation/FSW/Heparine_Securite_PGTM_20090308.pdf>. Consultée le 02/03 2015.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (2013a). *Nombre d'adhérents selon le sexe, le groupe d'âge et la région sociosanitaire de la personne assurée. régime public d'assurance médicaments, québec, 2013*. Site téléaccessible à l'adresse <https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoS tatsCNC_iut/RappPDF.aspx?TypeImpression=pdf&NomPdf=CCB1R01A_AM03_2013_0_O.PDF>. Consultée le 04/29 2015.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (2013b). *Nombre de personnes de 65 ans ou plus selon le sexe, le groupe d'âge et la région sociosanitaire de la personne assurée. régime public d'assurance médicaments, québec 2013*. Site téléaccessible à l'adresse <https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsulInfoS tatsCNC_iut/RappPDF.aspx?TypeImpression=pdf&NomPdf=CCB1R01A_AM02_2013_0_O.PDF>. Consultée le 04/29 2015.

- Régie de l'assurance maladie du Québec (2014a). *Codes des médicaments d'exception*. Site téléaccessible à l'adresse <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/medicaments/codes-medicaments-exception/codes_medicaments_exception.pdf>. Consultée le 03/04 2015.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (2014b). *Modifications au répertoire des codes des médicaments d'exception*. Site téléaccessible à l'adresse <<http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2014/info275-3.pdf>>. Consultée le 16/07 2015.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (2015). *Liste des médicaments, dernière mise à jour le 1^{er} juin 2014*. Site téléaccessible à l'adresse <https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2015_06_01_fr.pdf>. Consultée le 02/07 2015.
- Rosendaal, F. R (2005). Venous thrombosis: The role of genes, environment, and behavior. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*: 1-12.
- Samama, M. M (2011). The mechanism of action of rivaroxaban--an oral, direct factor xa inhibitor--compared with other anticoagulants. *Thrombosis research* 127(6): 497-504.
- Sandler, D. A. et Martin, J. F (1989). Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis? *Journal of the Royal Society of Medicine* 82(4): 203-205.
- Scarvelis, D. et Wells, P. S (2006). Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *Canadian Medical Association journal* 175(9): 1087-1092.
- Schulman, S., Wahlander, K., Lundstrom, T., Clason, S. B., Eriksson, H. et THRIVE III Investigators (2003). Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *The New England journal of medicine* 349(18): 1713-1721.
- Shoeb, M. and Fang, M.C (2013). Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 35(3): 312-319.
- Silverstein, M. D., Heit, J. A., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M. et Melton, L. J.,3rd (1998). Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine* 158(6): 585-593.
- Simioni, P., Sanson, B. J., Prandoni, P., Tormene, D., Friederich, P. W., Girolami, B. et al (1999). Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thrombosis and haemostasis* 81(2): 198-202.

- Spencer, F. A., Emery, C., Joffe, S. W., Pacifico, L., Lessard, D., Reed, G. et al (2009). Incidence rates, clinical profile, and outcomes of patients with venous thromboembolism. the worcester VTE study. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 28(4): 401-409.
- Spencer, F. A., Emery, C., Lessard, D., Anderson, F., Emani, S., Aragam, J. et al (2006). The worcester venous thromboembolism study: A population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of general internal medicine* 21(7): 722-727.
- Spirk, D., Banyai, M., Jacomella, V., Frank, U., Baldi, T., Baumgartner, I. et al (2011a). Outpatient management of acute deep vein thrombosis: Results from the OTIS-DVT registry. *Thrombosis research* 127(5): 406-410.
- Spirk, D., Ugi, J., Korte, W., Husmann, M., Hayoz, D., Baldi, T. et al (2011b). Long-term anticoagulation treatment for acute venous thromboembolism in patients with and without cancer. the SWISS venous ThromboEmbolism registry (SWIVTER) II. *Thrombosis and haemostasis* 105(6): 962-967.
- Stein, P. D., Beemath, A., Matta, F., Weg, J. G., Yusen, R. D., Hales, C. A. et al (2007). Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: Data from PIOPED II. *The American Journal of Medicine* 120(10): 871-879.
- Tagalakis, V., Patenaude, V., Kahn, S. R. et Suissa, S (2013). Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: The Q-VTE study cohort. *The American Journal of Medicine* 126(9): 832.e13-832.e21.
- Tapson, V. F (2008). Acute pulmonary embolism. *The New England journal of medicine* 358(10): 1037-1052.
- Thrombosis Adviser (2015). *Vitamin K antagonist, warfarin, warfarin therapy*. Site téléaccessible à l'adresse <http://www.thrombosisadviser.com/en/_thrombosis/warfarin/>. Consultée le 03/04 2015.
- Thrombosis Canada (2015a). *Cancer and thrombosis*. Site téléaccessible à l'adresse <http://thrombosiscanada.ca/?page_id=18#>. Consultée le 03/03 2015.
- Thrombosis Canada (2015b). *Deep vein thrombosis (DVT): Treatment*. Site téléaccessible à l'adresse <http://thrombosiscanada.ca/?page_id=18#>. Consultée le 03/03 2015.
- Thrombosis Canada (2015c). *Pediatric thrombosis*. Site téléaccessible à l'adresse <<http://thrombosiscanada.ca/wp-content/uploads/2015/02/Pediatric-Thrombosis-2015Jan22-FINAL.pdf>>. Consultée le 04/24 2015.

- Thrombosis Canada (2015d). *Pulmonary embolism (PE): Diagnosis and management*. Site téléaccessible à l'adresse <http://thrombosiscanada.ca/?page_id=18#>. Consultée le 03/03 2015.
- Thrombosis Canada (2015e). *Venous thromboembolism: Duration of treatment*. Site téléaccessible à l'adresse <http://thrombosiscanada.ca/?page_id=18#>. Consultée le 03/02 2015.
- Tiryaki, F., Nutescu, E. A., Hennenfent, J. A., Karageanes, A. M., Koesterer, L. J., Lambert, B. L. et al (2011). Anticoagulation therapy for hospitalized patients: Patterns of use, compliance with national guidelines, and performance on quality measures. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(13): 1239-1244.
- Tsai, A. W., Cushman, M., Rosamond, W. D., Heckbert, S. R., Polak, J. F. et Folsom, A. R (2002). Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of Internal Medicine* 162(10): 1182-1189.
- Vazquez, S. R. et Kahn, S. R (2010). Postthrombotic syndrome. cardiology patient page. *Circulation* 121(8): e217-9.
- Weinstein, J. R. et Anderson, S (2010). The aging kidney: Physiological changes. *Advances in chronic kidney disease* 17(4): 302-307.
- Wells, P. S. et Forgie, M. A (1996). Diagnosis of deep vein thrombosis. *Biomedicine & pharmacotherapy* 50(6-7): 235-242.
- Wells, P. S., Forgie, M. A. et Rodger, M. A (2014). Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 311(7): 717-728.
- Wessler, S. et Yin, E. T (1969). On the mechanism of thrombosis. *Progress in hematology*: 6201-232.
- White, R. H (2003). The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107(23 Suppl 1): I4-8.
- White, R. H. et Keenan, C. R (2009). Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thrombosis research* 123(Suppl 4): S11-7.
- Zhu, T., Martinez, I. et Emmerich, J (2009). Venous thromboembolism: Risk factors for recurrence. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29(3): 298-310.

ANNEXES

Annexe 1. Étapes critiques dans le déroulement du projet de recherche

Annexe 2. Types de saignements collectés dans les DCI des patients

Classification des événements hémorragiques selon critères SPORTIF III

Major bleeding

- Fatal bleeding
- Clinically overt bleeding associated with a reduction in haemoglobin 20 g/L or greater
- Clinically overt blood loss needing transfusion 2 U or more of whole blood or erythrocytes
- Bleeding involving critical anatomical sites
- Intracranial haemorrhage*
- Intrapinal haemorrhage
- Intraocular haemorrhage
- Retroperitoneal haemorrhage
- Pericardial haemorrhage
- Atraumatic intra-articular haemorrhage

Minor bleeding

- Other bleeding, including that causing treatment cessation

*Included in primary analysis as haemorrhagic stroke