



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Barbara LAMBERT

Le 12 Novembre 2003

L'EMBOLIE PULMONAIRE EN PRATIQUE CLINIQUE

A propos de 839 cas consécutifs en Hôpital Général :

Etude STEP

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur JD De Korwin
Monsieur le Professeur Y Juillièrre
Monsieur le Professeur PE Bollaert
Monsieur le Docteur K Khalife

Président du jury
Juge
Juge
Juge et Directeur
de thèse

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Barbara LAMBERT

Le 12 Novembre 2003

L'EMBOLIE PULMONAIRE EN PRATIQUE CLINIQUE

A propos de 839 cas consécutifs en Hôpital Général :

Etude STEP

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur JD De Korwin
Monsieur le Professeur Y Juillièrre
Monsieur le Professeur PE Bollaert
Monsieur le Docteur K Khalife

Président du jury
Juge
Juge
Juge et Directeur
de thèse



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

-

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A Notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Professeur de Médecine interne

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Que ce travail soit l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Yves JUILLIERE
Professeur de Cardiologie et de Maladies Vasculaires

*Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury
de notre thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre
admiration et de notre profonde gratitude.*

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
Professeur de réanimation médicale

*Nous sommes très fiers de vous compter parmi nos juges.
Soyez assuré de toute notre estime et de notre plus grand
respect*

A notre Juge et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Khalife KHALIFE
Chef de service de Cardiologie A à l'Hôpital Bonsecours de METZ

Vous avez eu la gentillesse de nous proposer le sujet de cette thèse.

Vous nous faites l'honneur de diriger ce travail et de nous accepter au sein de votre équipe.

Merci pour votre aide et vos conseils éclairés.

Merci pour votre confiance.

A Monsieur Le Docteur CLERC,
Pour ses encouragements et la confiance qu'il m'accorde.
C'est au cours de mon passage dans votre service que s'est confirmé mon plaisir
de travailler à l'hôpital.

A Marie-Cécile CAMUS,
Pour sa gentillesse et sa disponibilité.

A toute l'Equipe du Centre Antipoison de Nancy,
Pour son soutien constant pendant mes 6 mois de stage et ses conseils.

A tous mes amis pour leur fidélité.

A Papa,
En espérant que tu es fier de moi.

A Alicia, ma Pounette,
Pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour.

A Christian,
Pour ton amour et ta patience, toi qui as toujours été là pour me rassurer dans mes moments de doute.

A Maman,
Pour ton aide précieuse, ta présence et ton soutien permanent pendant toutes ces années.
Cette thèse est un aboutissement, si j'en suis là, c'est grâce à toi.

A Cédric, mon frère,
Je suis très fière de toi, de l'homme que tu es devenu.
Mais tu resteras toujours mon « petit » frère.

A ma famille et ma belle famille,
Pour votre confiance et votre affection.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

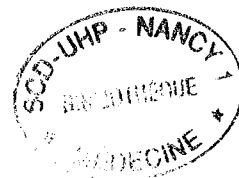
Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

PLAN



INTRODUCTION ----- p.20

EMBOLIE PULMONAIRE : RAPPELS ----- p.24

I. Epidémiologie ----- p.25

1. Généralités ----- p.25
2. Incidence-Prévalence ----- p.25
3. Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction de l'âge ----- p.27
4. Incidence hospitalière et communautaire ----- p.28
5. Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction du sexe ----- p.29
6. Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction des ethnies ----- p.29
7. Embolie pulmonaire et saison ----- p.29

II. Facteurs de risque et prophylaxie ----- p.30

1. Le terrain ----- p.30
2. Les facteurs de risque ----- p.30
3. La prophylaxie ----- p.34

III. Diagnostic clinique ----- p.40

1. Insuffisance de diagnostic ----- p.40
2. Notion de probabilité clinique ----- p.40
3. Sensibilité et spécificité des signes et symptômes de l'embolie pulmonaire p.43

IV. <u>Les examens complémentaires de base</u>	p.45
1. ECG-----	p.45
2. RP -----	p.45
3. Gaz du sang -----	p.46
V. <u>Les examens complémentaires de confirmation</u>	p.47
1. Les D Dimères-----	p.51
2. La scintigraphie pulmonaire -----	p.54
3. Le doppler veineux des membres inférieurs -----	p.55
4. Le scanner spiralé ou hélicoidal-----	p.56
5. L'angioIRM-----	p.56
6. L'angiographie -----	p.56
7. L'échographie cardiaque -----	p.57
VI. <u>La thérapeutique</u>	p.59
1. Les anticoagulants -----	p.59
2. La thrombolyse -----	p.63
3. L'embolectomie -----	p.64
4. Le filtre cave -----	p.64

ETUDE STEP----- p.65

I. Buts et objectifs de l'étude----- p.66

II. Moyens et méthodes ----- p.66

1. Centres participants ----- p.66

2. L'étude ----- p.66

3. Le recueil de données ----- p.67

4. Les statistiques ----- p.67

III. Les résultats ----- p.69

1. Caractéristiques démographiques ----- p.69

2. Le diagnostic d'embolie pulmonaire ----- p.69

3. Facteurs de risque, prophylaxie ----- p.70

4. Clinique ----- p.72

5. Tests diagnostiques ----- p.74

6. Traitement ----- p.78

IV. Evolution hospitalière----- p.79

1. Mortalité ----- p.79

2. Récidive thromboembolique ----- p.80

V. Evolution à 6 mois ----- p.81

1. Mortalité ----- p.81

2. Récidive thromboembolique ----- p.82

DISCUSSION ----- p.84

I. Données épidémiologiques ----- p.85

1. En fonction du sexe ----- p.85

2. En fonction de l'âge ----- p.86

II. Les facteurs de risque et la prophylaxie ----- p.88

III. La clinique ----- p.95

1. Les signes fonctionnels ----- p.97

2. Les signes physiques ----- p.98

3. Embolie pulmonaire et TVP ----- p.99

IV. Moyens diagnostiques ----- p.102

V. Thérapeutique ----- p.104

1. Héparines, AVK ----- p.107

2. Thrombolyse ----- p.107

a) Embolie pulmonaire grave et instabilité hémodynamique ----- p.110

b) Embolie pulmonaire grave et stabilité hémodynamique ----- p.110

c) Thrombolyse et sujet âgé ----- p.113

VI. La mortalité ----- p.115

1. La mortalité intra hospitalière ----- p.116

2. Le taux de mortalité entre 3 mois et 12 mois ----- p.117

VII. Les complications hémorragiques ----- p.120

VIII. Les récives ----- p.122

IX. Facteurs pronostics péjoratifs-----p.125

1. L'instabilité hémodynamique----- p.125
2. Les données échocardiographiques ----- p.127
3. Les facteurs associés à une surmortalité ----- p.130

**ENSEIGNEMENT DE STEP EN PRATIQUE
MEDICALE QUOTIDIENNE** ----- p.132

CONCLUSION----- p.137

BIBLIOGRAPHIE----- p.140

ANNEXES----- p.155



INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) se définit par la survenue d'une occlusion aiguë ou subaiguë, partielle ou totale du tronc ou d'une des branches de l'artère pulmonaire par un corps étranger circulant, le plus souvent un caillot fibrinocruorique migré à partir d'une thrombose veineuse profonde.

L'anatomopathologiste allemand Virchow a été le premier à décrire l'embolie pulmonaire à l'occasion d'une autopsie. Depuis, de nombreuses études autopsiques ont largement contribué à élucider les mystères de cette maladie.

Au cours des dernières décennies, des examens diagnostiques spécifiques, notamment la scintigraphie et l'angiographie pulmonaires, ont permis de définir une catégorie de malades moins sévèrement touchés et présentant des EP non mortelles.

Il existe ainsi des formes cliniques variables de l'embolie pulmonaire en fonction de la gravité, allant de la petite thrombose sans traduction clinique, à une forme massive, subite et mortelle.

Progressivement, des registres de malades consécutifs ont permis entre autre de préciser les facteurs de risque de la maladie et de sa source la plus fréquente, la thrombose veineuse profonde.

La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire représentent une seule et même maladie [1,2] puisqu'elles s'intègrent toutes deux dans ce que l'on appelle plus communément la maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

L'embolie pulmonaire reste encore à l'heure actuelle un défi majeur en médecine malgré les progrès en terme de prévention, de diagnostic et de traitement.

Elle est souvent sous estimée, sous diagnostiquée et par conséquent sous traitée [3].

Elle est toujours à considérer comme une maladie fréquente et grave [4], en particulier chez les patients instables sur le plan hémodynamique [5], chez les personnes âgées [6] ou chez les patients avec pathologie sous jacente sévère en particulier cardio pulmonaire [7,8].

Malgré tout, l'incidence n'a pas diminué ces dernières années, la morbidité et la mortalité de l'embolie pulmonaire restent, aujourd'hui encore, importantes. En effet, l'embolie pulmonaire représente une mortalité estimée entre 6 et 17 % dans le trimestre qui suit le diagnostic, et ce, malgré la mise en œuvre d'un traitement anticoagulant [9,10,11].

L'identification des patients à risque de maladie thromboembolique permet d'adapter la prophylaxie. Elle a donc un rôle fondamental dans la prévention de la MTEV. Néanmoins cette prophylaxie semble ne pas toujours appropriée ni dans sa forme ni dans sa durée, alors que l'on sait qu'une prophylaxie efficace participe à une réduction de l'incidence de l'embolie pulmonaire.

La suspicion de maladie thromboembolique veineuse nous confronte parfois à des difficultés diagnostiques. La plupart des embolies pulmonaires sont d'importance modérée, les reconnaître est néanmoins essentiel puisqu'elles peuvent annoncer une récurrence fatale [12].

Aussi, même si les signes fonctionnels et les signes objectifs sont peu sensibles et peu spécifiques, la clinique est et doit rester malgré tout une aide précieuse au diagnostic par la notion de probabilité clinique.

Il est certain que le recours aux examens paracliniques reste indispensable, examens dont les performances intrinsèques (sensibilité, spécificité) sont déterminées par rapport à un standard diagnostique, le plus souvent l'angiographie pulmonaire.

Nous disposons de nombreux examens complémentaires mais ce sont ceux qui ont le caractère le moins invasif qui sont désormais privilégiés, en prenant en compte leur disponibilité.

La tendance actuelle tend par exemple à privilégier le scanner plutôt que la scintigraphie.

Il est vrai qu'initialement les choses étaient simples puisque le diagnostic de TVP se faisait par phlébographie et le diagnostic d'embolie pulmonaire par angiographie pulmonaire, examens certes fiables mais coûteux et invasifs. Pour remplacer la phlébographie et l'angiographie jugées trop invasives, de nouvelles stratégies combinant plusieurs examens non invasifs tels que le dosage des D Dimères, l'écho doppler veineux des membres inférieurs, la scintigraphie pulmonaire et le scanner hélicoïdal sont actuellement proposés.

L'échographie cardiaque a trouvé sa place. Elle est en particulier très utile dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire massive et très informative sur le plan pronostique.

Enfin, la thérapeutique offre plusieurs possibilités entre l'anticoagulation par héparine, la thrombolyse et l'embolectomie. Mais, l'heure est à la rationalisation et à la simplification.

Les héparines de bas poids moléculaire ont bouleversé la prise en charge des patients atteints de TVP et/ou d'embolie pulmonaire : pour la majorité des malades, l'héparine non fractionnée (HNF) reste le traitement de première ligne mais la tinzaparine apporte cependant un progrès tangible en terme de commodité ; elle est la première héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France a été étendue au traitement de l'embolie pulmonaire sans signes de gravité.

Pour ce qui est de la thrombolyse, autant il est clair que la thrombolyse est recommandée s'il n'y a pas de contre indication en cas d'embolie pulmonaire massive avec choc ou hypotension, autant la conduite à tenir est encore discutée en cas de stabilité hémodynamique. Quoiqu'il en soit, il semble que la thrombolyse soit sous utilisée et que l'élargissement de son indication soit un gain en terme de mortalité.

Des études contrôlées récentes rapportent un taux de mortalité par embolie pulmonaire très bas.

La plupart des procédures diagnostiques ont été évaluées dans des études sérieuses et approfondies et il existe des guides et des stratégies de prise en charge diagnostique et thérapeutique bien définis [13].

Mais la plupart des données dont nous disposons sur l'embolie pulmonaire sont issues d'études faites sur des patients sélectionnés et pris en charge dans des centres spécialisés.

L'extrapolation des données issues de ces essais cliniques à la pratique clinique courante semble ne pas être fiable.

Récemment, plusieurs registres ont été menés pour évaluer l'issue clinique d'une importante série de patients avec embolie pulmonaire mais ces études portent sur des patients atteints de pathologies graves [5] ou traités dans des centres universitaires [14] ou spécialisés et reflètent peu la réalité du terrain et de la pathologie.

Il est donc intéressant d'évaluer la prise en charge des cas d'embolie pulmonaire dans les centres hospitaliers généraux, d'étudier la stratégie diagnostique et thérapeutique et d'avoir une estimation de la mortalité et des résultats à long terme chez des patients non sélectionnés. Il existe en effet à priori une sous estimation de la mortalité par embolie pulmonaire si l'on se réfère aux essais contrôlés, ce qui laisse supposer une amélioration possible en matière de prise en charge.

Nous nous proposons en première partie de ce travail de reprendre les informations générales sur le plan épidémiologique, diagnostique et thérapeutique concernant l'embolie pulmonaire et dans un deuxième temps, nous présenterons l'étude STEP (STudy of Everyday Practice in Pulmonary Embolism) réalisée en France en 1996 ; il s'agit d'une étude observationnelle menée conjointement par le CNCHG (Conseil National des Cardiologues des Hôpitaux Généraux) et le CNPHG (Conseil National des Pneumologues des Hôpitaux Généraux). L'intérêt de cette étude repose essentiellement sur le fait que les patients inclus sont non sélectionnés, suivis pendant une période de 6 mois et que leur prise en charge est effectuée dans des centres hospitaliers généraux non universitaires et ce dans des services variés, nous pourrons ainsi évaluer si les résultats des essais cliniques contrôlés portant sur l'embolie pulmonaire sont concordants avec ceux de notre étude, en particulier sur le plan de la mortalité.

Nous serons également amenés à comparer les résultats de l'étude STEP avec ceux d'autres études. Les éléments de discussion porteront sur les aspects épidémiologiques, diagnostiques, mais surtout thérapeutiques et pronostiques de l'embolie pulmonaire en pratique courante.

RAPPELS SUR **L'EMBOLIE** **PULMONAIRE**

I. Epidémiologie

1. Généralités

De nombreux travaux aux méthodologies différentes ont été publiés sur l'épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse. Il y a en effet des **études rétrospectives** réalisées à partir de certificats d'autopsies, de certificats de décès, ou à partir de listes de diagnostic de sortie d'hospitalisation, des **études de cohorte** qui extrapolent les résultats sur une population géographique limitée à la population générale et enfin des **registres** qui le plus souvent investiguent le devenir des patients après le diagnostic.

Ces différentes études ont permis d'avoir des connaissances épidémiologiques relatives à l'embolie pulmonaire permettant de cibler les efforts en vue d'améliorer le diagnostic, le traitement et la prévention de cette maladie. En effet, malgré des progrès notables dans ces domaines, l'embolie pulmonaire reste mortelle et menace de récurrence les sujets atteints, même lorsqu'une anticoagulation est entreprise.

✓ La maladie thromboembolique veineuse est la 3^{ème} maladie cardiovasculaire après les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et l'insuffisance coronarienne: elle est donc en 3^{ème} **position en matière de mortalité morbidité parmi les maladies cardiovasculaires** [15].

✓ **L'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde** correspondent à deux expressions cliniques différentes **d'une seule et même maladie** [1,2].

Les embolies pulmonaires font souvent suite à une thrombose symptomatique ou latente, siégeant dans les veines profondes des membres inférieurs.

2. Incidence- Prévalence

✓ Près de 70 % des patients chez qui on soupçonne la présence d'une embolie pulmonaire n'en ont pas, c'est-à-dire que la **prévalence** de la pathologie thromboembolique chez les sujets pour lesquels elle est suspectée est de **30 %** [16,17].

✓ A l'inverse, moins de 40 % des embolies pulmonaires sont diagnostiquées ; des études autopsiques ont en effet montré que **le diagnostic d'embolie pulmonaire n'était fait que dans 30 % des cas en ante mortem**.

L'étude menée sur une période de 21 mois et portant sur 51 645 patients à partir des certificats d'autopsie de l'hôpital Henry Ford de Détroit (qui a d'ailleurs participé à l'étude PIOPED) en vue d'avoir une estimation de la prévalence de l'embolie pulmonaire dans un hôpital général et d'évaluer la capacité des médecins à poser le diagnostic d'embolie pulmonaire en ante mortem a mis en évidence une prévalence d'embolie pulmonaire chez les patients hospitalisés de 1 % (intervalle de confiance 95 %). L'embolie pulmonaire a causé le décès ou contribué au décès dans 0,2 % des cas, elle a été constatée à l'autopsie dans 14,6 %

des cas. Parmi les patients autopsiés décédés d'embolie pulmonaire, le diagnostic n'avait pas été suspecté dans 70 % des cas. Cette étude a donc permis d'attirer l'attention sur le fait que le diagnostic d'embolie pulmonaire n'avait été suspecté que chez 30 % des patients pour lesquels l'embolie pulmonaire était la principale cause de décès [18].

Cette tendance à l'insuffisance de diagnostic en ante mortem est stable. En effet la **prévalence de l'embolie pulmonaire diagnostiquée en post mortem** ces 3 dernières décennies n'a pas diminué [15,19].

✓ **L'incidence de l'embolie pulmonaire n'a pas diminué** ces 30 dernières années malgré les progrès en matière de prophylaxie, de diagnostic et de traitement [20].

Il faut dire que les progrès de la médecine (survie plus élevée des polytraumatisés, complexité croissante des gestes thérapeutiques en chirurgie et en réanimation), l'allongement de l'espérance de vie, ainsi que l'insuffisance de prophylaxie contribuent à augmenter la population à risque de développer une thrombose veineuse et donc à l'absence de diminution de l'incidence de la maladie thromboembolique.

Déjà Bergqvist avait évoqué une relative stabilité de la prévalence de l'EP dans l'étude Malmö faite en Suède entre 1951 et 1980, dans le seul hôpital de la ville [21]: c'est une étude rétrospective portant sur des patients chirurgicaux pour lesquels le diagnostic d'embolie pulmonaire était posé à l'autopsie. Ce qui ressort de cette étude, c'est que 1/3 des patients autopsiés pendant cette période présentait une EP ou une TVP sans que cette fréquence varie avec les années, ce qui suggérait le caractère encore menaçant pour la santé de l'embolie pulmonaire [22].

Ceci incite à garder un haut degré de suspicion clinique de la maladie chez les patients hospitalisés et à instaurer de manière large une prophylaxie antithrombotique pour les populations à risque, aussi bien dans les services de chirurgie que de médecine. Mais il faut néanmoins préciser que les études faites à partir des autopsies n'apportent qu'une information limitée car non seulement l'autopsie ne concerne que les patients hospitalisés mais encore elle peut sous estimer la présence d'embolie pulmonaire suivant la technique utilisée (dissection vasculaire, angiographie pulmonaire post mortem).

✓ Les études Nord américaines les plus récentes et les plus fiables [23,24] révèlent une incidence annuelle de MTEV (TVP et/ou EP) de l'ordre de 0,7 à 1,3/1000 dont 30 à 40 % d'embolie pulmonaire symptomatique isolée ou associée à une thrombose veineuse. Mais ce sont des statistiques hospitalières avec une sous estimation très probable de l'incidence dans la population générale qui doit avoisiner les 1-2/1000 dont 50 % d'embolie pulmonaire.

Par extrapolation, l'incidence annuelle en France de la maladie thromboembolique est d'environ 100 000/an dont 50000 embolies pulmonaires et 5000 à 7500 décès.

L'examen des dossiers médicaux dans une région géographique bien définie permet d'établir des taux d'incidence dans la population de cette région. C'est ce qui a été fait à Worcester, 2^{ème} ville de nouvelle Angleterre.

Dans cette région essentiellement citadine [25], l'incidence annuelle d'événements thromboemboliques veineux était de 1/1000. L'incidence de la TVP isolée est de 0,48/1000/an et l'incidence de l'embolie pulmonaire avec ou sans TVP associée est de 0,23 /1000/ an. 1/3 des événements étaient des récides et on constate que la fréquence de la TVP isolée était 2 fois plus élevée que celle de l'EP.

Une étude rétrospective sur une cohorte de 2218 patients du Minnesota a été réalisée sur une période de 25 ans (1966-1990) ; elle retrouve une incidence de 48 /100 000/ an pour la TVP, chiffre superposable à celui retrouvé dans Worcester et de 69 /100 000/ an pour l'EP soit 3 fois plus que dans l'étude Worcester (incidence annuelle globale de maladie thromboembolique de 117/100 000/an) [4].

Le suivi d'une cohorte appartenant au district de Brest à l'Ouest de la France été assuré pendant un an. L'incidence de la maladie thromboembolique y est de 1,83/100 habitants/an (95 % intervalle de confiance) sur une population de 342000 habitants ; l'incidence de la TVP y est de 1,24/100 habitants/an et l'incidence de l'embolie pulmonaire y est de 0,60/100 habitants/an ; 63 % des patients concernés étaient à domicile quand l'accident thromboembolique est survenu. Parmi eux 16 % avaient été hospitalisés dans les 3 mois [26]] ce qui fait s'interroger sur la détection des patients à risque et de la prophylaxie.

✓ Pour ce qui est de la TVP elle-même, son incidence est d'environ 1,6/1000 habitants par an [27]. 30 % des patients présentent une récide à 8 ans, 30 % gardent des séquelles à type de maladie post phlébitique et 30 % se compliquent d'embolie pulmonaire alors que celle-ci ne serait cliniquement suspectée que dans 5 % des cas. Dans cette référence, il n'y a pas de différence en fonction du sexe mais dans d'autres études, alors que l'incidence est comparable chez les hommes et femmes de plus de 50 ans ($p < 0,02$) elle serait plus importante chez l'homme entre 20 et 49 ans ; il n'y aurait pas de différence selon les ethnies [28].

✓ La morbidité par embolie pulmonaire augmente avec l'âge et le sexe masculin (ratio homme/femme=1,24) [15,29].

3. Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction de l'âge

L'incidence de la MTEV augmente avec l'âge en particulier après 65 ans [25]. La mortalité de l'embolie pulmonaire suit la même courbe (figure 1). Or le diagnostic est souvent plus difficile chez le sujet âgé du fait de l'attribution de signes certes non spécifiques à une autre maladie.

La mortalité par embolie pulmonaire est d'environ 0,001 % par an avant 50 ans, de 0,05 % par an entre 50 et 60 ans, et de 0,2 % par an après 70 ans.

L'incidence de la maladie thromboembolique est liée à l'âge de façon quasi exponentielle. Elle est significativement plus élevée chez l'homme que chez la femme.

RESUME

La radiothérapie est un des moyens thérapeutiques qui a permis d'incontestables progrès dans le traitement de la maladie de Hodgkin, rendant possible des survies ou des guérisons définitives au décours desquelles sont apparus des effets indésirables, en particulier cardiologiques.

A partir de trois observations de complications cardiaques apparues chez des patients irradiés pour maladie de Hodgkin, et à partir d'une revue de la littérature, nous décrivons les différentes atteintes cardiaques radiques : les atteintes péricardiques, puis les atteintes coronariennes, myocardiennes, valvulaires, et électrocardiographiques.

Puis, nous montrerons que la radiothérapie, tout en gardant comme exigence de ne pas transiger sur son indéniable efficacité, a considérablement modifié ces dernières années tout à la fois sa technique et son positionnement dans la stratégie thérapeutique de la maladie de Hodgkin, afin de diminuer l'incidence de ces complications.

TITRE EN ANGLAIS :

Cardiac complications of radiotherapy : three case and review.

THESE : MEDICINE GENERALE -- ANNEE 2003

MOTS CLEFS :

Radiothérapie -- complications cardiaques -- revue de la littérature.

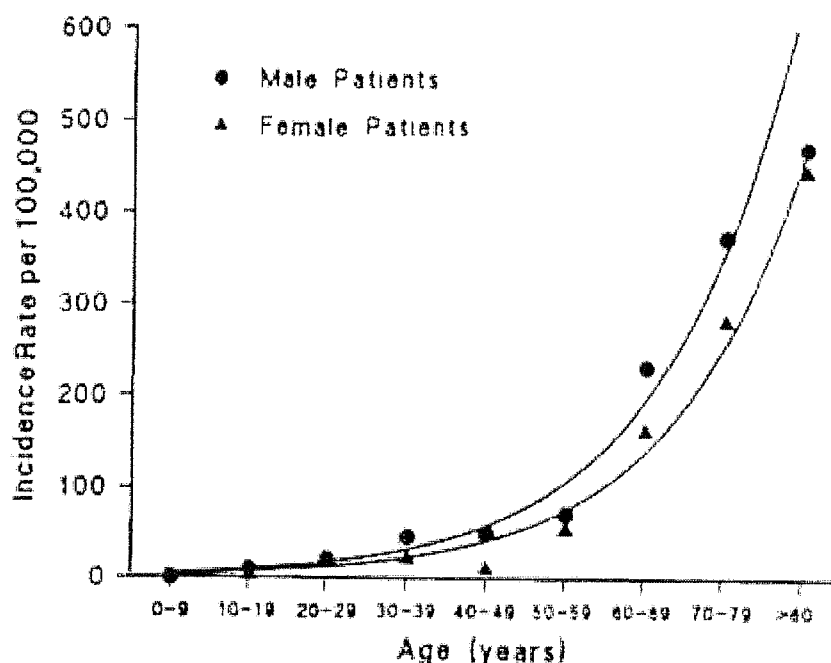
INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

Figure 1 : Incidence annuelle de la MTEV aux Etats-Unis [25]



D'après 3 des articles sus cités, l'incidence des embolies pulmonaires dans la population générale est de 0,005 à 0,03 % par an avant 40 ans, de 0,02 à 0,08 % par an entre 50 et 60 ans et de 0,08 à 0,4 % par an après 70 ans, sans différence importante entre les sexes [4,25,26].

Une étude menée entre 1986 et 1989, portant sur 7174 cas d'EP et 8923 cas de TVP, a montré que l'incidence de l'embolie pulmonaire était de 1,3/1000/an entre 65 et 69 ans et de 2,8/1000/an entre 85 et 89 ans ; dans les mêmes tranches d'âge l'incidence de la TVP est respectivement de 1,8 et 3,1/1000/ an [30].

4. Incidence hospitalière et communautaire de l'EP

✓ L'**incidence** de la MTEV est plus de 100 fois **plus importante en intrahospitalier qu'en communautaire** (960,5/10000/an contre 7,1/10000/an) d'après une étude rétrospective menée sur une cohorte de patients résidents au Minnesota entre 1980 et 1990. Cette étude a également mis en évidence une augmentation de l'incidence avec l'âge [31].

✓ L'incidence de l'embolie pulmonaire serait **comparable dans les centres hospitaliers généraux et les grands hôpitaux universitaires** ; l'incidence de l'embolie pulmonaire objectivée chez les patients hospitalisés dans un grand hôpital universitaire est effectivement estimée entre 0,27 et 0,40 %. Une étude a été menée sur 2 ans pour déterminer l'incidence de l'embolie pulmonaire chez les patients pris en charge dans un hôpital général (en prenant en compte l'âge, le sexe et la race); l'incidence s'est révélée être identique à celle observée dans les hôpitaux universitaires à savoir 0,27 %. Dans cette étude, on ne notait pas de différence significative entre les hommes et les femmes, on ne notait pas non plus de différence en fonction de l'ethnie [32].

5. Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction du sexe

Certaines études ont mis en évidence une **différence d'incidence de l'embolie pulmonaire en fonction du sexe**.

Il semblerait en effet que la morbidité augmente avec l'âge certes, mais également en fonction du sexe avec un ratio homme /femme à 1,24 [15,29].

Dans l'étude citée précédemment, menée entre 1986 et 1989, l'incidence de l'EP était plus basse chez les femmes avec un risque relatif de 0,86 [30].

A l'inverse, une étude menée en gériatrie sur 20 ans a montré que l'incidence de l'embolie pulmonaire d'après les études autopsiques était significativement plus importante chez les femmes (28 %) que chez les hommes (10 %) avec $p < 0,02$ alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sexes pour les autres diagnostics. L'étude des causes de décès chez les sujets âgés révèle donc un taux plus important d'embolie pulmonaire chez la femme; cela signifie-t-il que l'embolie pulmonaire est plus fréquente chez la femme âgée que chez l'homme âgé ou qu'elle est de plus mauvais pronostic chez la femme âgée fragile [33] ?

D'autres études, à l'inverse, ne montrent aucune différence en fonction du sexe [15].

6. Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction des ethnies

L'incidence serait également variable en fonction des ethnies avec des chiffres plus importants chez les caucasiens et afro-américains que chez les hispaniques et les asiatiques [34]. On retrouve cette notion d'incidence plus importante chez les sujets de race noire que chez ceux de race blanche avec un RR de 1,25 dans l'étude menée entre 1986 et 1989 [30].

7. Embolie pulmonaire et saison

Certaines publications sont en faveur d'une **incidence variable selon les saisons** avec une notion d'incidence plus importante en hiver qu'en été [34]. D'autres études, à l'inverse, ne montrent aucune différence en fonction de la saison [15].

Ce qui est certain, c'est qu'il y a une sous estimation de l'incidence de l'embolie pulmonaire. Il faut en effet penser que bon nombre d'embolies pulmonaires sont asymptomatiques et que l'insuffisance de diagnostic ante mortem d'embolie pulmonaire est stable.

La moitié des patients qui ont une TVP proximale ont une EP asymptomatique.

45 à 60 % des patients avec EP ont une TVP associée asymptomatique.

L'EP est la principale cause non carcinologique de mortalité des patients cancéreux.

L'embolie pulmonaire est aussi la première cause extra obstétricale de décès des parturientes.

II. Facteurs de risque et prophylaxie

1. Le terrain

La classique **triade de Virchow** fait intervenir la stase veineuse, le facteur pariétal et l'hypercoagulabilité :

-**La stase sanguine** correspond à un ralentissement de la circulation veineuse secondaire par exemple à une immobilisation prolongée (alitement, hospitalisation en post-opératoire), une insuffisance cardiaque, un trouble du rythme ou un voyage en position demi assise.

-Le facteur pariétal sous entend une ***lésion de la paroi veineuse*** mécanique (traumatisme, origine médicamenteuse (chimiothérapie, cordarone...), ou infectieuse).

-L'hypercoagulabilité se traduit par une ***propension anormale à créer un thrombus***. Elle peut être constitutionnelle (thrombophilie : déficit en protéine C, S, déficit en Antithrombine 3 ou résistance à la protéine C activée) ou acquise (oestroprogestatifs surtout pilule de 3^{ème} génération, traitement hormonal substitutif de la ménopause, antidépresseurs, tabac)

2. Les facteurs de risque

Ils ont en particulier été décrits par Thrift [35], Bergmann [36] et Fiessinger [37].

Le **THRIFT** consensus de 1992 [35] établit les facteurs de risque de thromboembolie chez les *patients hospitalisés* et l'incidence de thromboembolie selon les critères observés.

- **Les facteurs de risque thromboemboliques veineux sont liés au patient et la situation clinique aiguë :**

Le risque inhérent au patient peut être :

L'âge > 40 ans,
L'obésité (BMI),
La maladie variqueuse,
Une immobilisation > 4 jours,
La grossesse,
Le post-partum,
Une forte dose d'oestrogènes,

Des antécédents de TVP ou d'EP,
 Une thrombophilie (déficit en protéine C, S, AT III, résistance à la protéine C activée, anticorps anticardiolipine et anticoagulant circulant),
 Une hyperhomocystéinémie

La situation aigue peut être :

Un traumatisme ou une chirurgie, particulièrement du pelvis, de la hanche ou des membres inférieurs,
 Un cancer,
 Une décompensation cardiaque,
 Un infarctus du myocarde récent,
 Une paralysie des membres inférieurs,
 Une infection,
 Une maladie inflammatoire intestinale
 Un syndrome néphrotique
 Une polyglobulie,
 Une dysprotéinémie
 Une hémoglobinurie paroxystique nocturne,
 Une maladie de Behçet

• Stratification du risque

-D'après THRIFT, l'incidence de la MTEV chez les *patients hospitalisés* est résumée dans le tableau suivant (tableau 1) :

Tableau 1 : Incidence de la MTEV en fonction des facteurs de risque

	Thrombose veineuse profonde	Thrombose veineuse proximale	Embolie pulmonaire fatale
Faible risque*	< 10 %	<1 %	0-0,1 %
Risque modéré**	10-40 %	1-10 %	0,1-1 %
Risque élevé***	40-80 %	10-30 %	1-10 %

*Risque thrombotique faible

- Chirurgie minime (<30 min) ; pas d'autre facteur de risque en dehors de l'âge.
- Chirurgie majeure (> 30 min) ; âge > 40 ans ; pas d'autre facteur de risque.
- Traumatisme minime ou pathologie médicale non chirurgicale.

****Risque thrombotique modéré**

- Chirurgie générale majeure, urologique, gynécologique, cardiothoracique, vasculaire ou neurochirurgicale ; âge > 40 ans ou autres facteurs de risque.
- Affection médicale grave, cardiaque, pulmonaire, cancer, maladies inflammatoires intestinales.
- Traumatisme grave ou brûlures.
- Chirurgie minime, traumatisme ou pathologie médicale chez un patient avec antécédents de TVP, d'embolie pulmonaire ou de thrombophilie.

*****Risque thrombotique élevé**

- Fracture ou chirurgie orthopédique majeure du bassin, de la hanche ou des membres inférieurs.
- Chirurgie majeure pelvienne ou abdominale cancérologique.
- Chirurgie majeure, traumatisme ou affection médicale chez un patient avec des antécédents de TVP, d'embolie pulmonaire ou de thrombophilie.
- Paralysie des membres inférieurs (hémiplegie, paraplégie).
- Amputation majeure d'un membre inférieur.

-D'après Fiessinger [37], il y a 3 niveaux de risque de maladie thromboembolique veineuse en *milieu médical* (tableau 2) :

Tableau 2 : Stratification du risque thromboembolique en milieu médical

<u>Risque aigu</u>	<u>Niveau du risque</u>	<u>Risque lié au malade</u>
.Affection médicale bénigne	1	aucun
Insuffisance cardiaque décompensée (*) .Insuffisance respiratoire sévère .Cancer évolutif .Sepsis sévère .Syndrome néphrotique .Maladie intestinale inflammatoire .Maladie systémique .Syndrome myeloprolifératif .Déshydratation sévère .Oblitération artérielle aigue .Ischémie critique membre inférieur	2	.Age > 40 ans .obésité .Insuffisance veineuse, varices .Alitement récent > 4 jours .Grossesse .Post partum .Contraception orale .Anticoagulant circulant .Anticorps anticardiolipine
.Paralysie membre inférieur .Infarctus myocardique	3	.Antécédent thromboembolique .Thrombophilie

*La cardiopathie est effectivement un facteur de risque, en particulier l'insuffisance cardiaque congestive qui représente dans certaines séries un facteur de risque relatif de MTE de 3,5. Les cardiopathies hypertensives et congénitales seraient moins thrombogènes.

✓ La relation **accident thromboembolique/voyage** est à discuter : dans la plupart des cas, les thromboses en rapport avec les voyages par position assise prolongée avec stase veineuse des membres inférieurs affectent les personnes qui ont des facteurs de risque tels que des antécédents thromboemboliques. Il faut donc cibler ces sujets à risque pour leur donner des conseils quant aux précautions à prendre (bas de contention). Deux analyses indépendantes montrent que le risque thromboembolique augmente exponentiellement avec le temps de voyage. Mais globalement il semble que la relation entre les deux événements est souvent exagérée [38] en particulier si l'on se réfère au transport aérien avec le syndrome de la classe économique, qui fait toujours l'objet d'un large débat dans la presse et le monde juridique [39,40].

Il y a toujours des facteurs de risque prédisposants.

✓ **La thrombophilie** ou anomalies constitutionnelles de l'hémostase est souvent retrouvée dans les étiologies de la maladie thromboembolique. Le hasard n'explique en effet pas à lui seul l'apparition d'une TVP et/ou d'une embolie pulmonaire chez un patient, et il faut en particulier penser à une prédisposition génétique éventuelle sous-jacente.

En particulier lorsque l'embolie pulmonaire survient suite à un facteur de risque mineur (long voyage par exemple), il faudra penser à évoquer la possibilité d'une anomalie de l'hémostase. La mutation de la prothrombine et la mutation du facteur Leiden V sont les 2 anomalies les plus souvent retrouvées.

Les découvertes dans ce domaine ne cessent d'évoluer. On citera par ordre chronologique :

- Le déficit en antithrombine III (1965)
- Le déficit en protéine C (1981) [41] et protéine S (1984)[42]
- La résistance à la protéine C activée rattachée à une mutation du facteur V Leiden (1993)
- L'hyperhomocystéinémie (1994)
- La mutation du gène de la prothrombine G20210 (1996)
- L'augmentation du facteur VIII sérique.

Il y a souvent des interactions avec d'autres facteurs, concourant au développement d'une TVP : la moitié des épisodes de MTEV dans ce contexte surviennent dans des situations à risque telles que l'immobilisation, une intervention chirurgicale, une contraception orale, une grossesse ou le post partum.

On note une grande fréquence de l'association mutation du facteur V Leiden/ mutation du gène de la prothrombine.

Le bilan biologique à réaliser à la recherche d'une explication d'une MTEV permet de distinguer les anomalies constitutionnelles et acquises; dans la première catégorie, on peut doser les facteurs V, II, l'antithrombine, la protéine C, la protéine S, le fibrinogène et l'homocystéinémie; dans la deuxième catégorie on retrouve les anticorps antiphospholipides. A ces examens peuvent être ajoutés un contrôle du temps de Quick (TQ) et du temps de céphaline activée (TCA).

Le bilan doit se faire au mieux à distance de l'événement thromboembolique (perturbations de l'hémostase contemporaines de la phase aiguë de la thrombose) et si possible en dehors de la grossesse et en l'absence de contraception orale.

La recherche d'un déficit en protéine C ou S n'est possible qu'un mois après arrêt des antivitamines K (AVK), la recherche d'un déficit en ATIII peut être réalisée sous AVK mais à au moins 10 jours d'un traitement par héparine. De toute façon, il n'est pas nécessaire de faire le bilan lors de la découverte d'une TVP ou d'une EP car la mise en évidence précoce d'une anomalie n'influence pas le traitement en phase aiguë.

En cas de thrombophilie héréditaire (sujet jeune, ATCD familiaux de TVP), le bilan minimum indispensable comporte : mutation facteur V Leiden, mutation du gène de la prothrombine, hyperhomocystéinémie mais on peut conseiller de chercher un déficit en protéine S, protéine C et antithrombine III en sachant que leur faible prévalence rend leur rentabilité faible.

En cas de thrombophilie acquise, le bilan minimum comporte : NFS Plaquettes, TQ, TCA, protéinurie et électrophorèse des protéines, dosage des anticorps antiphospholipides.

3. La prophylaxie

On sait donc qu'il existe des facteurs de risque associés à la maladie thromboembolique, qui sont acquis ou constitutionnels ; si l'embolie pulmonaire est encore une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients hospitalisés, c'est probablement en partie lié à une insuffisance de prophylaxie adéquate pour les patients à risque alors que l'on sait que le taux de mortalité par embolie pulmonaire est inférieur à 8 % quand les conditions prophylactiques et thérapeutiques sont suivies [43].

Il est donc indispensable d'améliorer l'identification des patients à risque de maladie thromboembolique inaugurale ou récidivante si l'on veut réduire l'incidence de la maladie thromboembolique : mieux estimer l'ampleur du risque, éviter l'exposition au risque dès que possible, utiliser de façon plus répandue la prophylaxie quand le risque est inévitable et cibler la prophylaxie sur les personnes qui en ont le plus besoin [44], ceci par le biais des données épidémiologiques disponibles.

- **Identification du patient à risque**

Dans un premier temps, il faut définir qui a besoin d'une prophylaxie et ce en faisant entrer le patient dans une catégorie définie par le niveau de risque (patients à faible risque, risque intermédiaire et risque élevé), cette stratification devant permettre d'administrer au patient une prophylaxie appropriée.

Ainsi, le fait de séparer les patients en fonction de la catégorie de risque thromboembolique à laquelle ils appartiennent a permis de montrer la justification d'une prévention de la MTEV par des doses fixes d'HBPM puisqu'elle réduit le risque thromboembolique d'un facteur 2,5 [45].

Il faut prendre en compte les facteurs de risque individuellement et dans leur combinaison pour déterminer un type et une durée de prophylaxie appropriée.

Il est vrai que certains facteurs de risque suffisent par eux même pour inciter le médecin à mettre en route une prophylaxie : la chirurgie, des traumatismes multiples, une fracture de hanche, une paralysie par atteinte médullaire.

D'autres facteurs de risque ne font que contribuer à augmenter le risque thromboembolique comme l'âge, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, l'immobilisation prolongée, la grossesse, la contraception ou l'hormonothérapie substitutive, des conditions hématologiques particulières constitutionnelles ou acquises, une maladie maligne. Dans ce cas, la prophylaxie sera à discuter en fonction de l'association de ces facteurs et du contexte dans lequel ils sont pris en compte [46].

- **Les moyens prophylactiques**

Une fois les facteurs de risque identifiés, il faut choisir la prophylaxie.

Les moyens de prévention peuvent être médicamenteux (HNF, HBPM, AVK, Aspirine), mécaniques (mobilisation précoce qui est une mesure unanimement préconisée, contention veineuse élastique ou compression pneumatique intermittente des membres inférieurs) ou combinés.

Il semble y avoir une efficacité variable de chaque méthode selon le type de patient. Les patients à risque de développer une maladie thromboembolique devraient donc être évalués individuellement afin d'appliquer la méthode prophylactique la plus appropriée [47].

Par exemple, la meilleure prophylaxie afin d'éviter un événement thromboembolique après une arthroplastie du genou est de combiner l'anesthésie épidurale, l'aspirine, la compression pneumatique immédiate en post opératoire et la reprise rapide de la déambulation ; cette association est plus efficace que la prévention pharmacologique isolée [48].

✓ **Les anticoagulants** efficaces sont les AVK, l'HNF en injection sous cutanée (calciparine), les HBPM et deux anticoagulants commercialisés plus récemment en France que sont le danaparoiide et la désirudine.

Selon les essais et les situations, ces traitements ont réduit de 22 à 86 % (en chiffre relatif) l'incidence des TVP dépistées par examen complémentaire [49]. L'utilisation d'HNF à faible dose apporte une réduction relative du risque à 8 % et les HBPM à 6 % soit 68 % et 70 % de réduction relative du risque.

Les héparines de bas poids moléculaires sont de plus en plus utilisées aussi bien dans la prophylaxie que dans le traitement d'ailleurs ; elles font en effet partie des anticoagulants les plus efficaces avec des propriétés pharmacodynamiques avantageuses, sûres et économiques (injections sous cutanées, 1 fois par jour seulement en préventif, pas de nécessité de contrôle de la coagulation, possibilité de traitement à domicile) [50]. Les HBPM offrent une alternative sûre et peu coûteuse aux HNF chez les patients médicaux. L'enoxaparine est la seule qui a reçu l'AMM dans la thromboprophylaxie [51].

Les HBPM en prophylaxie réduisent significativement la probabilité de TVP et d'embolie pulmonaire chez les patients à risque, sans risque de complication thérapeutique significatif, en particulier chez les patients polytraumatisés ou avec multiples atteintes alors que l'incidence de TVP y est de 58 à 63 % [52,53].

La prophylaxie avec HBPM est associée à une réduction significative sur le plan statistique et clinique du risque de TVP en comparaison avec les HNF et les patients non traités [53].

Deux publications font référence à la méta-analyse de Mismetti [49,54]. Cette méta-analyse regroupe 7 études comparant héparine (HNF ou HBPM) et placebo sur 15095 patients et 9 essais comparant HNF et HBPM chez 4669 patients. Les résultats sont les suivants : sans prophylaxie, l'incidence moyenne de la TVP et de l'EP est respectivement de 19 et 1 % ce qui correspond approximativement aux données observées en chirurgie générale.

La prophylaxie permet de réduire le risque de thrombose et d'embolie pulmonaire de 50 % sans augmentation significative du risque hémorragique.

Il n'y a pas de différence significative entre l'HNF et les HBPM sur la prévention des thromboses ; en revanche il y a une réduction du risque hémorragique de 50 % avec les HBPM par rapport à l'HNF.

Mais devant l'hétérogénéité des patients, des facteurs de risque, des doses d'héparine et des critères de jugement dans cette méta-analyse, une autre étude a été menée: MEDENOX [55,56]; y sont inclus 1102 patients hospitalisés, âgés de plus de 40 ans, atteints d'une pathologie médicale aiguë et immobilisés récemment ; ces patients recevaient soit un placebo, soit de l'énoxaparine 20 mg, soit de l'énoxaparine 40 mg (tirage au sort).

L'incidence de thrombose veineuse avant J14 est de 14,9 % avec placebo, 15 % avec enoxaparine 20 mg et 5,5 % avec enoxaparine 40 mg ce qui correspond à une réduction relative du risque de 63 % ($p < 0,001$); ces valeurs sont identiques en cas de thrombose proximale.

Deux médicaments synthétiques, spécifiques dans leur mode d'action, ne nécessitant pas de surveillance biologique et dont le maniement est simplifié, devraient encore améliorer la prophylaxie des accidents thromboemboliques en chirurgie: il s'agit du fondaparinux et du ximélagatran.

Le fondaparinux (ARIXTRA) est un pentasaccharide de synthèse qui inhibe exclusivement le facteur Xa par l'intermédiaire de l'antithrombine et présente l'avantage d'une très grande sélectivité sur ce facteur d'où sa simplicité d'emploi. Son indication est encore limitée dans la prévention de la TVP en chirurgie orthopédique [57]. Une étude randomisée en double aveugle a mis en évidence une meilleure efficacité sans augmentation du risque du fondaparinux sur l'énoxaparine dans la prévention thromboembolique en chirurgie orthopédique de hanche ou du genou [58].

Le ximélagatran (EXANTA) est un antithrombotique oral, inhibiteur direct et spécifique de la thrombine ; il ne nécessite pas d'adaptation posologique et ne présente pas d'interaction alimentaire ni médicamenteuse [59].

Les études avec ces deux produits devraient permettre de mieux définir les modalités de prévention des accidents thromboemboliques (début et durée de la prophylaxie) notamment dans le cadre des interventions orthopédiques à haut risque comme la chirurgie majeure de la hanche ou du genou.

✓ **Les méthodes préventives non pharmacologiques** devraient être réservées aux patients à haut risque hémorragique et devraient être associées à l'héparine pour les patients à haut risque thromboembolique. Par exemple, en chirurgie générale, les patients à risque modéré à sévère devraient avoir des HNF ou HBPM; dans la chirurgie orthopédique à haut risque, la prophylaxie avec des hautes doses d'HBPM et les anticoagulants oraux est indiquée ; en neurochirurgie et chez les patients polytraumatisés la prophylaxie sera adaptée en fonction du risque hémorragique individuel; les patients paraplégiques doivent être mis sous HBPM ; en médecine interne les conditions s'accompagnant d'un alitement prolongé indiquent une prophylaxie par HNF ou HBPM [60].

✓ Quelle est la *place de l'aspirine dans la prophylaxie de la thrombose veineuse* ?

La place de l'aspirine dans la prophylaxie de la thrombose veineuse est encore très discutée [61], la prévention du risque d'embolie pulmonaire et de TVP par les antiagrégants plaquettaires a été évaluée dans plusieurs études, qui individuellement n'avaient pas permis d'aboutir à une conclusion définitive.

Il faut dire que les facteurs de risque d'athérosclérose que sont le tabac, l'HTA, la dyslipidémie, la sédentarité et l'éthylisme ne sont pas associés à une augmentation du risque de MTE ; en revanche l'obésité et le diabète le sont [62].

Les essais utilisant des antiagrégants plaquettaires dans la prévention de la thrombose veineuse ont donc plutôt des résultats peu concluants ou négatifs.

Même si une méta-analyse en 1994 [63] concluait à une réduction du risque relatif de thrombose de 40 % ; le débat reste encore ouvert. En tout cas les experts de la dernière conférence de consensus de l'American College of Chest Physicians (ACCP) ne recommandent pas son utilisation en prophylaxie dans la catégorie à haut risque thromboembolique [61].

Les effets indésirables en particulier les complications hémorragiques doivent être pris en compte dans la balance bénéfice-risque et il semble que les complications liées à l'aspirine soient plus importantes que le gain en terme de réduction de complications thrombotiques [64].

Pourtant, les résultats se sont révélés plutôt encourageants dans un grand essai clinique randomisé international fait pendant 6 ans, entre 1992 et 1998 à partir de patients qui allaient subir soit une intervention de hanche soit du genou (13356 patients dans l'essai Pulmonary Embolus Prevention) : un traitement quotidien par aspirine 160 mg était débuté en préopératoire et poursuivi 35 jours en post opératoire ; la mortalité et la morbidité ont été évaluées pendant ces 35 jours. Parmi les patients avec fracture de hanche, le fait de donner de l'aspirine a permis une réduction d'embolie pulmonaire de 43 % et de TVP de 29 %. Il y a eu 105 cas d'accident thromboembolique incluant EP et TVP sur les 6679 patients ayant reçu de l'aspirine et 165 cas sur les 6677 patients ayant reçu un placebo, ce qui correspond à une réduction absolue de 9 pour 1000 et une réduction en proportion de 36 % ; dans ce contexte l'aspirine a permis d'éviter 4 embolies pulmonaires fatales. Parmi les patients ayant subi une arthroplastie, le taux d'accident thromboembolique était bas mais proportionnellement les effets de l'aspirine étaient compatibles avec ceux observés chez les patients opérés de la hanche [65]. On notera que cette étude est très critiquée méthodologiquement car l'objectif principal a changé en cours d'étude et 25 % des patients recevaient, associé à l'aspirine un traitement héparinique à dose prophylactique ce qui rend incertain les effets de l'aspirine utilisée seule.

Actuellement, il faut retenir que l'effet prophylactique de l'aspirine d'après les comparaisons historiques et compte tenu des comparaisons directes est inférieur à l'effet prophylactique des autres antithrombotiques et en particulier des HBPM, c'est pourquoi l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires dans la prévention de la maladie thromboembolique doit rester une exception ; l'héparine demeure le médicament de choix.

- **Prophylaxie en milieu médical.**

✓ Sachant que la MTEV est l'une des principales causes de décès en milieu hospitalier, en règle chez les sujets présentant plusieurs facteurs de risque thrombotiques, il est clair qu'une prévention adaptée à l'évaluation préalable du risque s'impose ; si l'efficacité de l'HNF et des HBPM est bien établie en milieu chirurgical, la situation est beaucoup plus difficile pour les patients hospitalisés en milieu médical (à l'exception peut-être des malades hospitalisés pour infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) où l'évaluation des moyens de prévention est moins aboutie, en particulier pour les patients de médecine interne, où l'utilisation des anticoagulants en prophylaxie est loin d'être parfaite, du fait en partie du plus faible nombre d'études comparativement aux études chirurgicales et du fait de leur caractère relativement récent. Et il est certain que les recommandations pour la prévention thromboembolique chez les patients non chirurgicaux sont souvent des extrapolations tirées d'essais cliniques chirurgicaux [66].

✓ Il faut en définitive considérer que le risque thromboembolique chez les patients hospitalisés pour un motif médical est comparable au risque thromboembolique chez les patients chirurgicaux ; la thromboprophylaxie est recommandée pour des situations médicales spécifiques mais celles-ci sont souvent mal connues.

Une étude rétrospective a ainsi été menée en Italie ; elle consistait à évaluer l'utilisation de la prophylaxie antithrombotique dans deux hôpitaux italiens, l'un universitaire, l'autre non. 516 patients consécutifs ont été sélectionnés en fonction de la notion d'augmentation du risque thromboembolique nécessitant une prophylaxie, 265 dans le centre universitaire, 251 dans l'autre ; 165 patients étaient à risque (103 dans le centre universitaire, 62 dans l'autre) par cancer (53), insuffisance cardiaque (34), AVC (33), infection aigue (23), insuffisance respiratoire aigue (18), affection rhumatologique aigue (3) ou maladie inflammatoire (1). 42 patients avaient une contre-indication à un traitement anticoagulant, 11 avaient déjà un traitement anticoagulant au long cours, et parmi les 112 patients restants, seulement 52 soit 46,4 % ont eu un traitement prophylactique antithrombotique ; à noter que les patients à risque du fait d'un AVC ou d'une insuffisance cardiaque ont eu de façon significativement plus fréquente une prophylaxie ; il apparaît donc que la prophylaxie de la MTEV est insuffisamment prescrite aux patients médicaux et qu'il existe des variations selon le motif d'admission quant à la prise en charge prophylactique. Ceci laisse donc penser que des cas de MTEV surviennent alors qu'ils auraient pu être évités si le taux d'utilisation de la prophylaxie n'était pas si bas ; une meilleure éducation et information des médecins est donc nécessaire [67].

✓ D'après un supplément Chest paru en janvier 2001 [49] sur la prévention de la MTEV, l'incidence moyenne de thrombose veineuse en chirurgie générale est de 25 % parmi 4310 patients contrôles sans prévention issus de 53 études.

Les incidences de thrombose proximale, d'embolie pulmonaire et d'embolie pulmonaire mortelle y sont respectivement de 7 %, 1,6 % et 0,9 %.

Pourtant, malgré ces connaissances, on retrouve certaines publications qui révèlent une insuffisance de prophylaxie même en chirurgie avec par exemple cette étude faite dans l'Oklahoma, révélant que seulement 39 % des patients hospitalisés pour chirurgie thoraco-

abdominale et à très haut risque thromboembolique avaient reçu une prophylaxie et que sur ces 39 % seulement 2/3 avaient une prophylaxie appropriée [68].

Mais attention néanmoins à ne pas non plus être excessifs quand à la prescription d'une prophylaxie comme le suggèrent les résultats de l'*Heparin prophylaxis Study Group* qui remettent en cause l'intérêt d'une prophylaxie par héparine en milieu médical, utilisée à une très grande échelle, notamment chez les sujets hospitalisés pour maladie infectieuse, cas dans lequel la justification d'une prophylaxie antithrombotique est à discuter en fonction du terrain et des maladies associées [69].

Les facteurs de risque de thrombose étant identifiés et le bénéfice d'une prophylaxie par héparine étant établi, il reste à appliquer les recommandations en chirurgie et en médecine. En clair, la prophylaxie est destinée à réduire l'incidence de la maladie thromboembolique, améliorer la survie, prévenir les récurrences et les complications : l'énoxaparine est reconnue dans cette indication comme aussi sinon plus efficace que les héparines non fractionnées. Elle doit évidemment être utilisée à des doses et durées appropriées [48,51,70]. Il faut donc des recommandations précises afin d'éviter d'un côté une utilisation abusive comme par exemple chez les sujets âgés alités mais sans maladie aiguë sous-jacente et de l'autre une insuffisance de prescription comme par exemple chez les patients atteints d'une infection grave ou d'une maladie cardio-pulmonaire [71].

III. Diagnostic clinique

1. L'insuffisance de diagnostic

La sensibilité et la spécificité des symptômes et des signes cliniques d'embolie pulmonaire sont médiocres, ce qui se traduit par une faible prévalence de l'EP (25 à 30 %) chez les patients pour lesquels ce diagnostic est évoqué [16,17]. Si l'on considère que la clinique ne sert qu'à alerter le clinicien de la possibilité d'une embolie pulmonaire, il faut des examens complémentaires de confirmation.

Il reste primordial de penser à l'embolie pulmonaire devant tout symptôme d'appel évocateur. Il ne faut pas oublier que l'embolie pulmonaire est encore trop souvent découverte à l'autopsie, sans que le diagnostic n'ait jamais été évoqué du vivant du patient [72,73,74,75] (Tableau 3).

Tableau 3 : Diagnostic ante mortem de l'embolie pulmonaire

Séries	Années	Autopsies	EP : n (%)	EP évoquées avant le décès : n (%)
Rubinstein(72)	1980-1984	1276	44 (3,4)	14 (32)
Gross(73)	1969-1983	234	18 (8)	7 (39)
Goldhaber(74)	1973-1977	1455	54 (3,7)	16 (30)
Stein(75)	1985-1986	404	22 (5,4)	14 (64)

2. Notion de probabilité clinique.

Les signes cliniques et les symptômes de l'embolie pulmonaire sont inconstants et non spécifiques mais ils ont une valeur d'orientation puisque ce sont eux qui permettent de suspecter le diagnostic. Ces signes cliniques, même peu spécifiques prennent plus de valeur en fonction du contexte (présence de facteur de risque et/ou de facteur déclenchant). L'association de la clinique et de la notion de facteurs de risque doit permettre l'estimation d'une probabilité clinique d'embolie pulmonaire, qui est nécessaire pour gérer l'enchaînement et l'interprétation des examens complémentaires indispensables pour affirmer ou éliminer le diagnostic d'EP.

Le diagnostic de l'embolie pulmonaire a toujours représenté un défi pour le clinicien. En effet, lorsqu'on les considère isolément, les signes cliniques et les symptômes sont à la fois peu sensibles et peu spécifiques.

Lorsque l'on applique un test diagnostique à un patient, l'analyse décisionnelle nous apprend que la probabilité que celui-ci ait une maladie donnée dépend non seulement des caractéristiques (sensibilité et spécificité) du test diagnostique choisi mais aussi de la probabilité que le patient ait ou non la maladie avant que l'on pratique le test. Cette probabilité est appelée *probabilité pré-test* ou encore probabilité clinique car elle est en général basée essentiellement sur l'histoire et l'examen clinique.

La prévalence moyenne de l'embolie pulmonaire dans la plupart des grandes séries consacrées au diagnostic de cette affection est d'environ 30 % ; dans ce contexte, la probabilité d'embolie pulmonaire d'un patient avec suspicion clinique d'embolie pulmonaire mais dont la scintigraphie est de faible probabilité, serait de 10 % dans l'hypothèse où tous les patients inclus dans ces «études ont la même probabilité à priori d'avoir une embolie pulmonaire », or ce n'est pas le cas.

En effet, on peut identifier des sous-groupes de patients chez lesquels la probabilité clinique est plus faible ou au contraire plus élevée que la probabilité d'embolie pulmonaire moyenne de l'étude reflétée par la prévalence [16,17,76,77,78].

La probabilité clinique a donc un effet sur la probabilité post test pour les différents résultats possibles de la scintigraphie pulmonaire.

Trois études différentes ont défini 3 catégories de probabilité clinique estimée de façon empirique (pas de score disponible) :

- ✓ l'étude PIOPED dans laquelle tous les patients se voyaient attribuer une probabilité clinique d'embolie pulmonaire de façon empirique, avant la scintigraphie pulmonaire sans que l'évaluation clinique n'ait d'influence sur la stratégie diagnostique ou la décision thérapeutique puisque tous les patients dans PIOPED ont une angiographie [16],
- ✓ une étude genevoise menée sur une population de patients des urgences [78],
- ✓ et une autre étude genevoise menée sur des patients suspects d'embolie pulmonaire lors du séjour hospitalier [79].

Ces 3 études mettent en évidence des résultats similaires à savoir que la prévalence de l'embolie pulmonaire dans les sous-groupes de patients pour lesquels les cliniciens ont attribué une faible probabilité clinique d'embolie pulmonaire est effectivement inférieure à 10 %. A posteriori, la proportion d'EP avérées dans chaque catégorie de probabilité clinique (faible, moyenne et forte) a donc été vérifiée. Ainsi on constate que la probabilité d'EP confirmée par l'angiographie chez les patients ayant à la fois une faible probabilité clinique et scintigraphique d'EP n'était que de 4 %. Ce résultat est en parfait accord avec le chiffre théorique (tableau 4).

Tableau 4 : Proportion de patients ayant une embolie pulmonaire en fonction du résultat de la scintigraphie et de la probabilité clinique [16]

Probabilité clinique d'EP	Probabilité scintigraphique d'Embolie Pulmonaire			
	<i>Très faible</i>	<i>Faible</i>	<i>Intermédiaire</i>	<i>Forte</i>
Faible (0-19 %)	2 %	4 %	16 %	56 %
Moyenne (21-79 %)	6 %	16 %	28 %	88 %
Forte 80-100 %)		40 %	66 %	96 %

Etant donné que la probabilité d'EP chez un patient ayant une faible probabilité clinique et scintigraphique est très basse, une telle association permettrait théoriquement d'écarter le diagnostic d'embolie pulmonaire [16].

Dans PIOPED, la prévalence de l'embolie pulmonaire chez les patients qui avaient une scintigraphie de faible probabilité et une faible probabilité clinique est de 4 % ce qui permet de s'abstenir de l'angiographie [80].

En revanche, la capacité de la clinique à identifier les patients dont la probabilité d'embolie pulmonaire est élevée (supérieure à 80 %) est moins bonne (la prévalence de l'EP dans ce sous groupe est de 65 %).

L'évaluation de la probabilité clinique d'EP se fait donc le plus souvent de façon empirique ; il reste difficile de développer une règle de prédiction efficace (score). On note un bon pouvoir discriminant de la clinique pour l'identification des patients à faible probabilité d'EP mais une incapacité de la clinique à identifier les patients à forte probabilité d'EP (la Valeur Prédictive Positive ou VPP de la forte probabilité clinique est mauvaise)

Le tableau clinique est très variable selon l'importance de l'obstruction vasculaire et l'état cardio-respiratoire préalable.

Beaucoup d'affections cardio-pulmonaires peuvent être des diagnostics différentiels.

L'embolie pulmonaire est une affection fréquente, malheureusement sous diagnostiquée d'où un taux de morbidité et mortalité encore important. Ce n'est pas tant le manque de symptômes ni le manque de disponibilité des test diagnostiques qui est en cause mais le fait que les symptômes et les signes cliniques liés à l'embolie pulmonaire sont non spécifiques et peuvent largement simuler une autre maladie cardiopulmonaire. En particulier, il y a souvent confusion entre embolie pulmonaire et pneumonie alors qu'il existe des caractéristiques cliniques distinctes pour chacune. Les éléments cliniques peuvent être utilisés pour conforter la suspicion de l'embolie pulmonaire mais d'autres éléments diagnostiques doivent intervenir pour poser le diagnostic définitif ou l'exclure. En tout cas, il est possible de réduire mortalité et morbidité de l'embolie pulmonaire par stratégie diagnostique associant la clinique et d'autres tests [81].

3. Sensibilité et spécificité des signes et symptômes de l'embolie pulmonaire.

L'étude PIOPED a comparé les signes cliniques et symptômes observés chez des patients avec EP prouvée et chez d'autres sans EP (angiographie normale) (tableau 5).

La sensibilité de la dyspnée, de la tachypnée et de la douleur thoracique de type pleurale est bonne, par contre leur spécificité est faible.

Les autres symptômes tels que la toux, l'hémoptysie, la tachycardie ont une sensibilité plus faible (<30 %) et également une mauvaise spécificité.

La présence de râles, d'un galop ou d'un éclat de B2 est associée de façon significative à l'embolie pulmonaire.

On constate que les symptômes de TVP ne sont présents que chez 30 % des patients ayant une EP et le sont avec une égale fréquence chez les patients suspects d'EP chez lesquels le diagnostic est écarté ; il en est de même des signes de TVP encore plus rares et ce malgré la présence bien établie d'une TVP résiduelle chez environ 70 % des patients ayant une embolie pulmonaire.

Tableau 5 : Signes et symptômes dans la suspicion d'embolie pulmonaire [16]
Démonstration de leur manque de sensibilité et de spécificité

PIOPED	Patients avec ou sans ATCD cardio-pulmonaire	Patients sans ATCD cardio-pulmonaire	
	EP confirmée n=260 (%)	EP confirmée n=117	EP non confirmée n=248
dyspnée	79	73	72
Douleur pleurale	58	66	59
toux	40	37	36
Œdème de la jambe	30	28	22
Douleur du mollet	27	26	24
hémoptysie	16	13	8
palpitations	12	10	18
wheezing	13	9	11
Douleur angineuse	6	4	6
Tachypnée		70	68
râles	59	51	40
Tachycardie	28	30	24
galop	27	24	14
Eclat de B2	21	23	13
TVP	15	11	11
Fièvre <38°5	7	7	12
Signe de Homans	3	4	2
IVD	3	4	2
Souffle pleurétique	4	3	2
Cyanose	3	1	5
Etat de choc	9	8	9

IV. Les examens complémentaires de base

Trois examens de base rapidement accessibles sont susceptibles d'apporter des arguments en faveur d'une embolie pulmonaire :

1. L'électrocardiogramme (ECG)

Il peut être normal ou ne mettre en évidence qu'une tachycardie sinusale plus ou moins marquée.

Les signes électrocardiographiques sont en relation avec le cœur pulmonaire aigu (Hypertension Artérielle Pulmonaire Aiguë (HTAP)). Ils sont d'autant plus nets que le cœur était antérieurement sain et que l'obstruction est importante.

Sur un terrain cardiaque pathologique, la comparaison avec les tracés antérieurs et l'évolution des anomalies au cours du temps fournit des arguments pour le diagnostic.

On peut retrouver :

-des altérations du complexe QRS ; celles-ci sont les plus précoces, les plus fugaces et les plus évocatrices mais elles peuvent se rencontrer dans d'autres situations. Elles n'ont donc aucun caractère spécifique. Elles dépendent de la souffrance cardiaque droite : déviation axiale droite dans 10 % des cas, aspect S1Q3 dans 20 % des cas et bloc de branche droit complet ou incomplet dans 30 % des cas.

-des troubles de la repolarisation souvent plus tardifs, plus durables mais non spécifiques, à type d'ischémie sous épigardique antéroseptale ou postéroinférieure. Ils traduisent une surcharge ventriculaire droite.

-des troubles du rythme auriculaire (Fibrillation auriculaire, flutter) qui sont plutôt l'apanage des formes majeures.

2. La radiographie pulmonaire

Un cliché normal n'élimine pas le diagnostic d'embolie pulmonaire. (30 % des cas)

Il existe en réalité souvent des anomalies radiologiques et c'est en général l'analyse de plusieurs clichés successifs qui apporte le diagnostic.

On peut retrouver :

-des anomalies cardiovasculaires précoces et souvent fugaces

- L'artère pulmonaire peut être élargie, opaque à terminaison brusque,
- On peut voir une hypertrophie auriculaire droite ou une hypertrophie ventriculaire droite en amont,

- L'oligémie ou signe de Westermark correspond à une diminution du calibre des vaisseaux dans le territoire embolisé par rapport au côté sain (hyperclarté par réduction, diminution ou suppression du débit sanguin à ce niveau).

-*des anomalies parenchymateuses* : atélectasies en bande, ascension d'une hémicoupole par rétraction du parenchyme (signe de Zweifel) ou infarctus pulmonaire d'apparition retardée (on retrouve alors des opacités triangulaires à sommet hilair arrondi).

-*des anomalies pleurales*, fréquentes chez le sujet cardiaque, à type de scissurite ou d'épanchement pleural plus important.

3. Les gaz du sang artériels

Il existe classiquement une hypoxie associée à une hypocapnie.

L'intérêt diagnostique de cet examen reste limité : en effet, l'hypoxémie peut être absente (dans 26 % des cas, la PaO₂ est supérieure à 80 mm Hg [16]) ou être le témoin d'une autre pathologie (décompensation cardiaque, exacerbation d'une bronchite chronique obstructive (BPCO), pneumopathie infectieuse...).

La profondeur de l'hypoxie témoigne de la sévérité du processus avec une limite de la pression artérielle en oxygène (PaO₂) à 60 mm Hg sauf en cas d'insuffisance respiratoire préexistante.

Dans les formes avec état de choc, l'alcalose respiratoire est typiquement remplacée par une acidose qui témoigne de la gravité de l'embolie.

V. Les examens complémentaires de confirmation

La seule base clinique ne permet donc pas à elle seule d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire mais elle y contribue largement lorsqu'elle est combinée aux divers tests diagnostiques.

Jusqu'en 1960, le diagnostic, comme les décisions thérapeutiques, reposait sur les seules données cliniques avec un risque de traitement inutile et potentiellement dangereux chez environ 50 % des patients.

Dans les années 1970, l'accent a été mis sur la nécessité d'un diagnostic de certitude que ce soit par la phlébographie au niveau des membres inférieurs ou par l'angiographie pulmonaire.

En l'an 2000, le clinicien qui prend en charge un patient suspect de maladie veineuse thromboembolique dispose de nombreuses méthodes diagnostiques explorant tantôt le pôle veineux, tantôt le pôle pulmonaire. Aucune de ces explorations n'est, à elle seule, décisionnelle de telle sorte que leur interprétation doit s'intégrer avec les éléments cliniques dans des stratégies diagnostiques.

- Le **premier défi diagnostique** de l'embolie pulmonaire est de connaître les **performances de chaque test** et de les intégrer à l'estimation préalable de la probabilité clinique individuelle (tableau 6). Ainsi, la haute sensibilité d'examens tels que la scintigraphie pulmonaire et le dosage plasmatique des D Dimères permet d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire en cas de négativité ; de la même façon, la spécificité élevée de la scintigraphie pulmonaire permet de poser le diagnostic d'embolie pulmonaire en cas de positivité.

- Le **deuxième défi diagnostique** est l'**utilisation séquentielle rationnelle des moyens à disposition** en tenant compte de leur disponibilité (tableau 7), de leur coût, en sachant que l'heure est à la prescription d'examens non invasifs. Ces examens sont le plus souvent utilisés en association.

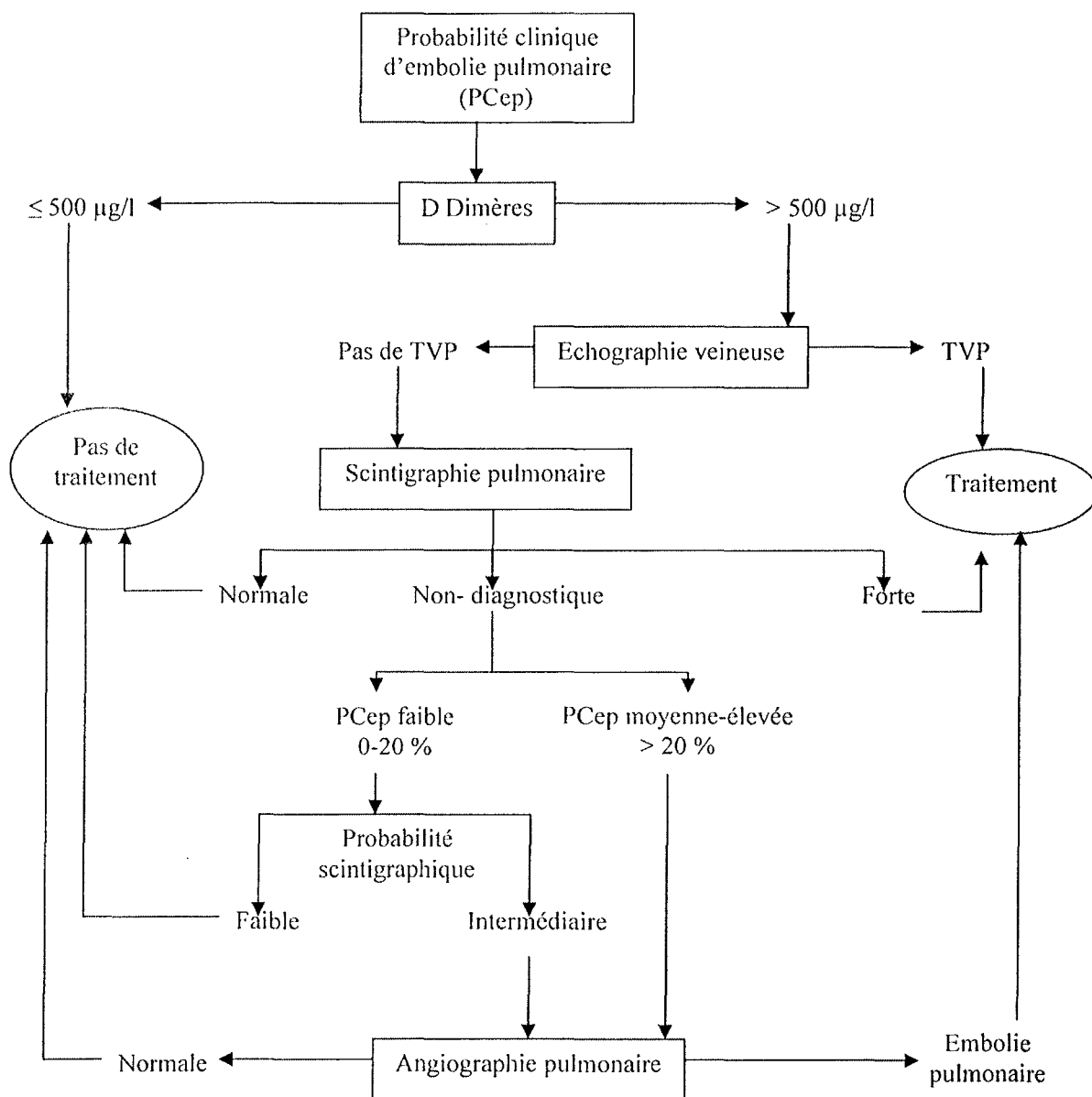
Le premier examen (de dépistage) doit être très sensible, de réalisation simple, non invasif et largement disponible ; par exemple, le dosage des D Dimères permettrait d'arrêter les investigations en cas de négativité [17]. La scintigraphie pulmonaire peut également avoir cette place ainsi que l'échodoppler veineux des membres inférieurs qui détecte 60 % des sujets qui ont effectivement une embolie pulmonaire [17].

La démarche séquentielle optimale découlant d'une analyse coût-efficacité effectuée à partir de l'étude PIOPED et de l'étude généroise est la suivante : D Dimères, doppler veineux, scintigraphie pulmonaire.

Ce schéma est valable pour les patients ambulatoires cliniquement suspects. D'autres séquences peuvent avoir un meilleur rapport coût-efficacité chez des sujets hospitalisés.

- Le **troisième défi diagnostique est technologique** avec une mise à disposition régulière de techniques d'imagerie et de biologie pour lesquelles il faut savoir rester critique en attendant la confirmation de leur valeur d'exclusion (scanner hélicoïdal, test rapides d Dimères)[12].

Figure 2 : Exemple de stratégie diagnostique en présence d'une suspicion clinique d'embolie pulmonaire chez un malade ambulatoire [12]



Pour remplacer le phlébographie et l'angiographie pulmonaire jugées trop invasives, de nouvelles stratégies combinant plusieurs examens non invasifs tels que le dosage des D Dimères, l'échodoppler veineux des membres inférieurs, la scintigraphie pulmonaire et le scanner hélicoidal sont actuellement proposés ; sur le terrain ces stratégies doivent évidemment être adaptées aux conditions locales.

La stratégie diagnostique adoptée doit être sûre pour que le taux d'épisodes thromboemboliques cliniques observé dans la population que l'on décide de ne pas traiter soit nul ou très faible.

Cette stratégie doit également avoir un excellent rapport coût- efficacité.

A Perrier a récemment démontré que la stratégie diagnostique comprenant dans l'ordre D-Dimères, échographie veineuse des membres inférieurs, scintigraphie et en dernier recours seulement l'angiographie était celle qui avait le meilleur rapport coût-efficacité [80].

Ce schéma peut être réalisé dans la plupart des hôpitaux et cliniques qui ne sont pas équipés d'un service de médecine nucléaire puisque les D Dimères et l'échodoppler veineux des membres inférieurs permettent déjà à eux seuls d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic chez environ la moitié des patients. Le recours à l'angiographie peut être ainsi diminué de 40 % dans cette stratégie diagnostique incluant ces 3 tests non invasifs.

La stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire a été quelque peu bouleversée par le développement de l'angioscanner spiralé [82].

La place du scanner spiralé dépend beaucoup de sa disponibilité; il a une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans les embolies pulmonaires proximales ; par contre dans les embolies pulmonaires distales la sensibilité est moins bonne de telle sorte qu'un scanner spiralé normal ne permet pas d'exclure le diagnostic d'EP périphérique.

L'angioscanner spiralé des artères pulmonaires est moins coûteux que la scintigraphie pulmonaire. Il est disponible dans un plus grand nombre d'établissements hospitaliers.

La stratégie actuelle comporte donc les D Dimères, l'échodoppler veineux des membres inférieurs et en fonction des disponibilités le scanner spiralé ou la scintigraphie pulmonaire.

Dans les embolies pulmonaires graves, l'échographie transthoracique et/ou transoesophagienne, lorsqu'elle montre des caillots proximaux dans les troncs des artères pulmonaires ou des signes de dilatation ou de dyskinésie du ventricule droit chez des patients sans antécédent cardio respiratoire et présentant une probabilité clinique d'EP élevée, peut être considérée comme suffisante pour autoriser la mise en route immédiate d'un traitement thrombolytique.

Tableau 6 : Performance diagnostique des différents examens en présence d'une suspicion d'embolie pulmonaire

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
D Dimères	98	40
Scintigraphie pulmonaire	95	92
Angiographie pulmonaire	98	98
Scanner spiralé	80	95
Echodoppler veineux	50	95
Echographie cardiaque	70	90

Tableau 7 : Comparaison des différentes techniques d'imagerie

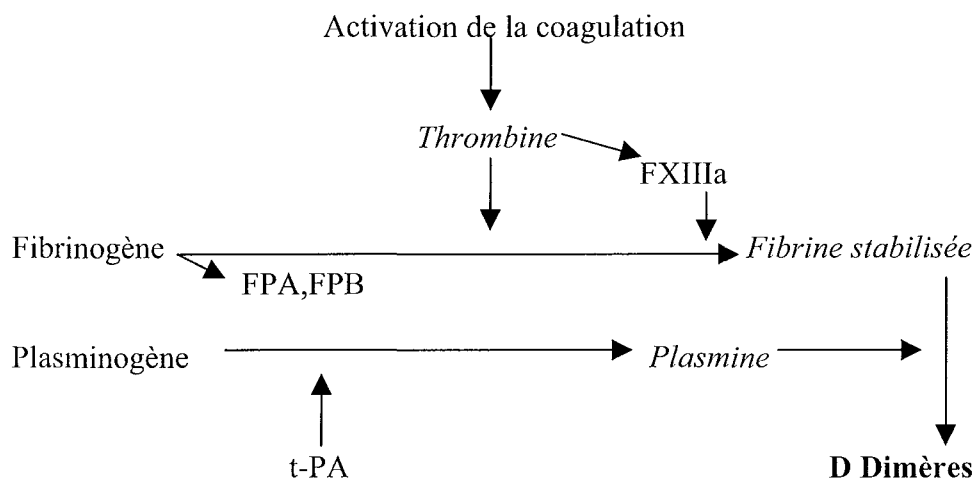
	Invasif	Opérateur dépendant	Patient dépendant	Disponibilité
Angiographie	+++	+++	+	+++
Echodoppler	0	+++	++	+++
Scanner hélicoïdal	+	+	+	+
IRM	+/-	+	++	+

1. Les D Dimères

Dans la maladie thromboembolique veineuse, le thrombus est essentiellement constitué de fibrine, sa formation est immédiatement suivie d'une activation du système fibrinolytique conduisant à la génération de plasmine et à la lyse de la fibrine.

La dissolution de la fibrine stabilisée libère les produits de dégradation spécifiques comme les D Dimères qui peuvent être mesurés dans le plasma grâce à des anticorps monoclonaux dirigés contre les épitopes présents dans le fragment D dimère.

Les D Dimères sont donc des produits de dégradation de la fibrine, leur présence dans le sang oriente vers un processus de thrombolyse physiologique. Ils sont présents dans le sang dans 96 % des embolies pulmonaires et sont donc de haute sensibilité (supérieure à 95 %) mais de très faible spécificité.



FPA et FPB sont les fibrinopeptides A et B.

Il existe 3 types de méthode de dosage des D Dimères :

- Une méthode immunoenzymatique : la technique ELISA (Enzyme Linkend immuno Absorbent Assay), qui est une méthode quantitative et longue (4 heures).
- Une méthode d'agglutination au latex, qui est une méthode semi-quantitative, plus rapide ;
- Enfin, il existe des techniques automatisées beaucoup plus rapides.

➤ Les D Dimères par méthode ELISA

- ✓ Une analyse globale des études évaluant l'intérêt des D Dimères par méthode ELISA dans le diagnostic d'embolie pulmonaire permet de déterminer les valeurs de ce test [83,84]:
 - La sensibilité est de 97 %
 - La Valeur Prédictive Négative (VPN) est de 98%
 - La spécificité n'est que de 48 %: un taux élevé peut être associé à de nombreux états pathologiques comme les hématomes, le cancer, la CIVD, les infections : ce sont les faux positifs.
 - La Valeur Prédictive Positive (VPP) est de 42 %.
- ✓ Le taux reste élevé après plusieurs jours d'évolution et même sous traitement par héparine.
- ✓ Le taux physiologique des D Dimères varie avec l'âge, et est en particulier plus élevé après 60 ans.
- ✓ Plusieurs tests ELISA sont commercialisés pour les dosage des D Dimères mais la reproductibilité est médiocre d'où une nécessité de standardisation des méthodes.
- ✓ La technique est longue, non appropriée à l'urgence du diagnostic de l'EP.
- ✓ Le coût est élevé, aussi il est possible de doser d'abord les D Dimères par méthode latex afin de sélectionner les patients chez lesquels il faut réaliser un test ELISA, et il est ainsi inutile de faire un test ELISA si le latex est positif.
- ✓ La sensibilité est excellente mais est différente de 100 % donc il existe des faux négatifs.

➤ Les D Dimères par méthode latex

Les valeurs de ce test sont les suivantes :

- Sensibilité de 89 %
- VPN de 87 %
- Spécificité de 57 %
- VPP de 58 %

Du fait de sa sensibilité, cette méthode de dosage est insuffisante pour l'utilisation dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire ; un taux normal de D Dimères dosés par méthode latex ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire.

➤ Les D Dimères par nouvelles méthodes

L'avantage de ces nouvelles méthodes est leur rapidité d'exécution.

- ✓ La méthode ELISA « rapide » sur plasma (VIDAS) est un dosage quantitatif qui prend environ 35 minutes avec une sensibilité et une VPN de 100 %.
- ✓ La méthode latex « rapide » permet d'avoir un résultat dans les 10 minutes avec une sensibilité de 97 %.
- ✓ La méthode SIMPLIRED est un dosage semi quantitatif utilisant des anticorps bi-spécifiques dirigés contre les globules rouges et les D Dimères, c'est un test au latex sur sang complet qui donne les résultats en 2 minutes.
- ✓ Enfin il existe la méthode NYCOCARD test, semi quantitative par immunofiltration.

➤ Les D Dimères dans la stratégie diagnostique

Le dosage des D Dimères par méthode latex n'a donc pas d'intérêt dans la démarche diagnostique d'une embolie pulmonaire.

Leur dosage doit se faire au mieux par la méthode ELISA du fait d'une sensibilité et d'une valeur prédictive négative très élevées. La valeur seuil utilisée est de 500µg/l selon cette technique. Leur positivité n'est qu'exceptionnellement suffisante pour avoir une quelconque signification et n'est donc d'aucune utilité pour le diagnostic positif. En revanche, leur VPN est excellente, aussi un taux de D Dimères inférieur à 500µg/l permet d'exclure raisonnablement, avec une quasi certitude le diagnostic de TVP (sensibilité 96,2 %) et d'EP (sensibilité 96,7 %) en cas de scintigraphie indéterminée.

N'ayant de valeur que négatifs pour éliminer une MTEV, leur indication doit donc être limitée aux situations n'entraînant pas une augmentation non spécifique des D dimères telles qu'une pathologie médicale ou chirurgicale récente.

Le dosage est donc particulièrement intéressant chez les patients indemnes de pathologies associées puisqu'il peut permettre d'éviter le recours à des examens radiologiques invasifs pour infirmer le diagnostic.

Ainsi, autant il est intéressant de doser les D Dimères chez les patients ambulatoires adressés aux urgences, autant il est probable en milieu hospitalier de rencontrer de très nombreuses situations pathologiques entraînant par elle-même une augmentation du taux de D Dimères indépendamment d'un processus thrombotique.

Il faut quand même rester prudents même lorsque le taux de D Dimères est inférieur à 500µg/l si la probabilité clinique d'EP est élevée car la sensibilité est certes élevée mais aucun test n'a une sensibilité de 100 % et il faut savoir poursuivre les investigations si besoin.

Lorsque le dosage des D Dimères est effectué comme étape diagnostique initiale d'une population ambulatoire avec une prévalence de l'affection de 25 %, ce simple test permet d'exclure la MTEV dans environ 30 % des cas, à un coût modeste.

L'application clinique à grande échelle de ce test n'a été possible que grâce au développement de tests rapides, unitaires et quantitatifs pouvant être utilisés dans des centres d'urgences ; il est vrai que le principal inconvénient du test ELISA était sa lenteur [85,86,87].

Une étude parue en 2002 a montré l'intérêt du dosage des D Dimères dans l'arbre décisionnel diagnostique de l'embolie pulmonaire : c'est une étude prospective dont le but est d'évaluer une stratégie diagnostique associant la probabilité clinique et les D dimères pour sélectionner les patients qui ont peu de chance d'avoir une embolie pulmonaire afin d'éviter les examens complémentaires.

Les patients qui avaient une faible probabilité clinique et un dosage de D Dimères normal étaient considérés comme n'ayant pas d'embolie pulmonaire, il n'y a donc pas eu d'investigations supplémentaires ni d'anticoagulation.

Les patients qui avaient soit l'association faible probabilité clinique- augmentation des D Dimères, soit une probabilité clinique modérée soit une haute probabilité clinique d'embolie pulmonaire ont eu un doppler veineux des membres inférieurs. Si celui-ci était positif, le diagnostic de MTE était posé, en cas de négativité, une angiographie était réalisée.

234 patients ont été inclus dans l'étude, la prévalence de l'embolie pulmonaire était de 22 %.

26 % des patients avaient une faible probabilité clinique et des D Dimères normaux. Ils n'ont donc eu aucun autre examen ni d'anticoagulation. Parmi eux aucun décès n'a été observé. Pendant la période de suivi de 3 mois, sur les 3 cas de récurrence de plaintes évocatrices d'EP, il n'y a eu aucune confirmation objective d'EP. De cette étude, on conclut que le risque thromboembolique à 3 mois est nul, et que l'association D Dimères normaux et faible probabilité clinique est une méthode sûre pour exclure l'EP [88].

2. La scintigraphie pulmonaire

Cet examen est **peu invasif**. Il doit être pratiqué de manière adéquate c'est-à-dire avec plus de 3 incidences en phase de ventilation et plus de 6 incidences en phase de perfusion. Il doit être ensuite interprété selon des critères validés c'est-à-dire ceux issus de l'étude PIOPED [16]:

- La probabilité d'EP est haute si l'on observe des anomalies de perfusion sans anomalie de ventilation dans au moins 2 segments pulmonaires,
- La scintigraphie est normale ou de très faible probabilité quand la perfusion est homogène sans défaut,
- Dans tous les autres cas (défauts de perfusion sans topographie segmentaire ou correspondant à une image radiologique pulmonaire ou associés à des anomalies de ventilation dans le même territoire...), la probabilité est dite intermédiaire ou faible et ne permet pas d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic d'EP (environ 70 % des cas).

La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion permet ainsi d'établir un diagnostic définitif dans environ un tiers des cas.

Elle a une **excellente VPN (99 %)** : si la perfusion pulmonaire est normale, elle exclut le **diagnostic d'EP** et rend inutiles d'autres investigations.

A contrario, si elle est de forte probabilité, elle permet de retenir le diagnostic et de débiter un traitement anticoagulant.

Souvent, la scintigraphie est intermédiaire ou de probabilité indéterminée, auquel cas il faudra réaliser d'autres examens de confirmation.

D'autres maladies peuvent positiver la scintigraphie de perfusion. Une BPCO, une pneumopathie rendent l'examen peu interprétable en raison des troubles de ventilation perfusion.

Associer ventilation et perfusion augmente la spécificité mais aussi les coûts.

Dans l'avenir, la scintigraphie sera remplacée par le scanner spiralé mais nous sommes dans une situation intermédiaire où il y a souvent prescription concomitante des 2 examens.

Un certain nombre d'hôpitaux généraux ont eu tendance, en l'absence de scintigraphie disponible sur place, à la remplacer par le scanner spiralé.

A l'inverse, on peut comprendre que dans les centres où la médecine nucléaire est particulièrement active et a su se rendre disponible pour le diagnostic d'EP, la scintigraphie continue à jouer un rôle prépondérant.

3. Doppler veineux des membres inférieurs

Cet examen est très largement accessible partout en France.

Lorsqu'un diagnostic d'embolie pulmonaire est posé de manière formelle, il est dans tous les cas nécessaire et justifié de rechercher le foyer emboligène par un échodoppler veineux des membres inférieurs. 75 % des foyers emboligènes sont retrouvés aux membres inférieurs. La découverte du foyer emboligène participe à l'estimation du risque de récurrence et permet surtout la prise en compte spécifique de la maladie veineuse (prévention des séquelles post thrombotiques).

Il est parfois utilisé dans la démarche diagnostique de façon un peu « anarchique » par rapport aux autres examens complémentaires. En effet il peut également être le premier examen dans la démarche diagnostique si pour des raisons de disponibilité il est impossible de réaliser en urgence ni scintigraphie ni scanner hélicoidal ; il est dans ce cas légitime de rechercher dans un premier temps un éventuel foyer emboligène.

Ainsi, si l'échodoppler veineux montre une thrombose veineuse proximale, et que la probabilité clinique d'embolie pulmonaire est très forte, les conséquences thérapeutiques étant identiques, le diagnostic d'embolie pulmonaire peut être retenu. La scintigraphie ou le scanner pourront être réalisés secondairement afin de confirmer ou non l'embolie pulmonaire, car les malades qui ont fait une EP ont beaucoup plus de chances de récidiver à court ou à long terme sous forme d'une EP notamment mortelle que ceux qui n'ont fait qu'une TVP isolée.

Mais il faut cependant rester attentif car l'échodoppler a une faible valeur prédictive et il ne faut en aucun cas éliminer une embolie pulmonaire s'il est négatif. (25 % des EP prouvées ont un échodoppler négatif) [144].

Autant la spécificité de l'examen est excellente permettant si l'échographie est positive d'affirmer le diagnostic de maladie thromboembolique aiguë devant un tableau clinique évocateur d'EP, autant la sensibilité est faible, de l'ordre de 50 %, l'examen n'étant donc contributif pour le diagnostic d'embolie pulmonaire qu'une fois sur deux.

Si l'on tient compte de la prévalence de l'embolie pulmonaire de 30 % en cas de suspicion clinique, 16 % seulement de la population initiale verra ainsi le diagnostic d'embolie pulmonaire confirmé.

4. Scanner spiralé ou hélicoidal

Il permet de visualiser directement le ou les caillots dans le réseau artériel pulmonaire et tend de plus en plus à se substituer à l'angiographie voir même à la scintigraphie en urgence quand celle-ci n'est pas disponible (nuit, week-end). Il est en effet plus accessible que les isotopes. Il est **fiable pour le diagnostic d'EP centrales** avec une sensibilité de 95 %, une spécificité de 80 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 89 %. En revanche, l'angioscanner est **peu performant pour le diagnostic des embolies distales**. Compte tenu de ses limites à l'étage sous segmentaire (EP périphériques), un examen négatif ne peut éliminer le diagnostic.

L'autre intérêt du scanner est qu'il permet au clinicien de porter un éventuel diagnostic différentiel d'EP (pneumopathie, tumeur...) et d'obtenir durant le même examen une exploration de l'abdomen (avec visualisation de la veine cave inférieure) et du pelvis avec parfois mise en évidence du foyer emboligène.

Il peut être un des examens de première intention.

5. L'angio-IRM

C'est probablement un examen d'avenir mais sa disponibilité est réservée à des centres très spécialisés.

Il s'agit d'un examen peu invasif qui permet l'étude combinée des artères pulmonaires et des veines profondes des membres inférieurs.

Selon les études, la sensibilité pour la détection des embolies pulmonaires varie de 85 à 100 % et la spécificité de 62 à 78 %.

6. Angiographie

Il s'agit de l'examen de référence dit « gold standard ». Examen très sensible et très spécifique, il permet de visualiser directement les embols vasculaires et de quantifier précisément le pourcentage d'obstruction vasculaire.

Son caractère invasif, avec une morbidité (3 à 5 % des cas) et une mortalité (0,2 à 0,5 % des cas) non négligeables, la font réserver aux patients où l'incertitude diagnostique persiste après le recours aux autres examens complémentaires.

Celle-ci tend à disparaître progressivement. Ses indications sont réduites mais elle doit être envisagée en deuxième intention en cas de discordance entre un résultat négatif de scanner et une très forte probabilité clinique et/ou scintigraphique d'embolie pulmonaire.

7. L'échographie cardiaque transthoracique ou transoesophagienne

Sa disponibilité dans la plupart des centres, sa maniabilité permettant un examen au lit du malade, son caractère non invasif et sa fiabilité diagnostique représentent les principaux avantages de l'échocardiographie et en font un examen de choix dans le diagnostic d'orientation et le suivi de la MTEV.

Elle est en effet d'un apport considérable dans le diagnostic positif de l'EP :

- elle permet d'évaluer la gravité de cette affection et donc selon la sévérité de guider la thérapeutique,
- elle permet d'éliminer les diagnostics différentiels,
- elle permet également, dans la mesure où elle peut être répétée par son innocuité et son faible coût de contrôler les résultats thérapeutiques en suivant l'évolution des paramètres mesurés. (diamètres ventriculaires, cinétique septale, Pression artérielle pulmonaire, thrombus)
- elle est par ailleurs le seul examen d'imagerie médicale praticable en cas d'EP massive.

Le **critère diagnostique majeur** est la visualisation **du thrombus dans l'artère pulmonaire** proximale par l'échographie trans-oesophagienne (ETO) confirmant ainsi le diagnostic. Si ce thrombus n'est pas visualisé, on distingue 3 sous-groupes.

Le premier est celui où l'ETO visualise un **thrombus dans le système cave ou dans les cavités droites**. (oreillette droite (OD), ventricule droit (VD), et artère pulmonaire).

Le deuxième est celui où l'échographie ne visualise pas le thrombus mais retrouve des **signes indirects** :

- dilatation des cavités droites, dysfonction systolique du VD (élément pronostique important avec une mortalité globale à un an de 15 % soit 3 fois plus que pour les patients ayant une fonction VD normale), diminution de la taille du ventricule gauche (VG) avec sa déformation en forme de D causée par le bombement du septum inter-ventriculaire, augmentation du rapport VD/VG, HTAP, dilatation des veines caves inférieure et supérieure. Ces signes sont mis en évidence à l'échographie TM et 2D.
- le doppler, lui, peut montrer une insuffisance tricuspidiennne et pulmonaire (importante pour le diagnostic positif, l'évaluation de la gravité et le suivi d'une EP), *des troubles de la cinétique segmentaire du VD* (avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 94 %, sa présence multiplie par 2 la mortalité à 14 jours et par 1,5 la mortalité à 3 mois).

Le troisième sous-groupe regroupe les patients chez qui les données cliniques font suspecter le diagnostic d'EP mais chez qui **l'échocardiographie n'est pas contributive** ; dans cette situation, l'échographie permet d'éliminer les diagnostics différentiels tels qu'un syndrome coronarien aigu, une cardiomyopathie, une dissection aortique, une tamponnade ou une

péricardite. Certains tels que la tamponnade et la dissection représentant des contre indications à la thrombolyse.

Par exemple, la mise en évidence d'une HTAP sans autre cause évidente est un solide argument en faveur du diagnostic d'EP si l'on suspecte cette affection sur le plan clinique. Cependant, seules les EP amputant plus de 30 % de la vascularisation pulmonaire s'accompagne d'une HTAP aiguë et il existe de nombreuses autres causes à l'origine d'une HTAP.

L'intérêt diagnostique et pronostique de l'échocardiographie est à souligner dans l'urgence. C'est l'examen de première intention en cas d'EP massive avec instabilité hémodynamique : la découverte chez un malade en état de choc et sans antécédent respiratoire d'une dilatation des cavités droites avec une HTAP et une fonction ventriculaire gauche normale est hautement évocatrice d'EP massive et permet de décider du traitement thrombolytique si l'état du patient est trop précaire pour d'autres examens complémentaires de confirmation. A noter que si l'état du patient le permet, un scanner ou une scintigraphie selon la disponibilité de l'un ou de l'autre sera réalisé pour confirmer le diagnostic.

Les limites de l'échocardiographie sont représentées par le fait que les signes de surcharge du VD ne sont guère spécifiques et leur absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'EP. En plus, la portion de l'artère pulmonaire pouvant être explorée par l'ETO est limitée. Enfin, les informations apportées peuvent être limitées par la faible échogénicité de certains patients ou les difficultés d'examen engendrées par une polypnée, un état de choc ou l'existence d'une pathologie cardio-pulmonaire sous-jacente qui va en compliquer l'interprétation.

Une échographie cardiaque normale n'élimine aucunement le diagnostic éventuel d'EP, sa sensibilité est faible. Le retentissement cardiaque d'une EP appréciable à l'échocardiographie n'apparaît que pour les EP sévères.

VI. Thérapeutique

La mortalité de l'EP non traitée est de l'ordre de 30 à 40 %.

A la phase aiguë, en l'absence de traitement peuvent survenir des récurrences emboliques, un collapsus, une mort subite. L'HTAP peut créer la réouverture d'un foramen ovale qui peut être responsable d'embolies paradoxales dans la grande circulation.

A long terme, on peut avoir un cœur pulmonaire chronique et des récurrences thromboemboliques.

Avec le traitement, la mortalité descend entre 8 et 15 % mais les récurrences thromboemboliques même si elles sont moins fréquentes peuvent persister surtout si le traitement anticoagulant est mal équilibré.

La stratégie thérapeutique tient compte essentiellement de la sévérité de l'embolie pulmonaire. Le traitement repose sur l'utilisation des anticoagulants qui s'opposent à l'extension du thrombus et à une éventuelle récurrence thromboembolique et permettent d'obtenir une fibrinolyse spontanée.

Trois consensus de spécialistes récents, un écossais [89], un européen [90] et un américain [91] ont abouti à des conclusions concordantes sur le traitement de l'embolie pulmonaire.

1. Les anticoagulants

a) Héparine non fractionnée en première ligne

Elle reste le traitement de référence.

b) Les Héparines de bas poids moléculaire

Sur le plan thérapeutique, l'heure est à la rationalisation et à la simplification.

Les héparines de bas poids moléculaire ont bouleversé la prise en charge des patients atteints de thrombose veineuse. Elles ont montré, par rapport à l'héparine non fractionnée, une efficacité au moins comparable et un risque hémorragique réduit.

Un avantage majeur des HBPM est la simplification du traitement : une ou deux injections quotidiennes, à dose pondérale fixe, sans contrôle biologique, en dehors de la numération plaquettaire.

Des études, en particulier l'étude Thésée [92] confirment la possibilité de traiter selon les mêmes modalités les patients avec embolie pulmonaire.

La tinzaparine (INNOHEP) est la première HBPM dont l'AMM en France a été étendue au traitement de l'embolie pulmonaire, chez les malades sans signes de gravité.

Deux essais menés sur 3 mois ont comparé l' HNF à l' HBPM et ont montré une efficacité voisine entre HNF et INNOHEP:

- un essai non aveugle concernant 612 malades [92] âgés en moyenne de 67 ans, ayant une EP symptomatique ne nécessitant pas un traitement thrombolytique. Ces patients ont été traités de manière non aveugle soit par tinzaparine 175 UI anti-Xa par kg par voie sous cutanée une fois par jour, soit par HNF par voie IV en perfusion continue avec une dose ajustée pour avoir un TCA à 2 à 3 fois la valeur du témoin. La durée du traitement a été d'une semaine dans les 2 groupes. Un traitement anticoagulant oral a été débuté entre le 1^{er} et le 3^{ème} jour et poursuivi durant au moins 3 mois. Le critère de surveillance était le décès ou la récurrence thromboembolique symptomatique ou l'apparition d'une hémorragie majeure (baisse d'au moins 2g/dl du taux d'hémoglobine ou transfusion d'au moins 2 concentrés de globules rouges ou survenue d'une hémorragie intracranienne ou rétro-péritonéale). A 90 jours, il n'y avait pas de différence en termes de mortalité, de récurrence ou d'hémorragie grave entre les deux traitements avec 5,9 % des patients sous tinzaparine versus 7,1 % des malades sous HNF présentant au moins un événement critique grave.(mort, hémorragie ou récurrence). Cette différence n'est pas statistiquement significative ; il n'y a pas eu non plus de différence statistiquement significative quant à la mortalité globale (3,9 % versus 4,5 %), les récurrences symptomatiques (1,6 % versus 1,9 %), les hémorragies majeures (2 % versus 2,6 %). La tinzaparine semble au moins aussi efficace et bien tolérée que l'héparine intraveineuse standard dans le traitement curatif des embolies pulmonaires non graves. Ces résultats sont particulièrement démonstratifs vu l'importance de l'effectif étudié (1482 patients consécutifs dont 766 ont été exclus de l'étude : 232 du fait d'une EP massive nécessitant une thrombolyse, 80 ayant une contre indication aux anticoagulants, 266 ayant reçu un traitement anticoagulant curatif avant l'inclusion, 51 du fait d'une espérance de vie inférieure à 3 mois et 101 du fait de difficultés de suivi prévisible).

Tableau 8 : Comparaison HBPM-Héparine standard dans l'embolie pulmonaire [92]

Evénements critiques	Héparine standard n=308	Tinzaparine n=304
décès	14 (4,5 %)	12 (3,9 %)
Récurrences thromboemboliques	6 (1,9 %)	5 (1,6 %)
Hémorragies majeures	8 (2,6 %)	6 (2 %)
patients ayant présenté au moins un événement critique grave	22 (7,1 %)	18 (5,9 %)

- Un sous groupe d'essai en aveugle mais plus petit incluant 432 malades [93] ayant une TVP a été mené pour comparer tinzaparine versus HNF avec relais par anticoagulant oral selon un protocole voisin de celui de l'essai précédent. Les principales différences sont le double aveugle et le TCA dans le groupe HNF maintenu entre 1,5 et 2,5 fois le témoin. Un sous groupe a fait l'objet d'une analyse séparée à posteriori, celui des 200 malades dont la scintigraphie systématique lors de l'inclusion avait montré une embolie pulmonaire, généralement asymptomatique. Dans ce sous groupe , 3 mois après le début du traitement, la mortalité n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes (6,2 % sous tinzaparine

versus 8,7 % sous HNF). Il en a été de même pour les hémorragies majeures (1 % versus 1,9 %). Aucune récurrence de thrombose veineuse symptomatique n'a été observée dans le groupe tinzaparine, alors que 4 embolies pulmonaires et 3 TVP ont compliqué l'évolution chez des malades du groupe HNF (différence statistiquement significative). Cette analyse en sous groupe à postériori permet seulement de conclure que cet essai ne pose pas d'hypothèse en contradiction avec les résultats de l'essai précédent. Le nombre plus élevé de récurrence de thrombose sous HNF est peut-être dû à une anticoagulation moins importante que dans l'essai précédent.

La tinzaparine possède quelques avantages pratiques, notamment une seule injection sous-cutanée quotidienne qui dispense du maintien d'une perfusion intraveineuse continue avec l'HNF.

Le suivi biologique systématique est limité à la surveillance de la numération plaquettaire. Cependant, chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux ou les obèses, on ne peut se dispenser d'une surveillance des paramètres de la coagulation.

La Presse Médicale 2001 a publié un article sur l'évaluation économique de l'utilisation de la tinzaparine dans le traitement de l'embolie pulmonaire aiguë ; les conclusions de cette étude vont dans le sens d'une réduction des coûts de prise en charge de l'embolie pulmonaire par la tinzaparine par rapport à l'HNF (réduction de 900 F par patient) grâce à une plus grande facilité d'administration, une surveillance biologique moins contraignante et un gain de temps pour le personnel [94].

Il est donc clair que si le traitement repose encore sur l'héparine standard en perfusion continue à dose adaptée sur le TCA, les HBPM devraient dans un avenir proche remplacer l'héparine standard dans la majorité des cas du fait de la simplification considérable du traitement et de la possibilité d'envisager un raccourcissement de la durée d'hospitalisation, le tout à tolérance et efficacité au moins identique et à un moindre coût.

c) Les antivitamines K

Les antivitamines K (AVK) ne doivent pas être utilisés sans héparinothérapie associée dans le traitement de la MTEV [95].

Le traitement anticoagulant oral est débuté soit de façon concomitante au début du traitement par héparine soit dans les 3 premiers jours suivant le début du traitement par héparine, le but d'un relais précoce étant de réduire la durée de prescription des héparines (limitation des risques de thrombopénie à l'héparine et moindre coût) et les temps de séjour hospitalier.

Un traitement conjoint par héparine et anticoagulant oral est prescrit pendant au moins 4 à 5 jours puis l'héparine est arrêtée quand l'INR est entre 2 et 3 lors de 2 évaluations quotidiennes successives.

Il faut bien entendu respecter les contre-indications et être vigilant quant aux interactions médicamenteuses.

Plus le traitement par AVK est prolongé, moins il y a de récurrence mais plus le risque hémorragique est élevé : *la durée optimale est celle qui permet de réduire le taux de récurrence thromboemboliques sans augmenter celui des complications hémorragiques iatrogènes.*

La durée du traitement par AVK reste donc controversée en particulier au décours d'un premier épisode de MTEV. Elle dépend du siège et de l'extension des thrombi, de la cause de la thrombose, du bilan échodoppler évaluant les séquelles.

En cas de récurrence du processus thrombotique, le consensus en faveur d'une durée de traitement plus prolongée est établi.

Trois paramètres sont pris en compte pour déterminer la durée optimale du traitement : l'existence ou non d'un facteur prédisposant à la thrombose, l'incidence des récurrences thromboemboliques et l'incidence des complications hémorragiques iatrogènes.

- Existence ou non d'un facteur prédisposant à la thrombose [96]

En l'absence de facteur favorisant, on parle de MTEV idiopathique.

- Risque de récurrence

Faible < 10 % / an	Modéré 10 à 20 % / an	Elevé > 20 % / an
TVP distale à facteur déclenchant transitoire* ou TVP distale idiopathique	TVP proximale idiopathique et /ou EP	TVP à facteurs déclenchants permanents** ou TVP récidivantes idiopathiques

*= chirurgie, traumatologie, immobilisation, voyage prolongé, contraception orale.

**= cancer, anomalies de l'hémostase, syndrome des anticorps antiphospholipides.

Il apparaît donc clairement que les récurrences sont plus fréquentes au décours d'une MTEV idiopathique ayant déjà récidivé ou avec facteur de risque permanent, par opposition à une MTEV avec facteur de risque réversible.

Une étude prospective sur l'incidence de récurrences de TVP dont 15 % associés à une EP chez des patients traités par AVK pendant 3 mois a mis en évidence 4, 9 % de récurrence à 3 mois, 8,6 % à 6 mois, 17,5 % à 2 ans, 24,5 % à 5 ans et 30, 3 % à 8 ans [97].

- Risque hémorragique : score de Lancefeld

1 point pour âge > 65 ans, antécédent d'hémorragie digestive, hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance rénale ou hépatique, alcoolisme, anémie sévère, néoplasme,
2 points pour des antécédents d'AVC ancien ou récent

Risque	Hémorragie
Faible <5 % / an	Score 0
Modéré 5 à 10 % / an	Score 1 à 2
Elevé > 10 % / an	Score > 2

- La durée du traitement par AVK [98,99,100]

Plusieurs essais contrôlés sur la durée du traitement par AVK après un premier épisode de MTEV ont été publiés. Les plus récents démontrent la nécessité de poursuivre au moins 3 mois les anticoagulants oraux ; ont également été définis des sous groupes tels que les patients avec facteur favorisant temporaire pour lesquels le traitement AVK peut être bref et les patients avec facteur favorisant permanent ou MTEV idiopathique pour lesquels les durées de traitement peuvent être plus prolongées.

Les dernières recommandations peuvent être résumées de la façon suivante :

- ✓ Traitement de 3 à 6 mois pour un premier épisode de TVP associé à un risque réversible
- ✓ Traitement de 6 mois au moins pour un premier épisode thrombotique idiopathique
- ✓ Traitement de 12 mois ou au long cours pour les thromboses veineuses récidivantes ou un premier épisode thrombotique associé à un risque identifié non réversible.(cancer, mutation Leiden V homozygote,...)

D'après un essai contrôlé récent français (DOTAVK en décembre 1999), on retient que 6 semaines d'AVK sont suffisantes après un premier épisode de thrombose veineuse profonde quelque soit le facteur de risque (permanent, temporaire ou non décelable) si cette TVP est distale, 3 mois pour une TVP proximale [101].

Il faut plutôt réserver des traitements courts aux sujets âgés avec contrôle échodoppler avant arrêt des AVK.

Pour ce qui est de l'arrêt des AVK, certains préconisent un arrêt progressif pour limiter les risques de récurrence précoce mais aucune étude contrôlée n'a confirmé l'intérêt de cette attitude. Il est vrai que l'arrêt des AVK s'accompagne d'un état d'hypercoagulabilité biologique transitoire mais non reconnu sur le plan clinique [102].

En clair, la durée du traitement anticoagulant doit être suffisamment prolongée et adaptée aux facteurs de risque et au terrain du patient.

2. La thrombolyse

Les thrombolytiques accélèrent dès les premières heures la lyse des caillots.

Aucune étude ou méta-analyse n'a pu montrer jusqu'ici que les thrombolytiques amélioraient la mortalité des embolies pulmonaires par rapport au seul traitement anticoagulant [103].

Par contre, il est bien établi que les thrombolytiques augmentent de façon significative le risque d'hémorragies graves [104].

Ainsi, actuellement les indications du traitement thrombolytique sont réservées aux formes graves d'embolie pulmonaire, hémodynamiquement instables avec état de choc ou collapsus. La tendance actuelle est de favoriser le traitement thrombolytique en bolus avec surveillance biologique réduite.

Le traitement thrombolytique semble réduire la mortalité dans les EP massives avec choc, par contre on ne connaît pas la balance bénéfice/risque du traitement en cas d'EP massive avec

signes de surcharge droite mais sans signe de choc ou d'hypotension artérielle : l'extension de l'indication de la thrombolyse aux patients avec EP cliniquement bien tolérée mais entraînant une dilatation et dyskinésie du VD n'est pas encore validée.

Les principales contre indications des thrombolytiques sont l'hémorragie interne en cours, l'hémorragie intracranienne spontanée récente, l'acte chirurgical datant de moins d'une semaine.

3. L'embolctomie

L'embolctomie chirurgicale sous circulation extracorporelle est réservée aux échecs et aux contre-indications du traitement thrombolytique.

L'embolctomie par cathéter est difficile à mettre en œuvre et son utilisation est limitée.

4. Le filtre cave

Les indications d'interruptions de la veine cave inférieure sont réservées aux cas de maladie thromboembolique avec contre indication aux anticoagulants ou aux récides d'embolie pulmonaire prouvées malgré un traitement anticoagulant bien conduit. Cette recommandation repose essentiellement sur un essai comparatif randomisé qui a montré que le filtre cave ne prolonge pas la survie [105].

Par ailleurs, dans cet essai, le filtre cave a réduit le risque d'embolie pulmonaire, mais a augmenté l'incidence de rechute des thromboses veineuses.

En conclusion, dans l'EP, le traitement de référence est l'héparine non fractionnée en perfusion intraveineuse continue.

Dans l'embolie pulmonaire sans signe de gravité, les résultats de l'essai comparatif réalisé avec la tinzaparine et les autres données disponibles sont concordants : le risque de décès et d'hémorragie grave ne paraît pas différent sous HBPM et sous HNF. L'avantage éventuel en terme de récide d'embolies symptomatiques en faveur de la tinzaparine apparu sur quelques cas dans un seul essai demande confirmation.

La tinzaparine a des modalités d'administration plus pratiques que l'HNF. La surveillance du traitement est plus simple, sauf chez le patient âgé, l'insuffisant rénal, l'obèse.

Au total, pour la majorité des malades, l'HNF reste le traitement de première ligne. La tinzaparine apporte cependant un progrès tangible en terme de commodité, pour certains malades exempts de facteurs de risque d'hémorragie et de signe de gravité d'EP.

La thrombolyse est toujours réservée aux formes graves d'embolie pulmonaire.

ETUDE STEP

Study of everyday practice in pulmonary embolism

I. Buts et objectifs de l'étude

Le but de cette étude est de montrer que les résultats des essais contrôlés récents concernant l'embolie pulmonaire reflètent peu la pratique courante, avec en particulier une sous-estimation de la mortalité.

Les principaux objectifs consistent à évaluer la prise en charge (stratégies diagnostiques et thérapeutiques) dans les hôpitaux généraux des patients présentant une embolie pulmonaire et d'évaluer dans la pratique courante la mortalité ainsi que les conséquences à long terme de patients non sélectionnés ayant une embolie pulmonaire.

II. Moyens et méthodes

1. Les centres participants

STEP est une étude française *multicentrique, prospective, observationnelle*, à laquelle ont participé 190 centres hospitaliers non universitaires, répartis de façon homogène sur l'ensemble du territoire national.

La logistique des dossiers est assurée par les délégués de Boehringer Ingelheim France.

Un comité scientifique est composé autour du coordinateur national, de 3 spécialistes de CHU, 3 spécialistes des hôpitaux généraux cardiologues, réanimateurs et pneumologues.

Un coordinateur référent dans chaque hôpital recueille les observations.

2. L'étude

Le principe consiste en une inclusion de tous les patients admis *consécutivement* pour embolie pulmonaire (839), symptomatique ou asymptomatique, et indépendamment des moyens diagnostiques et des modalités de traitement.

La période de *recrutement* s'étend sur *6 semaines* (du 14 Mars au 28 Avril 1996).

618 patients sont suivis 6 mois.

L'étude est purement observationnelle donc les critères retenus pour le diagnostic d'embolie pulmonaire et pour l'initiation du traitement sont déterminés par les médecins présents.

Le seul critère défini, après achèvement de l'étude, pour les besoins de l'analyse statistique repose sur la *définition de l'embolie pulmonaire majeure*: EP majeure si au moins l'un des 5 critères suivants :

- syncope,
- choc cardiogénique,
- insuffisance cardiaque aigue,
- hypotension artérielle avec PAS inférieure à 90 mm Hg,
- bradycardie inférieure à 50/minute.

3. Le recueil de données

Dans chaque hôpital, un coordinateur local recueille les informations dans tous les services (cardiologie, pneumologie, chirurgie, réanimation...) et s'assure que les formulaires sont bien remplis.

Chaque formulaire doit fournir les données suivantes :

- données démographiques (âge, sexe), antécédents, facteur de risque de maladie thromboembolique, traitement prophylactique en cours, clinique, biologie d'usage (hématocrite, hémoglobine, plaquettes, globules rouges, globules blancs, D Dimères, fibrinogène), gaz du sang, électrocardiogramme, radiographie pulmonaire.
- moyens diagnostiques et résultats des tests diagnostiques objectifs utilisés pour confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire (angiographie, scintigraphie, scanner spiralé, ETT, ETO, doppler, veinographie)
- traitement
- devenir au cours de l'hospitalisation
- suivi à 6 mois.

Les facteurs de risques de mauvais pronostic sont évalués par analyse uni- et multi- variée.

4. Les statistiques

Les paramètres sont étudiés à l'aide de statistiques descriptives :

- Les variables quantitatives (nombre de cas, moyenne, déviation standard, médiane, 25^{ème} et 75^{ème} percentiles, p) sont analysées par le test T de Student (Wilcoxon).

Exemple : âge, Body Mass Index (BMI), température, fréquence respiratoire, pression artérielle, poids, taille.

- Les variables qualitatives (tables de contingence, nombre et pourcentage de patients par catégorie) sont étudiées par le test du Chi 2.

Exemple : sexe, obésité, facteurs de risque, symptômes, D Dimères, gaz du sang, électrocardiographie.

Des comparaisons ont été effectuées sur des sous-ensembles sélectionnés de l'ensemble des patients quand cela était pertinent.

Afin d'identifier les paramètres associés à la mortalité, une analyse de régression logistique a été menée sur toutes les variables cliniques associées à la mort d'après l'analyse univariée avec $p < 0,05$ (facteurs prédictifs de mort à 6 mois) : relation entre les différents facteurs, Chi 2 et p calculés en fonction de l'ordre d'entrée des facteurs étudiés.

Mais certains paramètres ne sont mesurés que dans un pourcentage faible de la population, comme par exemple le BMI et la dilatation ventriculaire droite à l'échocardiographie. Ainsi, il a fallu plus d'un modèle pour étudier tous les éléments cliniques pertinents.

En conséquence, il existe trois modèles:

- Modèle 1 : y sont incluses uniquement les variables disponibles dès l'admission : âge, alitement, maladie en cours, EP grave.
- Modèle 2 : y sont incluses les variables disponibles dès l'admission et la notion de récurrence d'embolie pulmonaire pendant le suivi.
- Modèle 3 : ne sont concernés que les patients ayant bénéficié d'une échographie cardiaque.

Pour chacun des modèles, les patients sont suivis à 6 mois.

Les modèles 1 et 2 incluent les 795 patients suivis pendant 6 mois ; tous les indices significatifs en analyse univariée ($p < 0,05$) étaient inclus sauf le BMI et la dilatation ventriculaire droite qui n'étaient pas disponibles pour tous les patients. Des modèles antérieurs n'incluant que les patients avec BMI calculé n'ont pas démontré la significativité de cette variable.

Les résultats sont exprimés sous la forme d'un odds ratio et son intervalle de confiance.

$P < 0,05$ est considéré comme statistiquement significatif.

Un audit indépendant réalisé en fin d'étude a permis de consolider la validité des données recensées.

III. Les résultats

1. Caractéristiques démographiques

Sur les 839 patients, on compte 506 femmes soit **60,3 %** et 333 hommes soit **39,7 %**.

L'âge moyen est de 68,8 +/- 16,2 (médiane 72,5 ; rang 18,5-96 ans)

Le BMI moyen est de 26,9 +/- 5,4 kg/ m²

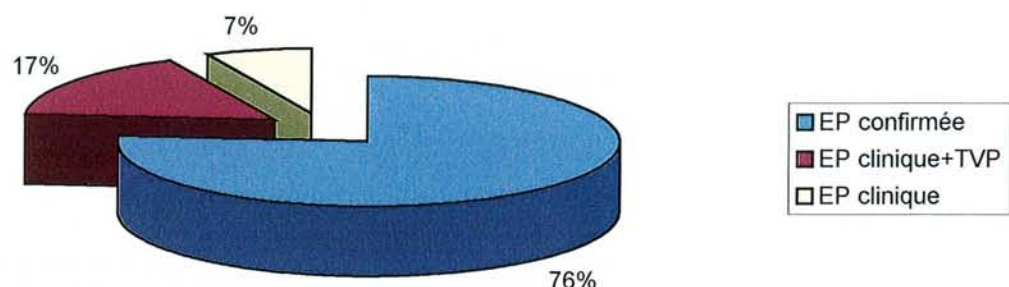
2. Le diagnostic d'embolie pulmonaire (figure 3)

642 patients sur 839 soit **76,5 %** ont eu une confirmation d'embolie pulmonaire par au moins un *test diagnostique objectif*, 456 par scintigraphie pulmonaire, 105 par angiographie, 137 par le scanner spiralé.

139 patients sur 839 soit **16,6 %** des patients ont eu un diagnostic d' EP sur la mise en évidence objective d'une **thrombose veineuse profonde** associée à des **signes cliniques d'embolie pulmonaire**.

58 patients soit **6,9 %** n'ont pas eu de confirmation diagnostique objective, le *diagnostic* étant alors basé sur des *arguments cliniques*.

Figure 3 : Le diagnostic d'embolie pulmonaire



3. Facteurs de risque et prophylaxie (Tableau 9)

L'absence de prophylaxie s'explique par l'absence de facteurs de risque ou l'existence de contre-indications ou autres raisons.

Sont pris en compte dans les facteurs de risques :

- obésité (BMI >30 kg/m² chez l'homme et >28,6 kg/m² chez la femme)
- Antécédents d'embolie pulmonaire
- Antécédents de thrombose veineuse profonde
- alitement
- chirurgie récente inférieure à 2 mois
- insuffisance cardiaque
- traumatisme récent
- maladie maligne évolutive
- contraception orale ou traitement hormonal substitutif (THS).

Tableau 9 : Fréquence de la prophylaxie en fonction des facteurs de risque

	Facteurs de risque	Absence de prophylaxie (%)	prophylaxie en cours (%)
Nombre total de patients	839	571 (68)	268 (32)
Patients sans facteur de risque	128	107 (84)	21 (16)
Patients avec au moins un facteur de risque	711	464 (65)	247 (35)
<i>obésité</i>	165	118 (72)	47 (28)
<i>Antécédent d'embolie pulmonaire</i>	97	54 (56)	43 (44)
<i>Antécédent de thrombose veineuse profonde</i>	252	160 (63)	92 (37)
<i>alitement</i>	166	84 (51)	82 (49)
<i>Chirurgie récente (inférieure à 2 mois)</i>	131	50 (38)	81 (62)
<i>Insuffisance cardiaque</i>	84	43 (51)	41 (49)
<i>Maladie maligne active</i>	82	63 (77)	19 (23)
<i>Traumatisme récent</i>	51	19 (37)	32 (63)
<i>Contraception orale ou THS</i>	37	32 (86)	5 (14)

Au total, sur 839 patients, 128 soit **15,26 %** ne présentent **aucun facteur de risque** et 711 soit **84,74%** ont **au moins un facteur de risque** d'embolie pulmonaire.

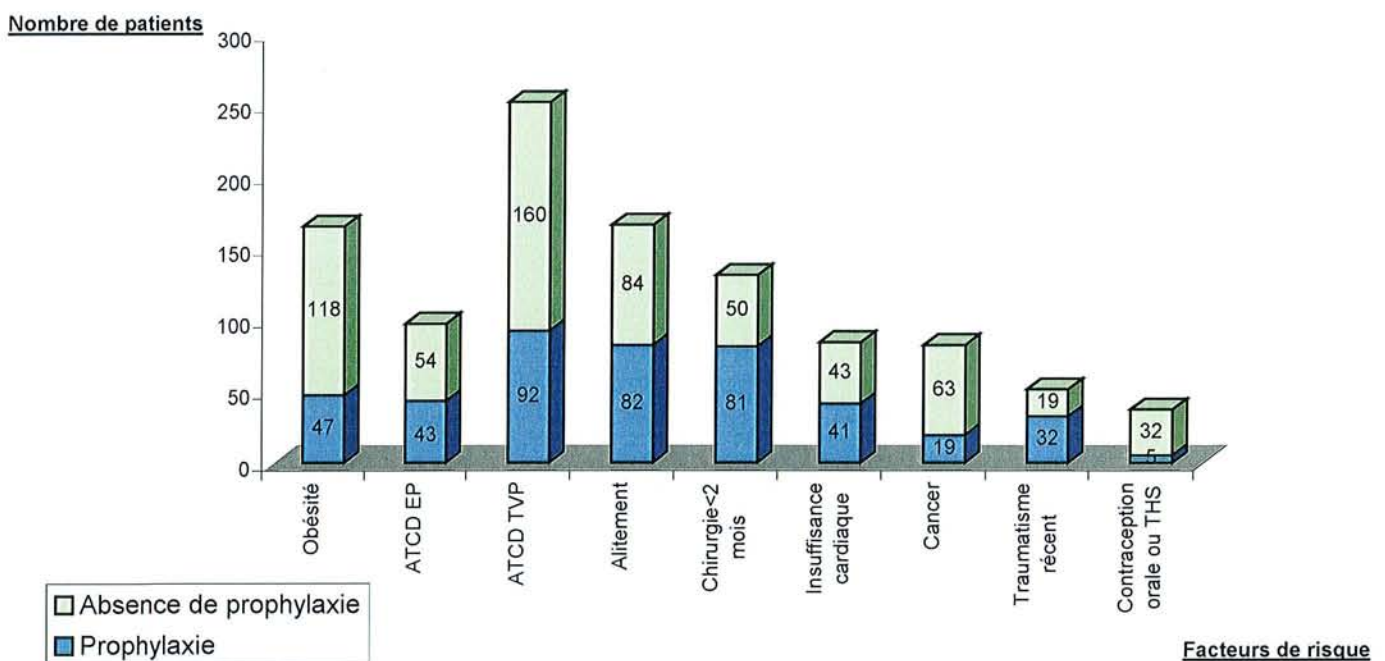
Sur les 839 patients, 268 soit **31,9 %** ont **une prophylaxie**. Elle concerne 16 % de ceux qui n'ont aucun facteur de risque et moins de 35 % des patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'embolie pulmonaire.

Le principal facteur de risque représenté en terme de nombre de patients concernés est **l'antécédent de TVP** puis en deuxième position se trouvent en même proportion l'alitement et l'obésité. Dans ces trois circonstances, la prophylaxie antithrombotique est inférieure à 50 % (figure 4).

Les meilleurs taux de prophylaxie sont observés en chirurgie et en traumatologie, deux domaines où plus de 60 % des patients ont une prophylaxie.

A noter que la thrombophilie est un facteur de risque non représenté dans notre étude.

Figure 4 : Facteurs de risque thromboembolique et prophylaxie



4. Clinique

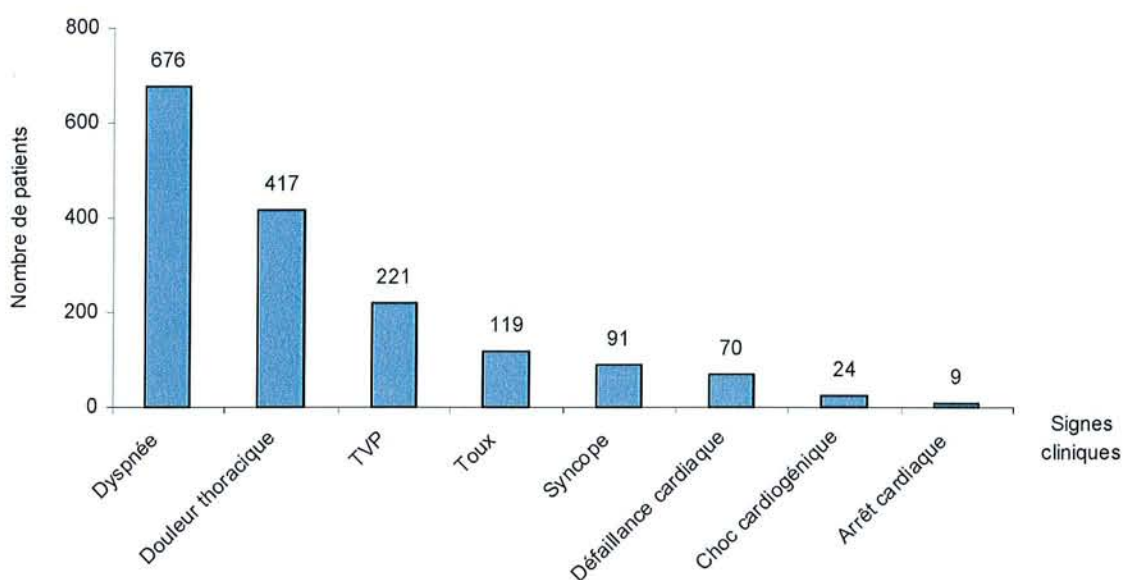
a) Les signes fonctionnels (tableau 10, figure 5)

On retrouve au moins un signe clinique fonctionnel d'embolie pulmonaire dans 98 % *des cas* (820 patients ; 13 patients asymptomatiques, 4 données manquantes considérées comme asymptomatiques, 2 formulaires mal remplis)

Tableau 10 : Principaux signes fonctionnels chez les patients symptomatiques

Clinique	Nombre	Pourcentage
patients présentant au moins un signe fonctionnel	820	98 %
<i>dyspnée</i>	676	82,4%
<i>Douleur thoracique</i>	417	50,8 %
<i>Signes évocateurs de TVP</i>	221	27 %
<i>toux</i>	119	14,5 %
<i>syncope</i>	91	11 %
<i>Défaillance cardiaque</i>	70	8,5 %
<i>Choc cardiogénique</i>	24	2,9 %
<i>Arrêt cardiaque</i>	9	1,1 %

Figure 5 : Symptomatoologie de l'embolie pulmonaire dans l'étude STEP



b) Les signes objectifs

On retrouve :

- Une température supérieure à 38° chez 113 patients sur 839 soit 13%,
- Une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg chez 20 patients soit 2 %,
- Une tachypnée (fréquence respiratoire > 20/min) chez 289 patients soit 34 %,
- Une TVP des membres inférieurs chez 370 patients soit 44 %
(6 cas membres supérieurs)

On dénombre 190 cas d'embolie pulmonaire majeure d'après les critères définis ci-dessus (22,7 %)

5. Tests diagnostiques (tableaux 11 et 12, figures 6 et 7)

a) Angiographie pulmonaire

Elle est réalisée chez 133 patients soit dans 16 % des cas.

Elle révèle une embolie pulmonaire chez 105 patients (79 %), elle est normale pour 12 patients (9 %) et ne peut pas conclure pour 16 patients (12 %) : dans ces 28 derniers cas le diagnostic d'embolie pulmonaire a été fait par ETT (mise en évidence d'un thrombus dans le ventricule droit ou dans l'artère pulmonaire : 4 patients concernés) ou scintigraphie pulmonaire (4 patients concernés) ou encore sur l'association signes cliniques d'embolie pulmonaire et de TVP confirmée (20 patients concernés) malgré la normalité ou le caractère non concluant de l'angiographie.

b) Scanner spiralé

Réalisé chez 179 patients soit 21 %, il est positif chez 137 d'entre eux soit 76,6 % des cas.

c) Scintigraphie pulmonaire

Réalisée sur 509 patients soit 61 %, elle met en évidence une haute probabilité d'embolie pulmonaire dans 89,6 % des cas.

Au total, 150 patients (17,9 %) ont une embolie pulmonaire massive d'après l'évaluation par le radiologue à partir de l'angiographie (31 cas) ou du scanner spiralé (58 cas) ou de la scintigraphie pulmonaire (68 cas).

d) Echographie cardiaque transthoracique(ETT) ou transoesophagienne (ETO)

Réalisée chez 542 patients soit 65 %, elle met en évidence des anomalies dans 383 cas soit 71 % :

- 48,7 % ont une dilatation ventriculaire droite (264/542)
- 45,2 % ont une HTAP (245/542)
- 2,2 % ont un thrombus intracardiaque (12/542).

e) Doppler veineux membres inférieurs et veinographie

Au total, 787 patients soit 93,8 % ont eu une ou plusieurs explorations des membres inférieurs.

681 échodopplers veineux ont été réalisés et 185 veinographies.

95 patients ont bénéficié des 2 examens.

Ceux-ci ont révélé :

- 554 TVP dont 235 en distal isolé (42 %),
- 307 en proximal (55 %) associée ou non à une thrombose distale,
- 23 au niveau pelvien (4 %),
- 15 au niveau de la VCI (3%).

f) Gaz du sang

Prélevés sur 90 % des patients, ils mettent en évidence une hypoxémie ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$) dans 37 % des cas, une hypocapnie ($\text{PaO}_2 < 40 \text{ mm Hg}$) dans 85 % des cas et une association hypocapnie et hypoxémie dans 29 % des cas.

g) Electrocardiogramme

Réalisé chez 810 patients sur 839 soit 97 % des cas, il enregistre des anomalies dans 65 % des cas (524 patients) :

- 28 % de tachycardie $> 100/\text{minute}$ (229/810),
- 12,3 % de trouble du rythme supra ventriculaire (100/810),
- 21,7 % de signes de coeur pulmonaire aigu (176/810).

h) Radiographie pulmonaire

Faite chez 93 % des patients, elle met en évidence une anomalie dans 54 % des cas (421 patients sur 781) :

- surélévation coupole diaphragmatique 169/781 soit 22 %
- infiltrat pulmonaire 100/781 soit 13 %
- hyperclarté localisée 74/781 soit 9 %
- infarctus pulmonaire 62/781 soit 8 %
- autre 16/781 soit 2 %

i) Biologie

Au moment de l'étude, les D Dimères n'étaient pas encore disponibles, nous n'avons donc aucune donnée dans ce domaine.

Tableau 11 : Disponibilité des examens complémentaires

Examens	% de centres où les examens sont disponibles	% de centres où les examens sont disponibles 24h/24h
Angiographie	65,9 %	56,6 %
Scanner spiralé	37,5 %	34,3 %
Scintigraphie	19,1 %	8,1%
ETT	96,5 %	
Doppler	97 %	88,9 %
Veinographie	91 %	60,8 %

Tableau 12 : Fréquence de réalisation et fréquence d'anomalies des examens complémentaires

Examens	Nombre de patients chez lesquels l'examen a été réalisé (sur un total de 839)	Nombre de patients avec anomalies évocatrices d'EP
Angiographie pulmonaire	133 (15,8 %)	105 (79 %)
Scanner spiralé	179 (21,3 %)	137 (76,5 %)
Scintigraphie pulmonaire	509 (60,6 %)	456 (89,6%)
Echographie cardiaque	542 (64,6 %)	383 (70,7 %)
Echodoppler veineux	681 (81,1 %)	554
veinographie	185 (22 %)	
ECG	810 (96,5 %)	524 (64,7 %)
RP	781 (93 %)	421 (54 %)

Figure 6 : Fréquence de réalisation des examens complémentaires

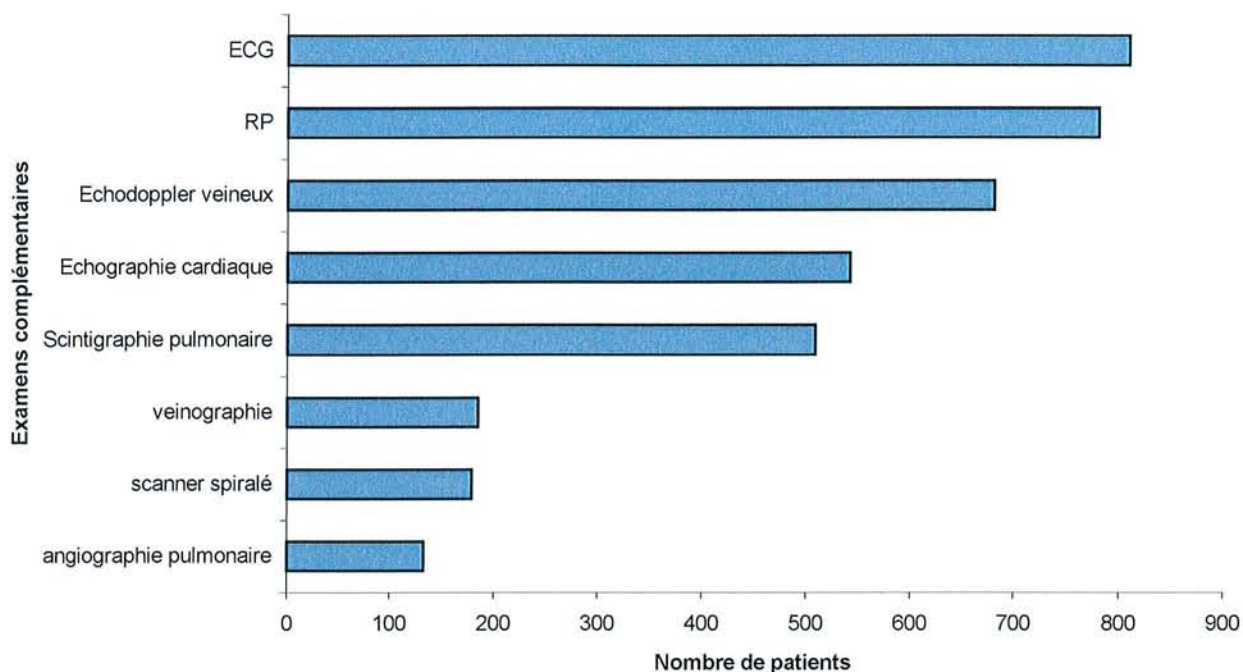
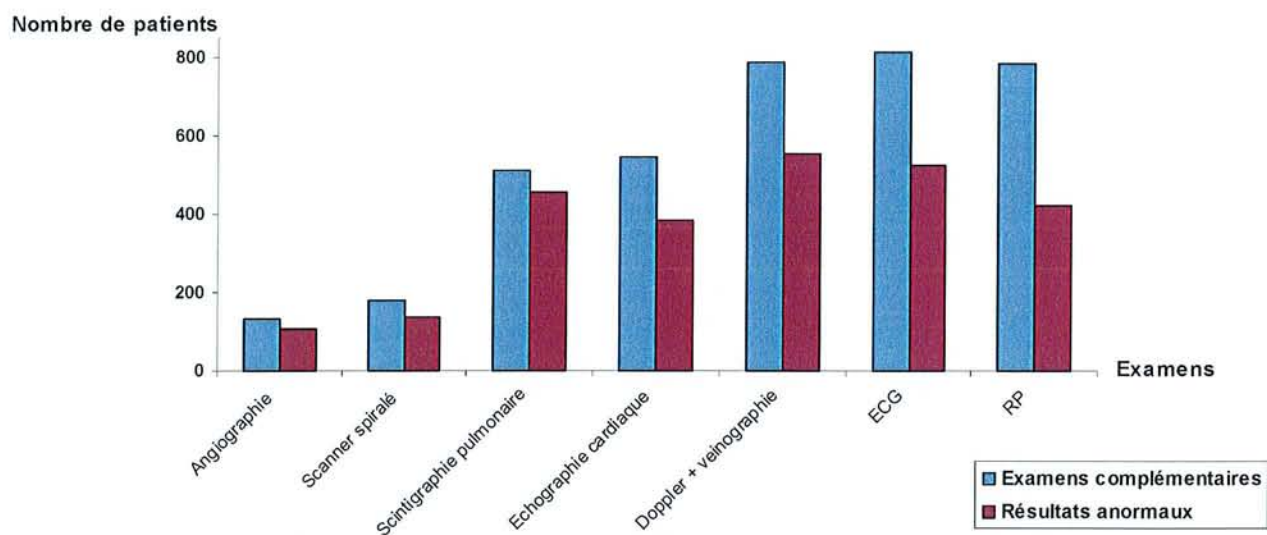


Figure 7 : Contribution des examens complémentaires



Sur les 839 patients, 221 ont des symptômes de TVP, l'examen objective une phlébite chez 370 d'entre eux et l'association doppler veineux des membres inférieurs et phlébographie révèle 554 phlébites.

6. Traitement (tableau 13)

Sur les 839 patients étudiés :

- **14** n'ont eu **aucun traitement spécifique** du fait d'un décès précoce (diagnostic post-mortem) ou d'une maladie grave en phase terminale.
- **825** patients ont été **traités** :
 - 12 ont eu un traitement sans héparinothérapie initiale ou concomitante associée dont :
 - 2 interruptions de la veine cave inférieure
 - 3 thrombolyse
 - 7 traitements anticoagulants oraux
 - 813 ont eu un traitement initial par héparine (618 patients ont eu héparine en intraveineux, 59 patients ont eu de l'héparine non fractionnée en sous-cutané et 136 patients ont eu des HBPM en sous cutané) dont 53 associés à la thrombolyse, 45 à une interruption de la VCI et 1 à une embolectomie.

Au total, 19 patients n'ont pas eu de traitement anticoagulant
47 ont bénéficié d'une interruption de la veine cave inférieure
et **56** d'une **thrombolyse**.

Tableau 13 : Récapitulatif des moyens thérapeutiques utilisés dans STEP

Traitement	Traitement avec héparine	Traitement sans héparine	Total
Patients traités	813	12	825
Héparine seule	714	0	
Filtre cave	45	2	47
Thrombolyse	53	3	56
Anticoagulation orale		7	
Embolectomie	1		
Absence de traitement			14

Nombre total de Patient n=839

Après traitement initial, on note

- 38 perdus de vue quant au traitement suivi
- 138 patients sans anticoagulation (17,1 %)
- 482 patients sous AVK (57,4 %)
- 69 patients sous HBPM
- 79 patients sous HNF en sous cutané

Pour ce qui est de la **thrombolyse**, 56 patients sur 839 ont en bénéficié soit **6,6 % des patients** (3 thrombolyse seules et 53 thrombolyse associées à héparinothérapie) (tableau 14) :

- 13 % en cas d'hypotension artérielle ou choc ou insuffisance cardiaque
- 22 % en cas d'embolie pulmonaire grave
- 36 % en cas de dilatation du ventricule droit

Tableau 14 : Fréquence d'utilisation de la thrombolyse en fonction de la clinique

Catégorie de patients	effectif	Thrombolyse (%)
Hypotension, choc ou insuffisance cardiaque	103	13 (12,6 %)
EP majeure	190	22 (11,6 %)
Dilatation ventriculaire droite	264	36 (13,6 %)
Au total	839	56 (6,7 %)

IV. Evolution hospitalière

La durée moyenne de séjour est d'environ 13,2+/-6,7 jours.

1. Mortalité

- ✓ On a observé **3 cas d'hémorragie cérébrale**, d'évolution fatale puisque **3 décès**, 2 au cours du traitement par héparine et 1 après thrombolyse.
- ✓ **2 autres cas de décès** par hémorragie ont été enregistrés, dans les deux cas lors du traitement par héparine : l'un par **hémorragie digestive**, l'autre **d'origine indéterminée**.

- ✓ Au total, on enregistre une **mortalité hospitalière de 7,7 %** (65 patients). Les décès surviennent 8,7+/-8,8 jours après l'admission, la médiane se situant aux alentours du 6ème jour :

- 44 décèdent de l'embolie pulmonaire soit 67,7 % des cas
- 4 décès sont en rapport avec l'héparinothérapie
- 1 décès est survenu après thrombolyse
- 1 décès est survenu au cours de l'embolectomie
- 15 décès restent en rapport avec une maladie concomitante ou des complications multiples.

Le taux de mortalité est fonction de la présentation clinique et du retentissement de l'embolie pulmonaire (tableau 15).

Tableau 15 : Taux de mortalité en fonction de la présence d'un choc cardiogénique, d'une embolie pulmonaire majeure ou d'une dilatation ventriculaire droite

	Insuffisance cardiaque aigue ou choc cardiogénique		Embolie pulmonaire majeure		Dilatation ventriculaire droite	
Nombre total de patients	839		839		542	
	oui	non	oui	non	oui	non
Nombre de patients	90	749	190	649	264	278
Nombre de décès	16	49	28	37	28	6
Pourcentage de décès	17,8%	6,5%	14,7 %	5,7 %	10,6%	2,2 %
p	<0,001		<0,001		<0,001	

2. Récidive thromboembolique

57 patients soit 6,8 % ont présenté une **récidive de maladie thromboembolique veineuse** pendant l'hospitalisation (signes cliniques et objectifs) :

- 21 ont présenté une extension de TVP (2,5 %)
- 30 ont présenté une embolie pulmonaire symptomatique (3,6 %)
- 6 ont présenté une TVP et une embolie pulmonaire (0,7 %)
- 2 sont décédés

V. Evolution à 6 mois

Sur les 839 patients initiaux, 65 sont décédés en intra hospitalier. Sur les 774 sortis, nous disposons des données pour le suivi de 730 patients soit 94,3 %, 527 recevaient un traitement antithrombotique au moment du suivi (70 %).

1. La mortalité

- ✓ Parmi les 23 patients réhospitalisés pour récurrence, **4 sont décédés d'embolie pulmonaire récidivante.**
- ✓ **15 cas de mort subite** sont survenus à domicile, diagnostiqués comme étant des *embolies pulmonaires* par le médecin traitant.
- ✓ **37 décès par autres causes** (sans relation avec embolie pulmonaire) ont été enregistrés.

En définitive, **56 décès dans les 6 mois suivant le retour à domicile** sur les 730 patients suivis, dont **19 décès par embolie pulmonaire** suspecte ou prouvée et 37 d'autres causes.

Une analyse univariée a été menée sur 14 variables considérées comme facteurs de risques de décès (ANNEXE 1).

Elle permet d'effectuer des comparaisons entre les patients avec et sans facteur de risque, un $p < 0,005$ était considéré comme statistiquement significatif.

Les 14 variables sont les suivantes : âge – BMI – antécédent d'embolie pulmonaire – antécédent de thrombose veineuse profonde – alitement – chirurgie récente – maladie évolutive sous jacente – traumatisme récent – BPCO – antécédent d'insuffisance cardiaque – embolie pulmonaire grave – embolie pulmonaire massive – dilatation ventriculaire droite – récurrence d'embolie pulmonaire.

Sur ces 14 *variables*, seules 7 sont *associés significativement avec une augmentation de la mortalité ($p < 0,001$)* :

- Age
- augmentation du BMI
- maladie grave en cours
- alitement
- embolie pulmonaire grave
- dilatation ventriculaire droite
- récurrence d'embolie pulmonaire

Une analyse multivariée (ANNEXE 2) par régression analytique a également été menée.

Elle permet de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité ; chaque variable statistiquement significative ($p < 0,05$) en analyse univariée a été utilisée dans un modèle de régression logistique.

Elle montre que l'âge, l'alitement, une maladie évolutive maligne associée, l'embolie pulmonaire grave, la dilatation du ventricule droit et la récurrence d'embolie pulmonaire sont des facteurs associés de façon significative à une augmentation de la mortalité.

Le modèle 1 ne prend pas en compte le BMI, ni la dilatation ventriculaire droite, ni la récurrence thromboembolique et permet d'analyser tous les autres facteurs chez les 795 patients pour lesquels on dispose de toutes les informations pour le suivi.

Le modèle 2 par rapport au modèle 1 prend en compte la variable *récurrence d'embolie pulmonaire* et met en évidence une *augmentation de la mortalité*, sans modification de la valeur des autres facteurs.

Le modèle 3 prend en compte la *dilatation du VD* (ce qui limite l'analyse à 513 patients) qui est significativement associée à une *augmentation de la mortalité* ; dans ce modèle 3, la maladie évolutive préexistante n'est pas un facteur de risque associé à une issue fatale.

Additionner le BMI aux modèles 1 et 2 limite l'analyse à 614 patients et finalement, dans ces analyses, le BMI n'est pas lié à une augmentation de la mortalité et n'altère pas la valeur des autres facteurs.

2. Récurrence thromboembolique

On observe **23** ré hospitalisations pour **récurrence de maladie thromboembolique** confirmée, en moyenne 87,8+/- 83 jours après le retour à domicile:

- 13 cas d'embolie pulmonaire isolée
- 7 cas de TVP isolée
- 3 cas de TVP + embolie pulmonaire

Au total: (tableau 16)

-65 décès pendant l'hospitalisation dont 44 par embolie pulmonaire

-56 décès dans les 6 mois qui suivent dont 19 par embolie pulmonaire probable

-soit 121 décès (14,4 %) enregistrés pendant les 6 mois de l'étude, 63 décès par embolie pulmonaire suspecte ou prouvée soit 52,1 %

-80 récurrences de MTEV, 57 pendant l'hospitalisation et 23 à domicile.

Tableau 16 : Tableau récapitulatif : nombre total de décès et décès par embolie pulmonaire

	Pendant l'hospitalisation	Patients à domicile	Bilan à la fin de l'étude
Nombre total de patients	839	730	
Nombre total de décès	65	56	121
Nombre de décès par embolie pulmonaire	44	19	63
Nombre de récurrence thromboembolique	57	23	80
<i>Embolie pulmonaire</i>	30	13	43
<i>TVP</i>	21	7	
<i>EP + TVP</i>	6	3	
<i>Nombre de décès par récurrence</i>	2	4	6

DISCUSSION

La plupart de nos connaissances sur l'embolie pulmonaire sont issues d'études qui pourraient sous-estimer le taux actuel de mortalité et de morbidité de la maladie, car ces essais cliniques contrôlés portent sur des patients **sélectionnés**.

Ainsi, dans les études les plus récentes, seulement 40 % des patients « screenés » sont inclus et randomisés [92,106]. En général, les principaux critères d'exclusion sont : embolie pulmonaire massive nécessitant un traitement thrombolytique, contre indication au traitement anticoagulant, hémorragie ou chirurgie récente, espérance de vie limitée. Les patients qui restent représentent donc un groupe sélectionné avec une issue plus favorable.

De plus, ces études sont menées dans des **centres spécialisés** ayant une expérience considérable dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire.

Il y a donc certainement une sous estimation de la morbi mortalité par embolie pulmonaire.

Notre travail vise à pallier à cette critique et prévoit une photographie réelle de la pratique quotidienne.

I. Données épidémiologiques

1. En fonction du sexe

Les différentes données de la littérature ne sont pas concordantes quant à la différence d'incidence de l'embolie pulmonaire entre les hommes et les femmes.

Dans notre étude STEP, on retrouve une majorité de femmes avec 60 % patients de sexe féminin et 40 % patients du sexe masculin ; la répartition est superposable dans le registre ICOPER (55 % versus 45 %) [14], en revanche elle suit une tendance inverse dans l'étude MAPPET (41 % versus 59 %) [5].

D'autres études ne retrouvent pas de différence liée au sexe [15].

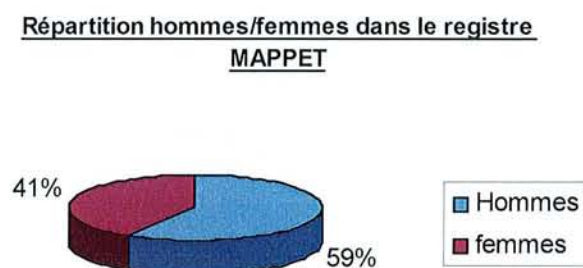
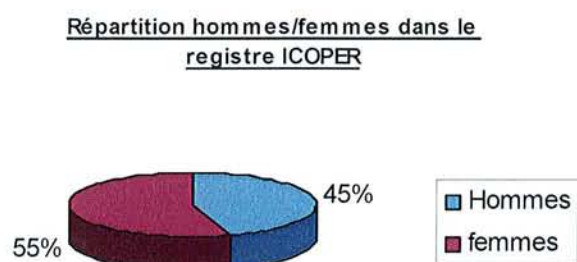
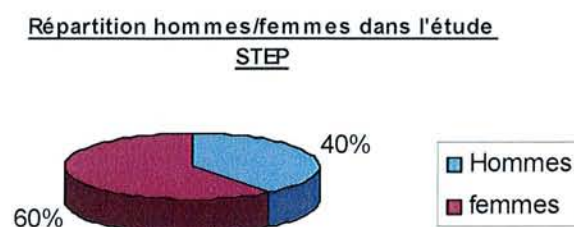
En fait, les données de la littérature sont variables et les différences d'incidence en fonction du sexe dépendent de la classe d'âge.

Avant 50 ans il semblerait que l'incidence d'embolie pulmonaire soit comparable dans les deux sexes [25,107].

Après 50 ans, les données divergent puisque certaines observations sont en faveur d'une incidence plus importante chez la femme [33,107,108] alors que d'autres études montrent une incidence d'embolie pulmonaire plus importante chez l'homme [25,109].

Au delà de 65 ans, l'incidence serait plus importante chez l'homme [24].

Figure 8 : Répartition de l'embolie pulmonaire en fonction du sexe.



2. En fonction de l'âge

La relation incidence de l'embolie pulmonaire/âge est plus claire puisque la plupart des études s'accordent à dire que l'incidence de l'embolie pulmonaire augmente avec l'âge, avec en effet, toujours une grande proportion de patients âgés de plus de 60 ans.

En particulier l'étude Worcester montrait une incidence de maladie thromboembolique veineuse liée de façon quasi exponentielle à l'âge (Figure 9).

ETUDE	STEP	ICOPER	MAPPET
Age moyen des patients	68,8 +/- 16,2	62,3	63 +/- 15
Médiane	72,5	66	

Dans ICOPER, 63 % des patients ont plus de 60 ans. Les femmes âgées de 70 ans et plus représentent 25 % des patients inclus dans le registre (figure 10). Dans MAPPET, 516 patients sur les 1001 (ce qui représente 52 % d'entre eux) ont plus de 65 ans.

Figure 9 : Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction de l'âge et du sexe [25]

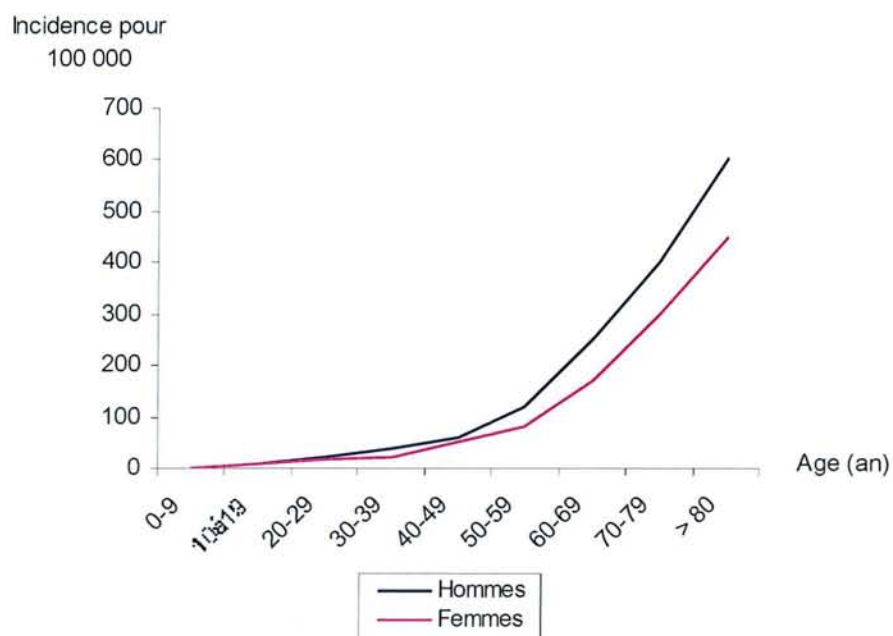
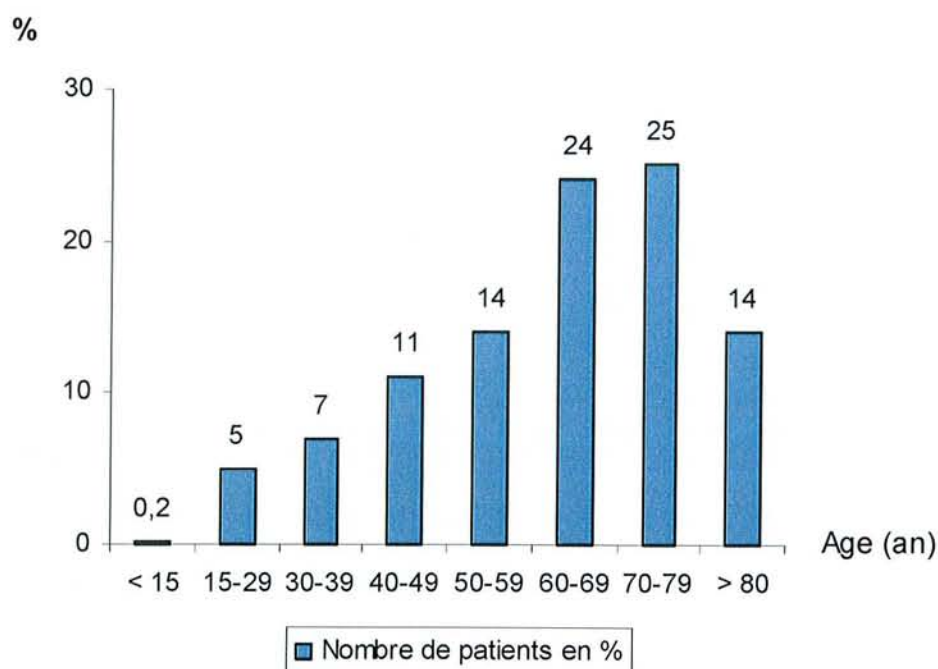


Figure 10 : Nombre de patients en fonction de l'âge dans ICOPER [14]



II. Les facteurs de risque thromboembolique et la prophylaxie (tableau 17)

Tableau 17 : Fréquence des facteurs de risque thromboemboliques en fonction des études.

	STEP	ICOPER (14)	MAPPET (5)
Nombre de patients	839	2454	1001
Age moyen	68,8 +/- 16,2	62,3	63+/-15
Absence de facteur de risque	15%	19 %	22 %
Au moins 1 facteur de risque	85 %	81 %	78 %
<i>Obésité</i>	19,7 %	29,2 %	
<i>Antécédent d'EP</i>	11,5 %	24,9 %	12 %
<i>Antécédent de TVP</i>	30 %		29 %
<i>Alitement</i>	19,8 %	28,1 %	
<i>Chirurgie récente (< 2 mois)</i>	15,6 %	28,9 %	27 %
<i>Insuffisance cardiaque</i>	10 %	10,5 %	32 %
<i>Cancer</i>	9,8 %	22,5 %	12 %
<i>Traumatisme récent</i>	6 %	11,2 %	11 %
<i>Contraception orale ou THS</i>	4,4 %		
<i>Tabagisme</i>		17,7 %	22 %
<i>Maladie pulmonaire chronique</i>		12,4 %	11 %
<i>Grossesse</i>			1,4 %

Comme l'indique le tableau 17, on retrouve dans les 3 études des proportions assez semblables de patients ayant au moins un facteur de risque thromboembolique : 85 % dans STEP, 81 % dans ICOPER et 78 % dans MAPPET.

Dans STEP, le principal facteur de risque est représenté par les antécédents de TVP, puis viennent en deuxième position l'alitement et l'obésité. Dans ICOPER, l'alitement et l'obésité

sont également fréquemment retrouvés mais on note surtout que presque 30 % des patients présentaient un risque thromboembolique du fait d'une chirurgie récente.

On remarque qu'aucune étude ne fait référence à la thrombophilie ; on constate également que la contraception, la grossesse ou le THS ne sont pas systématiquement rapportés comme facteurs de risque dans toutes les études, et lorsqu'ils le sont, c'est en général dans un faible pourcentage.

Aussi bien dans STEP que dans ICOPER, c'est dans le domaine de la chirurgie traumatologie que la prophylaxie est le plus souvent prescrite.

La chirurgie récente est souvent un événement déclenchant, elle est retrouvée dans environ 15 à 30 % des cas d'accident thromboembolique veineux.

Un traumatisme est lui, impliqué dans 10 % des cas.

✓ **La chirurgie et la traumatologie** sont les facteurs de risque qui sont de très loin les mieux étudiés dans la maladie thromboembolique :

➤ La maladie thromboembolique est en effet une des complications les plus fréquentes en post-opératoire (incluant thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Certains types de chirurgie sont particulièrement associés aux thromboses : la chirurgie orthopédique traumatologique en particulier de hanche et du genou, la chirurgie pelvienne et prostatique.

La chirurgie prothétique de hanche est la chirurgie thromboemboligène par excellence avec en moyenne 11 % d'EP dont 2 % d'EP mortelles [110].

Des recommandations en prophylaxie sont proposées dans ce type de chirurgie et l'on dispose de plusieurs moyens prophylactiques tels que le lever précoce, le port de bas de contention, le filtre cave et les agents pharmacologiques tels que l'héparine non fractionnée, la warfarine, l'aspirine et les HBPM [111].

➤ De la même façon, la MTEV est de survenue fréquente en cas de poly traumatisme comme l'a montré une étude prospective récente utilisant la phlébographie systématique et portant sur 350 patients où l'incidence de TVP était en moyenne de 58 % [112].

✓ **Le cancer** en cours de traitement est retrouvé dans 10 à 20 % des cas.

Tout **cancer** confondu, le risque relatif de MTE est de 2,5. Cette fréquence de néoplasie sous-jacente en particulier chez le sujet âgé fait proposer en l'absence d'autre facteur thrombogène « un bilan néoplasique minimal » comportant outre un examen clinique (notamment des touchers pelviens et/ou examens des seins) une échographie abdomino-pelvienne, un dosage d'ACE (Antigène Carcino Embryonnaire) et des marqueurs prostatiques même si aucune attitude consensuelle n'est proposée.

Le cancer et son traitement sont des facteurs de risque reconnus de maladie thromboembolique (MTE) mais devant les changements de la pratique médicale et l'amélioration de la prise en charge du cancer ces dernières années, une réévaluation de la relation cancer/thrombose veineuse est indiquée ; le risque est fonction du type de tumeur, de son stade évolutif, de son extension ainsi que du type de chimiothérapie utilisé ; d'autres facteurs influencent naturellement la probabilité globale de complications thrombotiques comme dans la population non cancéreuse (âge, immobilisation...) Les cancers les plus couramment associés aux thromboses sont les cancers du sein, du colon et du poumon mais

ceci reflète la prévalence de ces cancers dans la population générale ; et après prise en compte de la prévalence de la maladie, les cancers les plus fortement associés aux complications thrombotiques sont ceux du pancréas, des ovaires et les tumeurs cérébrales. La thrombose peut être la première manifestation d'un néoplasme méconnu mais un dépistage poussé de cancer chez les patients avec MTE n'améliore pas la survie et n'est pas justifié. Que le cancer soit diagnostiqué avant ou après la survenue de la MTE, l'espérance de vie de ces patients est relativement courte du fait des décès à la fois par récurrence thromboembolique et par le cancer lui-même. Les HBPM sont la meilleure option thérapeutique chez ces patients [113]. D'autres références évoquent également les cancers du rein et gastrique en plus de ceux du pancréas et du cerveau comme fortement associés à la survenue d'une thrombose veineuse [114].

✓ Bien que la **thrombophilie** et les modifications hormonales liées à la grossesse, la ménopause avec THS ou le post partum soient peu ou non représentatives dans les différentes études, il ne faut pas oublier qu'elles font partie des facteurs de risque thromboemboliques et que selon les circonstances une prophylaxie dans ces contextes est de rigueur.

La thrombophilie est souvent retrouvée dans les étiologies de la maladie thromboembolique. C'est en 1993 qu'ont été décrits les premiers patients avec résistance à la protéine C activée, qui est jusqu'à ce jour la cause héréditaire la plus fréquente de thrombophilie [115,116].

La résistance à la protéine C activée (rPCA) est le plus souvent due à une mutation du facteur V [117].

L'état hétérozygote pour l'allèle mutant augmente le risque de MTEV de 5 à 10 fois et l'état homozygote de 50 à 100 fois [118].

La mutation de la prothrombine est la seconde cause génétique d'anomalies héréditaires prédisposant à un risque de MTEV [119]. Une MTEV paraît se développer chez 60 à 80 % des patients déficitaires en ATIII, protéine C ou protéine S avec un premier accident survenant entre 15 et 45 ans et récidivant dans la moitié des cas.

Une déficience hétérozygote en protéine C augmente de 7 fois le risque thromboembolique que ce soit dans une étude de famille ou de populations [120,121].

Le déficit en antithrombine III a été la première cause reconnue de thrombophilie.

Une déficience en ATIII semble être à l'origine d'un risque thrombotique plus élevé que les déficits en protéine C et S. En effet, plus de 50 % des sujets atteints d'un déficit en ATIII présentent un accident thromboembolique avant l'âge de 30 ans [122].

Il y a souvent des interactions avec d'autres facteurs, en particulier, la fréquence des TVP survenant pendant la grossesse ou le post partum est de 40 % en cas de déficit en ATIII et de 15 % en cas de déficit en protéine C ou S.

On note une grande fréquence de l'association mutation du facteur V Leiden/ mutation du gène de la prothrombine.

Avant d'envisager un bilan, il faut s'assurer que le diagnostic de TVP et/ou d'embolie pulmonaire est confirmé de façon objective puis il faut rechercher les éventuels facteurs de risque associés et prendre en compte les antécédents familiaux et personnels.

L'exploration spécifique de l'hémostase à la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle n'est pas systématique. En effet le rapport bénéfice/risque d'un traitement anticoagulant au long cours face à une telle anomalie n'est pas évalué. En revanche, une telle exploration peut être suggérée si l'on retrouve certains des critères qui interviennent dans le profil des patients susceptibles de bénéficier d'un bilan biologique de thrombophilie à savoir: antécédents familiaux de MTEV, thromboses récidivantes idiopathiques, thromboses survenant chez un sujet jeune, association de thromboses artérielle et veineuse, association de thrombose et

d'avortements spontanés, thromboses de siège inhabituel, nécrose cutanée aux coumarines et purpura fulminans néonatal.

Les investigations dans le domaine de la thrombophilie sont nécessaires pour le traitement de la MTEV mais aussi pour la prophylaxie puisqu'il y a un risque de thrombose permanent.

En effet, le risque d'une première thrombose pour les patients hétérozygotes en AT, PC, PS et en facteur V Leiden est d'environ de 1 à 2 % par an alors que le risque est de 0,1 % par an dans une population non atteinte.

Le risque est plus élevé pour les patients homozygotes et pour les patients présentant des anomalies multiples.

Les mesures prophylactiques et thérapeutiques (durée et l'intensité de l'anticoagulation) devraient être définies selon le nombre de facteurs de risque présents chez un individu donné.

✓ **La grossesse, le post-partum, la contraception orale et le traitement hormonal substitutif** de la ménopause sont des facteurs de risque thromboemboliques.

Entre 1979 et 1986, 2726 décès associés à la grossesse ont été rapportés aux Etats-Unis [123]. Pour les femmes ayant accouché d'un enfant vivant, la première cause de mortalité était l'embolie pulmonaire (370 décès sur les 1363 décès maternels lors d'accouchement d'enfants vivants soit 27,1 %).

Une méta analyse récente concluait à une réelle association entre thrombose veineuse et contraception orale. Le risque estimé serait 3 fois supérieur pour les femmes utilisant une contraception orale par rapport à celles n'en utilisant pas [124].

On savait que l'incidence des accidents thromboemboliques était corrélée à la dose du composant oestrogénique, le risque étant plus important avec la dose d'éthinylestradiol, mais récemment plusieurs études ont montré que le composant progestatif augmente également le risque, mettant ainsi en cause les pilules de 3^{ème} génération.

Le risque relatif de survenue d'un événement thromboembolique veineux est triplé pour les contraceptifs oraux de 3^{ème} génération par rapport à l'absence de contraception orale et doublé par rapport aux contraceptifs oraux de 2^{ème} génération [125,126].

Encore récemment, on disait que le THS n'augmentait pas le risque de TVP et d'embolie pulmonaire du fait du très faible dosage en oestrogènes. Malgré tout, il apparaît que le THS de la ménopause double voir même quadruple le risque d'accidents thromboemboliques veineux par rapport à l'absence de substitution et ce essentiellement pendant la première année de substitution. Trois études indépendantes portent en effet ces conclusions de façon similaire dans le Lancet 1996 [127] puisqu'elles démontrent un risque certes modeste en valeur absolue (risque relatif estimé de 2,1) mais bien réel de MVTE en rapport avec une substitution hormonale.

Dans l'étude STEP, sur les 711 patients qui présentaient au moins un facteur de risque thromboembolique, seulement 247 avaient une prophylaxie soit 35 % d'entre eux. A l'inverse, parmi les 128 patients qui n'avaient aucun facteur de risque, 21 soit 65 % avaient une prophylaxie, dans ce cas à priori non justifiée.

On remarque que la prophylaxie la mieux suivie concerne la pathologie chirurgicale puisque plus de 60 % des patients concernés ont une prophylaxie dans cette catégorie (62 % pour une chirurgie récente, 63 % pour un traumatisme récent) alors que seulement 41,6 % des patients qui ont des antécédents thromboemboliques (EP et/ou TVP) ont une prophylaxie. Or il ne faut pas oublier que les antécédents thromboemboliques représentent un niveau de risque 3 dans la classification de Fiessinger [37].

Ces résultats se retrouvent dans ICOPER où seulement 33 % des patients à risque avaient une prophylaxie au moment du diagnostic d'EP ; dans la catégorie des patients chirurgicaux, 50 % avaient une prophylaxie (tableau 18).

Tableau 18 : Pourcentage de prophylaxie chez les patients à risque

	STEP	ICOPER (14)
Nombre total de patients	839	2454
Nombre de patients à risque	711 (85 %)	1988 (81 %)
% de prophylaxie chez les patients à risque au moment du diagnostic d'EP	35 %	33 %(**)
% de prophylaxie en cas de facteur de risque chirurgical ou traumatologique	62 %	50 %(*)

* : 29 % des patients d'ICOPER avaient subi une chirurgie dans les 2 mois précédents et 50% d'entre eux n'ont pas reçu de prophylaxie péri opératoire.

** : 1/3 des patients d'ICOPER avaient une prophylaxie au moment où est survenue l'EP, ce qui suggère l'insuffisance de prophylaxie.

Alors que les facteurs de risque thromboemboliques sont identifiés, il y a de toute évidence une insuffisance de prophylaxie antithrombotique plus marquée dans le cadre de la pathologie médicale que dans la pathologie chirurgicale alors que l'on connaît les gains d'une prophylaxie bien conduite dans la réduction de l'incidence de l'embolie pulmonaire.

On constate à l'inverse qu'il y a des mesures prophylactiques prises en l'absence de facteur de risque. L'application de ces mesures est donc loin d'être parfaite et contribue en quelque sorte au maintien d'une incidence élevée de l'embolie pulmonaire.

Une étude canadienne a cherché à définir la proportion de cas de TVP et EP qui auraient pu être évitées sur les cas enregistrés de 1996 à 1997 dans un grand centre hospitalier si la prophylaxie avait été adéquate [128] : il se trouve que 17,4 % des cas de MTEV auraient pu être évités ce qui correspond à 2/3 de tous les cas de MTE pour lesquels une prophylaxie était indiquée ; la cause la plus fréquente d'une prophylaxie inadaptée est d'abord l'oubli de cette prophylaxie (47,7 %). Viennent ensuite le caractère inadapté de la durée de la prophylaxie (22,7 %) et le type inapproprié de prophylaxie (20,5 %).

Les indications de prophylaxie dans ces situations « évitables » étaient essentiellement la chirurgie non orthopédique, la pneumonie et l'AVC avec paralysie membre inférieur ; les facteurs de risque sous-jacents étaient l'immobilisation, une néoplasie évolutive et l'obésité. Il y a donc tout intérêt à ce que les médecins suivent les recommandations de l'ACCP (American College of Chest Physicians).

Un travail de la collégiale de médecine interne de l'AH-HP [129] (congrès de décembre 1999 de la société nationale de médecine interne) a montré que :

-14 à 20 % des patients hospitalisés en service de médecine interne avaient une prophylaxie par anticoagulation alors qu'ils ne présentaient qu'un facteur de risque mineur.

-20 à 45 % des patients présentant des facteurs de risque majeurs ne recevaient pas de traitement anticoagulant, même en l'absence de risque hémorragique.

Plus dans le domaine de la médecine générale, une enquête a été réalisée par le service médical de la caisse maladie régionale (CMR) du Nord [130] afin d'évaluer l'adéquation aux indications de l'AMM des pratiques de prescription des HBPM dans la prévention de la MTEV. Cette étude reposait sur une analyse des prescriptions d'HBPM d'indication prophylactique uniquement, entre le 1^{er} Novembre 1998 et le 31 Janvier 1999 en ambulatoire et en hospitalisation de type moyen et long séjour.

1194 questionnaires d'enquête (remplis par les médecins prescripteurs) sur 1194 malades ont été exploités. Parallèlement, des questionnaires de malades hospitalisés non traités par HBPM servant de population témoin étaient exploités afin d'analyser les facteurs de risque de MTEV.

La comparaison s'est faite entre les résultats des 9 CMR du régime d'assurance maladie des Professions indépendantes (AMPI), résultats étiquetés de type « national » et les résultats obtenus dans le département du Nord.

Les référentiels utilisés étaient les textes d'AMM précisant les indications du traitement, sa posologie, sa durée, sa surveillance et les recommandations pour le risque chirurgical d'une part et le risque médical d'autre part.

Le texte de l'AMM :

- *Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré ou élevé.*
- *Extension d'AMM depuis novembre 1999 : traitement prophylactique pour les patients alités pour une affection médicale aiguë (insuffisance cardiaque III ou IV, insuffisance respiratoire aiguë, épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associé à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux.).*
- *La durée du traitement anticoagulant doit coïncider avec celle du risque thromboembolique ; dans tous les cas, ce traitement, accompagné des techniques habituelles de contention élastique des membres inférieurs doit être maintenu jusqu'à déambulation complète et active du patient. En chirurgie, la durée moyenne de l'héparinothérapie sera inférieure à 10 jours. Si un traitement anticoagulant de longue durée est nécessaire, il pourra être relayé par les anticoagulants oraux.*
- *La surveillance de la numération plaquettaire est impérative avant traitement et pendant toute la durée de l'héparinothérapie, 2 fois par semaine pendant 21 jours, 1 fois par semaine au-delà. Le TCA n'est pas modifié, toute surveillance basée sur ce test est donc inutile. La mesure de l'activité anti-Xa n'est pas nécessaire.*

Cette enquête a permis de mettre en évidence le peu d'adéquation entre la prescription et les indications de l'AMM (figure 11).

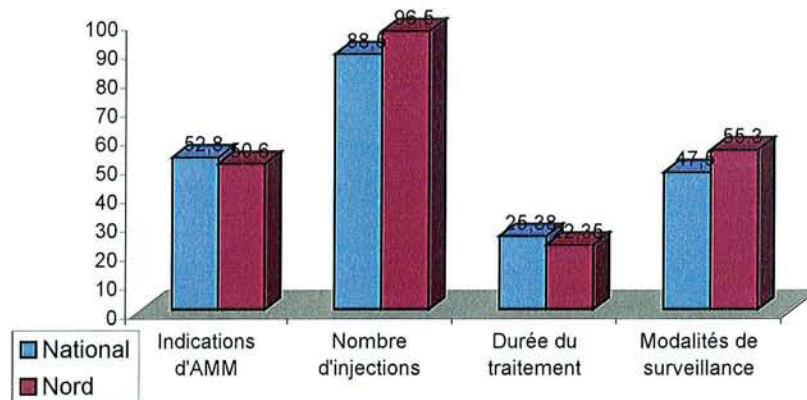
Les prescriptions hors AMM concernent :

- la chirurgie à faible risque thromboembolique
- les indications médicales : les facteurs de risque essentiellement représentés dans la prescription d'HBPM sont en effet essentiellement l'alitement et l'âge. Les HBPM sont souvent utilisées à la place des héparines non fractionnées dans la pathologie artérielle et le relais transitoire AVK.

L'enoxaparine a eu l'AMM pour la thromboprophylaxie des patients à lourde pathologie médicale en 2000 et il y a de nombreuses erreurs d'utilisation [71].

Les erreurs de prescription ne s'arrêtent pas aux seules indications : l'adéquation aux durées de traitement et aux conseils de surveillance recommandés par l'AMM est également faible.

Figure 11 : Adéquation aux indications retenues dans l'AMM



Une étude a permis de comparer les prescriptions à visée prophylactique entre mai 1998 et avril 1999 afin de déterminer l'impact de la publication des recommandations début 1999 ; elle a mis en évidence que le taux de prescription inadaptée de traitement prophylactique antithrombotique s'est nettement abaissé avec l'exécution des recommandations [131].

Une meilleure information médicale serait donc une première étape pour une meilleure application et donc une plus grande efficacité des mesures prophylactiques médicamenteuses.

III. La clinique (tableau 19)

Le problème diagnostique se pose pour les embolies pulmonaires d'importance modérée, le risque étant une récurrence fatale. En effet, l'absence de diagnostic et donc de traitement expose le patient à un risque de décès puisque la mortalité est dans ce cas de 40 %.

A l'opposé, un diagnostic par excès expose le patient aux risques du traitement anticoagulant (10 % de complications principalement hémorragiques et mortalité de 0,5 % à 2 %).

Le diagnostic d'embolie pulmonaire est toujours à évoquer, sur terrain à risque, devant une douleur thoracique, une dyspnée, une tachypnée, une toux, un petit décalage thermique (hyperthermie entre 37°5 et 38°5), une aggravation inexpliquée d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire, ou encore une tachycardie.

La triade dyspnée-douleur-hémoptysie est très évocatrice mais n'est observée que dans 10 % des cas.

Mais il ne faut pas oublier que les manifestations de l'embolie pulmonaire peuvent être trompeuses : arythmie, fièvre, confusion mentale, défaillance cardiaque résistante, bronchospasme grave.

Tableau 19 : Fréquence des différents symptômes et signes cliniques de l'embolie pulmonaire

	PIOPED n=117 [16]	STEP n=839	ICOPER n=2454 [14]	MAPPET n=1001 [5]	Chest 1995- Italie[134] (n=97)
<u>Signes fonctionnels</u> (%)					
<i>Dyspnée</i>	73	80,6	82	96	79,4
<i>Douleur pleurale</i>	66	49,7	49		64,9
Toux	37	14,2	20		39,2
OMI	28				
<i>Douleur membre inférieur</i>	26	26			
Hémoptysie	13		7		13,4
Palpitations	10				30,9
Wheezing	9				
Douleur angineuse	4				
<i>Syncope</i>		10,8	14	35	11,3
<u>Signes objectifs</u> (%)					
Tachypnée	70	34	60		58,8
Tachycardie	30			71	41,2
<i>Râles</i>	51		40,3		
Galop	24				
<i>Eclat de B2</i>	23				40,2
<i>TVP</i>	11	44	49,3		
Fièvre > 38°	7	13	9,1		19,6
Hypotension artérielle		2	4,5	34	23,7
Defaillance cardiaque		8,3			
Choc cardiogénique	8	2,9	4,2		
Arrêt cardiaque		1			

1. Les signes fonctionnels

Ils sont nombreux et fréquents.

Dans notre étude STEP, 98 % des patients sont symptomatiques.

La dyspnée et la douleur thoracique y sont les symptômes prédominants.

Une évaluation de la fréquence des symptômes dans l'embolie pulmonaire est développée dans l'étude PIOPED [16] qui met également en évidence une prédominance de la dyspnée et de la douleur pleurale.

➤ La dyspnée

Elle est en théorie proportionnelle au degré d'amputation vasculaire et donc aux conséquences sur l'hématose ; néanmoins les EP périphériques qui n'obstruent qu'une branche distale des artères pulmonaires peuvent engendrer une dyspnée du fait de la réaction pleurale, mais dans ce cas sans hypoxie profonde.

La dyspnée est donc d'intensité variable, elle est présente dans 73 % à 79 % des cas selon les séries [132,133].

Prise isolément, elle n'a aucun caractère spécifique.

Elle peut être d'apparition brutale ou progressive mais semble être significativement plus fréquente de façon soudaine en cas d'embolie pulmonaire confirmée [134].

➤ La douleur thoracique

Elle est classiquement basi-thoracique. Elle suppose une réaction pleurale et donc une atteinte plutôt périphérique mais des embols distaux peuvent coexister avec des obstructions plus proximales et donc une réaction pleurale avec une atteinte proximale.

La douleur peut survenir tardivement alors que le patient est en cours de traitement.

La douleur thoracique selon les études est présente chez 58 à 74 % des patients avec EP confirmée [133,135,136,137] mais est présente avec la même fréquence chez les patients qui n'ont pas d'embolie pulmonaire [132].

Ce symptôme ne peut donc en aucun cas être considéré à lui seul comme spécifique.

La douleur pleurétique est moins fréquente mais plus spécifique [134,138].

➤ Les autres symptômes

Ils sont présents dans moins de 50 % des cas et sont également peu spécifiques :

La toux est retrouvée chez 40 % des patients avec EP confirmée [132,134].

L'hémoptysie est rapportée chez 13 à 20 % des patients (elle est habituellement faite de sang rouillé et suppose la constitution d'un infarctus pulmonaire qui se déterge dans une bronche, elle est donc de survenue tardive) [132,134].

Globalement, la fréquence de ces symptômes est comparable, qu'il y ait ou non antécédent cardio-pulmonaire [135].

- Il faut insister sur la valeur de **la syncope**.

Les médecins doivent être vigilants devant des patients qui présentent une syncope car ce symptôme est trop souvent le « signe oublié » de l'embolie pulmonaire grave.

La syncope ou les signes équivalents mineurs (hypotension, lipothymie, somnolence) se voient en effet dans les embolies pulmonaires massives avec obstruction vasculaire pulmonaire supérieure à 50 %.

Selon les références, la syncope est le mode de présentation de l'embolie pulmonaire dans 10 à 24 % des cas [134,139,140,141]. La syncope concerne 11 % des patients dans STEP.

Sur 20 cas rapportés dans la littérature de 10 femmes et 10 hommes ayant présenté une embolie pulmonaire syncopale, l'issue a été fatale dans 40 % des cas [139] ; une étude autrichienne a montré que 37 % des patients avec embolie pulmonaire confirmée qui présentent une syncope décèdent [142]. Ceci concorde avec l'idée que lorsqu'une embolie pulmonaire se présente de façon syncopale, c'est en général une embolie pulmonaire massive associée à un taux de mortalité plus élevé [131].

Deux cas ont été rapportés de patients ayant présenté une mort subite par embolie pulmonaire massive trois semaines après une chirurgie de hanche ; rétrospectivement des épisodes syncopaux ayant commencé dans la semaine post opératoire sont déterminés comme des signes annonciateurs d'embolie pulmonaire fatale [143].

Nous reviendrons ultérieurement sur les signes fonctionnels évocateurs de TVP.

2. Les signes physiques

Ils sont pauvres.

➤ Le signe le plus souvent rencontré est la **tachypnée** secondaire à l'hypoxie. (60 à 70 % des cas) [134,135,137].

- **La fièvre** est peu fréquente.

Elle suppose un infarctus pulmonaire mais elle peut aussi être due à la thrombose veineuse coexistante ; suivant les séries, elle est présente dans 7 à 34 % des cas [134,144].

- **La tachycardie** est parfois le seul symptôme.

Elle doit faire évoquer la maladie en particulier en post opératoire. Elle peut être due à l'hypoxie et à l'hypertension artérielle pulmonaire induite, en ce sens elle peut être considérée comme un signe de gravité. Mais une augmentation de la fréquence cardiaque peut également être causée par la douleur et l'angoisse engendrée.

➤ **L'auscultation pulmonaire** est anormale dans la moitié des cas d'embolie pulmonaire confirmée.

Seuls **les râles** ont une valeur significative et la radiographie pulmonaire (RP) montre alors des anomalies parenchymateuses comme des atélectasies ou un épanchement pleural.

Un **éclat de B2** au foyer pulmonaire, en rapport avec une HTAP, est perçue chez moins d'1/3 des patients ayant une embolie pulmonaire. Ce signe apparaît comme spécifique chez les patients sans antécédents cardio-pulmonaire [134,135].

➤ **Les signes de gravité**

Ils doivent être systématiquement recherchés.

On peut retrouver :

- Des signes d'insuffisance ventriculaire droite : turgescence jugulaire, reflux hépato jugulaire,
- une hypotension artérielle,
- des signes de choc,
- des sueurs,
- une pâleur,
- et des signes neurologiques en rapport avec un bas débit cérébral (syncope, lipothymie).

Le collapsus cardiovasculaire est une forme clinique gravissime de l'EP, dû aux amputations vasculaires les plus importantes responsables d'un barrage à l'éjection du ventricule droit et/ou à une grande hypoxie.

3. Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde

Il est intéressant de remarquer que l'examen clinique permet de mettre en évidence un nombre de TVP plus important que ce que l'aurait laissé attendre la symptomatologie.

➤ **L'examen clinique** permet en effet aussi bien dans STEP que dans ICOPER de mettre en évidence une **phlébite chez un peu moins d'un patient sur deux** alors que seulement 1/4 d'entre eux ont des symptômes évocateurs de TVP.

Un travail hollandais confirme ces données : portant sur 149 malades avec EP objectivée (116 par scintigraphie pulmonaire de forte probabilité, 33 par angiographie), il n'a mis en évidence une TVP des membres inférieurs que dans 43 % des cas [145].

Dans ce contexte, une recherche négative de TVP ne doit naturellement pas interrompre le processus diagnostique en présence d'une suspicion clinique d'EP.

➤ Et alors que moins de la moitié des patients avec embolie pulmonaire ont des signes patents de TVP au moment du diagnostic (douleur, œdème), **70 % à 93 % d'entre eux ont une TVP à la phlébographie** [14,21,25,146,147,148].

➤ Inversement, il est bon de noter que la fréquence des **embolies pulmonaires asymptomatiques** chez les sujets ayant une **thrombose veineuse proximale** est de l'ordre de **40 à 60 %** lorsqu'on la recherche systématiquement [2].

➤ **L'incidence de l'embolie pulmonaire** est différente selon que **la thrombose veineuse profonde est symptomatique ou non** :

✓ **En cas de thromboses veineuses profondes symptomatiques :**

L'embolie pulmonaire survient dans 1 à 2 % des cas.

Pendant l'hospitalisation initiale et les 3 premiers mois d'évolution après mise sous traitement anticoagulant pour TVP symptomatique, l'incidence des EP a été environ de 1 % et la mortalité de 5 à 8 % selon les études [25,149,150,151].

Les décès ont été le plus souvent dus aux maladies associées. Pendant un suivi ultérieur de 3 à 7 ans, l'incidence des récurrences de TVP symptomatiques a été de 2,5 à 3,6 % par an, celle des embolies pulmonaires de 0,6 à 1,1 % par an et la mortalité a été de 3,5 à 10 % par an [25,151,152,153].

✓ **En cas de thromboses veineuses profondes latentes :**

La régression spontanée est fréquente.

Des phlébographies systématiques après prothèse de hanche ou du genou ont montré une TVP chez 25 à 75 % des opérés selon les études et la prophylaxie utilisée.

Mais une embolie pulmonaire symptomatique ne survient que chez 0,5 à 5 % des opérés en l'absence de prophylaxie ce qui laisse penser que les thromboses latentes apparues après chirurgie orthopédique disparaissent sans complication, même en l'absence de traitement [154,155].

En définitive, dans notre étude, alors que **26 %** des patients avaient des **signes évocateurs de TVP**, **44 % de TVP** ont été décelées **cliniquement** et **66 %** ont été **confirmées** par un examen complémentaire.

➤ **Selon la localisation de la TVP, le risque embolique diffère** [156]:

Dans STEP, sur les 554 TVP mises en évidence de façon objective par doppler ou phlébographie, 235 étaient en distal, et 307 en proximal.

✓ Il y a un risque d'embolisation de 40 % si la TVP est proximale, taux abaissé à 5 % si traitement entrepris et approprié avec moins de 1 % d'embolie pulmonaire fatale.

✓ Le risque d'embolisation est plus faible si la TVP est distale (thrombose sous poplitée), souvent asymptomatique. Mais prudence néanmoins car 20 à 30 % des cas de TVP distales s'étendent en 1 à 2 semaines en proximal.

Le risque d'une embolie pulmonaire est donc plus élevé si la thrombose est proximale. La fréquence d'embolie pulmonaire de découverte scintigraphique est estimée à 50 % dans les phlébites proximales (sus poplitées).

La moitié des patients qui ont une TVP proximale ont une EP asymptomatique.
45 à 60 % des patients avec EP ont une TVP associée asymptomatique.

➤ **Phlébite superficielle et TVP**

La relation entre TVP et EP est bien établie. En revanche le lien entre phlébite superficielle et TVP est plus discuté.

Dans une étude rétrospective genevoise, chez 551 patients ayant une thrombose veineuse superficielle, une thrombose veineuse profonde associée a été retrouvée à l'échodoppler ou à la phlébographie dans 5,6 % des cas (31 TVP sur les 551 malades étudiés) [157].

La thrombose veineuse superficielle (TVS) est un facteur de risque mais uniquement en terme de récurrence. En effet chez les patients qui ont déjà présenté une TVP, l'apparition d'une thrombophlébite superficielle ultérieure est un facteur de risque pour la récurrence de MTE : la récurrence de TVP est de 27 % chez les patients présentant une thrombose veineuse superficielle, la récurrence de TVP est de 12 % chez les patients sans TVS [158].

IV. Moyens diagnostiques (Tableau 20, figure 12)

Presque 7 % des patients de l'étude STEP n'ont pas eu de confirmation objective du diagnostic d'EP.

Cela signifie que presque 7 % des patients ont eu un diagnostic d'EP posé uniquement d'après le contexte clinique.

Cela pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des tests diagnostiques ne sont pas disponibles en permanence dans une grande majorité d'institutions ou par le fait que les médecins dans les hôpitaux généraux se fient beaucoup à la seule probabilité clinique pour envisager le traitement des patients suspects d'EP. De plus il ne faut pas non plus oublier que certains patients ne sont pas en mesure de supporter des tests diagnostiques invasifs et pour eux s'impose une prise en charge immédiate dictée par les seuls arguments cliniques [5].

L'utilisation des procédures diagnostiques est désormais motivée par leur caractère non invasif et leur disponibilité dans les centres participants.

Ainsi dans STEP, 80 % des patients ont bénéficié d'un échodoppler veineux des membres inférieurs et 60 % ont bénéficié d'une échographie cardiaque, 2 examens caractérisés par leur innocuité et leur disponibilité mais aussi par leur faible sensibilité chez les patients non sélectionnés et suspects d'EP [145,159] (tableau 20).

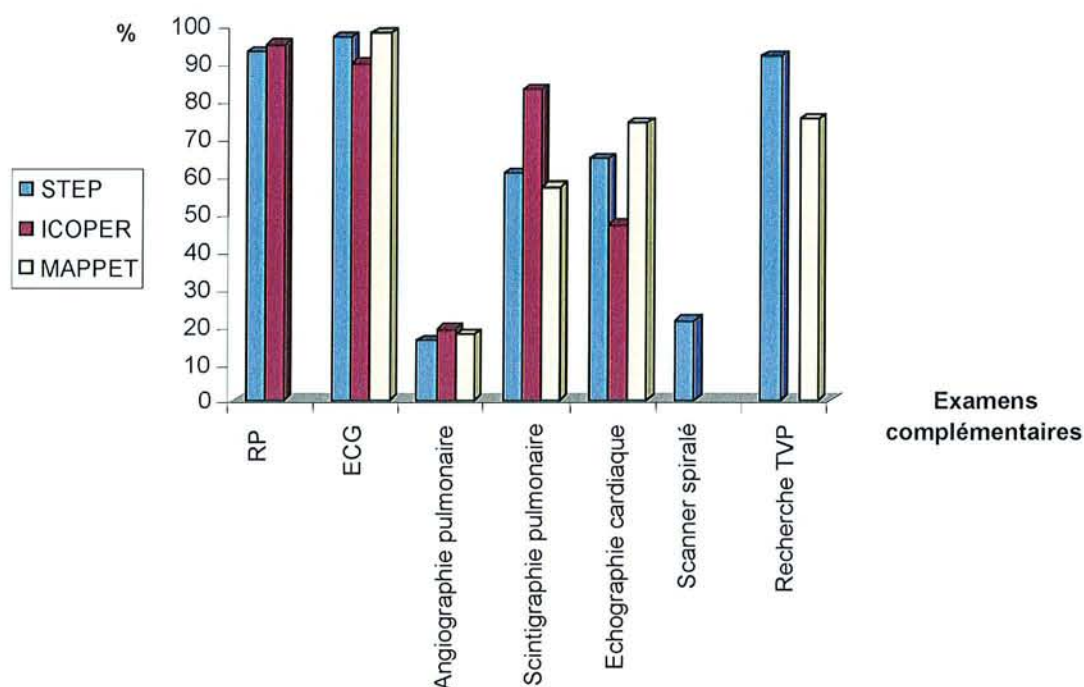
De la même façon, la disponibilité du scanner spiralé explique pourquoi il est désormais utilisé plus souvent que l'angiographie et ce en dépit de la faible sensibilité qui lui est accordée d'après les études récentes [160,161].

En définitive, un nombre significatif de patients a été considéré comme ayant une embolie pulmonaire en dépit d'une angiographie négative, ce qui suggère que les médecins sont prudents quant aux faux négatifs potentiels de ces investigations [162].

Tableau 20 : Investigations thérapeutiques en fonction des études: pourcentage de réalisation des examens complémentaires.

	STEP	ICOPER	MAPPET
RP	93 %	95 %	
ECG	96,5 %	90%	98 %
Angiographie pulmonaire	15,8 %	19 %	17,6 %
Scintigraphie pulmonaire	60,7 %	83 %	57 %
Echographie cardiaque	64,6 %	47 %	74 %
Recherche de TVP	92 %		75 %

Figure 12 : Fréquence de réalisation des examens complémentaires en fonction des études



L'angiographie et la phlébographie sont désormais des examens peu réalisés de par leur caractère invasif.

L'échographie cardiaque doit, elle, être systématique.

Par exemple, dans MAPPET, l'échographie cardiaque est le moyen diagnostique le plus fréquemment réalisé (74 %), la scintigraphie ou l'angiographie pulmonaire sont réalisées chez 79 % des patients cliniquement stables mais beaucoup moins fréquemment chez les patients avec collapsus (32 % avec $p < 0,001$).

V. Thérapeutique

Nous avons pu constater dans l'étude STEP la prédominance du traitement par héparine et le peu de place laissée à la thrombolyse même en présence de signes de gravité. Les données d'autres études vont nous permettre de comparer les attitudes thérapeutiques, en particulier les études ICOPER [14], MAPPET [5] et PIOPED [16] (tableaux 21,22 et figure 13).

ICOPER (International cooperative Pulmonary Embolism Registry) est le plus grand registre jamais rassemblé de malades consécutifs hospitalisés pour embolie pulmonaire.

Tout comme notre étude STEP, il s'agit d'un étude multicentrique, prospective et observationnelle, dont l'objectif est d'étudier la mortalité et la morbidité de l'embolie pulmonaire et les facteurs pronostiques (ou facteurs associés au décès) par analyse uni et multi variée.

Une différence notable par rapport à notre étude concerne le fait que les patients consécutifs viennent de centres spécialisés dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire.

Le registre MAPPET (Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry) a été conduit entre septembre 1993 et décembre 1994, période durant laquelle ont été inclus 1001 patients consécutifs avec embolie pulmonaire dans 204 centres hospitaliers en Allemagne. La différence par rapport à l'étude STEP porte essentiellement sur la présence de critères de sélection impliquant que les patients inclus avaient des embolies pulmonaires plus ou moins graves.

PIOPED (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) est une étude prospective, multicentrique et randomisée concernant 933 patients sur les 1493 enrôlés dans 6 centres entre 1985 et 1986 (patients de plus de 18 ans, ne présentant pas de contre indication à l'angiographie).

Tableau 21 : Critères de distinction entre les études

	Etude STEP	Etude ICOPER	MAPPET
Période d'étude= période de recrutement	6 semaines en 1996	2 ans : Janvier 1995 à novembre 1996	Septembre 1993 à Décembre 1994
Nombre de patients	839 Patients avec EP symptomatique ou non	2454 Patients avec EP symptomatique ou non + inclusion des cas d'EP de diagnostic autopsique	1001 patients sélectionnés
Nombre d'hôpitaux participants	190 centre hospitaliers généraux	52 hôpitaux (CHU et CHR confondus)	204 centres participants
Pays concernés	France	7 pays d'Europe + Amérique du Nord	Allemagne
Durée du suivi	6 mois	3 mois	Période intra hospitalière

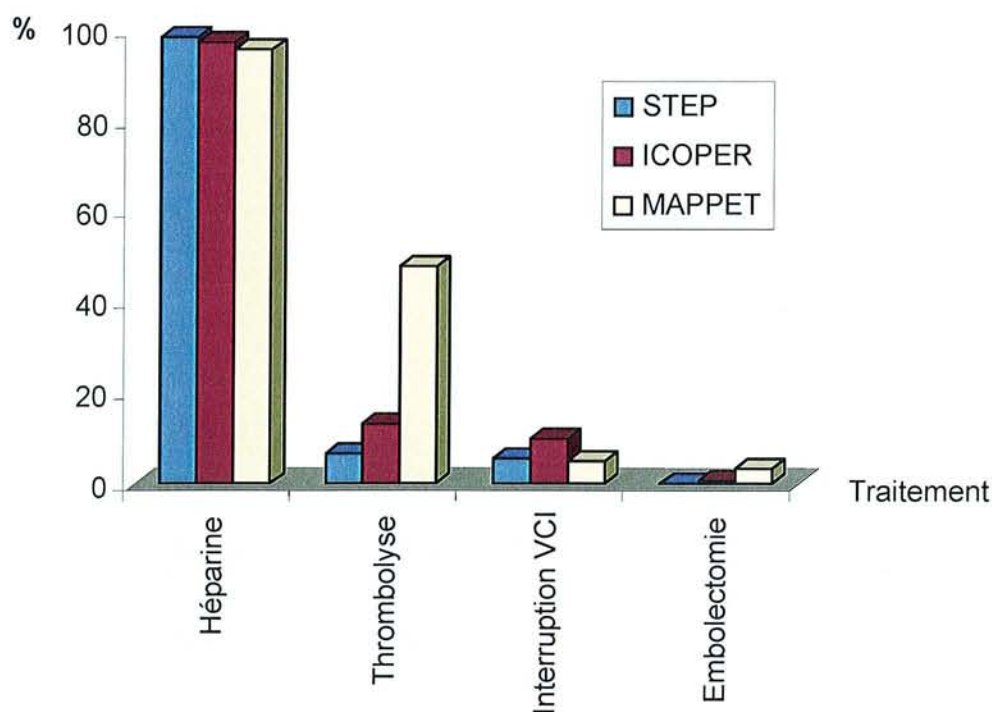
Tableau 22 : Fréquence des différentes possibilités thérapeutiques en fonction des études.

	STEP (%)	ICOPER (%)	MAPPET (%)	PIOPED (%)
Nombre total de patients	839	2454	1001	
Patients traités	825 (98)	2349 (95,7)	991 (99)	
Patients non traités	14 (1,7)	105 (4,3)	10 (1)	
Héparine	813 (98,5)	2274 (97)	949 (95,7)	
Thrombolyse	56 (6,7)	304 (13)	478 (48) *	6%
Interruption de la VCI	47 (5,7)	243 (10)	51 (5)	
Embolectomie	1 (0,1)	15 (0,6)	34 (3,4) **	
Anticoagulation orale	7 (0,8)			

* : 478 thrombolyse dont 319 soit 32 % de thrombolyse précoce et 159 soit 16 % de thrombolyse tardive.

** : 34 embolectomies dont 8 soit 0,8 % d'embolectomie chirurgicale et 26 soit 2,6 % de fragmentation du thrombus par cathétérisme.

Figure 13 : Répartition des différents traitements en fonction des études



1. L'héparine, les AVK

L'anticoagulothérapie par HNF en intraveineux ou par HBPM (plus prévisibles et plus faciles à administrer et à surveiller) s'oppose à l'extension de la thrombose veineuse en empêchant le caillot déjà formé de grossir. Elle permet aux mécanismes naturels de l'organisme de dissoudre le caillot par fibrinolyse physiologique (mais sans action thrombolytique) et de dégager l'embolie obstructif, procédé qui peut être plus ou moins long (de 7 jours à plusieurs semaines ou mois, voir même avec la possibilité de résolution incomplète du caillot après plusieurs mois).

Dans l'étude STEP, seulement un petit nombre de patient n'a pas reçu d'héparine ce qui laisse supposer que les contre-indications à l'héparine sont rares chez les patients présentant une embolie pulmonaire.

Pourtant seulement 57 % des patients recevaient un traitement anticoagulant à la sortie [8,14]. L'absence supposée de contre indication initiale à l'héparine est donc remise en question dans le cadre du relais thérapeutique par AVK.

Ceci contraste avec la notion de caractère non dangereux des AVK dans les essais contrôlés et suggère que leur utilisation est limitée soit du fait du risque hémorragique, soit des interactions médicamenteuses, soit de l'impossibilité des patients à gérer ce genre de traitement quant à la surveillance biologique et l'ajustement des posologies.

En définitive, on constate donc que l'anticoagulation par héparine, seule ou associée à une autre thérapeutique, reste le traitement le plus souvent prescrit, quelque soit l'étude.

2. La thrombolyse

La thrombolyse présente de nombreux avantages : elle permet d'obtenir une désobstruction artérielle pulmonaire rapide, susceptible d'améliorer précocement et durablement l'état hémodynamique, d'éviter les conséquences d'une récurrence embolique précoce et même pour certains de réduire la fréquence des récurrences emboliques en assurant également la dissolution des thrombi veineux; de plus, dans la mesure où elle permet une résolution complète du caillot, elle réduit aussi le risque d'obstruction vasculaire chronique et donc l'incidence de l'HTAP [163].

Devant l'association de toutes ces actions, on pourrait attendre de la thrombolyse une réduction du taux de mortalité et de morbidité associés aux embolies pulmonaires majeures.

Mais la thrombolyse est un traitement qui n'est pas sans risque avec en particulier des complications hémorragiques potentiellement graves [164].

Pour les patients avec choc par EP, le bénéfice de la thrombolyse est supérieur au risque hémorragique. Dans les autres cas, cela reste à prouver.

Dans notre étude **STEP**, la **thrombolyse** n'a été utilisée que pour **6,7 % des patients**.

Ce taux est identique à celui retrouvé dans l'étude PIOPED et moindre que celui de l'étude ICOPER [14,16].

Il y a une différence frappante entre ces observations et les résultats rapportés par Kasper [5] dans le registre MAPPET dans lequel 48 % des patients ont bénéficié d'une thrombolyse. Ceci est probablement lié à la plus grande sévérité de la maladie dans cette étude, en particulier à l'instabilité hémodynamique des patients ainsi qu'aux signes de cœur droit à l'échographie cardiaque chez la plupart des patients de cette étude (719).

Il faut noter que dans le registre MAPPET, les 1001 patients ont été séparés en 4 groupes :

- Le groupe 1 correspond aux patients avec EP aiguë et dilatation du VD ou HTAP à l'échographie cardiaque ou avec HTAP précapillaire au cathétérisme droit mais sans hypotension. (n=407)
- Le groupe 2 correspond aux patients avec hypotension mais sans signe clinique de choc et sans recours aux catécholamines. (n= 316)
- Le groupe 3 correspond aux patients avec hypotension artérielle et choc cardiogénique (recours aux catécholamines). (n= 102)
- Le groupe 4 correspond aux patients présentant un collapsus cardiovasculaire, nécessitant des mesures de réanimation cardio pulmonaire. (n= 176)

La fréquence du traitement thrombolytique des patients inclus dans MAPPET étant associée au degré d'instabilité clinique, elle va jusqu'à 74 % dans le groupe 4 (tableau 23).

On notera que la thrombolyse précoce est plus fréquente chez les patients en instabilité hémodynamique (57 % groupes 3 et 4) que chez les patients stables des groupes 1 ou 2 (22 %).

Tableau 23 : Indication thérapeutique en fonction du groupe dans le registre MAPPET

MAPPET	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	% tout groupe confondu
n	407	316	102	176	
Héparine	399 (98)	302 (96)	95 (93)	153 (87)	95 %
Thrombolyse					
-Précoce	93 (23)	68 (22)	41 (40)	117 (67)	48 %
-Tardive	79 (19)	58 (18)	4 (3,9)	18 (10)	
Embolectomie chirurgicale	2 (0,5)	3 (1)	1 (1)	2 (1,1)	0,8 %
Fragmentation du thrombus	7 (1,7)	4 (1,3)	3 (2,9)	12 (6,8)	2,6 %
Filtre cave	30 (7,4)	16 (5,1)	1 (1)	4 (2,3)	5 %
Pas de ttt spécifique	3 (0,7)	2 (0,6)	0	5 (2,8)	0,1 %

Dans MAPPET, le pourcentage de thrombolyse est d'autant plus important que l'on a des critères de gravité, alors que dans notre étude la thrombolyse a été peu utilisée. Si l'on s'intéresse aux situations cliniques associées à une indication de thrombolyse, on constate que **seulement 12 %** de nos patients avec **embolie pulmonaire majeure** ont eu un **traitement thrombolytique**. Il est aussi surprenant que 87 % de ceux avec insuffisance cardiaque, choc ou hypotension n'aient eu que des anticoagulants en dépit des connaissances de l'important taux de mortalité dans ces cas [5,165] (tableau 24).

Tableau 24 : La thrombolyse dans l'étude STEP

Catégorie de patients	effectif	Thrombolyse (%)
Hypotension, choc ou insuffisance cardiaque	103	13 (12,6 %)
EP majeure	190	22 (11,6 %)
Dilatation ventriculaire droite	264	36 (13,6 %)
Au total	839	56 (6,7 %)

a) Embolie pulmonaire grave avec instabilité hémodynamique

Bien que l'anticoagulation par héparine soit le traitement de référence de l'embolie pulmonaire, la thrombolyse est parfois le traitement de choix.

On sait que les indications du traitement thrombolytique sont réservées aux formes graves d'embolie pulmonaire, hémodynamiquement instables avec état de choc ou collapsus.

Pourtant, on constate dans l'étude STEP que certaines situations cliniques qui mériteraient une thrombolyse donnent lieu à une autre alternative thérapeutique.

Il apparaît clairement que le traitement par anticoagulant est indiqué en cas d'embolie pulmonaire non majeure mais il n'agit pas assez rapidement pour traiter une embolie pulmonaire majeure surtout en cas d'instabilité hémodynamique (choc cardiogénique ou collapsus cardiovasculaire), cas dans lequel il faut un traitement hémodynamique immédiat.

En cas d'embolie pulmonaire massive (> 50 % d'obstruction vasculaire), mal tolérée sur le plan hémodynamique, c'est-à-dire responsable d'une hypotension artérielle, d'un état de choc, d'une dilatation des cavités droites et/ou d'une hypokinésie ventriculaire droite à l'échographie., il faut dissoudre le caillot rapidement et l'emploi d'un traitement thrombolytique paraît justifié.

b) Embolie pulmonaire grave avec stabilité hémodynamique

De nouvelles études visent à déterminer le traitement optimal dans le but d'améliorer la morbi mortalité.

Celles-ci sont en faveur d'une application plus vaste du traitement thrombolytique en particulier pour les patients avec embolie pulmonaire grave (surcharge ou dysfonction ventriculaire droite) mais stables sur le plan hémodynamique.

De nombreuses études ont en effet comparé les résultats en terme de mortalité dans ce groupe de patients entre les traitements par héparine seule et les traitements associant héparine et thrombolyse.

Ces études démontrent toutes une supériorité du traitement thrombolytique en terme de revascularisation précoce mais aucune d'entre elles n'a réellement démontré de différence significative en terme de mortalité hospitalière entre les 2 groupes. L'absence de bénéfice clair de la thrombolyse sur le traitement anticoagulant conventionnel, en terme de mortalité explique les attitudes variables des équipes médicales et l'absence de recommandations.

✓ Certes, une **étude** menée auprès de 256 patients et présentée lors du **congrès de l'American college of Cardiology**, a démontré que rt-PA en association avec l' héparine non fractionnée a permis d'obtenir de meilleurs résultats que l'administration d'héparine seule chez les patients stables sur le plan hémodynamique (absence d'hypotension artérielle ou de tout signe de choc) et présentant une dysfonction ventriculaire droite (HTAP ou dilatation VD).

L'étude a été menée en double aveugle, sur les 256 patients, 118 ont reçu de l'héparine plus alteplase, 138 ont reçu héparine plus placebo ; étaient observés le nombre de décès et la nécessité d'un traitement additionnel (drogues vasoactives, deuxième thrombolyse, intubation, réanimation cardio respiratoire ou embolectomie) ; les résultats ont mis en évidence 3 fois plus de risque de décès et d'escalade thérapeutique dans le groupe héparine + placebo que dans le groupe héparine + alteplase (24,6 % pour 10,2 % avec $p=0,004$) sans différence significative en terme d'incidences d'hémorragies graves ni d'AVC entre les 2 groupes.

Cette étude conclut donc que les patients avec embolie pulmonaire grave mais stables hémodynamiquement sont une catégorie de patients qui devraient bénéficier d'une **thrombolyse** puisque cela **réduit le nombre de décès et de traitement additionnel** [166].

Mais il est vrai que les premières études du même genre faites depuis les années 1970 n'arrivaient pas à ces conclusions.

✓ Les études telles que **UPET** [167] mettaient certes en évidence une amélioration significative de la perfusion pulmonaire (évaluée par angiographie) et des constantes hémodynamiques après le début du traitement dans le **groupe thrombolyse** par rapport au **groupe héparine** seule mais ne montraient **pas de différence significative en terme de taux de mortalité et de récurrence**. Il en ressort également que même si la thrombolyse permet une dissolution plus rapide du caillot, l'amélioration initiale de la perfusion pulmonaire par thrombolyse s'estompe et en 5 à 7 jours la perfusion pulmonaire est équivalente dans les deux groupes d'après la scintigraphie.

✓ **Goldhaber** avait néanmoins approché sans l'atteindre la différence significative entre les 2 groupes [163]: l'essai clinique portait sur 101 patients hémodynamiquement stables disposant de l'échographie cardiaque à H0, H3 et H24 après début du traitement et de la scintigraphie de perfusion avant traitement et 24 heures après ; il était clair qu'il y avait une nette **amélioration de la fonction ventriculaire droite** et de la perfusion pulmonaire dans le **groupe rt-PA** par rapport au groupe héparine seule, et alors qu'on ne notait **aucune récurrence dans le groupe rt-PA** on observait 5 récurrences dont 2 fatales dans le groupe héparine dans les 14 jours suivants.

✓ En fait, le premier essai randomisé à montrer un **gain de survie par la thrombolyse** en cas d'embolie pulmonaire avec choc date de 1995 avec **Jerjes et Sanchez** [168]. Cet essai en faveur de la lyse est rapidement arrêté : sur les 8 patients inclus, les 4 qui ont eu de l'héparine seule sont décédés et aucun décès n'a été observé dans le groupe thrombolyse.

✓ La **première réelle étude** à démontrer un **gain de survie par la thrombolyse** chez les **patients stables sur le plan hémodynamique** est justement l'étude **MAPPET** malgré des biais de sélection (patients du groupe héparine plus âgés et avec pathologies cardiopulmonaires sous jacentes) : 1001 patients inclus dans MAPPET dans 204 centres allemands ; 719 patients ayant dysfonction VD et/ou HTAP [169] mais stables (tableau 25).

Tableau 25 : Gain en terme de mortalité et morbidité par thrombolyse dans le registre MAPPET

Evénement	Groupe thrombolyse n=169 (%)	Groupe héparine n=550 (%)	p
Mortalité à 30 jours	8 (4,7)	61 (11,1)	<u>0,016</u>
-Par embolie pulmonaire	7 (4,1)	58 (10,5)	
-Par maladie sous jacente	0	1 (0,2)	
-Par complications de procédures diagnostiques ou thérapeutiques	1 (0,6)	1 (0,2)	
Récidive embolie	13 (7,7)	103 (18,7)	<u>< 0,001</u>
Hémorragie majeure	37 (21,9)	43 (7,8)	<u>< 0,001</u>
-Cérébrale	2 (1,2)	2 (0,4)	
-Autre	35 (20,7)	41 (7,5)	

Tableau 26 : Mortalité et complications de la thrombolyse dans ICOPER
[14]

	Thrombolyse n=304	Sans thrombolyse n=2045
décès	70 (23 %)	263 (12,9 %)
Hémorragie intracérébrale	9 (3 %)	6 (0,3 %)
Hémorragie majeure	66 (21,7 %)	180 (8,8 %)

Dans MAPPET, la thrombolyse agit favorablement sur l'issue clinique des patients stables sur le plan hémodynamique avec embolie pulmonaire majeure, la thrombolyse précoce y est associée à une réduction significative de la mortalité et du taux de récurrence d'embolie pulmonaire sans haut risque de complications hémorragiques sévères (risque d'hémorragie cérébrale de 1,2 %), la réduction du taux de mortalité par amélioration hémodynamique rapide par thrombolyse aurait tendance à éclipser le risque hémorragique.

Il est clair que le gain en terme de mortalité par la thrombolyse n'est pas retrouvé dans ICOPER (tableau 26).

c) Thrombolyse et sujet âgé

On sait que l'incidence de l'EP augmente avec l'âge, mais l'âge est-il une contre indication à la thrombolyse ?

Une **étude prospective** a été faite en vue d'évaluer la tolérance et l'efficacité du bolus périphérique de rtpa dans l'EP aiguë massive confirmée à l'angiographie, l'âge ne constituant pas une contre indication au traitement [170].

Deux groupes ont été constitués **en fonction de l'âge**. Ils sont comparables quant aux facteurs prédisposants, aux symptômes cliniques et à la tolérance hémodynamique :

- le groupe 1 est constitué de 28 patients de moins de 75 ans,
- le groupe 2 est constitué de 26 patients de 75 ans ou plus.

Les patients des 2 groupes ont subi le **même traitement** (bolus altéplase 1mg/kg sur 10 minutes puis perfusion continue d'héparine puis AVK entre J5 et J10 après l'admission).

Ont été analysées l'efficacité du bolus jugée sur l'amélioration de l'obstruction vasculaire à la scintigraphie pulmonaire entre J2, J7 et J21, les récurrences et autres complications hospitalières.

Les résultats de cette étude sont en faveur d'une amélioration hémodynamique, d'un taux de décès et de complications hémorragiques identiques dans les 2 groupes.

De plus le suivi des patients semble indiquer un bénéfice à long terme du traitement thrombolytique chez le sujet âgé.

Le traitement thrombolytique semble donc efficace et bien toléré pour la prise en charge initiale de l'EP massive du **sujet âgé** (tableau 27).

L'âge ne semble donc pas être un facteur de risque indépendant, ce sont plutôt les pathologies associées et l'alitement prolongé qui augmentent la prévalence de l'embolie pulmonaire.

Ainsi, un âge élevé ne devrait pas interdire l'utilisation des thrombolytiques en l'absence de contre indication.

Il faut néanmoins émettre des réserves car cette étude a été menée sur un effectif faible et en l'absence de groupe contrôlé traité par héparine seule. On ne peut donc pas donner de conclusion définitive quant au bénéfice à long terme.

Tableau 27 : Résultats (bénéfices et complications) de la thrombolyse en fonction de l'âge

	Groupe 1 (< 75 ans)	Groupe 2 (≥ 75 ans)	p
n	28	26	
Rapport Hommes/Femmes	16/12	10/16	
Age	61+/-10	80+/-3	
Facteurs prédisposants	18 (64 %)	12 (46 %)	0,27
Lipothymie	11 (39%)	16 (62 %)	0,11
Douleur thoracique	17 (61 %)	9 (35 %)	0,06
Etat de choc à l'admission	7 (25 %)	8 (31 %)	0,77
Décès	2 (7 %)	3 (12 %)	0,66
Récidive d'EP	2 (11 %)	1 (4 %)	
Complications hémorragiques majeures	5 (18 %)	3 (12 %)	0,71
Amélioration perfusion pulmonaire H48	10+/-11 %	9+/-5 %	
Amélioration perfusion pulmonaire J7 J21	27+/-9 %	28+/-19 %	

VI. La mortalité

Nous disposons des 3 grands registres déjà cités qui nous apportent des informations quant à l'issue clinique des patients avec embolie pulmonaire : le registre ICOPER [14], le registre MAPPET [169] et PIOPED [8] (tableau 28).

Selon l'étude considérée, les taux de décès, de récurrence et d'hémorragie sont évalués à court terme c'est-à-dire en intra hospitalier (MAPPET), à long terme c'est-à-dire 3 mois (ICOPER) et dans le cadre du suivi à 1 an (PIOPED).

Tableau 28 : Décès, récurrences thromboemboliques et complications hémorragiques en fonction des études

	<u>STEP</u>	<u>ICOPER</u> (14)	<u>MAPPET</u> (166)	<u>PIOPED</u> (8)	<u>Columbus</u> (106)	<u>Thésée</u> (92)
n	839	2454	1001	399	1021	612
% de décès en intra hospitalier	7,7 %	11,4 % 8,9 % (*)	22 % à J30			
% décès dans les 3 à 12 mois	14,4 %	17,5 % 15,3 % (*)		15 % à 3 mois et 23,8 % à 12 mois	7,3 %	4,2 %
% de décès par EP	52 %	45,1 %	91 % à J30	21 % à 3 mois 10,5 % à 1 an	0,5-2,5	
Récurrence TE	9,5 % dont 6,8 % en intra hospitalier	7,9 %	17 %	8,3 %	5 %	1,8 %
Taux de complications hémorragiques majeures	0,6 %	10,5 % (**)	7,4 à 12 % (***)		2,7 %	2,3 %
Taux de mortalité par hémorragie	0,6 %					

* : après exclusion des patients au diagnostic post mortem d'EP

** : 21,7 % d'hémorragie majeure en cas de thrombolyse, 8,8 % en l'absence de thrombolyse

*** : selon le groupe

En l'absence de traitement, la mortalité des EP aiguës est proche de 25 à 30 %.

1. La mortalité intra hospitalière

La majorité des décès surviennent pendant la phase intra hospitalière, ainsi 75 % des décès surviennent précocement dans ICOPER, 54 % dans STEP.

La mortalité intra hospitalière de l'embolie pulmonaire traitée dans l'étude STEP est de 7,7 % (65/839) soit 8 à 10 fois plus élevée que celui rapporté dans les essais cliniques contrôlés (figure 14).

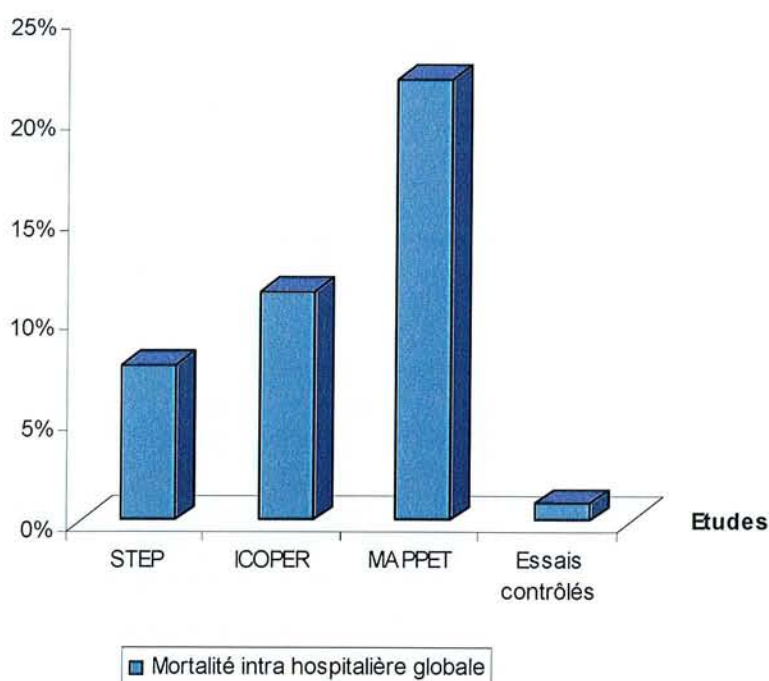
En effet, dans les études contrôlées les plus récentes, les principaux critères d'exclusion sont l'EP massive nécessitant une thrombolyse, une contre indication à l'anticoagulation, une hémorragie ou une chirurgie récente et une espérance de vie de 3 mois ou moins, ce qui induit que les patients étudiés représentent un groupe sélectionné avec un meilleur pronostic que ce soit dans les études Columbus [106], Thésée [92] où sont exclues les patients nécessitant une thrombolyse ou même PIOPED où tous les patients étaient en état de subir une angiographie.

Deux grandes études observationnelles ont également des résultats discordants par rapport à ceux des essais contrôlés puisqu'elles enregistrent un taux de mortalité précoce de l'ordre de 7-9 %, même après exclusion des patients pour lesquels le diagnostic d'embolie pulmonaire avait été fait à l'autopsie [14,171].

En effet, dans ICOPER, le taux de mortalité dans les 15 premiers jours qui suivent le diagnostic est de 11,4 % (280/2454) et descend à 8,9 % si on exclut les 61 cas de diagnostic autopsique (219/2454).

Dans MAPPET qui recrute 1001 patients, la mortalité intra hospitalière est de 22 % dont 94,2 % par embolie pulmonaire.

Figure 14 : Taux de mortalité pendant la période intra hospitalière



2. Le taux de mortalité entre 3 et 12 mois

On peut faire la même observation en ce qui concerne *le taux de mortalité entre 3 et 12 mois*, chez les sujets qui reçoivent un traitement anticoagulant conventionnel par HNF ou HBPM.

Dans les essais thérapeutiques contrôlés récents, la mortalité a été évaluée entre 4,2 et 7,3 % [92,106,179] et la mortalité liée à l'embolie pulmonaire ne dépasse pas 0,5 à 2,5 % [149].

Cependant, comme nous le précisions précédemment, compte tenu de leurs critères de sélection, ces études sous-estiment certainement la mortalité "tout venant" de la maladie qui est 2 ou 3 fois plus élevé dans les registres (14,4 % à 6 mois dans STEP à 23,8 % à 1 an dans PIOPED sur 399 patients) c'est-à-dire dans les populations de malades non sélectionnés [8, 172,173] (figure 13).

Dans la plupart des registres, ni les procédures diagnostiques ni les procédures thérapeutiques ne sont contrôlées.

STEP, ICOPER et PIOPED montrent des taux de mortalité à 3 mois relativement comparables pour l'EP: 14,4 %, 17,5 % (corrigée à 15,3 % après exclusion des 61 cas de diagnostic autopsique) et 15 % respectivement.

En revanche, on note une très grande différence dans le nombre de décès attribuables à l'embolie pulmonaire puisque dans STEP et ICOPER, c'est l'EP qui est responsable de la plus grande partie des décès (52 % et 45 % respectivement) alors que dans PIOPED, le cancer est responsable de 35 % des décès et l'EP 21 % (figure 15, tableau 29).

Il est vrai que le registre PIOPED réalisé dans 6 hôpitaux américains, avait conduit à considérer comme plutôt bénin le pronostic de l'EP, pour autant que le diagnostic ait été posé rapidement [8].

En effet, malgré une mortalité à 3 mois de 15 %, seul 1 décès sur 10 était attribué à l'EP.

Le cancer était la première cause de décès et était responsable de 35 % d'entre eux.

Ces résultats suggéraient que la plupart des patients qui décédaient au cours d'une embolie pulmonaire étaient atteints d'une maladie incurable et que la mortalité de l'EP elle-même était négligeable dans la pratique clinique contemporaine.

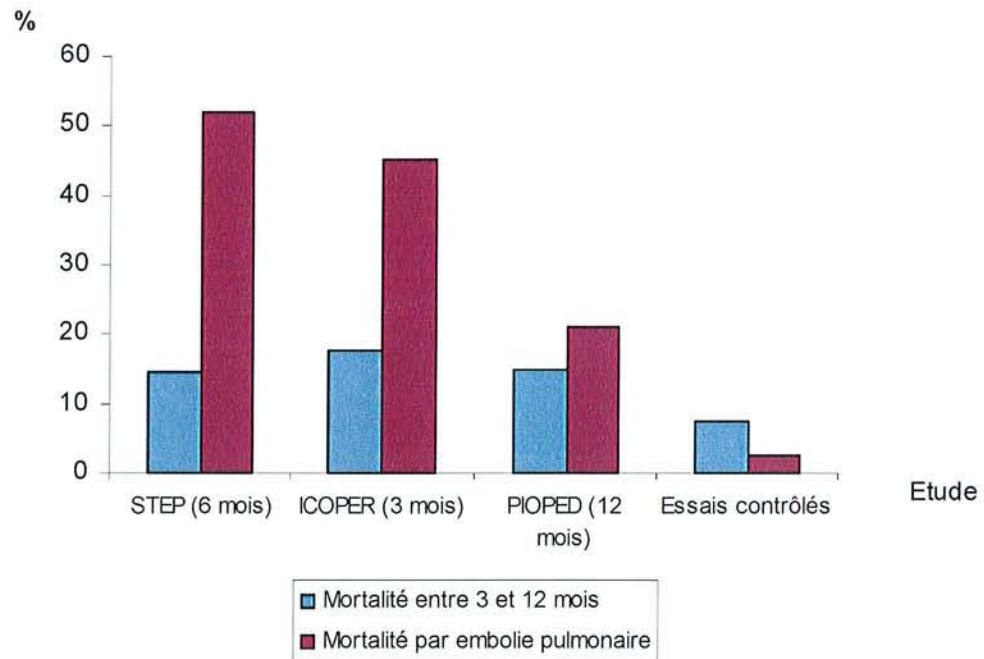
Le bon sens clinique impliquait que le décès par EP pouvait presque toujours être évité par un diagnostic rapide et l'instauration d'un traitement anticoagulant adéquat. Dans ce contexte, le recours à des interventions thérapeutiques plus agressives, comme la thrombolyse ou l'embolectomie, apparaissait peu attractif.

Comme les malades enrôlés dans PIOPED étaient soumis à une angiographie pulmonaire bilatérale, il est licite de supposer que leur état de santé était meilleur que celui du malade standard souffrant d'une EP.

Dans STEP et ICOPER, tous les patients consécutifs avec EP sont répertoriés dans les hôpitaux participant à l'étude et il n'y a pas de sélection des malades.

Ces résultats démontrent la persistance d'un risque élevé de mortalité due à l'embolie pulmonaire elle-même et remettent en question la validité dans une population non sélectionnée des résultats de PIOPED.

Figure 15 : Taux de mortalité et taux de mortalité par embolie pulmonaire



La mortalité hospitalière des *EP aiguës massives*, habituellement définies comme celles obstruant plus de 50 % de la circulation artérielle pulmonaire est probablement plus élevée mais reste difficile appréhender à partir des séries récentes de la littérature qu'il s'agisse d'essais thérapeutiques ou de registres, car elle dépend entre autres de la sévérité de l'obstruction artérielle pulmonaire dont l'évaluation objective n'est pas systématique, des antécédents pathologiques, de la proportion de malades présentant des signes cliniques de gravité et peut-être de la nature des thérapeutiques entreprises.

Tableau 29 : Les causes de mortalité aux différents temps de suivi selon les études

Taux de mortalité selon l'étiologie	Etude MAPPET	ICOPER	PIOPED
total	22	17,5	23,8
Embolie pulmonaire	91	45,1	10,5
Cancer		17,6	35
Mort subite		11,8	
Insuffisance respiratoire		11,8	5,3
Hémorragie		2,5	
AVC		2,5	5,3
IDM		1,3	
autre		7,3	5,3

VII. Les complications hémorragiques

Pendant l'hospitalisation dans notre étude, on a observé 5 cas d'hémorragie :

- 3 hémorragies cérébrales, toutes d'évolution fatale dont 2 sous héparine et 1 sous thrombolyse
- 1 hémorragie digestive sous héparine, fatale
- une autre d'origine indéterminée sous héparine, là encore d'évolution fatale.

On constate donc que les complications hémorragiques sont toutes fatales quelque soit leur localisation, les 5 décès par hémorragie représentent 7,7 % des décès intra hospitaliers et 4 % de la totalité des décès observés sur l'ensemble des 6 mois (tableau 30).

Bien que le taux de mortalité par hémorragie (0,6 %) rapporté dans l'étude STEP, taux identique dans l'étude ICOPER, soit plus élevé que dans les essais Columbus [106] et Thésée [92] cela n'intervient pas dans l'augmentation nette de la mortalité observée dans notre étude.

Dans STEP, la cause essentielle de mortalité est l'embolie pulmonaire elle-même.

En effet, 68 % (44/65) des décès hospitaliers de nos patients étaient attribués à l'embolie pulmonaire, ce qui est compté dans les 52 % (63/121) de décès pendant les 6 mois de suivi, données identiques dans l'étude ICOPER (45 %) [14].

L'implication majeure de l'embolie pulmonaire dans les décès de ces patients est liée au fait qu'une embolie pulmonaire majeure à l'admission et la récurrence d'embolie pulmonaire sont deux facteurs prédictifs de décès indépendants dans l'étude STEP.

Tableau 30 : Complications hémorragiques dans STEP

Nombre	Hémorragie cérébrale	Hémorragie digestive	Hémorragie autre	Total
Héparine	2	1	1	4
Thrombolyse	1			1
Décès	3	1	1	5

La principale complication de la thrombolyse est l'hémorragie (au point de ponction, hémorragie gastro-intestinale, rétro péritonéale, intracrânienne) (tableau 31, figure 16).

La complication hémorragique la plus à craindre est l'hémorragie intra cérébrale : sur 18 études randomisées, 896 patients ont bénéficié d'une thrombolyse, 11 d'entre eux soit 1,2 % ont présenté une hémorragie intra cérébrale, 5 soit 0,6 % en sont morts.

Il y a une grande variation de l'incidence des accidents hémorragiques majeurs puisque cela s'étend de 0 à 45 % avec la thrombolyse et de 0 à 27 % avec l'héparine.

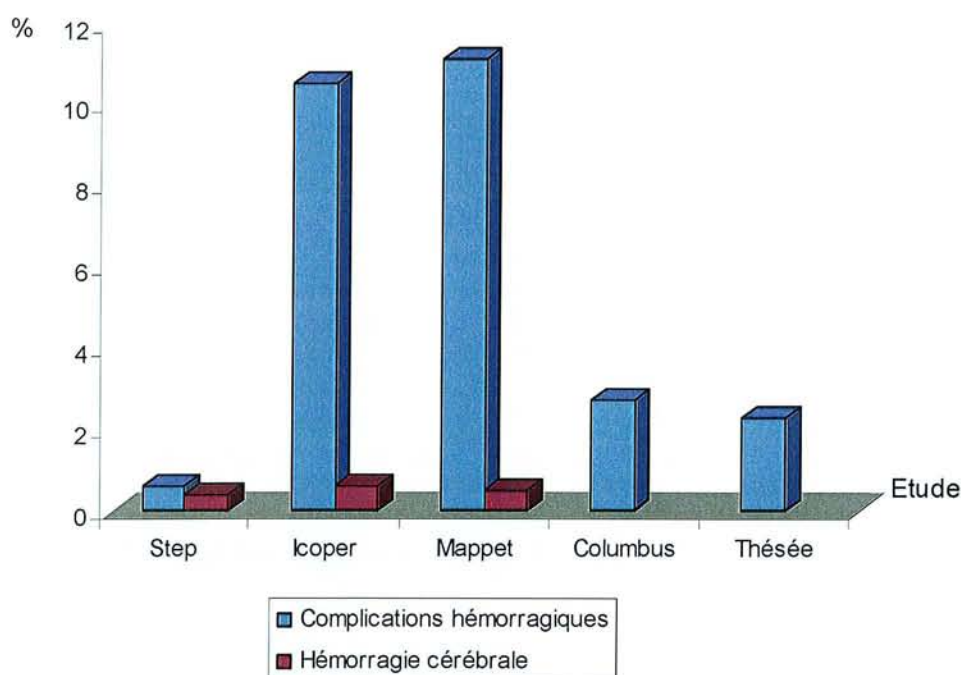
Le risque hémorragique est supérieur avec la thrombolyse, avec un petit mais cliniquement important risque d'hémorragie intracérébrale [164].

Tableau 31 : Complications hémorragiques dont l'hémorragie cérébrale en fonction des études

		Hémorragie majeure	Hémorragie cérébrale
MAPPET n=719	Thrombolyse + n=169	21,9 %	1,2 %
	Thrombolyse – n=550	7,8 %	0,4 %
	Au total	11,1 %	0,5 %
ICOPER n=2348	Thrombolyse + n=304	21,7 %	3 %
	Thrombolyse – n=2045	8,8 %	0,3 %
	Au total	10,5 %	0,6 %
STEP n=825		0,6 %	<0,4 %
COLUMBUS		2,7 %	
THESEE		2,3 %	

Dans MAPPET, les hémorragies sont fatales dans 0,6 % et 0,2 % des cas dans les groupes thrombolyse et héparine respectivement.

Figure 16 : Complications hémorragiques



VIII. Les récurrences (tableau 32, figure 17)

Il faut distinguer les récurrences précoces et tardives.

Dans notre étude STEP, où il y a le recul le plus long (6 mois), on enregistre 9,5 % de récurrence de MTEV.

71 % de ces récurrences sont des récurrences précoces puisqu'elles surviennent pendant la période d'hospitalisation, 29 % se produisent après le retour à domicile, pendant la période de suivi de 6 mois.

Les récurrences précoces sont associées à un haut taux de mortalité.

Dans STEP, le taux de mortalité par récurrence d'EP est de 7,5 % sur les 6 mois (6 décès sur 80 récurrences). Le taux de mortalité par récurrence précoce est de 3,5 %.

Dans ICOPER, on note un taux de récurrence de 7,9 % dans les 3 mois; ces récurrences sont associées à un taux de mortalité de 33,7 % si elles surviennent pendant la période hospitalière et à un taux de mortalité de 46,8 % à 3 mois, alors que les patients sans récurrence thromboembolique ont des taux de mortalité de 8,5 % et 13,4 % respectivement à J14 et 3 mois.

Dans PIOPED, on enregistre un taux de récurrence de 8,3 % à 1 an sur les 399 patients qui avaient une embolie pulmonaire confirmée, en sachant 48 % de ces récurrences sont survenues dès la première semaine d'admission et la moitié des patients concernés sont décédés.

Dans MAPPET il y a eu récurrence chez 172 patients soit 17 %.

Tableau 32 : Récurrences thromboemboliques et mortalité

	STEP	ICOPER	MAPPET	PIOPED	Columbus	Thésée
n	839	2454	1001	399	1021	612
Récurrence TE	9,5 % dont 6,8 % en intra hospitalier	7,9 %	17 %	8,3 %	5 %	1,8 %
Mortalité par récurrence précoce	3,5 %	33,7 %				
Mortalité globale par récurrence	7,5 %	46,8 %				

Il y a 2 fois plus de récurrence précoce (période intra hospitalière) de maladie thromboembolique veineuse dans notre étude (6,8 %) que dans les essais contrôlés (Figure 15).

Il y a probablement un défaut de prise en charge thérapeutique puisque d'une part tous les patients n'ont pas reçu de traitement anticoagulant, et d'autre part 22,7 % d'entre eux avaient une embolie pulmonaire majeure à l'admission, condition qui on le sait est associée avec un fort taux de récurrence précoce et ces derniers n'ont pas forcément reçu la thérapeutique adéquate [163,169].

Il y a des données qui mettent en **relation le taux de récurrence thromboembolique précoce** avec une **dysfonction ventriculaire** à l'échographie cardiaque et avec la présence d'une **TVP proximale**.

✓ Dans une étude sur 101 patients stables sur le plan hémodynamique, 2 groupes ont été formés, l'un recevant de l'héparine seule, l'autre recevant rt-PA et héparine. Cinq patients ont eu une récurrence thromboembolique pendant la période hospitalière et tous présentaient une dysfonction ventriculaire droite à l'admission [163].

Ceci permet également de montrer le gain en matière de récurrence thromboembolique par l'application de la thrombolyse, ce qui a également été mis en évidence dans l'étude faite sur un sous groupe issu du registre MAPPET [169] (tableau 33).

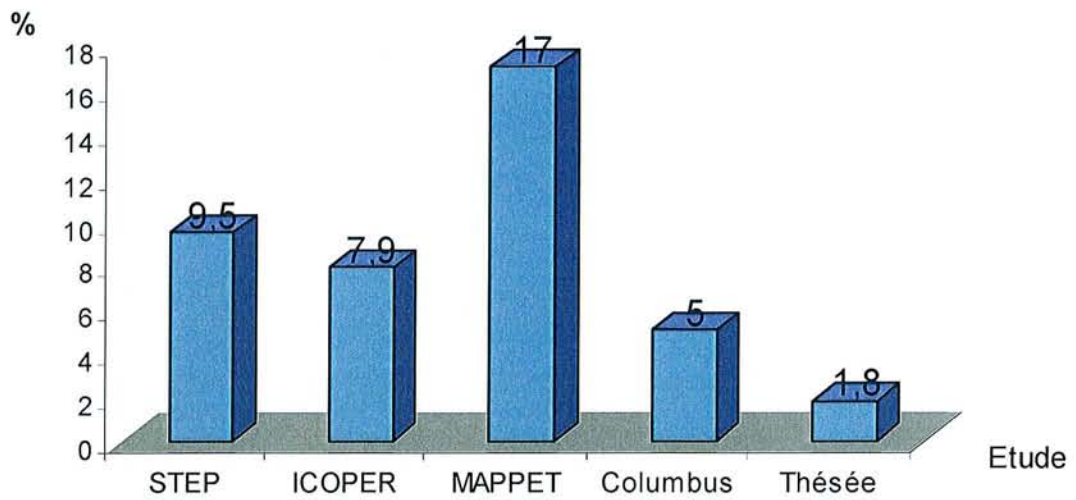
Tableau 33 : Récurrence thromboembolique et dysfonction ventriculaire

	Rt-PA plus héparine	Heparine seule
n	46	55
Amélioration de la dysfonction ventriculaire droite	39 %	17 %
Aggravation de la dysfonction ventriculaire droite	2 %	17 %
Récurrences d'EP	0	5 cas dont 2 fatals dans les 15 jours

✓ La récurrence est également en relation avec la localisation de la TVP : la récurrence d'EP est de 17,2 % chez les patients avec TVP proximale au doppler ou à la phlébographie et est de 11,4 % si la TVP est au niveau du mollet ou si l'imagerie est négative [169].

Ces observations suggèrent donc que certains patients présentant une embolie pulmonaire nécessitent une prise en charge thérapeutique plus agressive que celle faite en pratique courante.

Figure 17 : Pourcentage de récurrence thromboembolique



Sont associées à une augmentation du risque de décès chez nos patients à la fois une maladie sous-jacente et des perturbations hémodynamiques cliniques et échocardiographiques.

IX. Les facteurs pronostics péjoratifs

1. L'instabilité hémodynamique

Pour la plupart des équipes, le terme *d'EP grave* désigne les situations où il existe une instabilité hémodynamique dont l'apparition dépend, certes du niveau d'obstruction artérielle pulmonaire, mais aussi des antécédents cardio-respiratoires et du délai diagnostique.

Cette instabilité hémodynamique est principalement définie sur des critères cliniques : hypotension artérielle significative (PAS < 90 mm Hg), signes de choc périphérique même minimes (refroidissement des extrémités, marbrure, troubles de la conscience) et survenue d'un épisode d'arrêt cardio-pulmonaire.

D'autres symptômes cliniques ou para cliniques peuvent témoigner de la gravité d'une EP sans qu'il soit possible de les intégrer, du moins individuellement dans une définition d'EP grave admise par tous: signes d'insuffisance cardiaque droite, tachycardie > 100/min en l'absence de fièvre, syncope, tachypnée > 25, hypoxémie < 60 mm Hg en air ambiant et signes droits francs à l'ECG.

Dans l'étude STEP, on a dénombré 190 cas d'embolie pulmonaire majeure soit 22,7 %, définie par la présence d'au moins un des 5 critères suivants : syncope, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque aiguë, hypotension artérielle, bradycardie. 24 patients ont présenté un choc cardiogénique et 9 un arrêt cardiaque ce qui représente 4 % (33/839) de patients avec instabilité hémodynamique.

Dans le registre MAPPET qui regroupe 1001 patients souffrant d'EP massive, les critères d'inclusion étaient la présence d'au moins un des 5 critères suivants: hypotension artérielle, choc cardiogénique (hypotension + signes d'hypoperfusion périphérique), collapsus circulatoire nécessitant des mesures de réanimation, signes échocardiographiques et/ou HTAP pré capillaire au cathétérisme droit.

La mortalité hospitalière est de 8,1 % chez les patients avec HTAP ou dysfonctionnement ventriculaire droit à l'échographie, de 15 % en cas d'hypotension artérielle, de 25 % en cas de choc cardiogénique et de 65% chez les patients qui nécessitent une réanimation cardio-respiratoire (tableau 34).

Tableau 34 : Mortalité en fonction du groupe de patient dans le registre MAPPET

Registre MAPPET	Groupe 1 n=407	Groupe 2 n=316	Groupe 3 n=102	Groupe 4 n=176
Clinique	Dysfonction VD	Hypotension artérielle, pas de signe de choc	Hypotension + choc cardiogénique (catécholamines)	Collapsus circulatoire avec réanimation
Mortalité n	33	48	25	114
Mortalité %	8,1%	15 %	25 %	65 %

Il apparaît clairement que l'instabilité hémodynamique est un facteur déterminant de mortalité intra hospitalière.

Ces éléments laissent penser que la mortalité des EP cliniquement graves reste élevée, certainement supérieure et justifie une attitude thérapeutique plus agressive qu'une simple anticoagulation conventionnelle.

Les signes cliniques d'instabilité hémodynamique (choc, hypotension) sont des facteurs pronostiques péjoratifs connus [5,165] et sous entendent l'indication indiscutable du traitement thrombolytique [174].

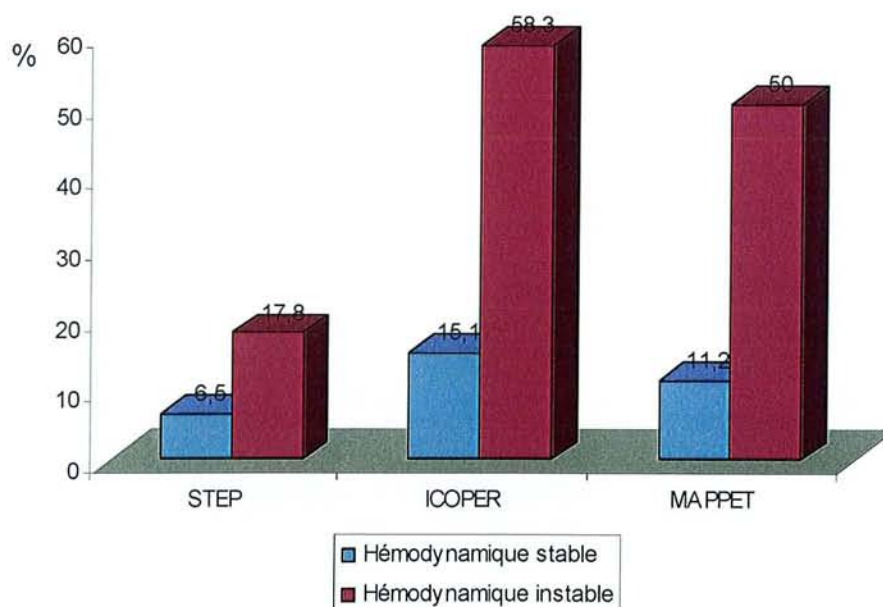
Cependant, ces patients ne représentent que 4 % des patients admis pour embolie pulmonaire dans notre étude et 4,2 % dans l'étude ICOPER [14].

Le taux de mortalité est significativement plus élevé chez les patients avec état de choc que chez ceux stables sur le plan hémodynamique comme le résume le tableau suivant dans les études STEP, ICOPER et MAPPET (tableau 35, figure 18).

Tableau 35 : Mortalité et instabilité hémodynamique

	STEP		ICOPER		MAPPET	
Hémodynamique	stable	<i>instable</i>	stable	<i>instable</i>	Stable (gp 1+2)	<i>Instable</i> (gp 3+4)
% de patients		4	88,9	4,2	72	28
Taux de mortalité	6,5 %	17,8 %	15,1 %	58,3 %	11,2 %	50 %

Figure 18 : Taux de mortalité en fonction de la situation hémodynamique



2. Les données échocardiographiques

Goldhaber a souligné récemment l'intérêt de l'échographie cardiaque chez les patients avec EP massive, sans signes cliniques de gravité mais avec anomalies échocardiographiques (dilatation du VD, troubles de la cinétique ventriculaire droite, HTAP), patients qui ont un pronostic intermédiaire entre celui des EP massives sans conséquences hémodynamiques et celui des EP graves. (ICOPER).

Il a montré que la présence d'une hypokinésie et/ou d'une dilatation ventriculaire droite est associée à une mortalité de l'ordre de 10 à 15 %, environ 2 fois plus importante qu'en l'absence de surcharge ventriculaire droite échocardiographique. Dans ce groupe, la stratégie thérapeutique la mieux adaptée reste à valider par une étude prospective rigoureuse. Il a en effet été suggéré que l'utilisation d'une thrombolyse médicamenteuse pourrait améliorer le pronostic à court terme de ces patients [163].

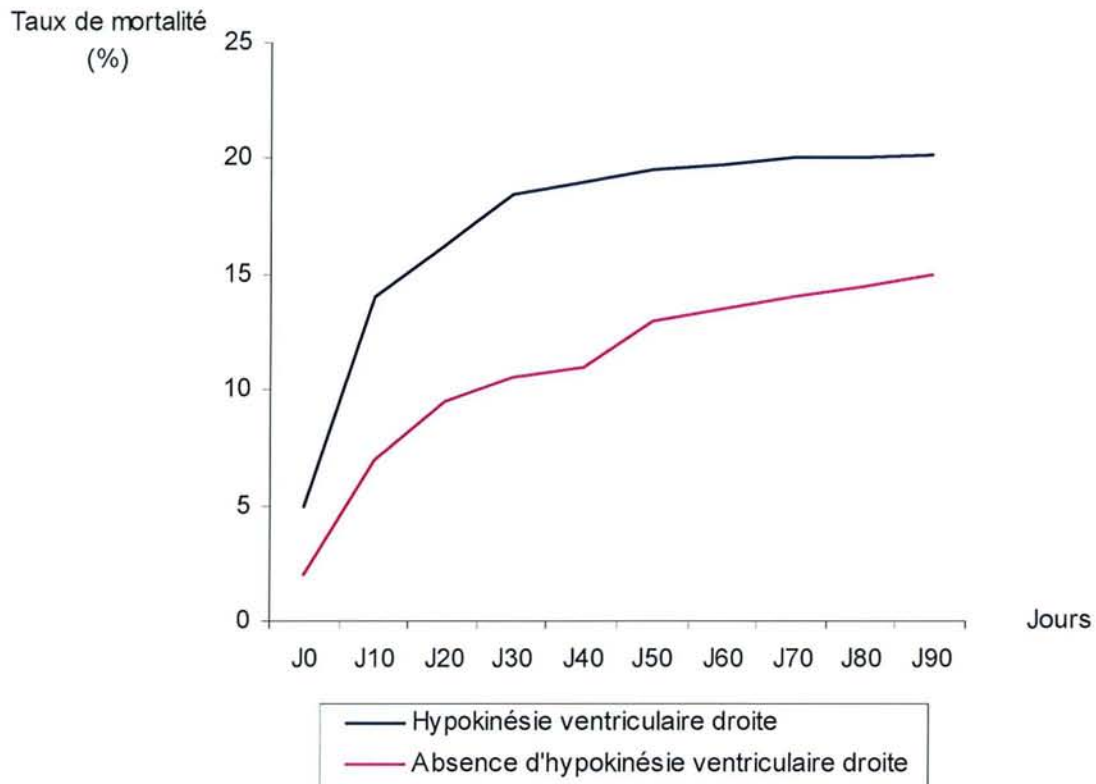
Autant les patients instables sur le plan hémodynamique ne représentent qu'un faible pourcentage des patients de STEP et ICOPER, autant une dilatation ventriculaire droite ou une hypokinésie ne sont pas exceptionnelles chez les patients aux conditions hémodynamiques stables ; ces patients représentent 49 % de ceux qui disposent de données échocardiographiques dans notre étude (40 % dans l'étude ICOPER).

De nombreuses études indiquent clairement que la dilatation ventriculaire droite et l'hypokinésie affectent incontestablement le devenir des patients avec embolie pulmonaire [14,163,169], néanmoins il n'y a que des preuves indirectes montrant le bénéfice de la thrombolyse chez ces patients et un essai clinique contrôlé est nécessaire pour aborder cette question controversée [169,174,175].

✓ Dans notre étude **STEP**, sur les 542 patients qui ont bénéficié d'une échographie cardiaque, 264 soit **49 %** ont une **dilatation ventriculaire droite** et 28 soit **10,6 %** d'entre eux sont **décédés**. Il existe une différence significative quant au taux de mortalité par rapport à ceux qui n'avaient pas d'atteinte ventriculaire droite (10,6 % versus 2,2 %).

✓ Dans **ICOPER**, sur les 1135 patients qui ont bénéficié d'une échographie cardiaque, la fréquence des signes d'hypokinésie ventriculaire droite à l'échocardiographie s'élevait à 40 % (454 patients concernés) parmi les individus ayant une pression artérielle systémique normale. L'hypokinésie ventriculaire droite constituait dans ce collectif un facteur de mauvais pronostic. En effet, sa présence doublait le risque de récurrence d'embolie pulmonaire à 2 semaines et à 3 mois, **doublait la mortalité à 2 semaines** et multipliait par 1,5 la mortalité à 3 mois (20,9 % de décès en cas de dysfonction ventriculaire droite, 14,8 % en l'absence de dysfonction) (Figure 19).

Figure 19 : Taux de mortalité et fonction ventriculaire droite d'après ICOPER [14]



✓ Une **étude prospective** portant sur 209 patients consécutifs âgés de 65+/-15 ans avec EP documentée a été menée afin de déterminer le rôle de la dysfonction ventriculaire droite (dilatation ventriculaire droite ou mouvement paradoxal du septum inter ventriculaire ou HTAP) chez les patients stables sur le plan hémodynamique pour l'issue clinique.

65 patients (31 %) avaient une dysfonction ventriculaire droite sans hypotension à l'échographie. Parmi eux, 6 (10 %) ont développé après leur admission un état de choc en rapport avec l'embolie pulmonaire. 3 sont décédés et 3 autres ont bénéficié d'une lyse en urgence.

En revanche, les autres patients normotendus et ayant une échographie cardiaque normale ont eu une évolution favorable.

La dysfonction ventriculaire droite dans cette étude a été associée à un **taux de mortalité de 5 % et à 10 % de complications** [176].

✓ **Trois autres registres** ont documenté le caractère pronostique défavorable de l'hypokinésie ventriculaire droite malgré une pression artérielle systémique normale :

- Dans une série suédoise du *Karolinska Hospital*, 126 cas consécutifs ont été soumis à une échocardiographie le jour du diagnostic d'EP [177] et divisés en 2 groupes selon la présence ou non de signes échocardiographiques de dysfonction ventriculaire droite.

Si la *mortalité globale à 1 an* était de 15 % dans ce collectif, elle était *3 fois plus élevée* dans le *sous groupe des malades avec dysfonction ventriculaire droite*.

- Dans un registre portant sur 317 cas suspects d'EP, *Kasper* rapporte des données tout à fait similaires [178].

La présence d'une dilatation ventriculaire droite à l'échocardiographie est un élément déterminant pour le pronostic à court terme des patients suspects d'EP puisque *la mortalité intra hospitalière due à l'EP chez les patients avec dysfonction ventriculaire est de 12,6 %* alors que les patients sans retentissement cardiaque à l'admission ont un taux de mortalité de 0,9 % ; à 1 an la mortalité reste significativement plus importante que pour les patients sans atteinte du VD (13 % versus 1,3 % avec $p < 0,001$).

- Enfin, dans le registre *MAPPET* [5,169], les malades avec dysfonction ventriculaire droite sont au nombre de 1001 puisque cela fait partie des critères d'inclusion.

La mortalité à J30 est élevée en cas de dilatation du ventricule droit (10 % versus 4,1 %, $p = 0,18$).

De plus, il apparaît clairement qu'il existe un risque significativement plus élevé à la fois de récurrence et de décès chez les patients qui ont une dysfonction ventriculaire droite et qui n'ont pas bénéficié de la thrombolyse (4,7 % en cas de lyse versus 11,1 % avec héparine seule).

✓ Dans un autre travail mené par **Goldhaber** [163], 2 groupes avaient été constitués à partir d'une population stable sur le plan hémodynamique, l'une avec dysfonction ventriculaire droite, l'autre sans. Cette étude a montré un taux de récurrence plus important dans le groupe héparine que dans le groupe thrombolyse et les récurrences n'ont été observées que chez les patients qui avaient une hypokinésie ventriculaire droite mais la différence n'était à l'époque pas suffisamment significative pour être prise en compte [169].

3. Les facteurs associés à une surmortalité

✓ -Dans **MAPPET** ont été évaluées les caractéristiques cliniques relevées à l'admission afin de déterminer leur relation avec la mortalité dans un contexte d'embolie pulmonaire.

En analyse univariée, à 30 jours, on retrouvait ainsi plusieurs facteurs associés à un taux élevé de décès en phase aiguë :

14,4 % de décès en présence de *syncope* et 7,8 % de décès en l'absence de *syncope* ($p=0,012$) ;

12,6 % de décès en présence d'*hypotension* et 7,3 % de décès en l'absence d'*hypotension* ($p=0,021$) ;

11,1 % de décès en présence de *tachycardie* et 6,3 % de décès en l'absence de *tachycardie* ($p=0,06$) ;

13,9 % de décès en cas d'*insuffisance cardiaque* et 7,7 % de décès en l'absence d'*insuffisance cardiaque* ($p=0,013$) ;

17,1 % de décès en cas de *maladie pulmonaire chronique* versus 8,8 % en l'absence de BPCO ($p=0,032$).

L'âge, la tachycardie, la chirurgie récente, un traumatisme récent, des antécédents de TVP , d'EP ou d'AVC ne sont pas associés avec une augmentation du taux de décès.

Pourtant, ni la syncope, ni l'hypotension, ni la tachycardie, ni des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, ni la BPCO n'étaient des facteurs prédictifs de mortalité dans le cadre de la **régression analytique**.

✓ -L'analyse multivariée par régression analytique dans **ICOPER** a montré que plusieurs facteurs étaient associés de façon significative à une augmentation du risque de décès par embolie pulmonaire :

- L'âge supérieur à 70 ans,
 - L'*alitement* de 5 jours ou plus,
 - Le *cancer*,
 - La *BPCO*,
 - L'*insuffisance rénale*,
 - La *thrombocytopénie*,
 - L'*anomalie de la fréquence cardiaque*
- étaient associés à une mortalité élevée.

Dans ce modèle, la douleur thoracique et le diagnostic de TVP étaient inversement associés à la mortalité.

Si l'on ajoute au modèle de régression la notion d'hypokinésie ventriculaire droite, cela double le risque de décès mais cela réduit le caractère significatif des autres variables.

✓ -Heit, dans une étude prospective [171], dont le but est d'identifier les facteurs prédictifs de survie après épisode de MTEV, a montré par l'**analyse multivariée** que :

- l'âge,
- un *BMI* bas,
- l'alitement,
- l'insuffisance cardiaque congestive,
- la *BPCO*,
- une maladie neurologique grave,
- le cancer

étaient des facteurs indépendants de réduction de la survie à court terme.

Dans **STEP**, l'analyse uni variée a mis en évidence 7 variables associées significativement à une augmentation de la mortalité :

- âge,
- augmentation du *BMI*,
- maladie grave en cours,
- alitement,
- embolie pulmonaire grave,
- dilatation ventriculaire droite,
- récurrence thromboembolique.

L'analyse multivariée a retrouvé comme facteurs prédictifs de mortalité

- l'âge,
- l'alitement,
- le cancer,
- l'embolie pulmonaire grave,
- la dilatation du ventricule droit,
- la récurrence d'embolie pulmonaire.

En fait, d'après la clinique, on peut séparer les patients atteints d'une embolie pulmonaire en 2 groupes : les patients stables sur le plan hémodynamiques et les patients instables, les critères étant représentés essentiellement par la pression artérielle et la présence ou non d'un choc cardiogénique.

ENSEIGNEMENT DE STEP
EN PRATIQUE
MEDICALE
QUOTIDIENNE

Le médecin traitant est en première ligne lors de la survenue d'embolie pulmonaire en ambulatoire.

Le public a de plus en plus accès aux informations médicales que ce soit par le biais des magazines de santé, de la télévision ou via internet. Il existe par exemple un site grand public de vulgarisation médicale qui conseille aux patients d'appeler leur médecin traitant immédiatement en cas de symptômes évocateurs d'embolie pulmonaire à savoir : installation soudaine de difficultés respiratoires, apparition d'une vive douleur thoracique s'aggravant à l'inspiration profonde ou à la toux, accélération des pulsations ou sensation de palpitations, sueurs intenses, anxiété, toux avec expectoration muqueuse ou sanglante, malaise.

Il est évident que les patients qui vont contacter leur médecin traitant pour l'un ou l'autre de ces symptômes n'auront pas tous une embolie pulmonaire. C'est là toute la difficulté car l'éventail des diagnostics différentiels est large, certes, mais une fois que l'embolie pulmonaire entre dans un diagnostic différentiel, elle doit y rester jusqu'à ce qu'elle soit éliminée, quelque soient les manifestations intercurrentes susceptibles de suggérer un autre diagnostic.

Le diagnostic différentiel lors d'une suspicion d'embolie pulmonaire est varié, il s'étend à de nombreuses spécialités de la médecine interne et également à des pathologies chirurgicales. En effet, les signes fonctionnels et physiques de l'embolie pulmonaire ne sont pas du tout spécifiques et peuvent évoquer tout autant une pathologie cardiaque que pulmonaire autre que vasculaire.

Les travaux de Stein portant sur des patients hospitalisée et ambulatoires de l'étude PIOPED ont confirmé le manque de spécificité de la clinique puisque les mêmes signes physiques et symptômes peuvent être retrouvés chez des patients avec et sans embolie pulmonaire en l'absence de maladie cardio pulmonaire concomitante.

De ce fait, le diagnostic de l'embolie pulmonaire est un diagnostic difficile, surtout pour le médecin généraliste qui se retrouve avec ses doutes et ses interrogations, seul face au malade.

Dans tous les cas, le médecin généraliste se doit dans un premier temps de rassurer et calmer le patient.

Ensuite il s'agit de rassembler les arguments nécessaires par l'interrogatoire qui est un moment capital.

L'interrogatoire a en effet pour objectif de faire préciser la symptomatologie ainsi que les antécédents médicaux ou chirurgicaux, en particulier les accidents thromboemboliques personnels ou familiaux, une notion de thrombophilie connue, une intervention chirurgicale récente, une thérapeutique thrombogène... ; le but étant d'intégrer la suspicion d'embolie pulmonaire clinique dans un contexte où apparaît la notion de facteurs de risque thromboembolique.

Hormis la triade douleur thoracique type pleurétique d'apparition subite-dyspnée-hémoptysie, les différents symptômes sont loin d'être caractéristiques, surtout lorsqu'ils sont isolés.

Les signes fonctionnels peuvent être pulmonaires (dyspnée, douleur basithoracique, toux irritative, hémoptysie) ou extra pulmonaires (anxiété inexpliquée, fièvre, syncope, OAP, hépatalgies...).

Il faudra penser que chez le malade cardiaque, l'embolie pulmonaire peut se manifester « simplement » par une recrudescence dyspnéique, de la fièvre, un accès de dyspnée

inexpliquée ou une poussée d'insuffisance cardiaque en dépit d'un traitement correctement équilibré.

L'examen clinique est remarquable de par sa pauvreté.

La tension artérielle est le plus souvent conservée, avec néanmoins possibilité d'hypotension plus ou moins associée à des signes de cœur droit en cas d'embolie pulmonaire grave.

L'auscultation cardiaque ne révèle le plus souvent qu'une tachycardie plus ou moins un éclat de B2, l'auscultation pulmonaire est pauvre mais peut parfois mettre en évidence des râles crépitants de foyer de condensation ou des signes d'épanchement pleural.

La recherche de signes cliniques en faveur d'une thrombose veineuse concomitante bien que peu souvent contributive (une fois sur deux) est impérative, de même la recherche d'un tableau d'insuffisance cardiaque droite (reflux hépatojugulaire, hépatomégalie, insuffisance tricuspidiennne, éclat de B2)

A la fin de cet examen, il est capital que le clinicien se fasse une idée claire et qu'il puisse évaluer la probabilité clinique d'embolie pulmonaire.

Le diagnostic différentiel se pose surtout face aux deux symptômes les plus fréquents de l'embolie pulmonaire que sont la douleur thoracique et la dyspnée. Selon la prédominance de la douleur ou de la dyspnée on discutera des diagnostics différents.

Les diagnostics à évoquer dans le cadre de suspicion de pathologie cardiovasculaire sont l'infarctus du myocarde, la tamponnade et la dissection aortique ; devant une dyspnée aiguë il faudra évoquer une pneumopathie aiguë, un œdème aigu du poumon et un épanchement pleural. Il faut également envisager un cœur pulmonaire chronique à différencier d'une BPCO et d'une HTAP primitive.

Pour revenir sur la douleur thoracique, même s'il est impératif d'évoquer en premier lieu l'angor, l'infarctus, la péricardite ou la dissection aortique, il faut aussi penser à des étiologies plus simples, surtout en médecine générale : la douleur peut être costale et musculaire, c'est un piège fréquent, on peut être confronté à une simple névralgie intercostale, à une origine psychosomatique, à un spasme oesophagien, une bronchite aiguë... Autant ces hypothèses diagnostiques sont larges en médecine générale, autant elles sont plus restreintes pour les patients hospitalisés dans des service spécialisés tels que la cardiologie ou la gastroentérologie où intervient un biais de recrutement. Ainsi, alors que la douleur thoracique peut souvent être rapportée à une douleur costale ou musculaire en ville, elle correspond plus fréquemment à une pathologie coronarienne dans un service de cardiologie et à une oesophagite dans un service de pathologie digestive.

Dans tous les cas, à partir du moment où l'embolie pulmonaire est suspectée, le médecin généraliste devra infirmer ou confirmer cette hypothèse du fait de sa gravité potentielle. Et pour cela il faut recourir rapidement à des examens complémentaires appropriés.

Se pose alors l'accessibilité des examens complémentaires pour le médecin traitant qui n'aura de toute façon pas suffisamment d'arguments par l'anamnèse et la clinique pour poser un diagnostic d'embolie pulmonaire avec certitude.

Soit il lui est possible d'obtenir dans un bref délai un dosage des D Dimères, une scintigraphie et/ou un doppler veineux des membres inférieurs et en fonction des résultats des explorations pourra être décidé le maintien à domicile ou l'hospitalisation. Des D Dimères négatifs permettent d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Soit il adresse directement le malade en hospitalisation pour bilan, auquel cas les explorations peuvent être planifiées dans les 12 à 24 heures sous couvert d'un traitement anticoagulant.

Ceci ne concerne bien entendu que les embolies pulmonaires non graves. Pour les embolies pulmonaires graves, le médecin adresse sans retard le patient en milieu hospitalier en transport médicalisé.

Le médecin peut être exposé à une situation délicate lorsqu'il se retrouve face à un patient qui a une TVP, car plusieurs études ont montré qu'une TVP était associée dans près de 40 % à une embolie pulmonaire silencieuse et que le risque de récurrence d'EP isotopique ou symptomatique est plus élevé chez les patients avec embolie pulmonaire silencieuse. Faut-il faire une recherche systématique de l'embolie pulmonaire silencieuse ? Est-il acceptable en terme de sécurité de traiter les patients associant TVP et EP à domicile ?

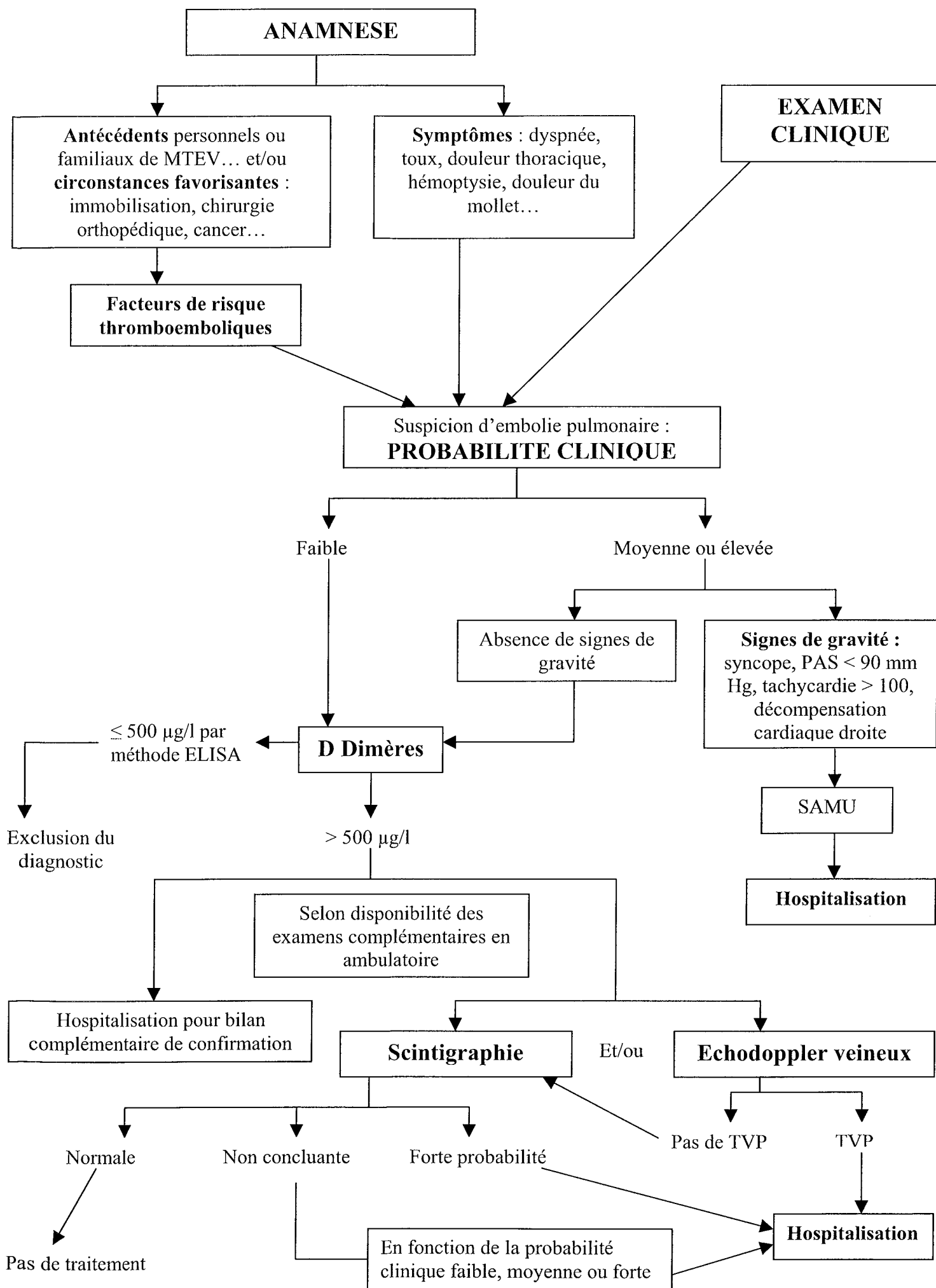
Le médecin généraliste a également un rôle dans la prévention de la maladie thromboembolique.

Il se doit d'appliquer les mesures prophylactiques de façon adéquate et appropriée quand les patients sont exposés à une augmentation du risque thromboembolique.

Il peut ainsi être amené à prescrire des bas de contention ou des HBPM à dose préventive devant des situations n'impliquant pas forcément l'hospitalisation mais exposant le patient à un risque de thrombose.

En conclusion, devant un patient qui présente des signes évocateurs d'embolie pulmonaire dans un contexte favorisant, le médecin traitant ne pourra ni confirmer ni exclure le diagnostic de façon formelle sans inclure un minimum d'examens complémentaires dans sa démarche diagnostique.

La gravité de la pathologie, ses complications potentielles, la difficulté d'accéder rapidement aux examens complémentaires de confirmation et la nécessité de mise en route rapide d'un traitement obligent souvent le médecin généraliste à hospitaliser le patient en urgence pour une prise en charge optimale.



CONCLUSION

L'intérêt de notre étude réside essentiellement dans le fait que les patients sont non sélectionnés et que les hôpitaux participants sont des hôpitaux généraux; on peut donc considérer que STEP est assez représentative de la réalité actuelle quant à la prise en charge quotidienne des patients suspects d'embolie pulmonaire dans les centres non spécialisés.

STEP est purement observationnelle, il ne s'agit pas de donner des conduites à tenir quant à la prise en charge diagnostique ni thérapeutique mais elle nous permet de faire un état des lieux et d'envisager les améliorations susceptibles de réduire l'incidence de l'embolie pulmonaire ainsi que sa mortalité.

Il faut préciser que le diagnostic dans l'étude n'a pas toujours été déterminé à partir de critères validés, et en fait, certains des patients n'avaient pas eu d'embolie pulmonaire du tout. En fait, notre analyse concerne plus les patients suspects d'avoir une embolie pulmonaire par leur médecin et traités en conséquence que ceux qui ont une embolie pulmonaire confirmée par les tests diagnostiques objectifs.

Une des premières constatations de l'étude est l'insuffisance de prophylaxie antithrombotique, qui est parfaitement confirmée dans la littérature ; pourtant la connaissance des facteurs de risque de la MTEV semble acquise et les moyens prophylactiques sont multiples. Seulement 1/3 des patients qui ont au moins un risque thromboembolique ont une prophylaxie, ce qui est très nettement insuffisant ; la prophylaxie est néanmoins mieux appliquée en chirurgie qu'en médecine malgré l'information régulière apportée aux médecins. Naturellement, cette insuffisance de prophylaxie ne contribue pas à la réduction de l'incidence de la MTEV. L'application des recommandations en particulier de l'AMM dans ce domaine serait un progrès considérable.

Sur le plan clinique, il est intéressant de constater que seulement une TVP sur deux est perceptible à l'examen clinique, alors que plusieurs études où la phlébographie est systématique en cas d'embolie pulmonaire retrouvent 70 % de TVP.

Il faut également insister sur le caractère de gravité que représente la syncope en cas d'embolie pulmonaire : une embolie pulmonaire syncopale est toujours une embolie pulmonaire grave.

La démarche diagnostique actuelle associe les D Dimères, l'échodoppler veineux des membres inférieurs, la scintigraphie pulmonaire et/ ou le scanner spiralé. Ces examens doivent être réalisés en urgence. En tout cas, l'angiographie a de moins en moins d'indications et la place est laissée aux examens non invasifs.

L'échographie cardiaque est devenue systématique. Elle est d'un grand intérêt dans l'embolie pulmonaire grave ; elle permet également d'identifier cette catégorie de patients, stables sur le plan hémodynamique mais qui ont un retentissement cardiaque de l'embolie pulmonaire. Les reconnaître est important pour la décision thérapeutique, en raison de leur mauvais pronostic, d'autant plus que STEP ainsi que d'autres études ont montré le pronostic péjoratif de l'atteinte ventriculaire droite sur le plan des récidives et de la mortalité.

Quoiqu'il en soit, l'idée principale qui ressort de l'étude est que, dans la pratique quotidienne, l'embolie pulmonaire est une maladie avec une mortalité et une morbidité importantes, ce qui suggère que la plupart des résultats des essais contrôlés où les patients sont sélectionnés ne reflètent pas la réalité quant à la mortalité actuelle de la maladie.

La mortalité intra hospitalière de l'embolie pulmonaire est en effet non négligeable puisqu'elle est de l'ordre de 7-8 %. C'est un chiffre considérable malgré les progrès

diagnostiques et thérapeutiques. La mortalité est essentiellement due à l'embolie pulmonaire elle-même puisque sur les 121 patients décédés dans l'étude STEP, plus de la moitié (58 %) sont décédés de l'embolie pulmonaire dans sa manifestation initiale ou dans sa forme récidivante précoce.

La mortalité par complications hémorragiques secondaires à la thérapeutique entreprise est à l'inverse relativement faible.

La mortalité rapportée au manque de traitement efficace est donc plus importante que la mortalité par complications hémorragiques, suggérant qu'une approche thérapeutique initiale plus agressive devrait être évaluée dans le sous-groupe des patients qui ont le pronostic le plus défavorable.

Pour ce qui est de la thrombolyse, celle-ci réduit la mortalité des patients avec choc secondaire à l'EP par restauration du flux et amélioration de la fonction ventriculaire droite ; dans le cas des patients stables sur le plan hémodynamique, il n'y a pas de preuve de réduction de la mortalité et de la récurrence par thrombolyse ; quant aux patients avec une pression artérielle systolique normale et une dysfonction ventriculaire droite, la thrombolyse diminuerait la mortalité et le risque de récurrence.



BIBLIOGRAPHIE



1. Moser KM. Venous thromboembolism. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 141 :235-249.
2. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994 ; 271(3) : 223-5
3. Washington L, Gulsun M. Ct for thromboembolic disease. *Curr probl diagn radiol* 2003 may jun; 32(3): 105-26
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158(6): 585-593.
5. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(5): 1165-1171.
6. Siddique RM, Siddique MI, Rimm AA. Trends in pulmonary embolism mortality in the US elderly population : 1984 through 1991. *Am J public Health* 1998; 88(3): 478-480.
7. Harrington KJ, Bateman AR, Syrigos KN, Rintoul R, Bhidayasiri R, McCormack M, Thomas H. Cancer-related thromboembolic disease in patients with solid tumors: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 1997; 8(7): 669-673.
8. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J Jr, hobbins TE et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992 May 7; 326(19): 1240-1245.
9. La revue Prescrire. Embolie pulmonaire : quelques repères diagnostique *Rev Presc* 2000 ; 20(207) : 476-477
10. Diehl JL et Mercat A. Gestion de l'embolie pulmonaire grave. *Rev Mal Respi* 1999 Nov ; 16 : 996-1006.
11. Goldhaber SZ. Treatment of pulmonary thromboembolism. *Intern Med* 1999 Aug; 38(8): 620-625.
12. Bounameaux H, Perrier A. Les défis diagnostiques de l'embolie pulmonaire. *Sang thrombose vaisseaux volume 8, n°7 Septembre 1996: 405-7*
13. Hyers T, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Moris TA, Samama M, Tapson V. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998 Nov; 114:561S-578S.
14. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353: 1386-1389.

15. Golin V, Sprovieri SR, Bedrikow R, Salles MJ. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2002 Jul 4; 120(4): 105-8.
16. The PIOPED investigators. Value of the ventilation-perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990 May 23-30; 263(20): 2753-9.
17. Perrier a, Bounameaux H, Morabia A, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger P-F, Junod A. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including clinical probability, D Dimers levels and ultrasonography: a management study. *Arch Intern Med* 1996 Mar 11; 156(5):531-6
18. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995 Oct; 108(4): 978-981.
19. Boda Z. New developments in the diagnosis and therapy of acute pulmonary embolism. *Orv Hetil*. 2002 Dec 8; 143(49): 2717-21.
20. Heit JA, Silverstein MD, Mohr Dn, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melt Lj 3rd. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86(1): 452-463
21. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985 feb; 72(2): 105-8.
22. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991 jul; 78(7): 849-52.
23. Gillum Rf. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States 1970-1985. *Am heart J* 1987; 1136: 1262-64
24. Kniffin WD Jr, baron JA, Barrett J, Birkmayer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolisms and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154(8): 861-6
25. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwerdhan NA, Jovan B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med*; 1991 May; 151(5): 933-8;
26. Emmanuel Oger for the EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism: a community-based Study in western France. *Thrombosis and Haemostasis* 2000; 83: 657-660.
27. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992 Aug; 232(2): 155-60
28. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, El Baage TY, Savarapu P, Silbergleit A, Check FE. Deep venous thrombosis in a general hospital. *Chest* 2002 Sep; 122(3): 960-2.

29. C Giuntini, G di Ricco, C Marini, e Melillo and A Palla. Pulmonary embolism: epidemiology. *Chest* 1995 vol 107, 3S-9S
30. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barret J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the elderly. *Archives of interne medicine* vol 154 n°8 April 25 1994.
31. Heit JA, Melton Lj 3rd, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, O'Fallon WM. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients versus community residents. *Mayo clinic Proc* 2001 Nov; 76(11): 1102-10
32. Stein PD, Patel KC, Kalra NK, Petrina M, Savarapu P, furlong JW Jr, Steele RD, Check FE. Estimated incidence of acute pulmonary embolism in a community/teaching general hospital. *Chest* 2002 Mar; 121(3): 802-5.
33. Leibovitz A, Blumenfeld O, Segal R, Lubart E, Baumoehl Y, Habot B. Gender-associated findings in post-mortem examinations of elderly patients: an increased rate of pulmonary embolism in women. *Isr Med Assoc J.* 2003 May; 5(5): 340-2.
34. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17; 107(23 suppl 1): 14-8.
35. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic risk factors (THRIFT) *Consensus group BMJ*, 1992; 305(6853): 567-74.
36. Bergmann JF, Kevorkian JP, Chassagny O. Synthesis: certainties/uncertainties in the prevention of venous thrombosis in medical patients. *Thérapie* 1998; 53(6): 571-4.
37. Fiessinger JN, Chatellier G. Evaluation of an intervention on the prescription and biological surveillance of low molecular weight heparins in medicine. *Presse Med* 1996; 25(36): 1777-80.
38. Gallus AS, Goghlan DC. Travel and venous thrombosis. *Curr Opin pulm Med.* 2002 Sep; 8(5): 372-8
39. Pheby DF, Codling BW. Pulmonary embolism at autopsy in a normal population: implication for air travel fatalities. *Aviat space Environ Med.* 2002 Dec; 73(12): 1208-14.
40. Giagrande PL Air travel and thrombosi *Br J Haematol* 2002; 117:509-512
41. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin invest* 1981; 68(5): 1370-3.
42. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *New Engl J Med* 1984; 311(24): 1525-8
43. Olin JW. Pulmonary embolism. *Rev Cardiovasc Med.* 2002; 3 Suppl 2: S68-75.

44. Heit JA. Risk factors for venous thromboembolism. *Clin Chest Med.* 2003 Mar; 24(1): 1-12.
45. Pottier P, Planchon B, Truchaud F, Pistorius MA, Furic I, Grolleau JY. Rationalization of risk factors for venous thromboembolism in medical inpatients. A prospective study. *J Mal Vasc.* 2000 Oct; 25(4): 241-9
46. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17; 107(23 suppl 1): I9-16
47. Proctor MC, Greenfield LJ. Thromboprophylaxis in an academic medical center. *Cardiovasc Surg.* 2001 Oct; 9(5): 426-30.
48. Ragucci MV, Leali A, Moroz A, Fetto. Comprehensive deep venous thrombosis prevention strategy after total knee arthroplasty. *Am J Phy Med Rehabil.* 2003 Mar; 82(3): 164-8.
49. Geerts WH et coll. Prevention of venous thromboembolism. *Chest.* 2001 Jan; 119(1 suppl): 132-175.
50. Valiukiene L, Naudziunas A, Unikauskas A. Treatment and prophylaxis of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin (meta-analysis of clinical trials). *Medicina.* 2003; 39(4): 352-8.
51. Cohen AT. Discoveries in thrombosis care for medical patients. *Semin Thromb Hemost.* 2002 Aug; 28 Suppl 3: 13-7.
52. Kurtoglu M, Buyukkurt Cd, Dural CA, Guloglu r, Akar U. Venous thromboembolism prophylaxis with low molecular weight heparins in polytraumatized patients in intensive care unit (extended serie). *Ulus Trauma Derg.* 2003 Jan; 9(1): 37-44.
53. Hill AB, Garber B, Dervin G, Howard A. Heparin prophylaxis for deep venous thrombosis in a patient with multiple injuries: an evidence-based approach to a clinical problem. *Can J Surg.* 2002 Aug; 45(4): 282-7
54. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, Decousus H. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000 Jan; 83(1):14-9.
55. Meyer M, Samama MD, JY Darmon, Desjardins L. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients for the prophylaxis in MEDical patients with ENOXaparin study group (Medenox) *N Engl J Med* 1999, 341: 793-800.
56. Cohen AT, Zam HM, Alikhan R. Benefits of deep vein thrombosis prophylaxis in the non surgical patients: the MEDENOX trial. *Semin Hematol* 2000 April 38(2 suppl 5): 31-8

57. Wong NN. Fondaparinux: a synthetic selective factor Xa inhibitor. *Heart Dis* 2003 Jul-Aug; 5(4): 295-302
58. Bengt I Eriksson, Kenneth A. Bauer, Michael R. Lassen, Alexander G.G. Turpie, for the Steering Committee of the pentasaccharide in hip fracture surgery study. *New Engl J Med* 2001; 345: 1298-1304
59. Francis CW, Davidson BL, Berkowitz SD, Lotke PA, Ginsberg JS, Lieberman JR, Webster AK, Whipple JP, Peters GR, Colwell CW Jr. Ximelagatran versus warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002 Oct 15; 137(8): 138
60. Falciani M, Dilaghi B, Conti AA, Caciolli S, Gensini GF. Evidence-based guidelines for prevention and therapy of venous thromboembolism. *Minerva Cardioangiol.* 2000 Dec; 48 (12 suppl 1): 27-35.
61. Elalamy I, Hatmi M. What is the place of aspirin in venous thrombosis prophylaxis? *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002 Nov; 51(5): 296-302.
62. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med.* 2002 May; 162(10): 1182-9.
63. Antiplatelet Trialists collaboration. Collaborative overview of randomised trials of anti-platelet therapy-III : Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by anti-platelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308: 235-46
64. Dickinson JP, Prentice CR. Aspirin : benefit and risk in thromboprophylaxis. *QMJ.* 1998 Aug ; 91(8) : 523-38
65. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000 Apr 15; 355(9212): 1295-302.
66. A.S Gallus, M Nurmohammed, C. Kearon, M. Prins. Thromboprophylaxis in non surgical patients: who, when and how? *Haemostasis.* 1998; 28 suppl 3: 71-82.
67. Mismetti P, Laporte S. Thromboprophylaxis in acute medical patients: need for an implementation strategy. *Haematologica.* 2002 Jul ; 87(7) : 673-5.
68. Bratzler DW, Raskob GE, Murray CK, Bumpus LJ, Piatt DS. Underuse of venous thromboembolism prophylaxis for general surgery patients: physician practices in the community hospital setting. *Arch intern* 1998 Sept 28; 158(17): 1909-12.
69. Heparin prophylaxis study group *Sang Thrombose Vaisseaux. Number 9, vol 1, 15-21, Janvier 1997.*

70. Tapson Vf. Prophylaxis strategies for patients with acute venous thromboembolism. *Am J Manag Care* 2001 Nov; 7(17 suppl): S524-31; discussion S531-4.
71. Bergmann JF, Mouly S. Thromboprophylaxis in medical patients: focus on France. *Semin Thromb Hemost.* 2002 Aug; 28 Suppl 3: 51-5.
72. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-6
73. Gross JS, Neufeld RR, Libow LS, Gerber I, Rodstein M. Autopsy study of the elderly institutionalized patient. Review of 234 autopsies. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 :173-6
74. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans D, Newton EC, Godleski. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med* 1982 ; 73 : 822-826
75. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995 ;108 :978-81.
76. Perrier A, Desmarais S, Goehring C, De Moerloose P, Morabia A, Unger PF, Slosman D, Junod A, Bounameuax H. D Dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 492-6
77. Morabia A, Steinig-Stamm M, Unger PF et Al. Applicability of decision analysis to everyday clinical work: a controlled feasibility trial. *J Gen Intern Med* 1994;9: 496-502
78. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, De Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients *Lancet* 1999; 353: 190-5.
79. Miron MJ, Perrier A, bounameaux H et Al. Contribution of non invasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur. Resp. J* 1998.
80. Perrier A, Buswell L, Bounameaux H, Didier D, Morabia A, De Moerloose P, Slosman D, Unger P-F, Junod A. Cost-effectiveness of noninvasive diagnostic aids in suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2309-16
81. Hampson NB. Pulmonary embolism: difficulties in the clinical diagnosis. *Semin respir Infect* 1995; 10(3): 123-30
82. Hernigou A, Paul JF, Grataloup C. Diagnostic approach to pulmonary embolism by spiral angioscanner. *La Revue de Medecine Interne* 18(1006) (1997) 613S-619S.
83. Van Beek EJ, Van den Ende B, Berckmans RJ, Van der Heide YT, Brandjes DP, Sturk A, Ten Cate JW. A comparative analysis of D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb haemost* 1993 ; 70 : 408-13

84. Bounameaux H, Schneider PA, Reber G, De Moerloose P, Krakenbuhl B. Measurement of plasma D Dimer for diagnosis of deep vein thrombosis. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 82-5
85. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Le Moigne E, Bizais Y, Amiral J, Grimaux M, Clavier J, Ill P, Abgrall JF, Mottier D. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-Dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care med* 1998 Jul; 158 : 65-70
86. Breton E, Le Querrec A, Lechevalier B et al. Comparative study of four new and rapid D-Dimer as assays to axclude deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997, suppl 42.
87. De moerloose P, Desmarais S, Bounameaux H, Reber G, Perrier A, Dupuy G, Pittet JL. Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated d-dimer ELISA to axclude pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1996; 75: 11-3.
88. Kruip MJ, Slob MJ, Schijen JH, Van der Heul C, Buller HR. Use of clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism:a prospective management study. *Arch intern Med* 2002 Jul 22; 162(14): 1631-5
89. Scottich Intercollegiate Guidelines Network Antithrombotic therapy. A national clinical guideline. *March* 1999; 38(8): 620-625.
90. Task Force on pulmonary embolism, *European Society of cardiology*. "Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism". *Eur Heart J* 2000; 21(16): 1301-1336.
91. Hyers TM et coll. "Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease". *Chest* 2001; 119 (1 suppl): 176-193.
92. Simmoneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, Laurent M, Hirsh JL, Ferrari E, Bosson JL, Mottier D, Beau B, The Thésée study group. A Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337(10): 663-669.
93. Hull RD et coll. Low-molecular-weight heparin versus heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Int med* 2000; 160(2): 229-236
94. Lewis D, Allenet B, Achkar A, Elias A, Khalife K, Simonneau G. Evaluation économique de l'utilisation de la tinzaparine dans le traitement de l'embolie pulmonaire aiguë. *La Presse Médicale* 2001 ; 1539-48
95. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, De Rijk M, Jagt H, Ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *New Engl J Med* 1992; 327: 1485-9
96. Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Optimal duration of oral anticoagulant therapy following deep vein thrombosis of lower limbs. *Blood coag fibrinol* 1996; 7: 507-14

97. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann intern Med* 1996; 125: 1-7
98. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P and the duration of anticoagulation trial study group. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *New Engl J Med* 1995; 332: 1661-5
99. Research committee of the British thoracic society. Optimum duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-6
100. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, Geerts W, leclerc J, Neemeh j, Powers P et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995; 74: 606-11
101. Pinède L, Ninet J, Boissel JP, Pasquier J. Traitement anticoagulant pour maladie thromboembolique veineuse: Durée Optimale de prescription des antivitamines K. Revue de la littérature. *Presse Med* 1994 ; 23 : 1817-20
102. Palaretti G, Legnani c, Guazzaloca G, Frascaro M, Grauso F, De rosa F, Fortunato G, Coccheri S. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants : a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72: 222-6
103. Ginsberg MD. Management of venous thromboembolism. *N engl J Med* 1996; 335: 1816-29
104. Hyers JM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thormboembolic disease. *Chest* 1995; 108 suppl: 335S-51S
105. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier b, Barral FG, Huet Y, Simmoneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *New Engl J Med* 1998; 338(7): 409-415
106. The Columbus investigators: low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *New Engl J Med* 1997; 337: 657-662.
107. Stein PD, Hsiu-Ling Huang, Afzal A, Noor HA Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital. Relation to age, sex and race. *Chest* 1999; 116: 909-913
108. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML et Al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992; 268: 1689- 1696
109. Lilienfield DE, Godbold JH. Geographic distribution of pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1980 to 1984. *Am Heart J* 1992; 124: 1068-1072.

- 110.Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. *Clin Orthop* 1989; 242: 212-31.
- 111.Kaboli P, Henderson MC, White RH. DVT prophylaxis and anticoagulation in the surgical patient. *Med Clin North Am.*2003 Jan; 87(1): 77-110.
- 112.Geerts W, Code K, Jay R, Chen E, Szalai J. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*, 1994; 331: 1601-6.
- 113.Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation.* 2003 Jun 17; 107(23 Suppl 1): I17-21.
114. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb haemost.* 2002 Apr; 87(4): 575-9.
- 115.Dalhbäck B. Inherited thrombophilia, resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood* 1995; 85: 607-14
- 116.Van der Meer FJM, Koster T, Vanderbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR: The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997; 78: 631-5
- 117.Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RH, De ronde H, Van Der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7
- 118.Rosendaal FR, Koster T, Vanderbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood* 1995; 85: 1504-8
- 119.Poorts RS, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703
- 120.Bovill EG, Bauer KA, Dickermann JD, Callas P, West B. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. *Blood* 1989 Feb 15; 73(3): 712-7
- 121.Koster T, Rosendaal FR, Briët E, Van der Meer FLM, Colly LP, Trienekens PH, Poort SR, Vanderbroucke JP. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden thrombophilia study).*Blood* 1995; 85: 2756-61
- 122.Aiach M, Gandrille S, Emmerich J. A review of mutations causing deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1995; 74: 81-9
- 123.Koonin LM, Attrash HK, Lawson HW, Smith. Maternal mortality surveillance, United States, 1979-1986. *MMWR CDC Surveill summ* 1991; 40: 1-13.

124. Douketis JD, Ginsberg JS, Holbrook A, Crowther M, Duku EK, Burrows RF. A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraception and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1522-30.
125. World health organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575-82.
126. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and non fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet* 1995; 346: 1589-93
127. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-80, 981-83, 983-87.
128. Arnold DM, Kahn SR, Shrier I. Missed opportunities for prevention of venous thromboembolism: an evaluation of the use of thromboprophylaxis guidelines. *Chest* 2001 Déc; 120(6): 1964-71.
129. Vinceneux P, Fiessinger JN, Bergmann JF, Dhote R, Cohen P, Fontaine A, pour la Collégiale de médecine interne de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). Pratiques de prévention des thromboses veineuses en médecine interne. *Rev Med Interne* 1999 ; 20(suppl 6) : 602S.
130. Enquête service médical. Régime AMPI Service Médical : Etude des prescriptions des Héparines de bas poids moléculaire pour la prévention du risque thromboembolique veineux. Rapport d'étude. Novembre 1999.
131. Fagot JP, Flahault A, Fodil M, Kanfer A, Alamowitch S, Haymann JP, Lecomte I, Liote H, Parrot A, Rossert J, Verdy E, Becker A. Prophylactic prescription of low-molecular-weight-heparin in the non-surgical setting: impact of recommendations. *Presse med* 2001 Feb 10; 30(5): 203-8
132. Stein PD, Hull RD, Raskob GE, Graham FP. The clinical diagnosis of acute pulmonary embolism. In venous thromboembolism: an evidence-based atlas. *Publishing compagny*, 1996: 161-8
133. Palla A, Petruzzelli S, Donnamaria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107 (suppl): 21S-24S
134. Manganelli D, Palla A, Donnamaria V, Giuntini C. Clinical features of pulmonary embolism, doubts and certainties. *Chest* 1995; 107 (suppl): 25S-31s
135. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1723-4

136. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, Howe JP, Ockens IS, Paraskos JA. Pulmonary embolism, pulmonary haemorrhage, pulmonary infarction. *N Engl J Med* 1977; 296: 1431-5
137. Bell WR, Simon TL, De Mets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1977 ; 62 : 355-60
138. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Pulmonary embolism in outpatients with pleuretic chest pain. *Arch Intern Med* 1988; 148: 838-44
139. Koutkia P, Wachtel TJ. Pulmonary embolism presenting as syncope: case report and review of the literature. *Heart Lung*. 1999 Sep-Oct; 28(5): 342-7
140. Toda R, Vidal F, Benet A, Blavia R, Garcia V, Richart C. Syncope as presentation form of pulmonary thromboembolism. Study of 15 cases. *Med Clin 5Barc*). 1992 Apr 18; 98(15): 561-4
141. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977; 238: 2509-12
142. Janata K, Holzer M, Domanovits H, Mullner M, Bankier A, Kurtaran A, Bankl HC, Laggner AN. Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien Klin Wochensh*. 2002 Sep 30; 114 (17-18): 766-72
143. Edelson G, Reis ND, Hettinger E. Syncope as a premonitory sign of fatal pulmonary embolism. Two case reports. *Acta Orthop Scand*. 1988 Feb; 59(1): 71-3
144. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
145. Turkstra F, Kuijter PMM, Van Beek EJR, Brandjes DPM, ten Cate JW, Büller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126: 775-781.
146. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJK, Büller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9.
147. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996 ; 93(12) : 2212-2245.
148. Turkstra F, Bühler HR. La maladie thromboembolique veineuse est-elle une seule et même entité clinique ? *Sang thromb vaiss* 1998;10(5): 263-267.
149. Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279(6): 458-462.

150. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, Prins MH, Ginsberg JS. Clinical risk factors determining if recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3431-3436.
151. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melt LJ 3rd. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001 Jul; 86(1): 452-63.
152. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1996; 125(1): 1-7.
153. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. Incidence and risk factors. *Arch intern Med* 2000; 160: 769-774.
154. Berqvist D, Benoni G, Bjorgell O, Fredin H, Hedlung U, Nocolas S, Nilsson P, Nylander G. Low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335(10): 696-700.
155. Westrich G, Haas SB, Mosca P, Peterson M. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2000; 82-B(6): 795-800.
156. Pierluigi Pieri MD, Chief, Division of cardiovascular medicine and nuclear cardiology. Diagnosis and management of pulmonary embolism: epidemiology, pathophysiology and clinical diagnosis.
157. Bounameaux H, Reber-Wasen M-A. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis. A controversial association. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1822-4.
158. Schonauer V, Kyrle PA, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Partsch H, Eichinger S. Superficial thrombophlebitis and risk for recurrent venous thromboembolism. *J Vasc Surg.* 2003 Apr; 37(4): 834-8
159. Perrier A, Tamm C, Unger PF, Lerch R, Sztajzel J. Diagnostic accuracy of doppler-echocardiography in unselected patients with suspected pulmonary embolism. *Int J Cardiol* 1998; 65: 101-109.
160. Van Rossum AB, Pattynama PMT, Ton ERTA et al. Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996; 201: 467-470.
161. Carg K, Welsh CH, Feyerabend AJ et al. Pulmonary embolism: diagnosis with spiral CT and ventilation-perfusion scanning-Correlation with pulmonary angiographic results or clinical outcome. *Radiology* 1998; 208: 201-208.
162. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85: 462-468.

163. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva Am, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341: 507-511.
164. Selim M Arcasoy, John W Kreit. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. *Chest* 1999; 115: 1695-1707.
165. Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976; 236: 1477-1480.
166. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W Management strategies and prognosis of pulmonary embolism-3 trial investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N.Engl.J.Med* 2002 Oct 10; 347(15): 1143-50.
167. Timothy A. Morris, MD Thrombolytic therapy for pulmonary embolism, en référence à UPET.
168. Jerjes Sanchez C, Ramirez-Rivera A, De Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, Pierzo JA, Rosas E. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism : a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 1995; 2(3): 227-229.
169. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J, Just H, Kasper W. Association between thrombolytic treatment and prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96: 882-888.
170. Gisselbrecht M, Diehl JL, Meyer G, Sors H. Comparison of efficacy and tolerability of a thrombolytic treatment with rt-PA in acute massive pulmonary embolism in the elderly and patients under 75 years of age. *Rev Med Intern* 1997 jul; 18(7): 521-7.
171. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445-453.
172. Ferrari E, Baudouy M, Cerboni P, Guigner A, Leonetti J, Bory M, Morand P. Clinical epidemiology of venous thromboembolic disease. Results of a french multicenter registry. *Eur Heart J* 1997; 18: 685-91.
173. Van Beek EJ, Kuijter PM, Büller HR, Brandjes DPM, Bossuyt PM, Ten Cate JW. The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2593-8.
174. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Is it effective? Is it safe? When it is indicated? *Arch Intern med* 1997; 157: 2550-2556.
175. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism thrombolysis. Broadening the paradigm for its administration. *Circulation* 1997; 96: 716-718.

176. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; **101**: 2817-2822.
177. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; **134**: 479-487.
178. Kasper, Konstantinides, Geibel, Tiede, Krause, Just. Pronostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 77, issue 4, April 1997: 346-349.
179. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; **100**: 269-277.



ANNEXES

Annexe 1: Analyse des facteurs de risque potentiels de décès pendant les 6 mois de suivi

Facteurs de risque potentiels de décès	Patients décédés n=121	Patients vivants n=674*	p
Age(ans), médiane	76,4	71,9	<0,001
BMI (kg/m2), médiane	24,7	26,5	<0,005
ATCD EP, n(%)	10 (8,3)	80 (11,9)	0,3
ATCD TVP, n(%)	30 (24,8)	209 (31)	0,2
Alitement, n(%)	38 (31,4)	119 (17,7)	<0,001
Chirurgie dans les 2 mois précédents, n(%)	15 (12,4)	109 (16,2)	0,3
Néoplasie, n(%)	25 (20,7)	55 (8,2)	<0,001
Traumatisme récent, n(%)	7 (5,8)	42 (6,2)	0,9
BPCO, n(%)	16 (13,2)	61 (9,1)	0,2
ATCD insuffisance cardiaque, n(%)	18 (14,9)	63 (9,4)	0,1
EP massive, n(%)	21 (17,4)	121 (17,9)	0,9
EP majeure**, n(%)	43 (35,6)	139 (20,6)	<0,001
Dilatation ventriculaire droite***, n(%)	45 (71,4)	205 (45,6)	0,001
Récidive EP, n(%)	21 (17,4)	17 (2,5)	<0,001

* 44 patients ont été perdus de vue

** Embolie pulmonaire avec au moins l'un des symptômes suivants : syncope, choc cardiogénique, insuffisance cardiaque aiguë, hypotension artérielle inférieure à 90 mm Hg ou bradycardie inférieure à 50/ minutes

Annexe 2: Facteurs prédictifs indépendants de décès pendant les 6 mois de suivi (analyse multivariée)

Variable	Odds ratio (95 % IC)		
	Modèle I n=795	Modèle II n=795	Modèle III n=513*
Age	1,03 (1,01-1,05)	1,03 (1,01-1,05)	1,05 (1,03-1,08)
Alitement	1,96 (1,24-3,04)	1,97 (1,23-3,13)	2,29 (1,19-4,32)
Néoplasie	3,07 (1,77-5,21)	3,56 (2,03-6,15)	
EP majeure	1,87 (1,20-2,87)	2,01 (1,28-3,13)	2,38 (1,29-4,37)
Dilatation ventriculaire droite			2,05 (1,12-3,89)
Récidive EP		9,85 (4,85-20,35)	10,45 (4,09-27,24)

* Le modèle III repose sur 513 patients qui ont eu une échographie cardiaque et ont été suivis pendant 6 mois (63 décès et 450 survivants)



VU

NANCY, le **15 OCTOBRE 2003**

Le Président de Thèse

NANCY, le **16 OCTOBRE 2003**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J.D. DE KORWIN**

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **20 OCTOBRE 2003**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Malgré les progrès en terme de prévention, de diagnostic et de traitement, l'embolie pulmonaire reste une maladie fréquente, grave, d'incidence stable depuis plusieurs décennies.

La première partie de notre travail est consacrée aux rappels épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques sur l'embolie pulmonaire.

Dans la deuxième partie, nous détaillons l'étude STEP (Study of everyday Practice in Pulmonary Embolism). C'est une étude observationnelle française dans laquelle 839 patients consécutifs suspects d'embolie pulmonaire ont été inclus pendant 6 semaines dans 190 centres hospitaliers généraux.

Cette étude fait apparaître un manque de prophylaxie puisque seulement un tiers des patients présentant au moins un facteur de risque thromboembolique ont une prophylaxie, un défaut d'examens complémentaires puisque le diagnostic d'embolie pulmonaire a été posé par les seuls arguments cliniques dans presque 7 % des cas, et enfin une insuffisance de traitement thrombolitique (6,7 % des cas) en particulier dans les situations associées à une augmentation de la mortalité telles que l'embolie pulmonaire majeure, l'instabilité hémodynamique et la dilatation ventriculaire droite.

Au total, la mortalité précoce est de 7,7 % et la mortalité à 6 mois est de 14,4 % chez les patients non sélectionnés pris en charge dans les hôpitaux généraux ce qui est beaucoup moins optimiste que les résultats des derniers essais cliniques contrôlés.

La principale cause de décès est l'embolie pulmonaire elle-même ; la mortalité par manque de traitement est supérieure à celle par complications hémorragiques. Une amélioration serait possible par une attitude thérapeutique plus agressive.

TITRE EN ANGLAIS

Pulmonary embolism in clinical practice. About 839 consecutive cases in general hospital: STEP study.

THESE: MEDECINE GENERALE-ANNEE 2003

MOTS CLEFS

Embolie Pulmonaire- Hôpitaux Généraux- Etude Observationnelle- Facteurs de risque- Prophylaxie- Récidive- Complications hémorragiques- Thrombolyse- Facteurs Pronostiques- Mortalité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9 , Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex