

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD

FACULTE DE MEDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحوث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME

**L'embolie pulmonaire qu'en est- il de la prise en charge
actuelle?**

Présenté par

BENSAFA YOUSRA

BENHELAL MEBROUKA

Soutenu le 31 / 05 /2017

Le Jury

Président :

Pr. L.HENAOU

Maitre de conférences A en Epidémiologie

Membres

Dr. H. MEFTAH

Maitre assistante en anesthésie-réanimation

Dr. N. AID

Assistante en Hémobiologie

Encadreur

Dr. N.TALEB BENDIAB

Maitre-assistante en Cardiologie

LOUANGE À
ALLAH

**Le Tout Puissant, le
Miséricordieux, le Clément, pour
nous avoir accordé la vie, la santé,
la force et la patience d'aller
jusqu'au bout du rêve.**

Remerciements

À notre directeur de thèse, Dr SOUFI TALEB BENDIAB, maître-assistante en cardiologie,

Nous tenons à remercier exceptionnellement notre encadreur pour son soutien permanent, ses conseils, ses orientations, sa disponibilité, son aide et sa solidarité. C'est un plaisir et un honneur de travailler à vos côtés. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable et d'une femme généreuse avec un grand cœur.

À la présidente de jury, Pr. L.HENAOUI

Nous vous sommes reconnaissantes d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail, la reconnaissance et le témoignage de notre profond respect.

Aux membres de jury,

Dr. MEFTAH

Nous vous remercions d'avoir accepté d'évaluer ce travail, votre présence et vos remarques nous honorent.

Dr. AID NAWEL

Merci d'avoir accepté l'évaluation et l'enrichissement de ce travail par vos propositions, nous vous exprimons notre profond respect.

À tous ceux ou celles qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail...

À mes très chers parents,

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne. Vous êtes la source de mes joies et le secret de ma force. Vous serez toujours le modèle de détermination, de force d'honnêteté de bonté, de patience et d'amour. Merci pour tous vos sacrifices pour que vos enfants grandissent et prospèrent. Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie, au bien être de vos enfants et d'être tout simplement mes parents.

Puisse mon Dieu, le tout puissant, vous protéger et vous accorde meilleure santé et longue vie.

À mes chères sœurs et mes frères, Ma vie n'aura pas de sens sans vous, votre amour, votre tendresse, vos conseils, vos encouragements et suggestions ne m'ont jamais fait défaut. Je vous souhaite tout le bonheur et la réussite.

À tous les membres de la famille : BENHELAL et CHARADI.

À mon cher binôme et mon amie et ma sœur Yousra, sans ta générosité, ta gentillesse, ta joie de vivre, nous ne serions pas arrivées à la fin de notre parcours. Tu étais une source de paix et d'encouragement le long de mon cursus. Je t'aime fortement.

À mon amie Hafsa, tu étais toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter. Merci pour ton aide et soutien durant mon cursus. Je suis très chanceuse de vous avoir mon cher amie et sœur

À mes amies, Saliha, Rehia, Sarra, Ikram, hanane, Zouzou, Asma, Imane. Merci pour votre aide et votre soutien.

À tout (es) mes amis(es) et mes collègues,

À tous ceux qui m'aiment et à tous ceux que j'aime et ceux qui ont su être présentes lorsque j'en avais besoin.

Mebrouka (Hanane)

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail....

À MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A MES chers et adorable sœurs Wafa et son époux Miloud, Amina et Safa , ma future nièce Kawtar ; à Mon cher frère Ismail.

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

A Mes grandes mères, mon grand père

Que dieu leurs procure bonne santé et longue vie.

A Mon binôme et chère amie Hanene

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble .Je t'aime ma sœur

A Imen , Rime ,Samia , Ibtissem et Nabil

Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures, mes aimables amis, collègues d'étude, et frères de cœur.

YOUSRA

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION GENERALE..... 1

1. RAPPEL ET REVUE DE LA BIBLIOGRAPHIE

<i>I. Généralités</i>	4
1. Définition	4
2. Épidémiologie de l'embolie pulmonaire	4
3. Facteurs étiologiques :	5
3.1. Les facteurs de risque acquis	5
3.1.1 Âge	5
3.1.2 Chirurgie	6
3.1.3 Cancer	6
3.1.4 Grossesse et post-partum	6
3.1.5 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (mici)	6
3.2. La thrombophilie constitutionnelle	6
4. Anato-Physiopathologie de l'embolie pulmonaire	8
4.1 Rappel sur la constitution du thrombus et la vascularisation pulmonaire	8
4.1.1 La vascularisation pulmonaire	8
4.1.2 La thrombose veineuse profonde	9
4.1.2.1 Généralités	9
4.1.2.2 Hémostase	9
4.2 Physiopathologie de l'embolie pulmonaire proprement dite	11
4.2.1. Conséquences hémodynamiques	12
4.2.2. Conséquences respiratoires	14
<i>II. prise en charge diagnostique de l'embolie pulmonaire</i>	15
1. Présentation clinique	15
2. Démarche diagnostique et pronostique	15
2.1. Scores de probabilité clinique	16
2.2. Examens complémentaires	18
2.2.1. D-Dimères (DD)	18
2.2.2. Angioscanner thoracique :	18
2.2.3. Scintigraphie de ventilation-perfusion	19
2.2.4. Autres examens complémentaires	20
2.2.4.1. Bio-marqueurs	20
2.2.4.2. Écho-Doppler veineux des membres inférieurs	20
2.2.4.3. Échographie cardiaque transthoracique (ETT)	20
2.2.4.4. Angio-IRM thoracique	21
2.2.4.5. Angiographie pulmonaire	21
3. Algorithmes diagnostiques	22
3.1. Suspicion d'EP à risque non élevé	22
3.2. suspicion d'EP à haut risque	23
4. Diagnostic Différentiel	24

5.	Evaluation du pronostic	25
5.1.	Paramètres cliniques	25
5.2.	Imagerie du VD par échocardiographie ou par angioscanner	26
5.3.	Biologie	27
5.3.1	Troponine	27
5.3.2	BNP et NT pro BNP	27
5.4.	Stratégie d'évaluation du pronostic	28
	III. Prise en charge thérapeutique de l'embolie pulmonaire	29
1.	Support hémodynamique et respiratoire	29
2.	Traitement de l'embolie pulmonaire par les anticoagulants	29
2.1.	Traitement initial	30
2.1.1	Héparines	30
2.1.1.1.	Les héparines standards ou non fractionnées (HNF)	31
2.1.1.2.	Héparines de bas poids moléculaire (HBPM)	33
2.1.1.3.	Fondaparinux	35
2.1.2.	Avantages et inconvénients des héparinothérapies	36
2.1.3.	Le choix de la molécule qui convient le mieux	36
2.2.	Traitement d'entretien	37
2.2.1.	Les anticoagulants oraux	37
2.2.1.1.	Anti vitamines K(AVK)	37
2.2.1.1.1.	Définition et classe des AVK	37
2.2.1.1.2.	Pharmacologie et mécanisme d'action des AVK	38
2.2.1.1.3.	Posologie	40
2.2.1.2.	Anticoagulants oraux directs :	41
2.2.1.2.1.	Définition et classe des AODs	41
2.2.1.2.2.	Profil pharmacologique des AODs	41
2.2.1.2.3.	Indication des AODs dans le traitement de l'embolie pulmonaire	43
2.2.1.2.3.1.	Dabigatran et exilate	43
2.2.1.2.3.2.	Rivaroxaban	44
2.2.1.2.3.3.	Apixaban	45
2.2.1.2.3.4.	Edoxaban	45
2.2.1.2.4.	Effets indésirables	46
2.2.1.2.5.	Contre-indications	47
2.2.1.2.6.	Avantages et inconvénients des AODs	47
2.2.2.	Schémas thérapeutiques en conduite pratique	48
2.2.3.	Durée du traitement anticoagulant	49
3.	Autres traitements complémentaires	51
3.1.	Fibrinolyse	51
3.3.	Embolectomie	53
3.4.	Interruption Cave	53
4.	Stratégies thérapeutiques	54
4.1.	Traitement de l'embolie pulmonaire avec choc ou hypotension	54
4.2.	Traitement de l'EP sans choc ni hypotension	55
5.	Situations particulières	56
5.1.	EP du sujet âgé	56
5.2.	EP et cancer	57
5.3.	EP et femme enceinte	58
5.4.	EP idiopathique :	59
	IV.Qu'est-ce qui a vraiment changé dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire :	59
	2.PROBLÉMATIQUE ET JUSTIFICATIF DE L'ÉTUDE	61

PRATIQUE

I. Objectifs	63
II. Population et méthodes	63
1. Type de l'étude	63
2. Population d'étude	63
3. Définition des paramètres de l'étude	63
3.1. Fréquence cardiaque	63
3.2. La fréquence respiratoire	64
3.3. Hypoxie	64
3.4. D-Dimère	64
3.5. Troponine	65
3.6. Diabète	Erreur ! Signet non défini.
3.7. Hypotension artérielle	64
3.8. Dyspnée	64
3.9. L'angioscanner	66
3.10. La scintigraphie	66
4. Protocole de l'étude	67
4.1. Schéma général de l'étude	67
4.2. Recueil des données	67
4.3. Analyse statistique	67
Résultats	69
I. Données socio épidémiologiques	69
1. Prévalence	69
2. Répartition selon le sexe	69
3. Répartition Selon l'âge	70
4. Répartition selon l'année d'admission	71
5. Répartition selon la résidence	71
II. Facteurs de risque thromboemboliques	72
III. Données cliniques	74
1. Répartition selon les circonstances de survenue	74
2. Répartition selon les motifs de consultation	74
3. Signes physiques	75
4. Répartition selon le pré-test utilisé :	75
IV. Données para-cliniques	76
1. Répartition selon les signes ECG	76
2. Répartition selon les résultats de la radiographie pulmonaire	77
3. Répartition selon les résultats de l'échographie cardiaque	78
4. Répartition selon les résultats de l'échodoppler des membres inférieurs	79
5. Répartition selon les résultats de l'angioscanner thoracique	79
6. Répartition selon les résultats de la scintigraphie pulmonaire de perfusion	80
V. Données thérapeutiques	81
VI. Evolution hospitalière	82
1. Durée d'hospitalisation	82
2. Complications	83
Discussion	86
I. Biais de l'étude	86
II. Force de l'étude	86
III. Caractéristiques générales de la population	87
1. En fonction de la prévalence	87
2. En fonction du sexe	88

3. En fonction de l'âge.....	89
4. En fonction des facteurs de risque thromboemboliques	90
<i>IV. Caractéristique cliniques de la population</i>	92

Conclusion et perspectives	99
---	-----------

Bibliographie

Annexes

Liste Des Tableaux

Tableau 1 : facteurs de risques thromboemboliques.....	7
Tableau 2 : Score de WELLS simplifié.....	17
Tableau 3 : score de GENEVE révisé.....	17
Tableau 4 : score de PESI simplifié	26
Tableau 5 : Stratégies d'évaluation du pronostic	28
Tableau 6 : Méthodes d'obtention des HBPM commercialisées en France.....	33
Tableau 7 : Posologie recommandée pour chacune des héparines de bas poids moléculaire dans le traitement curatif de TVP et EP.....	34
Tableau 8 : propriétés des AVK.....	37
Tableau 9 : les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.	39
Tableau 10 : les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des AODs	42
Tableau 11 : Schémas posologiques des anticoagulants oraux directs dans la MTEV et l'EP ;	46
Tableau 12 : durée du traitement anticoagulant en fonction du contexte clinique.	50
Tableau 13 : Contre-indications de la thrombolyse.....	52
Tableau 14 : protocoles courts d'administration des thrombolytiques dans l'embolie pulmonaire grave.....	52
Tableau 15 : Répartition selon le sexe	69
Tableau 16 : Répartition selon l'âge	70
Tableau 17 : Répartition de la population selon la date d'entrée	71
Tableau 18 : Répartition selon la résidence	71
Tableau 19 : Répartition des facteurs de risques.....	72
Tableau 20 : Répartition en fonction du nombre des facteurs de risques.....	73
Tableau 21 : Répartition selon les circonstances de survenue.	74
Tableau 22 : Répartition de la population selon les motifs	74
Tableau 23 : Repartions selon la fréquence cardiaque.....	75
Tableau 24 : Incidence d'EP dans la population étudiée selon le score de probabilité clinique de Genève révisé simplifié (trois niveaux).....	76
Tableau 25 : répartition selon les signes ECG	76
Tableau 26 : répartition selon les signes de la RX.....	77
Tableau 27 : Répartition selon les résultats de l'échocardiographie.....	78
Tableau 28 : Répartition selon les résultats de l'échodoppler des membres inférieurs.....	79
Tableau 29 : Répartition selon l'utilisation de l'angioscanner.....	79
Tableau 30 : Répartition selon les résultats de l'angioscanner thoracique.....	80
Tableau 31 : Répartition selon l'utilisation de la scintigraphie.....	80
Tableau 32 : Répartition selon la Classification de PIOPED.....	80
Tableau 33 : répartition de la population selon la durée d'hospitalisation.....	82
Tableau 34 : âge moyen des patients atteints d'embolie pulmonaire en fonction des études.....	89
Tableau 35 : fréquence des facteurs de risque Thromboo embolique en fonction des études.....	90

Liste des Figures :

Figure 1 : Schéma de l'hémostase	10
Figure 2 : mécanisme de l'embolie pulmonaire	11
Figure 3 : Conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire	13
Figure 4 : conséquences respiratoires de l'embolie pulmonaire.....	14
Figure 5 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à risque non élevé	22
Figure 6 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à haut risque.....	23
Figure 7 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants actuellement commercialisés en France	30
Figure 8 : Schéma de la structure chimique d'une héparine	31
Figure 9 : Structure du Fondaparinux.....	35
Figure 10 : Prise en charge de l'embolie pulmonaire selon le risque initial'	56
Figure 11 : répartition des EP en fonction du sexe.....	69
Figure 12 : répartition des patients selon l'âge.....	70
Figure 13 : Evolution de la maladie sur les 3 ans.....	71
Figure 14 : répartition en fonction des facteurs de risque thromboembolique.....	72
Figure 15 : Répartition des patients par nombre de facteur de risque thromboembolique.....	73
Figure 16 : Répartition selon les circonstances de survenue.....	74
Figure 17 : Répartition des patients selon les motifs de consultation.	75
Figure 18 : Incidence d'EP dans la population étudiée selon le score de probabilité	76
Figure 19 : Répartition des patients selon les résultats de l'ECG	77
Figure 20 : Répartition des patients selon les résultats de la RX	78
Figure 21 : Répartition selon les résultats de l'échocardiographie.....	78
Figure 22 : Répartition selon les résultats de l'echo doppler des membres inférieurs	79
Figure 23 : Répartition selon les résultats de l'angioscanner thoracique	80
Figure 24 : Répartition selon la Classification de PIOPED	81
Figure 25 : Les médicaments utilisés chez nos patients	81
Figure 26 : évolution de l'embolie pulmonaire	83
Figure 27 : Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction de l'âge et du sexe	88
Figure 28 : le Nombre de patients en fonction de l'âge dans ICOPER	89

Liste des abréviations :

AC: Anticoagulant
AOD: Anticoagulant oral direct
ASC : Aire sous la courbe ;
AT : Anti thrombine
ATCD : Antécédents
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Anti vitamine K
Bats : Battements
BNP : Brain natriuretic *peptide*
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPA : Cœur pulmonaire aiguë
DD : D-dimère
Echo: Echographie
Elisa: Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay
EMA: European Medicines Agency
EP : Embolie Pulmonaire.
ESC : Société Européenne de cardiologie
ETE: Evènement thromboembolique veineuse
ETT : Echographie transthoracique
FC : Fréquence cardiaque
FDR : Facteur de risque
FDA : Fédéral Drug Administration
FR : Fréquence respiratoire
HTAP: Hypertension artérielle pulmonaire
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire
HNF : Héparine non fractionnée
IC : Insuffisance cardiaque
ICOPER: Clinical Outcomes In The International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
IDM : l'infarctus du myocarde
IH : Insuffisance hépatique
INR : International Normalized Ratio
IR : Insuffisance rénale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IV : Intraveineuse
Ln PP : liaison aux protéines plasmatiques ;
MAPPET: Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Trial
MTEV: la maladie thromboembolique veineuse
Mv O2 : la masse volumique de l'oxygène
NT-Pro BNP: le N-terminal pro BNP
OAP : Œdème aiguë du poumon
PAP: Pression Artérielle Pulmonaire
PESI: Pulmonary Embolism Severity Index
P-gp : Glycoprotéine
RVP : Résistance vasculaire pulmonaire
SAHA : la Société Algérienne de l'Hypertension Artérielle
SC: Sous-cutané

sPESI: Pulmonary Embolism Severity Index simplifier
TAC : Traitement anticoagulant
TCA : Temps de céphaline activée
TEP : La thromboembolie pulmonaire
TIH : Thrombopénie induite à l'héparine
TV : Thrombose veineuse
TN : les troponines
TVP : Thrombose veineuse profonde
T1/2 : Temps de demi-vie ;
VD : Ventricule droit
VG: Ventricule gauche

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

La prévalence croissante des maladies cardiovasculaires dans le monde ainsi que la morbi-mortalité qui en résultent ont été établies. Beaucoup de ces affections se présentent comme des urgences, comme le cas de l'embolie pulmonaire qui reste aujourd'hui une des premières causes de décès dans la population générale, cette incidence n'aurait pas diminué au cours des trois dernières décennies. L'incidence réelle des embolies pulmonaires demeure imprécise en raison de la grande diversité des symptômes présentés d'une part, et de la performance variable des méthodes d'investigation utilisées pour établir le diagnostic d'autre part ⁽¹⁾. C'est un vrai problème de santé publique dans tous les pays ; aux Etats –Unis 5 millions de thromboses veineuses profondes (TVP) et 630.000 cas d'embolie pulmonaire sont enregistrés chaque année ; en France, l'incidence annuelle est de 60 embolies pulmonaires pour 100.000 habitants.

L'embolie pulmonaire est due à l'obstruction brutale de l'artère pulmonaire ou de l'une de ses bronches par un thrombus, le plus souvent fibrino- cruorique. Plus rarement, l'embolie est constitué de matériel non cruorique, de nature carcinomateuse, graisseuse, amniotique, gazeuse, septique ou encore parasitaire ⁽²⁾. Ces circonstances pathologiques, très différentes de l'embolie fibrino-cruorique, ne seront pas envisagées dans le cadre du présent travail.

L'embolie pulmonaire émerge alors comme le premier élément révélateur de la maladie thromboembolique et la principale complication de la thrombose veineuse profonde ⁽³⁾. Ainsi, depuis Virchow ⁽⁴⁾, on admet que, tant au plan étiologique que physiopathologique, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire représentent deux manifestations cliniques d'une seule et même entité qu'est la maladie thromboembolique veineuse.

INTRODUCTION GENERALE

Le diagnostic d'EP reste difficile : elle peut rester asymptomatique, être découverte fortuitement ⁽⁵⁾ ou être révélée par la mort subite du patient ⁽⁶⁾. Les signes cliniques d'EP regroupent majoritairement la dyspnée qui peut être très importante ou, au contraire, inexistante ⁽⁷⁾ et la douleur thoracique. Mais ces symptômes ainsi que les autres signes cliniques ne sont ni sensibles ni spécifiques : leur fréquence varie en fonction des études et leur valeur diagnostique reste individuellement très faible y compris chez les patients sans antécédents cardio-pulmonaires. Afin d'optimiser le diagnostic de l'EP, plusieurs algorithmes ont été proposés.⁽⁸⁾

Le traitement curatif de l'EP repose sur la prescription d'anticoagulants. Son objectif est double : éviter, d'une part, l'extension de la thrombose et d'autre part, prévenir les récurrences. Récemment, une nouvelle classe d'anticoagulants : les anticoagulants oraux directs (AOD), a été développée et évaluée dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Les recommandations publiées récemment sur la prise en charge des embolies pulmonaires⁽⁸⁾, ont introduit un certain nombre de pratiques nouvelles. Ces évolutions concernent essentiellement les mesures diagnostiques, comme l'évolution du seuil de positivité des D-dimères avec une règle corrigée à l'âge et l'apparition d'un nouveau score pronostic (PESI : Pulmonary Embolism Severity Index), évaluant le risque de mortalité à 30 jours et permettant de guider la prise en charge thérapeutique qui semble être bien maîtrisée avec l'avènement des anticoagulants oraux directs (AODs).

Ces recommandations Européennes ont pour objectif d'homogénéiser les pratiques et d'optimiser la prise en charge des patients suspects d'embolie pulmonaire ou ayant une embolie pulmonaire confirmée et ce, afin de réduire la morbi-mortalité et les coûts médico-économiques liés aux décès précoces, aux complications cardiovasculaires ou à contrario aux hospitalisations non justifiées.



**1. RAPPELS ET REVUE
DE LA BIBLIOGRAPHIE**

INTRODUCTION

I. Généralités :

1. Définition :

L'embolie pulmonaire est la manifestation la plus grave de la pathologie thromboembolique veineuse. Elle est définie comme l'obstruction totale ou partielle des artères pulmonaires ou de leurs bronches par des embolies provenant le plus souvent de thromboses fibrino-cruoriques des veines profondes des membres inférieurs⁽⁹⁾.

C'est une affection fréquente et grave, mettant en jeu le pronostic vital qui constitue une urgence cardiologique.

2. Épidémiologie de l'embolie pulmonaire :

L'EP est la troisième pathologie cardiovasculaire en fréquence après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral⁽¹⁰⁾. Elle est la manifestation la plus grave de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV) et reste une des premières causes de décès dans la population générale.

Il s'agit d'une maladie fréquente car l'incidence annuelle de la MTEV en France est de 1,83 pour 100 habitants, dont 1,24% pour les thromboses veineuses et 0,6% pour les EP. Cette dernière serait responsable chaque année de 3 500 à 6 600 décès⁽¹¹⁾.

La première cause de décès par EP semble être une insuffisance de diagnostic, car des études autopsiques montrent que le diagnostic d'EP n'a pas été posé du vivant du patient dans 70% des cas⁽¹²⁾.

L'incidence augmente avec l'âge. Dans l'étude française en population générale Epi-Getbo, l'incidence des EP diagnostiquées par imagerie était de 0,6 ‰ habitants par an et atteignait près de 0,5 ‰ habitants par an chez les sujets de plus de 75 ans⁽¹¹⁾. Le nombre d'EP diagnostiquées est en augmentation, probablement en rapport avec le vieillissement de la population^(11, 13), mais aussi certainement grâce aux outils diagnostiques utilisés et à l'avènement du scanner multi-barrettes comme *gold standard* diagnostique⁽¹⁴⁾. À titre de comparaison, en 2010, d'après les données du PMSI, 55 628 patients ont été hospitalisés en

INTRODUCTION

France avec des diagnostics principaux ou secondaires d'EP soit un taux d'hospitalisation standardisé sur la population française de 75,7/100 000 habitants par an⁽¹⁵⁾

La mortalité hospitalière sans traitement est d'environ 30%⁽¹⁶⁾ par an, en revanche, quand le traitement anticoagulant est bien adapté, la mortalité diminuera à 1 % par an⁽⁵⁾. Ce traitement est néanmoins contraignant et associé à un risque hémorragique élevé : 2,2% des patients traités par an présentent un épisode hémorragique majeure⁽¹⁷⁾. Il ne doit donc être introduit qu'en cas de certitude diagnostique.

La morbidité d'une TVP n'est pas négligeable, un syndrome post-thrombotique affecte environ un tiers des patients. Une hypertension artérielle pulmonaire est retrouvée dans 5% des cas après la survenue d'une EP⁽¹⁸⁾.

3. Facteurs étiologiques :

La maladie thromboembolique est considérée comme étant « provoquée » en présence d'un facteur de risque temporaire ou réversible (comme la chirurgie, les traumatismes, l'immobilisation, la grossesse, utilisation de contraceptifs oraux ou hormonothérapie substitutive) dans les 6 dernières semaines à 3 mois avant le diagnostic. Elle est dite « non provoquée » en l'absence de celui-ci⁽¹⁹⁾. La présence d'un facteur de risque persistant peut affecter la décision sur la durée du traitement anticoagulant après un premier épisode d'embolie pulmonaire. Le développement du thrombus veineux peut être lié à des facteurs génétiques (thrombophilie constitutionnelle) ou des facteurs environnementaux ou acquis (tableau1).

3.1. Les facteurs de risque acquis :

Les principaux facteurs qui augmentent le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire sont :

3.1.1. Âge :

L'âge avancé est un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse profonde. Cela peut être expliqué par la réduction de l'activité physique, les comorbidités, l'augmentation en facteur VIII et du fibrinogène⁽²⁰⁾.

INTRODUCTION

3.1.2. Chirurgie :

Les interventions orthopédiques (prothèse totale de la hanche et du genou), gynécologiques, urologiques, la neurochirurgie et la chirurgie carcinologique sont les chirurgies les plus thrombogènes (21).

3.1.3. Cancer :

Le cancer augmente le risque de thrombose veineuse par la sécrétion paranéoplasique de substances pro coagulantes (facteur tissulaire), la compression vasculaire, la réaction systémique pro-inflammatoire et par la réduction de l'activité physique du patient.

Le traitement cancérologique lui-même augmente le risque de thrombose veineuse profonde, que ce soit la chirurgie, la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Les adénocarcinomes du pancréas, de l'estomac, du colon, de la vessie et de l'ovaire sont les pourvoyeurs de thromboses veineuses profondes ⁽²²⁾.

3.1.4. Grossesse et post-partum :

Les modifications physiologiques liées à la grossesse favorisent la formation de thrombus. Ainsi, les principaux mécanismes incriminés sont la gêne au retour veineux, la dilatation veineuse et la tendance à l'hypercoagulabilité. Ces facteurs persistent jusqu'à 6 à 8 semaines du postpartum.

Une étude suédoise récente a montré que la fécondation in vitro augmente le risque thromboembolique lié à la grossesse ⁽²³⁾.

3.1.5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (mici) :

L'hypercoagulabilité liée à l'élévation du taux du facteur VIII et du fibrinogène et de l'atteinte endothéliale multiplie le risque thrombotique par 3 dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

3.2. La thrombophilie constitutionnelle :

Les principales maladies héréditaires prédisposant aux thromboses sont en rapport soit avec un déficit en inhibiteurs de la coagulation (la protéine C, la protéine S et l'antithrombine), soit avec les mutations telles que le facteur V Lieden et le facteur II

INTRODUCTION

G20210A qui s'accompagnent d'une augmentation de la génération de thrombine ⁽²⁰⁾. Ces anomalies génétiques de thrombophilie doivent être suspectées en absence de facteurs de risques acquis, en présence d'antécédents familiaux de thrombose, en cas récidives, chez les jeunes et en cas de localisations inhabituelles (veine mésentérique, veine porte, veines sus-hépatiques, veines cérébrales) ⁽²⁴⁾. La thrombophilie constitutionnelle s'accompagne d'un risque important de thromboses, essentiellement veineuses et de complications obstétricales (avortements).

Tableau 1 : facteurs de risques thromboemboliques.

Facteurs de risques majeurs :

1. fracture d'un membre inférieure.
2. Hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou ACFA / flutter dans les 3 mois précédents.
3. Prothèse de hanche ou du genou.
4. Traumatisme majeur.
5. Infarctus du myocarde dans les 3 mois précédents.
6. Lésion de la moelle épinière.
7. ATCD de maladie thromboembolique.

Facteurs de risques modérés :

1. L'arthroscopie du genou.
2. Les maladies auto-immunes.
3. La transfusion sanguine.
4. Les voies veineuses centrales.
5. La chimiothérapie.
6. L'insuffisance cardiaque ou respiratoire.
7. L'hormonothérapie substitutive.
8. La fécondation in vitro.
9. Le cancer (risque plus élevé dans la maladie métastatique).
10. La contraception orale.
11. La Paralysie.
12. Le post-partum.
13. La thrombophilie.
14. Les agents stimulants l'érythropoïèse.

Facteurs de risques mineurs :

1. l'alitement de plus de 3 jours.
2. Le diabète sucré.
3. HTA.
4. La station assise prolongée (long voyage).
5. L'âge avancé.
6. La chirurgie laparoscopique .
7. L'obésité.
8. La grossesse.
9. Les varices.

Source : 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu283

INTRODUCTION

4. Anato-Physiopathologie de l'embolie pulmonaire :

4.1 Rappel sur la constitution du thrombus et la vascularisation pulmonaire :

4.1.1 La vascularisation pulmonaire :

La vascularisation pulmonaire est double, constituée d'une vascularisation fonctionnelle (artères et veines pulmonaires) et d'une vascularisation nourricière d'origine systémique (artères et veines bronchiques).

Les artères pulmonaires droite et gauche naissent du tronc de l'artère pulmonaire, elles se subdivisent en artères lobaires, segmentaires et sous segmentaires en suivant le calibre des bronches. En distalité, ces vaisseaux accompagnent les bronches sous segmentaires jusqu'aux bronchioles terminales. A ce niveau, perdant peu à peu leur composante musculaire pariétale, elles deviennent des artérioles qui cheminent le long des bronchioles et des alvéoles pour finalement former un réseau capillaire. Les veinules pulmonaires naissent de ce réseau capillaire, elles forment les veines pulmonaires qui suivent la paroi fibreuse des septa interlobulaires à distance des voies aériennes et forment 4 veines pulmonaires qui s'abouchent dans l'oreillette gauche. ⁽²⁵⁾

Les artères systémiques impliquées dans la vascularisation nutritive du poumon sont principalement les artères bronchiques. Elles naissent de l'aorte thoracique et vascularisent l'ensemble des voies aériennes, la plèvre et la paroi des artères pulmonaires, elles cheminent le long des parois bronchiques. Il existe de manière physiologique un réseau anastomotique peu développé entre ces deux systèmes. Les anastomoses se font au niveau bronchiolaire mais aussi à travers le réseau capillaire. Par ailleurs, le système veineux bronchique forme un large réseau qui communique avec les veines pulmonaires et se draine finalement dans les cavités cardiaques gauches créant un flux bronchique broncho-pulmonaire. ⁽²⁵⁾

INTRODUCTION

4.1.2 La thrombose veineuse profonde :

4.1.2.1 Généralités :

La thrombose veineuse (TV) est le résultat de la formation d'un thrombus dans une veine profonde ou superficielle. Le thrombus se constitue le plus souvent au niveau des membres inférieurs. Le caillot prend généralement naissance au niveau des valvules des veines profondes du mollet, mais il peut également se former dans le réseau veineux proximal ou fémoral profond. C'est en obstruant la lumière de la veine qu'il provoque un obstacle. Plus le thrombus est proximal, plus le risque d'embolie est important.

4.1.2.2 Hémostase :

Les conditions responsables de la formation d'un thrombus veineux sont connues depuis la célèbre triade de VIRCHOW. Celle ci associe : ^(18, 25)

- la stase sanguine
- la lésion de la paroi endothéliale
- l'altération de l'équilibre hémostatique

La formation de la TV est le résultat de la succession de différents mécanismes de l'hémostase :

- L'hémostase primaire est le premier phénomène à apparaître après une lésion endothéliale. Elle met en jeu les plaquettes qui vont adhérer et s'agréger entre elles pour fermer la brèche vasculaire après libération de substances activatrices. Le facteur Willebrand, les glycoprotéines, et le fibrinogène y participent.

- Un réseau de fibrine vient ensuite emprisonner des globules rouges sur ce thrombus blanc pour donner un thrombus rouge, c'est la coagulation. La fibrine résulte de la transformation du fibrinogène par la thrombine. Trois systèmes inhibiteurs régulent la coagulation :

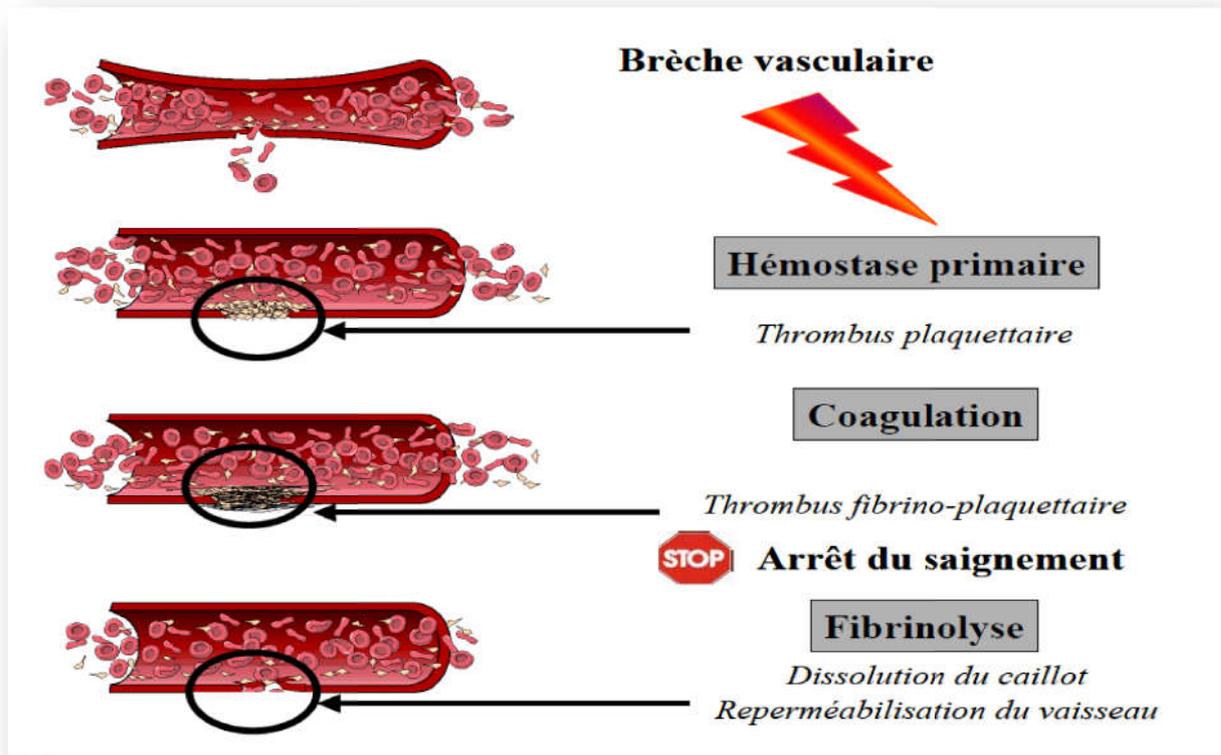
- L'antithrombine
- La protéine C et S
- Le facteur d'inhibition de la voie intrinsèque.

- Enfin, la fibrinolyse termine le processus de coagulation sanguine. Elle permet de reperméabiliser les vaisseaux sanguins réparés et sert à empêcher l'installation du thrombus,

INTRODUCTION

c'est le rôle de la plasmine (produit à partir du plasminogène sous l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène).

Les DD sont des marqueurs biologiques de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse. Leur dosage est utilisé dans la suspicion de l'EP.



Source : <http://docplayer.fr/docs-images/27/11230951/images/92-0.png>

Figure 1 : Schéma de l'hémostase

La formation d'une TV résulte en fait de l'intrication complexe de facteurs génétiques retrouvés chez près de la moitié des patients avec des facteurs environnementaux (tels que la grossesse, le cancer, la contraception orale, ou encore une intervention chirurgicale récente), et/ou des facteurs acquis (comme par exemple le syndrome des antiphospholipides ou l'hyperhomocystéinémie) ⁽²⁶⁾.

Cliniquement, la TV peut être suspectée devant une douleur spontanée du mollet, douleur qui peut être majorée à la palpation ou à la dorsiflexion du pied (signe de Homans), la palpation d'un cordon douloureux, un érythème, une augmentation de la chaleur locale, un œdème de la jambe, l'apparition d'une fièvre. Cependant, ces signes cliniques sont peu spécifiques. ^(27, 28)

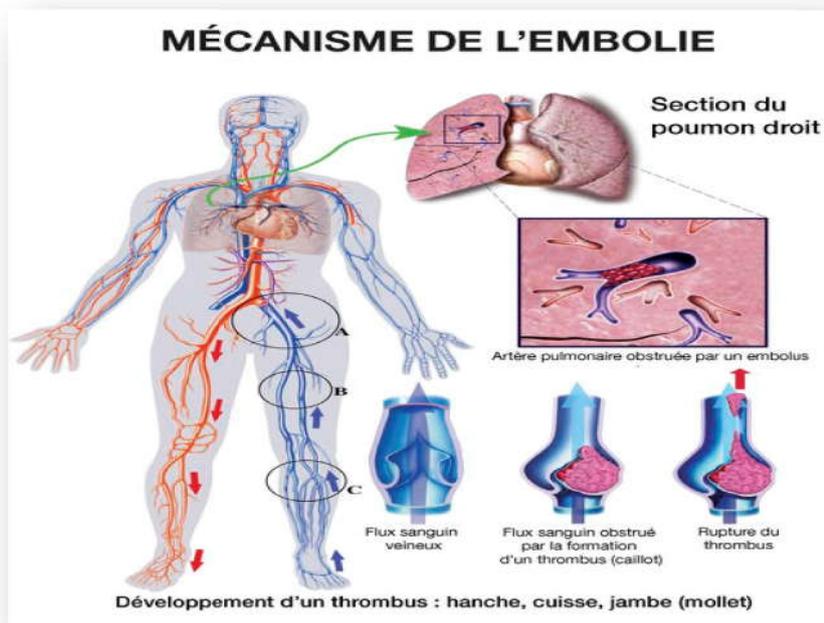
INTRODUCTION

4.2 Physiopathologie de l'embolie pulmonaire proprement dite :

Le thrombus se forme dans les zones dites à bas débit sanguin comme les sinus veineux ou les sacs valvulaires des veines profondes des membres inférieurs.⁽²⁹⁾

Quand il se détache, le caillot suit une progression rétrograde vers une veine proximale, la veine cave inférieure, l'oreillette droite, le ventricule droit puis dans le tronc de l'artère pulmonaire ou l'une de ses branches. Les thromboses veineuses profondes proximales (sus-poplitées) sont plus emboligènes que les thromboses sous-poplitées.

Puisque la vascularisation artérielle du poumon est assurée en même temps par l'artère pulmonaire et les artères bronchiques, la survenue de la nécrose pulmonaire est exceptionnelle. Les troubles physiopathologiques (hémodynamique et ventilatoire) rencontrés au cours de l'embolie pulmonaire aiguë peuvent être expliqués par l'obstruction mécanique de l'artère pulmonaire et par la sécrétion par les plaquettes des agents vasoconstricteurs et broncho actifs tel que la sérotonine⁽³⁰⁾.



Source : http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1575_embolie_pulmon.htm

Figure 2 : mécanisme de l'embolie pulmonaire

INTRODUCTION

4.2.1. Conséquence hémodynamique :

Ces conséquences sont secondaires à une oblitération brutale de l'artère pulmonaire ou de ses branches de division. En effet, L'EP est responsable d'une augmentation de la post charge ventriculaire droite. La gravité de l'EP dépend de deux facteurs:

a. L'importance de l'obstruction:

Chez un patient ayant une bonne fonction cardiaque, les perturbations hémodynamiques ne s'observent que lorsque le degré d'obstruction du lit pulmonaire est supérieur à 50%.

b. L'état cardio- respiratoire sous jacent :

Les conséquences hémodynamiques seront plus graves et plus prononcées chez les patients ayant une atteinte cardio-respiratoire préalable. Ainsi, suite à une EP, on peut distinguer 2 situations :

- * Soit une EP dite minime, survenant sur une fonction cardio-respiratoire normale ; dans cette situation le retentissement hémodynamique et respiratoire est très minime voire même absent.
- * ou EP survient sur un terrain d'insuffisance cardiaque ou respiratoire avec une obstruction importante, Dans cette situation le retentissement hémodynamique et/ou respiratoire sera très important.

Au cours de l'EP, l'amputation du lit artériel pulmonaire et les médiateurs libérés (thromboxane A₂, endothéline, sérotonine) sont à l'origine d'une augmentation des résistances artérielles pulmonaires et ainsi d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)^{(31) (32, 33)}. Ces phénomènes seront plus marqués lorsque l'obstruction est supérieure ou égale à 60%.

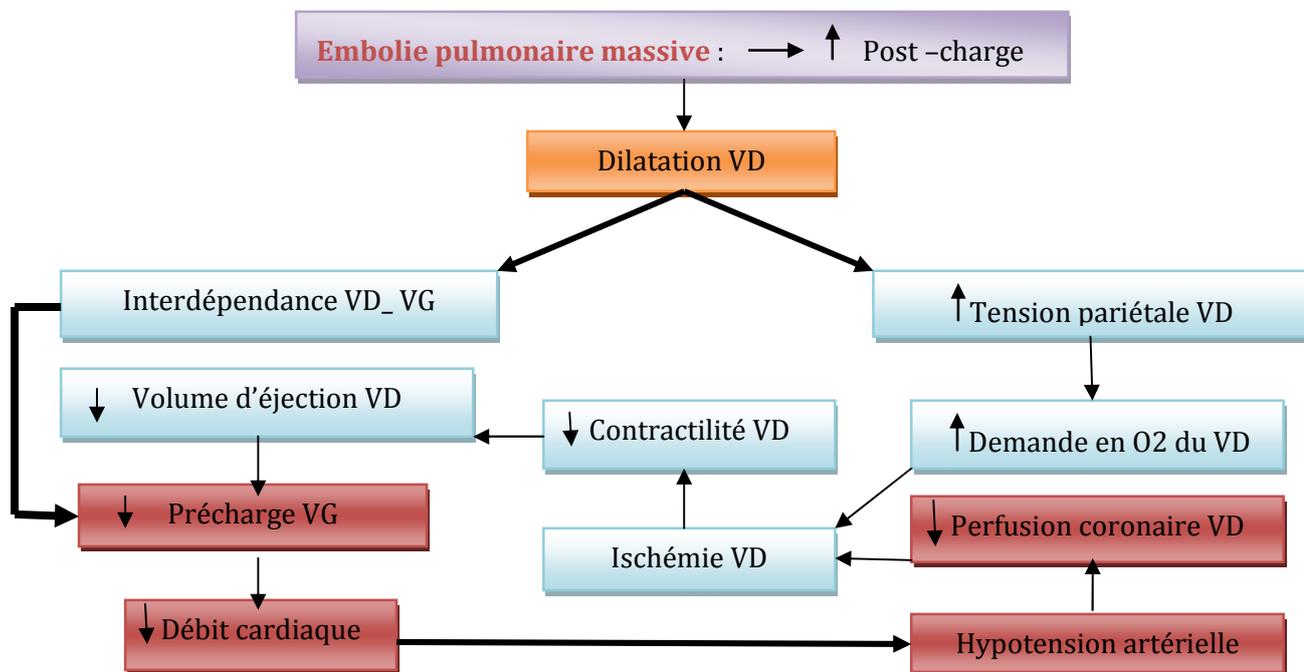
L'augmentation de la post charge du VD induit une augmentation de la pression dans les cavités droites qui a pour conséquences :

- une diminution du retour veineux secondaire à l'augmentation de la pression dans l'oreillette droite.
- une dilatation du VD secondaire à l'augmentation de la post charge ventriculaire droite et à la baisse du volume et de la fraction d'éjection ventriculaire droite. Ceci sera à l'origine d'une compression du ventricule gauche, d'une augmentation de la pression transpariétale du VD et d'une ischémie du ventricule droit.

INTRODUCTION

- Cette ischémie va aggraver le ventricule droit et la baisse de la pré-charge du ventricule gauche ; un bombement du septum inter ventriculaire qui par la compression du ventricule gauche majore la baisse de la pré-charge du ventricule gauche.

- La baisse de la fraction d'éjection et du volume d'éjection du retour veineux associée à la dysfonction ventriculaire droite et à la baisse de la pré-charge du ventricule gauche, sera à l'origine d'une baisse du débit cardiaque avec hypotension artérielle. Cette dernière sera à l'origine d'une baisse de la perfusion coronaire avec comme conséquences : une ischémie du ventricule gauche qui majore à son tour l'hypotension artérielle.



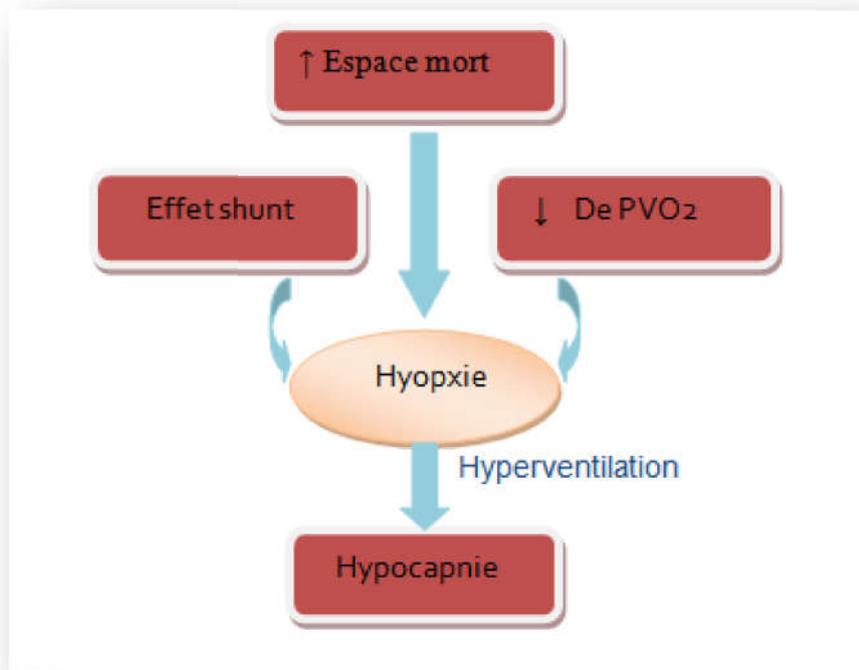
Source : http://campus.cerimes.fr/reanimationmedicale/enseignement/reamed_10/site/html/cours.pdf

Figure 3 : Les conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire

INTRODUCTION

4.2.2. Conséquences respiratoires :

L'EP est une source d'hétérogénéité des rapports ventilation/ perfusion. En effet, dans le territoire de l'embolie, elle est responsable d'une obstruction vasculaire avec augmentation du rapport ventilation/perfusion (par baisse de la perfusion) d'où un effet espace mort. Par contre, du côté sain le rapport ventilation/perfusion est diminué (par augmentation de la perfusion) d'où un effet shunt. Par ailleurs, il va y avoir du côté atteint, une baisse de la capnie dans les alvéoles secondaire à l'hypo-perfusion. Cette hypoxie sera à l'origine d'une broncho-constriction réflexe du même côté qui va entraîner une distribution de l'air vers le côté sain et donc une amélioration du rapport ventilation/perfusion du côté non atteint.⁽³⁴⁾



Source : http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/7-15.pdf

Figure 4 : conséquences respiratoires de l'embolie pulmonaire

INTRODUCTION

II. prise en charge diagnostique de l'embolie pulmonaire :

Le polymorphisme des manifestations de l'embolie pulmonaire ainsi que le manque de spécificité des signes fonctionnels expliquent les difficultés du diagnostic et le fait que l'embolie pulmonaire soit souvent méconnue en clinique. Récemment, les outils diagnostiques ont changé et de nouvelles recommandations des sociétés savantes ont été publiées.

Ces recommandations ont été présentées lors du congrès de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) à Barcelone début septembre 2014 ⁽⁸⁾.

1. Présentation clinique :

L'EP est suspectée devant une dyspnée, une douleur thoracique, une syncope ou leur association. Ces signes ne sont pas spécifiques et se rencontrent dans plusieurs situations cliniques. Les principales présentations ou tableaux cliniques de l'EP sont :

- Douleur basi ou latéro-thoracique isolée ou associée à une dyspnée et/ou une anxiété.
- Dyspnée isolée à type de polypnée supérieure à 20/minutes de survenue souvent brutale, dont la sévérité contraste avec la quasi-normalité de l'auscultation pulmonaire.
- Infarctus pulmonaire associant douleur thoracique (basi ou latéro-thoracique et majorée aux changements de position et à l'inspiration).
- Expectorations hémoptoïques et fièvre modérée (rarement > 39°) .
- Syncope ou lipothymie .
- Défaillance hémodynamique avec signes de choc et de cœur droit.

2. Démarche diagnostique et pronostique :

En cas de suspicion clinique d'EP, la démarche diagnostique repose sur l'évaluation clinique et la réalisation des examens complémentaires, le choix de ceux-ci est déterminé par le résultat de la probabilité clinique (probabilité pré-test). L'utilisation d'algorithmes diagnostiques validés permet d'exclure avec sécurité le diagnostic d'EP ⁽³⁵⁾. Le non-respect d'une telle démarche est associé à un risque accru d'événements thromboemboliques et de décès ⁽³⁶⁾.

INTRODUCTION

2.1.Scores de probabilité clinique :

Une EP est dite “confirmée” lorsque sa probabilité est suffisamment élevée pour qu’un traitement spécifique soit entrepris et dite “exclue” lorsque sa probabilité est suffisamment basse pour s’abstenir de ce traitement spécifique avec un risque bas acceptable. Les signes fonctionnels et physiques ne sont pas spécifiques de l’EP.

Lorsque la présentation clinique suggère une EP, il faut procéder à des investigations objectives. Plusieurs scores cliniques pour le diagnostic d’embolie pulmonaire (EP) ont été publiés ⁽⁸⁾ dont Les plus populaires sont ceux de Wells et de Genève révisé, des versions simplifiées existent, qui ont été validées (Tableau 2 et 3). Ils permettent d’estimer la probabilité clinique à priori et classent le risque d’EP en 2 ou 3 catégories : « non probable/probable » ou « faible/intermédiaire/élevé », aucun de ces scores ne présentant une sensibilité et une spécificité suffisantes pour exclure ou affirmer un diagnostic d’EP et ils ne constituent que la première étape indispensable de la démarche diagnostique.

Globalement, ces scores ne sont pas supérieurs entre eux ni à une évaluation empirique de la probabilité clinique, sous réserve que celle-ci soit effectuée par un médecin expérimenté. Ils présentent l’avantage d’une évaluation standardisée. Le choix entre les scores est dicté par l’habitude clinique du clinicien mais aussi du profil de population évaluée : le score de Wells développé au Canada est plus adapté aux populations nord-américaines à faible risque a priori tandis que le score de Genève est d’avantage adapté aux populations européennes ⁽³⁷⁾.

INTRODUCTION

Tableau 2 : Score de WELLS simplifié

Variables prédictives	Version originale	Version simplifiée
Antécédents :		
Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire	1.5	1
Cancer évolutif ou en rémission depuis moins de 6 mois	1	1
Chirurgie ou immobilisation pour fracture dans le mois	1.5	1
Symptômes et signes cliniques :		
Signe de thrombose veineuse profonde	3	1
Hémoptysie	1	1
	1.5	1
Diagnostic alternatif :		
Absent ou moins probable qu'une embolie pulmonaire	3	1
Estimation de la probabilité clinique selon 3 niveaux :		
Faible	0-1	
Intermédiaire	2-6	
Elevée	≥7	
Estimation de la probabilité clinique selon 2 niveaux :		
EP improbable	0-4	0-1
EP probable	≥5	≥2

*Source:*Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;ehu283.

Tableau 3 : Score de GENEVE révisé

Variables prédictives	Version originale	Version simplifiée
Données démographiques :		
Âge > 65 ans	1	1
Antécédents :		
Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire	3	1
Chirurgie ou immobilisation pour fracture dans le mois	2	1
Cancer évolutif ou en rémission depuis moins d'un an	2	1
Symptômes :		
Douleur unilatéral d'un membre inférieure	3	1
Hémoptysie	2	1
Signes cliniques :		
Fréquence cardiaque entre 75 et 94 battements par minute	3	1
Fréquence cardiaque > 94 battements par minute	5	2
Douleur à la palpation profonde et œdème d'un mollet	4	1
Probabilité clinique évaluée sur trois niveaux :		
Faible	0-3	0-1
Intermédiaire	4-10	2-4
Forte	≥11	≥5
Probabilité clinique évaluée sur deux niveaux :		
EP improbable	0-5	0-2
EP probable	≥6	≥3

*Source:*Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;ehu283.

INTRODUCTION

2.2. Examens complémentaires :

Les trois principaux examens complémentaires qui s'intègrent dans les stratégies diagnostiques de l'EP sont le dosage des D-Dimères pour exclure un diagnostic d'EP en cas de probabilité « faible/intermédiaire » « improbable », l'angio-scanner thoracique et la scintigraphie de ventilation-perfusion pour affirmer le diagnostic ⁽³⁵⁾.

2.2.1. D-Dimères (DD) :

Produits de la dégradation de la fibrine, ils sont augmentés dans le plasma lors d'un épisode de thrombose du fait de l'activation de la fibrinolyse physiologique ⁽³⁵⁾. Leur principale utilité réside dans leur haute valeur prédictive négative. La méthode de dosage quantitative Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay (Elisa) et les méthodes dérivées possèdent une sensibilité de 95 % pour une spécificité de 40 %. Un dosage des D-Dimères négatifs par méthode Elisa (généralement 500g/L) très sensible permet d'écarter avec sécurité une EP pour des patients présentant un score de probabilité clinique faible ou modéré. Cela représente environ 30 % des suspicions d'EP aux urgences. La principale limite des D-Dimères est liée à la faible rentabilité de son dosage (faible valeur prédictive positive), notamment chez le sujet âgé, la femme enceinte, le patient cancéreux même si la négativité de son dosage conserve toute sa signification clinique. Il est néanmoins désormais possible d'adapter le seuil des D-dimères à l'âge (seuil = âge × 10) au delà 50ans en cas de suspicion d'EP afin d'augmenter la rentabilité de cet examen chez le sujet âgé ⁽³⁸⁾.

2.2.2. Angioscanner thoracique :

L'angioscanner consiste à injecter un produit de contraste iodé par voie veineuse périphérique et à réaliser des coupes scannographiques avec acquisition spiralée permettant une reconstruction volumique ⁽³⁵⁾. Une EP se traduit par un défaut d'opacification de la lumière vasculaire. La visualisation d'un thrombus segmentaire permet de conclure à une EP mais l'utilité de la détection d'une EP sous-segmentaire sans TVP associée n'est pas claire dans la littérature ⁽³⁹⁾. Les contre-indications classiques sont l'allergie aux produits de contraste et l'insuffisance rénale sévère. En cas d'acquisition thoracique, l'irradiation de la zone abdomino-pelvienne est très faible, permettant sa réalisation sans crainte chez les femmes enceintes, mais le risque d'hypothyroïdie transitoire fœtale suite à l'injection d'un

INTRODUCTION

produit iodé justifie une information de la patiente et un dépistage systématique chez l'enfant à la naissance. L'angioscanner constitue désormais le *gold standard* « pratique » en matière de diagnostic d'EP. Lorsqu'il est réalisé dans de bonnes conditions techniques il permet de porter ou exclure un diagnostic d'EP (sensibilité 96—100 %, spécificité 97—98 %). La réalisation concomitante d'un écho-Doppler veineux des membres inférieurs n'apporte aucun bénéfice en termes de diagnostics vis-à-vis de l'EP ou en termes de sécurité thromboembolique à 3 mois⁽⁴⁰⁾.

2.2.3. Scintigraphie de ventilation-perfusion :

La scintigraphie de perfusion consiste en l'injection intraveineuse d'agrégats d'albumine, marqués au technétium 99m, qui vont obstruer pendant quelques heures une fraction du réseau pré-capillaire pulmonaire⁽³⁵⁾. Elle peut être complétée d'une scintigraphie de ventilation, consistant à faire inhaler au patient un gaz radioactif ou des aérosols marqués.

Une EP se traduit par un défaut de perfusion d'autant plus évocateur qu'il est important et n'est pas associé à des anomalies radiographiques ou de ventilation dans le même territoire (zones de discordance ou *mismatch*). Le résultat n'est pas formulé en termes de « présence ou absence d'EP » mais présenté en termes de probabilité : probabilité élevée, examen ne permettant pas d'établir le diagnostic, scintigraphie normale. Cet examen a de bonnes sensibilités et spécificités avec peu d'allergies décrites et il est très faiblement irradiant. Les données actuelles permettent avec une bonne sécurité :

- d'exclure le diagnostic d'EP en cas de faible probabilité clinique pour les patients présentant une scintigraphie de ventilation-perfusion normale ;

- d'affirmer une EP en cas de haute probabilité sur une scintigraphie de ventilation perfusion.

Cependant, il est nécessaire de poursuivre les explorations dans tous les autres cas, notamment lors d'une discordance entre score de probabilité clinique et résultats de la scintigraphie de ventilation-perfusion. Ainsi 28—46 % des scintigraphies sont non conclusives (vs 0,9—3,0 % des angioscanners). Cet examen peut être réalisé en cas d'insuffisance rénale ou d'allergie à l'iode. En revanche, il est difficilement interprétable en cas de pathologie pulmonaire surajoutée. L'utilisation de techniques de tomographie d'émission mono photonique (*single photon emission computed tomography* [SPECT] en anglais) permettant de réaliser des images et des reconstructions en trois dimensions devrait à l'avenir améliorer les performances de la scintigraphie pulmonaire.

INTRODUCTION

2.2.4. Autres examens complémentaires :

2.2.4.1. Bio-marqueurs :

Il est recommandé de mesurer le BNP ou le NT pro BNP ainsi que la troponine T ou I au cours des EP: des EP à risque intermédiaire (PESI III-IV ou s-PESI \geq 1). On constate au cours de l'EP ;

- l'augmentation du BNP ou NT pro BNP traduit une dysfonction VD.
- l'augmentation de la troponine T ou I traduit une atteinte myocardique.

Dans un essai publié en 2014 (PEITHO), les patients, recevant le traitement anticoagulant standard qui avaient une augmentation de la troponine associée à des signes de dysfonction VD à l'échographie cardiaque ou au scanner, avaient un risque de décès ou de décompensation hémodynamique de 5,6 % dans les 7 jours ⁽⁴¹⁾.

2.2.4.2. Écho-Doppler veineux des membres inférieurs :

Dans la majorité des cas, les thrombus pulmonaires naissent au niveau des membres inférieurs et une TVP est retrouvée dans plus de la moitié des EP. Si la réalisation d'un écho-Doppler veineux des membres inférieurs n'augmente pas la sensibilité de l'angioscanner thoracique, sa réalisation se justifie en revanche dans plusieurs situations cliniques⁽³⁵⁾ :

- suspicion d'EP et contre-indication/non-conclusion du scanner ou de la scintigraphie. La mise en évidence d'une TVP proximale permet dans cette situation d'affirmer un diagnostic d'EP et ce d'autant que la prise en charge thérapeutique par anticoagulants est la même ;
- présence d'une EP, la mise en évidence d'une TVP permet de guider la prescription d'une compression élastique pour prévenir la survenue d'un syndrome post thrombotique.

2.2.4.3. Échographie cardiaque transthoracique (ETT) :

Elle est réalisée afin de rechercher des signes de cœur pulmonaire aigu, fréquemment présents lorsque plus de 40 % du lit vasculaire pulmonaire est obstrué. La dysfonction VD est retrouvée dans 25 % des EP et sa mise en évidence est importante dans la stratification du risque ⁽⁸⁾.

INTRODUCTION

L'échographie trans-œsophagienne (ETO) peut permettre une visualisation directe d'un thrombus dans les cavités cardiaques droites ou dans les troncs de l'artère pulmonaire.

Les critères diagnostiques échographiques de cœur pulmonaire aigu sont multiples et non consensuels, un rapport VD/VG supérieur à 0,60 ou 0,90 est le plus souvent cité. En raison de sa faible sensibilité aux alentours de 60—70 %, une échocardiographie normale n'élimine pas le diagnostic.

L'ETT est utile en urgence au lit du patient : en cas de signes de choc et absence de signes droits, elle élimine le diagnostic d'EP. Chez un malade choqué, en présence de signes d'HTAP et de dysfonction VD, elle signe le diagnostic d'EP et autorise à réaliser une fibrinolyse sans autre examen d'imagerie ⁽⁸⁾.

2.2.4.4. Angio-IRM thoracique :

Cet examen est actuellement en cours d'évaluation. Les premières études sur un nombre limité de patients retrouvaient des sensibilités et des spécificités de 77—100 % et 95—98 %. Cependant, comme pour la scintigraphie dans un nombre important de cas (jusqu'à 25 %), l'examen n'est pas conclusif. À l'avenir, cette technique pourrait se développer, notamment pour éviter les radiations et pour les insuffisants rénaux ⁽³⁵⁾.

2.2.4.5. Angiographie pulmonaire :

Ancien *gold standard* pour le diagnostic d'EP, elle n'est plus réalisée en pratique clinique. Comme la phlébographie, elle est invasive, coûteuse et parfois difficile à interpréter. Elle présente également un rapport bénéfice/risque qui n'est plus en sa faveur par rapport aux autres explorations non invasives telles que l'angioscanner thoracique ⁽³⁵⁾.

INTRODUCTION

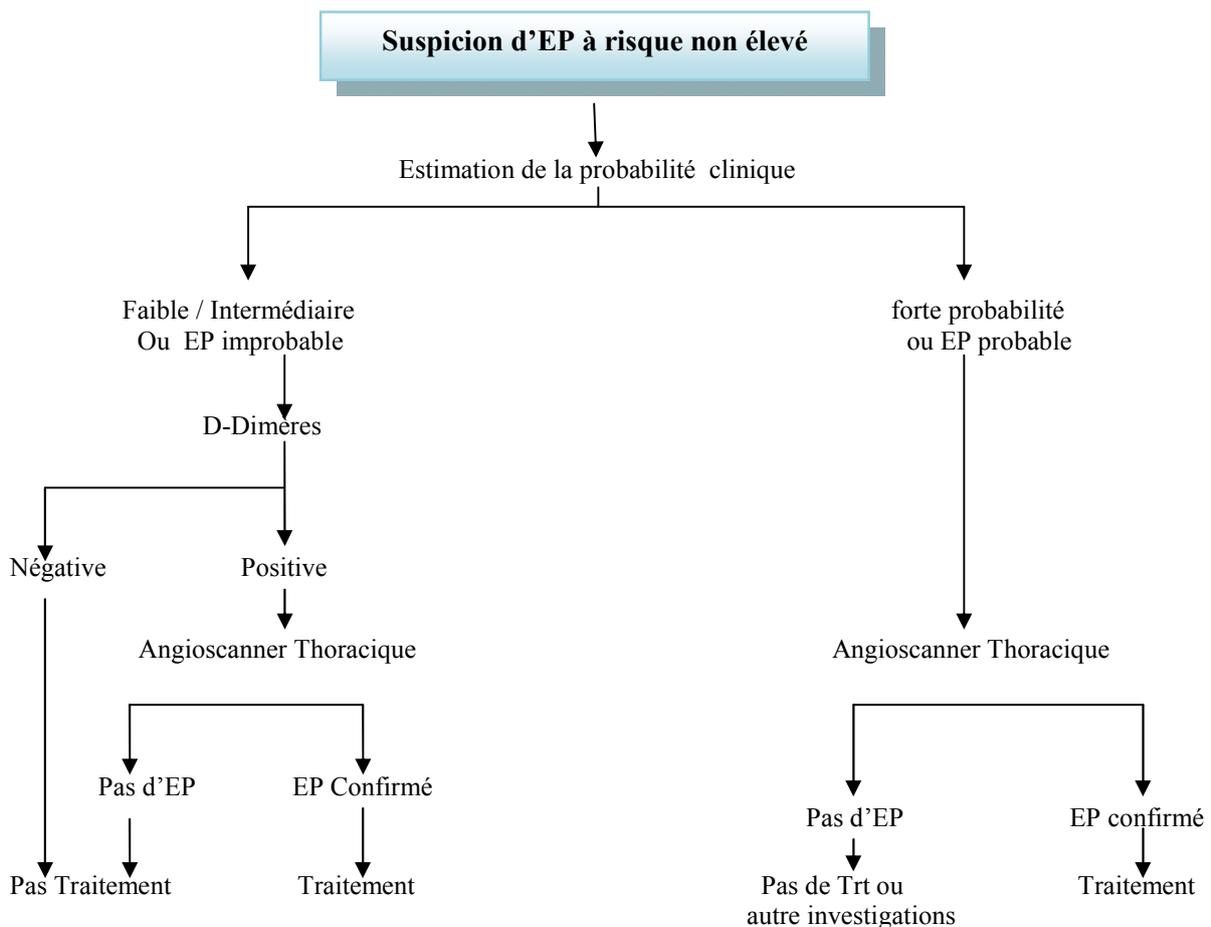
3. Algorithmes diagnostiques :

3.1. Suspicion d'EP à risque non élevé :

L'estimation de la probabilité clinique constitue une étape primordiale et indispensable pour l'interprétation des résultats des examens complémentaires.

L'étape suivante consiste en un dosage quantitatif des D-dimères, mais il est inutile et non fiable si la probabilité est forte. Quand les D-dimères sont négatifs, le diagnostic d'EP peut être exclu.

Quand la probabilité clinique est forte ou que les D-dimères sont élevés, il faut réaliser un angioscanner thoracique par prudence suivi d'une écho-doppler veineuse quand la probabilité clinique est forte ou l'angioscanner négatif. La scintigraphie pulmonaire est maintenant réservée aux contre-indications du scanner. (Figure 5)



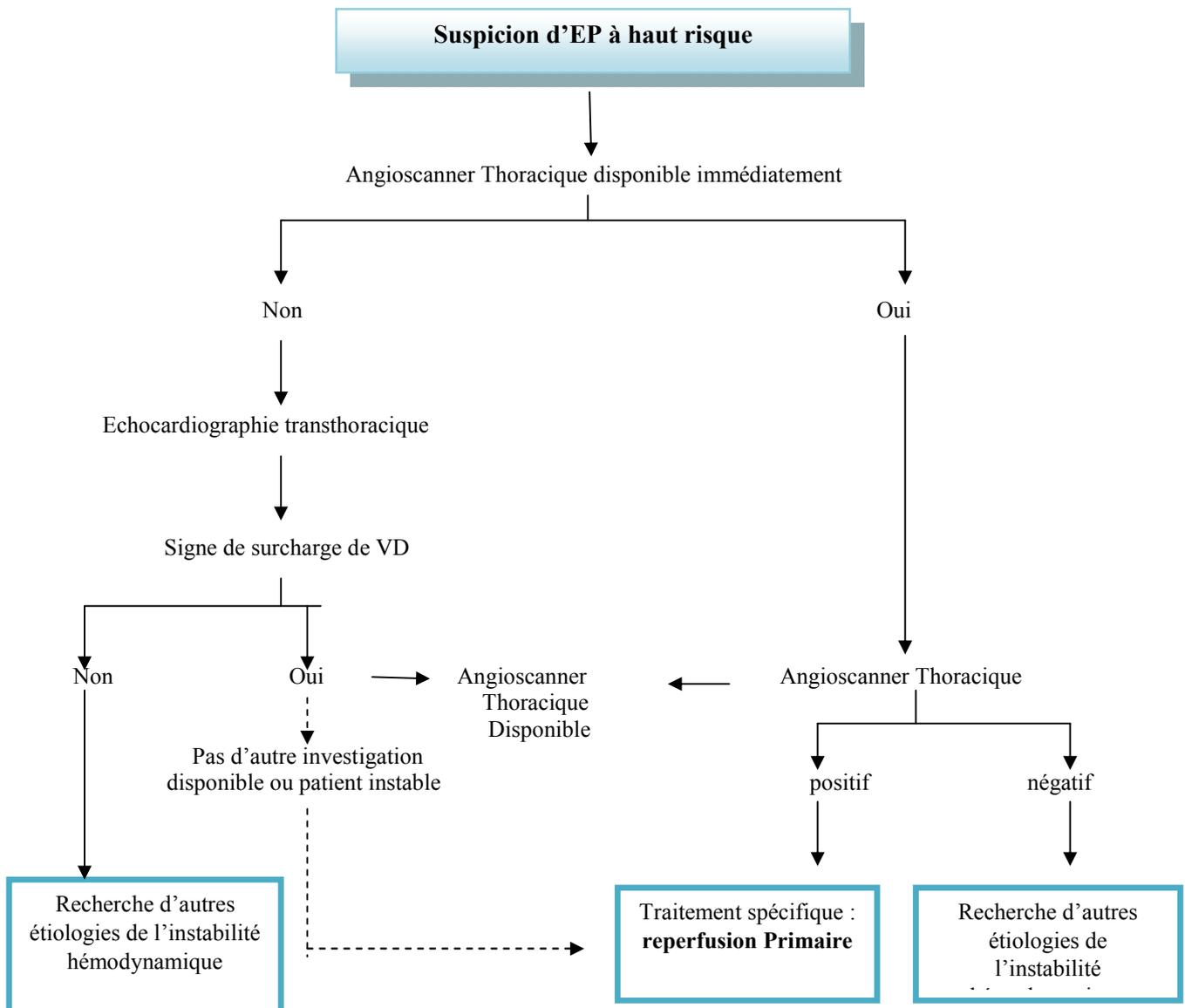
Source: Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;ehu283.

Figure 5 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à risque non élevé.

INTRODUCTION

3.2. suspicion d'EP à haut risque :

En présence de signes de gravité (état de choc, hypotension persistante), la probabilité clinique est souvent forte et le dosage des D-dimères est alors inutile. L'examen de choix est l'angioscanner thoracique mais quand le transport s'avère dangereux, il est possible de confirmer le diagnostic d'EP au lit du malade par l'échocardiographie cardiaque et/ou l'écho-doppler veineux. La mise en évidence d'une dilatation des cavités droites ou d'une TV proximale, permet de confirmer le diagnostic sans autre examen. ⁽⁸⁾



Source: Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;ehu283.

Figure 6 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'EP à haut risque élevé.

INTRODUCTION

4. Diagnostic Différentiel :

Les pièges pouvant simuler une EP sont très nombreux, deux diagnostics sont toujours à évoquer car ils contre indiquent l'anticoagulation: l'épanchement péricardique et la dissection aortique.

➤ *Devant une dyspnée aiguë :*

- Pneumopathie aiguë.
- Œdème aigu du poumon OAP
- Pleurésie.
- Décompensation BPCO
- Crise d'asthme.
- Crise d'angoisse.

➤ *Devant une douleur thoracique :*

- Infarctus du myocarde.
- Péricardite.
- Dissection aortique.
- Epanchement pleural gazeux ou liquidien.
- Douleur pariétale.
- Spasme œsophagien.

➤ *Devant un état de choc avec des signes droits prédominants ou exclusifs :*

- Tamponnade cardiaque.
- Infarctus de myocarde avec extension au VD.
- Pneumothorax compressif.
- Autres causes de choc cardiogénique.

INTRODUCTION

5. Evaluation du pronostic :

5.1. Paramètres cliniques :

Le pronostic de l'EP ne se limite toutefois pas à la présence d'un état de choc ou d'une hypotension de plus de 15 minutes. Le terrain sous-jacent est aussi déterminant. Le registre ICOPER(20) a en effet identifié quatre facteurs de risque indépendants de mortalité liés au terrain sous-jacent :

- * un âge supérieur à 70 ans
- * l'existence d'un cancer
- * d'une insuffisance cardiaque IC
- * broncho-pneumopathie chronique obstructive ⁽⁴²⁾.

Aujesky et al. ⁽⁴³⁾ ont développé le score Pulmonary Embolism Severity Index "PESI" (tableau 4) dont l'objectif est de prédire la mortalité à un mois après un épisode d'EP. dérivé rétrospectivement de données d'un registre nord-Américain, ce score a pu être validé sur des cohortes prospectives Européennes indépendantes ^(43, 44). Le score PESI ne tient compte que de critères cliniques et permet de définir cinq «classes» de patients et ainsi de prédire la mortalité à 30 jours : 2,5 % pour les classes I et II, 7% pour la classe III, 11 % pour la classe IV et 24 % pour la classe V.

En raison de la complexité de la version originale du PESI, qui comprend 11 différentes variables, une version simplifiée sPESI a été développée et validée ^(45, 46).

Lorsque le diagnostic d'embolie pulmonaire est posé, une analyse de la gravité à travers le score de PESI ou sPESI, est indispensable pour la catégorie de malades à risque non élevé à fin de définir d'avantage deux sous groupes :

- * Les malades à risque intermédiaire.
- * Les malades à risque faible.

INTRODUCTION

Tableau 4 : score de PESI simplifié.

Paramètres	Version originale(ISEP)	Version simplifiée(ISEP-s)
Âge	Âge en années	Âge > 80 ans : 1
Sexe masculin	+ 10	–
Cancer	+ 30	1
Insuffisance cardiaque chronique	+ 10	1
Maladie pulmonaire chronique	+ 10	1
Fréquence cardiaque \geq 110 bpm	+ 20	–
TA systolique < 100 mmHg	+ 30	–
Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute	+ 20	–
Température < 36 °C	+ 20	1
Altération de l'état mental	+ 60	1
Saturation artérielle en oxyhémoglobine < 90 %	+ 20	1
Stratification du risque de décès à un mois (% de risque selon les points)		
	Classe I \leq 65 points : très bas (0-1,6 %) Classe II de 66-85 points : bas (1,7-3,5 %) Classe III : 86-105 points : modéré (3,2-7,1 %) Classe IV : 106-125 points : haut (4,0-11,4 %) Classe V : > 125 points : très haut (10,0-24,5 %)	0 point : 1,0 % \geq 1 point : 10,9 %

Source :Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;ehu283.

5.2. Imagerie du VD par échocardiographie ou par angioscanner :

À l'échocardiographie, il y aurait une dysfonction du VD chez plus de 25 % des patients ayant une EP. Les critères sont hétérogènes et difficiles à standardiser. Malgré tout, l'évaluation échographique de la morphologie et de la fonction du VD peut aider à la stratification pronostique. Les critères sont la dilatation du VD, une augmentation du rapport des diamètres VD/VG, une hypokinésie de la paroi libre du VD, une augmentation de la vitesse du jet et de l'insuffisance tricuspide, ou une combinaison des critères ci-dessus.

INTRODUCTION

L'échocardiographie peut aussi identifier un *shunt* droit-gauche à travers un *foramen ovale* perméable, et la présence de thrombus dans le cœur droit, deux éléments qui sont associés à une mortalité accrue chez les patients ayant une EP.

5.3. Biologie :

Le *brain natriuretic peptide* (BNP), le N-terminal pro BNP (NT-ProBNP) et les troponines (Tn) T et I ont été présentés comme facteurs pronostiques dans l'EP et ont fait l'objet de plusieurs publications dont les résultats restent d'interprétation délicate. Le taux de BNP reflète la sévérité de la dysfonction du VD. La troponinémie peut être augmentée, du fait d'un infarctus VD transmural malgré des artères coronaires perméables.

5.3.1 *Troponine :*

L'élévation de la troponine, qui reflète une ischémie myocardique a fait l'objet de nombreuses études qui ont cherché à montrer son rôle pronostique dans l'EP. Les résultats de deux méta-analyses ^(47, 48) ont montré qu'une élévation de troponine T ou I est associée à une augmentation du risque de mortalité précoce chez les malades ayant une EP quel que soit le statut hémodynamique. Chez les malades cliniquement stables, le risque relatif de mortalité hospitalière est de 8,3 ⁽⁴⁸⁾. De plus un taux de troponine élevé est corrélé à la présence d'une défaillance ventriculaire droite ⁽⁴⁷⁾.

L'élévation de la troponine chez les patients ayant aussi une élévation des taux de BNP ou de NT-pro-BNP augmenterait encore le risque de mortalité précoce et de complications.

5.3.2 *BNP et NT pro BNP :*

L'augmentation brutale des pressions au niveau du ventricule droit est responsable d'un étirement des fibres myocardiques, engendrant ainsi une élévation du BNP et du NT pro BNP. En raison de leur forte valeur prédictive négative pour la mortalité précoce, les patients avec un taux faible de BNP ont un bon pronostic et pourraient bénéficier d'une courte durée d'hospitalisation avec un traitement en ambulatoire.⁽⁸⁾

INTRODUCTION

5.4. Stratégie d'évaluation du pronostic :

Elle est présentée dans le tableau 5. La stratification initiale du risque en cas d'EP suspectée ou confirmée, basée sur la présence d'un choc ou d'une hypotension persistante, est recommandée afin d'identifier les patients à haut risque de décès précoce. Chez les patients non à haut risque, l'utilisation d'un score prédictif validé (de préférence PESI ou sPESI) doit être envisagée afin de distinguer un risque bas ou intermédiaire. (49)

En cas de risque intermédiaire, l'évaluation du VD par échocardiographie ou scanner et celle de l'atteinte myocardique par la biologie, doivent être envisagées pour une évaluation complémentaire du risque.

Tableau 5 : Stratégies d'évaluation du pronostic.

Risque de décès à un mois		Paramètres et scores			
probabilité		Choc ou hypotension	Classe ISEP III - IV OU sPESI ≥ 1	Signe de Dysfonction VD à L'imagerie	biologie
Haut		+	(+)*	+	(+)*
Intermédiaire	Intermédiaire-haut	-	+	+	Les deux positifs
	Intermédiaire-bas	-	+	+	0 ou 1 positif
Bas		-	-	-	Evaluation optionnelle si elle est faite les deux sont négatifs
*aucun score ni aucun test biologique ne sont nécessaires : lorsqu'il y a choc /hypotension le risque est toujours élevé.					

Source: MELISSOPOULOU M, ANCIÓN A, LANCELLOTTI P. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'embolie pulmonaire. Revue Médicale de Liège. 2014;69(11):594-9.

INTRODUCTION

III. Prise en charge thérapeutique de l'embolie pulmonaire :

L'embolie pulmonaire est une urgence médicale qui nécessite une thérapeutique bien adaptée pour éviter tous risques de décès ou récidives.

1. Support hémodynamique et respiratoire :

La mortalité précoce lors d'une embolie pulmonaire est liée à la défaillance du ventricule droit secondaire à l'élévation brutale de sa post-charge. Dès lors, toute surcharge volumique supplémentaire infligée à ce ventricule en souffrance est généralement mal tolérée. En cas de faible débit cardiaque et de pression artérielle normale, un remplissage prudent «fluid challenge» (maximum 500 ml) peut, toutefois, souvent améliorer transitoirement le débit cardiaque.

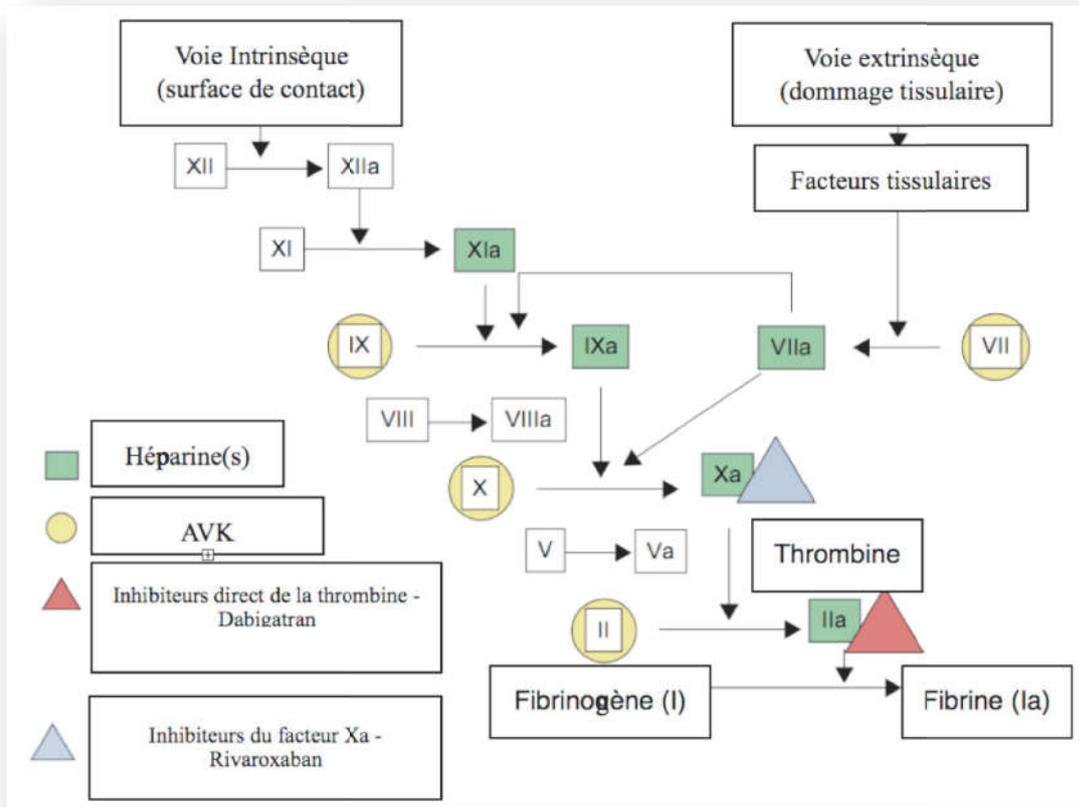
L'utilisation de vasopresseurs est souvent nécessaire parallèlement à la stratégie de reperfusion. En cas de choc, la préférence est donnée à la noradrénaline ou à l'adrénaline par rapport à la dobutamine ou la dopamine qui pourraient aggraver les troubles de la ventilation/perfusion «mismatch» en augmentant exagérément le débit cardiaque. Les vasodilatateurs diminuent la pression artérielle pulmonaire et les résistances vasculaires pulmonaires, mais manquent de spécificité. L'inhalation de monoxyde d'azote (NOi) peut améliorer l'état hémodynamique et les échanges gazeux dans les situations instables.

2. Traitement de l'embolie pulmonaire par les anticoagulants :

Les anticoagulants permettent de ralentir une coagulation excessive. Il s'agit des médicaments utilisés sous contrôle médical étroit et permettent de fluidifier le sang et d'empêcher la formation de ces caillots.

Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention des thromboses veineuses profondes et d'embolie pulmonaire⁽⁵⁰⁾. Les plus connus sont l'héparine et ses dérivés et les anti vitamines K. Les cibles pharmacologiques des médicaments anticoagulants présentés par la suite, sont détaillées au dessous.

INTRODUCTION



Source : Ellis CR, Kaiser DW. The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:341-52.

Figure 7 : Cibles pharmacologiques des anticoagulants actuellement commercialisés en France.

2.1. Traitement initial :

Le traitement anticoagulant est débuté dès la suspicion clinique d'EP et sa poursuite ne peut se concevoir sans avoir obtenu la confirmation du diagnostic par un test objectif, idéalement dans les 24 à 48 heures.

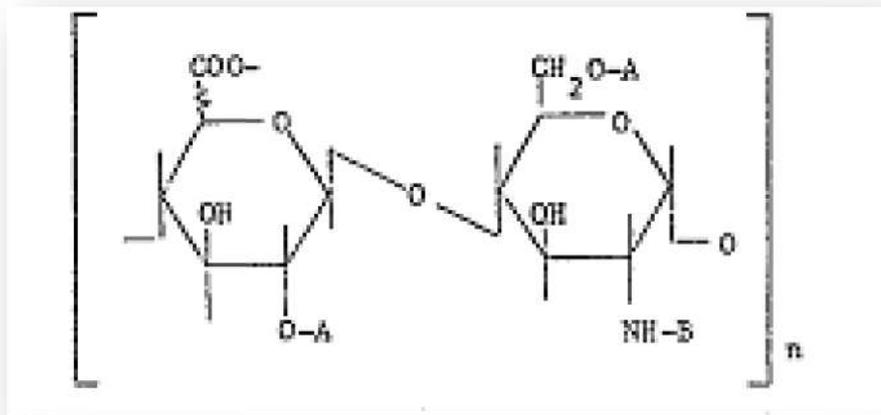
2.1.1. Héparines :

C'est en 1916 qu'ont été mises pour la première fois en évidence les propriétés anticoagulantes de cette substance d'origine biologique qu'est l'héparine. Depuis, il a été démontré que l'héparine est un mélange de glycosaminoglycanes se liant à l'antithrombine(AT) *via* un motif pentasaccharidique, ce qui accroît considérablement le pouvoir de cette dernière à se lier à la thrombine ainsi qu'au FXa⁽⁵¹⁾. La formation de la

INTRODUCTION

fibrine est ainsi inhibée, empêchant la formation d'un thrombus, ou au moins son extension. Ainsi, les héparines sont utilisées en prévention et en traitement curatif de la thrombose.

Structurellement, ce sont des polyholosides hétérogènes sulfatés acides. Les chaînes polyholosidiques sont constituées majoritairement de disaccharides trisulfatés : l'acide iduronique lié en 1-4 au glucosamine tel que présenté en figure 8.



Source : NAGGI A., TORRI G. European publication server [En ligne]. Disponible sur : <<https://data.epo.org/publication-server/rest/v1.0/publicationdates/19840829/patents/EP0116801NWA1/document.html>> (consulté le 29 décembre 2014)

Figure 8 : Schéma de la structure chimique d'une héparine (A : H ou SO₃- ; B : SO₃ ou COCH₃)

Les héparines inhibent de manière réversible la thrombine et le FXa . Les héparines non fractionnées (HNF) ont un effet sur la thrombine et le FXa, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en revanche sont plus actives sur le FXa que sur la thrombine du fait de la longueur de leur chaîne polyholosidique.

2.1.1.1. Les héparines standards ou non fractionnées (HNF) :

Elles ont pour indications principales la thromboprophylaxie préalable à une intervention chirurgicale cardiovasculaire ainsi que la prévention de la thrombose veineuse. Les HNF se lient également aux cellules endothéliales et aux plaquettes ce qui explique leurs propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques incertaines.

Parmi les HNF actuellement commercialisées, on distingue ⁽⁵²⁾:

-l'**héparine sodique** administrée par voie IV dont le délai d'action est de quelques minutes et la durée d'action de 3 heures,

INTRODUCTION

- la **CALCIPARINE®** ou héparine calcique, administrée par voie sous-cutanée, dont le délai d'action est d'une à deux heures et la durée d'action de l'ordre de 10 heures.

Les héparines non fractionnées sont administrées par voie intraveineuse ou sous cutanée, de demi-vie courte et à élimination non rénale. Elles sont prescrites en phase aiguë d'EP en cas d'insuffisance rénale sévère (contre-indication des autres molécules), de risque hémorragique, d'EP grave/gravité intermédiaire pouvant nécessiter un traitement fibrinolytique.

La posologie initiale pour l'HNF sodique est de 18UI/Kg/h avec un bolus IVD de 50 à 80 UI/Kg. Pour HNF calcique, un bolus de 333 UI/Kg puis 250 UI/Kg x 2 / jr S/C. L'HNF est prescrite à une posologie adaptée au poids corporel et à un test d'hémostase ; Temps de Céphaline Activé (TCA) entre 2 et 3 fois le témoin.

Ce traitement nécessite une surveillance quotidienne du TCA ou de l'héparinémie et un contrôle régulier des plaquettes. Le premier TCA doit être réalisé 4 à 6 heures après le début du traitement, répété 6 heures après chaque changement de doses et contrôlé par la suite au moins une fois par jour.

➤ Effets secondaires :

* Les hémorragies sont une complication majeure du traitement par l'héparine ; elles peuvent survenir en cas de surdosage ou lorsque l'héparinothérapie est associée à un autre facteur d'hypocoagulabilité (administration d'antiagrégants plaquettaires, thrombopénie, insuffisance hépatique...) ⁽⁵³⁾

* Les thrombopénies

* L'ostéoporose peut se rencontrer lors de traitements prolongés et à fortes doses.

➤ Interactions médicamenteuses :

Les interactions de l'HNF sont d'ordre synergique, c'est-à-dire, que toute substance agissant sur l'hémostase et la coagulation potentialise les effets de l'héparine ⁽⁵³⁾ :

* les antiagrégants plaquettaires,

* les anti-inflammatoires non stéroïdiens

INTRODUCTION

* les antivitamines K (AVK)...

➤ Surveillance:

Une surveillance de la numération plaquettaire est nécessaire, quelles que soit l'indication du traitement et la posologie administrée : il faut pratiquer une numération plaquettaire avant traitement, puis deux fois par semaine pendant 21 jours. Au-delà de cette période, si un traitement prolongé s'avère nécessaire dans certains cas particuliers, le rythme de contrôle peut être porté à une fois par semaine, et cela jusqu'à l'arrêt du traitement⁽⁵²⁾

L'activité anti-Xa (héparinémie), qui est un test spécifique, sera préférée en cas d'anomalies du TCA préexistantes, chez les malades de réanimation et en cas de syndrome inflammatoire marqué⁽⁵³⁾

2.1.1.2. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM) :

Ils possèdent les mêmes indications que les HNF. Cependant, les patients présentent moins d'hémorragies avec les HBPM qu'avec les HNF⁽⁵⁴⁾. Ces dernières présentent des profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques plus prévisibles que les HNF. Elles ont été obtenues par dépolymérisation des chaînes des HNF, par voie chimique ou enzymatique (tableau 6).

Tableau 6 : Méthodes d'obtention des HBPM commercialisées en France

MEDICAMENT	METHODE DE PREPARATION
Nadroparine (FRAXIPARINE)	Dépolymérisation dans l'acide nitrique
Enoxaparine (LOVENOX)	Benzylation suivie d'une dépolymérisation alcaline
Dalteparine (FRAGMINE)	Dépolymérisations dans l'acide nitrique
Tinzaparine (INNOHEP)	Dépolymérisation par heparanase
Danaproïde (ORGARAN)	Procédé enzymatique depuis la muqueuse intestinale animale

Source : HIRSH J., RASCHKE R. Heparin and low-molecular-weight heparin : The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 1 septembre 2004. Vol. 126, n°3_suppl, p. 188S-203S

INTRODUCTION

➤ Les avantages des HBPM par rapport aux HNF sont :

- les HBPM sont recommandées plus que l'HNF. Cette recommandation est basée sur les résultats de méta-analyses de séries d'essai dans les TVP et les EP⁽⁵⁵⁾ ;
- une administration possible par voie sous-cutanée, une seule fois par jour sans contrôle biologique, permettant un traitement adapté au poids (tableau 7) ;

La numération plaquettaire reste de mise à l'instauration du traitement. Par contre, en dehors d'un relais par HNF ou d'un contexte chirurgical ou traumatologique la surveillance plaquettaire n'est plus obligatoire.

La surveillance de l'activité anti Xa peut être proposée en cas d'insuffisance rénale modérée, d'âge avancé, de faible ou important poids corporel ou en cas de complication hémorragique à la recherche d'une accumulation ;

- elles constituent le traitement de référence en cas d'EP dans un contexte de cancer ;
- une efficacité équivalente aux HNF et une sécurité à l'administration au moins équivalente, au regard des essais cliniques.

En revanche, il est admis que les HNF sont préférables aux HBPM pour les patients présentant une insuffisance rénale, du fait de leur voie d'élimination (contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance, créatininémie < 30 ml/min)

Actuellement, en France 2 HBPM ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché (l'AMM) pour le traitement d'une EP, à l'exclusion de celles relevant d'un traitement thrombolytique ou chirurgical, l'énoxaparine (LOVENOX) et la tinzaparine (INNOHEP). Les autres HBPM, daltéparine (FRAGMINE), nadroparine (FRAXIPARINE) sont indiquées dans le traitement curatif des TVP⁽⁵⁶⁾ (tableau 7).

Tableau 7 : Posologie recommandée pour chacune des héparines de bas poids moléculaire dans le traitement curatif de TVP et EP

Molécule	Posologie
LOVENOX	100UI anti-Xa/12h
FRAGMINE	100UI anti-Xa/12h
FRAXIPARINE	85UI anti-Xa/12h
FRAXODI	171UI anti-Xa/12h
INNOHEP	175UI anti-Xa/12h

Source : Léger P, Barcat D, Boccalon C, Guilloux J, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. EMC-Cardiologie-Angéiologie. 2004;1(1):80-96.

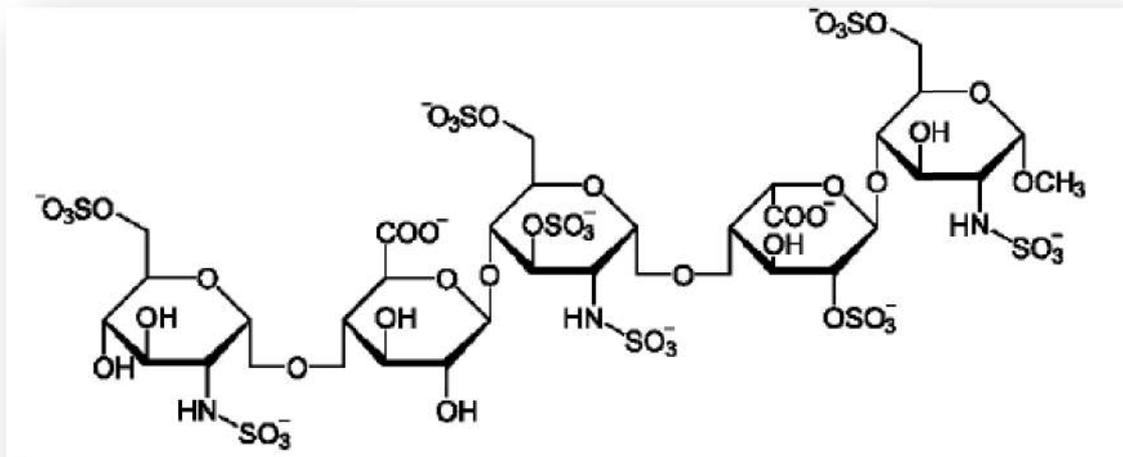
INTRODUCTION

2.1.1.3. Fondaparinux :

L'identification et l'isolement de la structure active de l'héparine (pentasaccharide) a permis sa synthèse. Cette molécule a une activité anti-Xa exclusive, s'administre par voie sous-cutanée, est éliminée par voie rénale et ne présente pas de risque théorique de thrombopénie induite par l'héparine. Le fondaparinux, à la dose de 5, 7,5 ou 10 mg (selon le poids) en une injection sous-cutanée par jour, a été évalué dans le traitement curatif des EP où il était comparé à l'HNF⁽⁵⁷⁾. Ce traitement s'est révélé au moins aussi efficace en termes de récurrence et de décès, et aussi en termes d'hémorragie que l'HNF ou l'énoxaparine⁽⁵⁷⁾.

Des molécules récentes telles que Fondaparinux (ARIXTRA®), figure 9) ou Idraparinux (non commercialisé à ce jour) sont des penta saccharides de synthèse dont la structure a été conçue d'après celle du site de liaison de l'héparine à l'antithrombine⁽⁵⁸⁾, c'est-à-dire une séquence penta saccharidique dans laquelle une unité glutamine se lie seule à l'AT⁽⁵¹⁾.

Ces molécules ciblent le FXa, mais ne sont pas capables de cibler la thrombine en raison de leur relative petite taille empêchant de stabiliser l'interaction entre la thrombine et l'antithrombine.



Source : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fondaparinux>

Figure 9 : Structure chimique du Fondaparinux

Il présente l'avantage de ne pas induire de thrombopénie induite à l'héparine (TIH). Trois dosages sont disponibles à posologie curative :

- 5 mg/j si poids inférieur à 50 kg,
- 7,5 mg si poids entre 50 et 100 kg
- 10 mg si poids supérieur à 100 kg.

INTRODUCTION

2.1.2. Avantages et inconvénients des héparinothérapies:

En plus d'un risque hémorragique accru, lors de l'instauration d'une héparinothérapie, un suivi de la numération plaquettaire est nécessaire afin de s'assurer que le patient ne présente pas de thrombopénie induite par héparine (TIH). La TIH est rare mais grave. Il s'agit d'une réaction immunitaire aboutissant à la formation d'anticorps spécifiques du complexe héparine-facteur 4 plaquettaire. Elle survient pour 3 % des patients en chirurgie et 1 % en milieu médical lors de l'administration d'un traitement par héparine non fractionnée (HNF). Sa fréquence est inférieure à 1 % avec les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ⁽⁵⁹⁾. La TIH est très rarement observée lors de l'administration de l'un des pentasaccharides de synthèse présentés ci-dessus.

Notons l'existence d'un antidote si la prise d'héparine s'accompagne de la survenue d'hémorragie. Il s'agit du sulfate de protamine, un peptide basique qui forme des complexes ioniques avec les héparines qui perdent alors leur activité anticoagulante. Il est administré par voie intraveineuse en bolus. Toutefois, cet antidote semble bien moins efficace avec le fondaparinux qu'avec les HBPM et surtout les HNF. En effet, la protamine restaure principalement l'activité catalytique de la thrombine ⁽⁶⁰⁾. Enfin, ces molécules existent sous la forme d'une administration par voie parentérale et non par voie orale.

2.1.3. Le choix de la molécule qui convient le mieux :

Il apparaît donc que les HBPM ou le fondaparinux sont au moins aussi sûres et efficaces que l'HNF pour traiter une EP. Dans la mesure où les HBPM et le fondaparinux sont plus simples à utiliser (1 ou 2 injections sous-cutanées par jour, sans contrôle biologique), il est recommandé d'utiliser ces molécules en première intention pour le traitement des EP non grave, l'HNF demeurant la seule molécule utilisable chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 30 ml.min⁻¹) ou instables ⁽⁶¹⁾

INTRODUCTION

2.2. Traitement d'entretien :

2.2.1. Les anticoagulants oraux :

2.2.1.1. *Anti vitamines K(AVK) :*

2.2.1.1.1. Définition et classe des AVK :

- Définition

Les AVK sont des médicaments résorbables par voie digestive qui dépriment *in vivo* la coagulation du sang, en bloquant l'activation hépatique de certains facteurs de la coagulation⁽⁵³⁾.

Ces médicaments sont généralement prescrits comme traitement anticoagulant au long cours, contrairement aux héparines. Commercialisés depuis près de cinquante ans, ils ont longtemps été les seuls anticoagulants administrés *per os*.

- Les classes des AVK :

Les AVK possèdent une parenté de structure avec la vitamine K. Ils appartiennent à deux grandes classes(tableau 8) :

- les coumariniques (Sintrom[®], Apegmone[®], Coumadine[®]) ;
- les dérivés de l'indandione (Pindione[®], Préviscan[®]).

Warfarine est considéré comme l'AVK le plus prescrit dans le monde⁽⁶²⁾.

Tableau 8 : propriétés des AVK

FAMILLE	DCI	NOM DE SPECIALITE	INDICATION	DATE D'AMM
4 hydroxy-coumariniques	Acénocoumarol	sintrom [®] ,	TVP, EP, IDM, prévention De la thrombose en relai avec l'héparine	01 /03/1995
	Warfarine	Coumadine [®]		15/01/1960
dérivés de l'indandione	Fluindione	Préviscan [®]		01/01/1995

Source : THERIAQUE.ORG. INTEGRILIN 0,75mg/mL - Monographie de la spécialité. [En ligne]. Disponible sur <[http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12038&info=INDIC\(2décembre2014\)](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12038&info=INDIC(2décembre2014))>.

INTRODUCTION

2.2.1.1.2. Pharmacologie et mécanisme d'action des AVK :

- Propriétés Pharmacologiques :

L'absorption des AVK par le tractus digestif est presque intégrale. La concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de deux à six heures. Plus de 97% des AVK absorbés circulent dans le plasma sous forme liée à l'albumine. Le (tableau 9) résume les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.

Seule la forme libre est active, et va gagner les cellules hépatiques où elle exerce son action inhibitrice sur la vitamine K époxy réductase et la vitamine K réductase. Lorsque la concentration de la forme libre diminue, une partie de la forme liée à l'albumine s'en dissocie et devient active. Ce mécanisme de libération progressive à partir d'un réservoir explique en partie l'effet prolongé des AVK.

Leur dégradation est hépatique et les métabolites inactifs sont éliminés dans les urines et dans les selles. Les AVK diffusent à travers le placenta et passent dans le lait maternel.

INTRODUCTION

Tableau 9 : les principales caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.

	Fluindione	Warfarine	Acénocoumarol
Absorption Biodisponibilité Tmax	Rapide	Rapide	Rapide Importante (60 %) 2-3h
Variabilité Intra/interindividuelle	Importante	Importante	Importante
Distribution -Volume distribution (Vd) Liaison protéines plasmatiques -Passage placenta/lait maternel	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Forte (97 %) Formes liées inactives Oui	Vd = 0,16 à 0,22 L/kg
Métabolisme	Forme libre uniquement	Forme libre uniquement	
Principales voies	Induction enzymatique	Induction enzymatique	CYP450 2C9 CYP1A2 CYP2C19
Métabolites	Inactifs	Inactifs	Inactifs
Interactions médicamenteuses d'origine métabolique	Nombreuses	Nombreuses	Nombreuses
Élimination	Rénale Directe ou après métabolisation	Rénale Directe ou après métabolisation	60 % rénale - 29 % fécale Surtout après métabolisation
t1/2 vie	31h	35-45h	8-11h
Principaux facteurs d'augmentation de l'exposition	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale	Sujets âgés Insuffisance rénale
Activité anticoagulante	Indirecte Action sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S)		
Délai d'action	36-72h		
Durée d'action	3-4 jours	4 jours	2-4 jours
Surveillance biologique	INR		
Principaux facteurs perturbant l'équilibre de l'INR	Sujet âgé Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Poids < 50 kg Événement pathologique intercurrent, épisode infectieux aigu Hypoprotidémie Polypathologie Alimentation riche en vitamine K Médicaments/Plantes agissant sur le métabolisme hépatique		

Source : Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance Avril 2014file:///C:/Users/microo/Downloads/ANSM-rapport_NACOs-avril%202014%20(1).pdf

INTRODUCTION

- Mécanisme d'action :

La vitamine K intervient dans la synthèse de plusieurs facteurs de la coagulation : la thrombine, le FVII, le FIX et le FX, ainsi que dans la synthèse de deux inhibiteurs de la coagulation : la protéine C et la protéine S.

Lors de leur synthèse au niveau hépatique, ces facteurs subissent une γ -carboxylation. Cette γ -carboxylation est permise par une enzyme, la γ -glutamylcarboxylase. La vitamine K, sous forme réduite, est un cofacteur de cette enzyme. Lorsque la carboxylation a eu lieu, la vitamine K se trouve sous forme oxydée. Elle est régénérée par l'époxyde reductase qui est l'enzyme cible des AVK.

Les AVK ont une analogie de structure avec la vitamine K. Ils empêchent donc la réaction de réduction catalysée par l'époxyde reductase, et donc la régénération de la vitamine K, essentielle à l'activation de certains facteurs de la coagulation (FII, FVII, FIX, FX, PC et PS).

Ils n'ont pas d'action sur les facteurs de la coagulation déjà formés. Chaque facteur ayant une demi-vie différente, il est admis que le délai d'action des AVK est de l'ordre de 60 heures, c'est-à-dire la plus longue de ces demi-vies, celle de la prothrombine. Ceci explique que ces médicaments ne sont jamais administrés comme traitements d'urgence, les héparines étant alors privilégiées ⁽⁶²⁾

2.2.1.1.3. Posologie :

L'administration d'AVK intervient en relai d'une héparinothérapie, deux à sept jours après l'initiation de celle-ci. Les AVK à demi-vie longue seront privilégiés (Fluindione, Warfarine) avec la prise d'un comprimé par jour, le soir. La posologie sera ensuite ajustée en fonction des résultats d'INR par quart de comprimé jusqu'à stabilisation de l'INR dans l'intervalle thérapeutique [2 ; 3]. L'INR est déterminée toutes les 48 heures jusqu'à ce que deux INR successifs soient compris dans l'intervalle thérapeutique. Une fois l'INR stabilisé, il ne sera contrôlé que 1 fois par mois. Dans le cas d'une urgence de type chirurgicale, KANOKAD® pourra être administré en IV aux patients traités par AVK. Il s'agit d'un complexe des facteurs et inhibiteurs de la coagulation affectés par les AVK : FII, FVII, FIX, FX, protéine C et protéine S.

INTRODUCTION

- Les principales contre-indications à la prise d'AVK sont :
 - la présence de lésions risquant de saigner ;
 - une insuffisance hépatocellulaire car ces médicaments sont métabolisés par le foie
 - le 1er ou le 3e trimestre d'une grossesse ;
 - la co-administration d'inhibiteurs (ISRS, azolés, macrolides,...) ou d'inducteurs enzymatiques (Hypericum perforatum, carbamazépine, phénytoïne, ...).

2.2.1.2. *Anticoagulants oraux directs :*

2.2.1.2.1. Définition et classe des AODs :

Les nouveaux anticoagulants oraux, aujourd'hui nommés anticoagulants oraux directs (AOD), sont arrivés récemment sur le marché français et international. Ils ont été développés en réponse aux inconvénients que présentaient les anticoagulants alors disponibles. Il s'agit de molécules de petite taille, actives par voie orale, et inhibant directement soit le facteur X activé soit la thrombine. Ces molécules, comme tout anticoagulant, continueront à être associées à un risque hémorragique.

Les AOD sont de deux catégories :

- les inhibiteurs directs du facteur X, dont la DCI se termine par XABAN (Rivaroxaban, Apixaban) ;
- les inhibiteurs directs de la thrombine, dont la DCI se termine par GATRAN (Dabigatran).

2.2.1.2.2. Profil pharmacologique des AODs :

Ils existent plusieurs molécules d'AOD dont le mécanisme d'action, les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques diffèrent d'une molécule à une autre. Ces propriétés sont résumées dans le (tableau 10) :

INTRODUCTION

Tableau 10 : les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques des AODs

DCI	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Nom Commercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Pro-drogue	Oui	Non	non	Non
Administration	Orale	Orale	orale	Orale
Biodisponibilité	Faible 6.5 %	Importante 80% Alimentation (↗) et dose dépendante (↘ avec ↗ dose)	Modérée 50%	62%
Ln PP	≈ 35%	92-95%	87%	55%
Métabolisme	Très faible (<10-15%), Métabolites actifs, Conjugaison et substrat P-gp	Important (2/3), Métabolites inactifs, CYP3A4 et substrat P-gp	Important (1/4), Métabolites inactifs, CYP3A4 et substrat P-gp	Très faible (<10%), dont 3 actifs, hydrolyse, conjugaison ou CYP3A4/5 et substrat P-gp
Elimination	85 % rénale Inchangée	33% rénale inchangée, 33% rénale métabolites, 33% biliaire Métabolites	27% rénale et 73% biliaire (inchangée et métabolites)	35% rénale et 65% biliaire (inchangée et métabolites)
T1/2	12-14h	5-9 heures sujets jeunes et 11-13 h sujets âgés	12 h	10-14h
Facteurs d'augmentation ASC	IR Age Petit poids Femmes	IR Age IH	IR Age Petit poids	IR Petit poids

Source : Les anticoagulants en France en 2014: état des lieux, synthèse et surveillance Avril 2014file:///C:/Users/microo/Downloads/ANSM-rapport_NACOs-avril%202014%20(1).pdf

❖ *Les_Gatrans :*

C'est une pro-drogue qui présente une mauvaise biodisponibilité. Son métabolisme est hépatique, son élimination est majoritairement rénale, ce qui fait de l'insuffisance rénale une contre-indication à son utilisation. Pour chacune de ses indications, il existe une posologie unique sans besoin d'adaptation de la dose selon des examens de biologie médicale.

INTRODUCTION

Les principaux effets indésirables constatés sont des dyspepsies, une hépatotoxicité et un risque hémorragique. Par ailleurs, il existe de nombreuses interactions avec les médicaments inhibiteurs (azolés, quinidine,...) et inducteurs (rifampicine, *Hypericum perforatum*,...) de la glycoprotéine P (P-gp) ⁽⁶³⁾

❖ Les Xabans :

Ils sont présentés dans le tableau 11, ne sont pas des prodrogues et sont directement actifs *per os*. Ils présentent une bonne biodisponibilité. Ils sont métabolisés par le CYP3A4 hépatique et éliminés par voies rénale et biliaire. Les effets indésirables observés sont les mêmes que ceux des –GATRAN. Du fait de leur métabolisme hépatique, les principales interactions médicamenteuses des –XABAN sont rencontrées avec les AVK, les azolés, la rifampicine, la phénytoïne ou encore la carbamazépine ⁽⁴⁶⁾.

2.2.1.2.3. Indication des AODs dans le traitement de l'embolie pulmonaire

2.2.1.2.3.1. **Dabigatran et exilate:**

Le dabigatran a obtenu en 2014 l'AMM européenne et américaine « dans le traitement et la prévention des risques de récurrence de TVP et EP chez l'adulte » à la posologie de 300 mg par jour (soit 1 gélule de 150 mg deux fois par jour) après une période initiale de 5 jours de traitement par héparine ⁽⁶⁴⁾, d'après les résultats des études RE-COVER, RE-COVER II, RESONATE et RE-MEDY.

L'étude RE-COVER ⁽⁶⁴⁾ a comparé le dabigatran et la warfarine dans le traitement des ETEV aigus (TVP et EP), chez des patients traités initialement par anticoagulants à usage parentéral pendant 9 jours en moyenne. Elle a montré la non-infériorité du dabigatran en comparaison à la warfarine, sans différence sur le taux de saignements majeurs. Par contre, le dabigatran présentait une réduction globale des saignements (majeurs et non-majeurs). Ces résultats ont été confirmés par l'étude RE-COVER II ⁽⁶⁵⁾ qui était une prolongation de l'étude RE-COVER. Les études RE-SONATE ⁽⁶⁶⁾ et RE-MEDY ⁽⁶⁶⁾ avaient pour but d'évaluer l'intérêt de poursuivre l'anticoagulation par dabigatran après au moins 3 mois d'anticoagulation post ETEV.

L'étude RE-MEDY compare l'utilisation du dabigatran à la warfarine et a montré la non-infériorité du dabigatran, sans différence sur le taux de saignements majeurs, mais avec une réduction des saignements majeurs et non majeurs cliniquement significatif.

INTRODUCTION

L'étude RE-SONATE comparait le dabigatran à un placebo et a montré la supériorité du dabigatran, mais avec significativement plus de saignements.

2.2.1.2.3.2. Rivaroxaban :

L'EMA a accordé en 2011 l'AMM européenne au rivaroxaban dans le « traitement des TVP et EP, et prévention des récives sous forme d'EP et TVP chez l'adulte », avec une posologie de 15 mg deux fois par jour pendant les 3 premières semaines suivant l'EP, puis 20 mg par jour en phase d'entretien ⁽⁶⁷⁾ . En cas d'insuffisance rénale modérée avec risque hémorragique, la posologie de phase d'entretien est de 15 mg/j. Dans ce cas, une surveillance de la fonction rénale est souhaitable. Il ne nécessite pas de surveillance de l'hémostase. Ses principales contre indications sont rénales et hépatiques. Comme tout anticoagulant, il doit être utilisé avec la plus grande prudence chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance rénale modérée, de poly médication.

Il a ensuite obtenu l'autorisation de la FDA dans cette indication en 2012. La validation de ces indications est basée sur les résultats des études EINSTEIN-DVT et EINSTEIN-PE.

L'étude EINSTEIN-DVT ⁽⁶⁸⁾ se déroulait en deux temps. Une première phase comparait l'utilisation du rivaroxaban au traitement standard (énoxaparine avec un relais par un AVK) pendant 3, 6 et 12 mois chez des patients atteints de TVP symptomatiques et a démontré la non-infériorité du rivaroxaban, sans différence sur les saignements majeurs ou non-majeurs cliniquement significatifs. Dans la seconde phase, le rivaroxaban était comparé à un placebo dans la prolongation du traitement de 6 à 12 mois. Les résultats ont montré la supériorité du rivaroxaban, sans sur-risque significatif de saignements majeurs. Par contre, le rivaroxaban a significativement augmenté la survenue de saignements lorsqu'on considérait les saignements majeurs et les saignements non majeurs cliniquement significatifs.

L'étude EINSTEIN-PE ⁽⁶⁹⁾ comparait l'utilisation de rivaroxaban au même traitement standard que l'étude précédente pour une durée de traitement total de 3, 6 ou 12 mois chez des patients ayant présenté une EP symptomatique avec ou sans TVP associée. Le rivaroxaban s'est montré non-inférieur au traitement standard, sans différence sur le taux de saignements à la fois majeurs et non-majeurs cliniquement significatifs. Par contre, le rivaroxaban a entraîné significativement plus de saignements majeurs.

INTRODUCTION

2.2.1.2.3.3. Apixaban :

L'EMA et la FDA ont accordé en 2014 à l'apixaban son autorisation de commercialisation dans l'indication "traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et EP chez l'adulte". Les posologies utilisées sont de 20 mg par jour (soit 1 comprimé de 10 mg deux fois par jour) pendant 7 jours puis 10 mg par jour (soit 1 comprimé de 5 mg deux fois par jour) pour le traitement de la TVP et de l'EP, et de 5 mg par jour (soit 1 comprimé de 2,5 mg deux fois par jour)⁽⁷⁰⁾ pour la prévention des récurrences à l'issue de 6 mois de traitement. Les agences se sont basées sur les résultats des études AMPLIFY et AMPLIFY-EXT.

L'étude AMPLIFY⁽⁷¹⁾ comparait l'utilisation de l'apixaban au traitement standard (énoxaparine puis warfarine) chez des patients ayant présenté un ETEV aigu. L'apixaban s'est révélé non-inférieur au traitement standard chez ces patients, avec des taux de saignements significativement moins importants.

L'étude AMPLIFY-EXT⁽⁷²⁾ était une étude d'extension de l'étude AMPLIFY, visant à démontrer l'intérêt de la poursuite de l'apixaban versus placebo. L'apixaban a permis de réduire significativement la récurrence d'ETEV et la survenue de décès en lien, sans pour autant augmenter le risque de saignement.

2.2.1.2.3.4. Edoxaban :

L'edoxaban est le dernier AOD à avoir obtenu ses AMM européenne et américaine, d'abord dans la prise en charge de la FANV, puis dans le traitement de la TVP et de l'EP.

L'edoxaban a également obtenu ses autorisations de l'EMA et la FDA en 2015 dans le "traitement de la TVP et de l'EP, et prévention de la récurrence de TVP et EP chez les patients adultes", à la posologie de 60 mg en une prise par jour (ou 30 mg en cas d'insuffisance rénale modérée (30—50 mL/min) ou de poids < 60 kg ou d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de la PGP) après une période initiale de 5 jours de traitement par héparine⁽⁷³⁾, d'après les résultats de l'étude HOKUSAI-VTE⁽⁷³⁾. Cette étude comparait l'edoxaban à la warfarine chez des patients ayant présenté un ETEV aigu et traités préalablement par au moins 5 jours d'énoxaparine. Elle a montré la non infériorité de l'edoxaban, avec une réduction significative du taux de saignements majeurs ou non majeurs cliniquement significatifs.

INTRODUCTION

Les différentes études pivotales réalisées pour les quatre AOD montrent une efficacité au moins équivalente au comparateur (warfarine ou énoxaparine selon les indications), sans augmentation significative du taux de saignements majeurs. Pour la plupart des molécules, une réduction du risque de saignement intracrânien a même pu être observée. Toutefois, les patients sous AOD présentent quand même des saignements, parfois graves, et notamment gastro-intestinaux. Les AOD semblent donc être une bonne alternative aux AVK ou aux héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

2.2.1.2.4. posologie des anticoagulants oraux directs:

Tableau 11 : Schémas posologiques des anticoagulants oraux directs dans la MTEV et l'embolie pulmonaire.

Molécules	Héparine avant l'AOD	Posologie Initiale	Durée de la posologie initiale	Posologie d'entretien
Apixaban	Non	10 mg × 2 fois	7 jours	5mg × 2
Dabigatran*	Oui (7jours)	–	–	150 mg × 2
Edoxaban*,**	Oui (7jours)	–	–	60 mg × 1
Rivaroxaban	Non	15 mg × 2 fois	21 jours	20 mg × 1

Source : G. Meyer, B. Planquette, O. Sanchez : Prise en charge de l'embolie pulmonaire, les spécificités de la période périopératoire Le Congrès Médecins. Conférence d'Essentiel©2016 Sfar. Tous droits réservés.

*: le Dabigatran et l'Edoxaban sont débutés après sept jours d'héparine de bas poids moléculaire, mais d'emblée à leur posologie d'entretien ;

** : la posologie d'Edoxaban est réduite à 30 mg pour les malades dont le poids est < 60kg, ceux dont la clairance à la créatinine est > 30 ml/min mais < 50 ml/min et ceux qui reçoivent des médicaments inhibiteurs puissants de la p-glycoprotéine.

2.2.1.2.5. Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables de ces molécules consistent en des hémorragies (surtout au niveau du système digestif) et des troubles digestifs (nausées, mais aussi diarrhées et douleurs abdominales), surtout pour le dabigatran. Des anomalies de la fonction hépatique ont été observées avec le dabigatran (fréquentes), moins souvent avec le rivaroxaban (rares) et

INTRODUCTION

l'apixaban (peu fréquentes). Par contre, des augmentations d'ALAT et d'ASAT ont été fréquemment observées avec le rivaroxaban et peu fréquemment observées avec le dabigatran et l'apixaban. Les AODs font d'ailleurs l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance concernant les atteintes hépatiques.

L'edoxaban induirait des anomalies de la fonction hépatique, des troubles digestifs (surtout nausées) ainsi que des affections cutanées fréquentes, en plus du risque hémorragique commun à la famille.

2.2.1.2.6. Contre-indications :

Ces quatre molécules ont en commun les contre-indications suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- saignement évolutif cliniquement significatif ;
- lésion ou maladie considérée comme à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices oesophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses , à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie vasculaire majeure intrarachidienne ou intracérébrale ;
- femme enceinte ou allaitante ;
- traitement concomitant avec tout autre agent anticoagulant oral ou parentéral (sauf en cas de relais par le nouvel anticoagulant oral ou inversement, ou en cas d'administration d'héparine aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel).

2.2.1.2.7. Avantages et inconvénients des AODs :

Le principal avantage de ces molécules est la posologie unique dans une indication donnée, sans suivi biologique ni adaptation posologique, sauf en cas d'insuffisance rénale.

L'inconvénient majeur des AOD est l'absence d'antidote, ce qui pose problème notamment lorsqu'une intervention chirurgicale doit être pratiquée en urgence chez un patient. Il existe actuellement une « course » à la découverte d'un antidote aux AOD.

INTRODUCTION

2.2.2. Schémas thérapeutiques en conduite pratique :

A. HBPM/fondaparinux-AVK :

C'est le schéma thérapeutique le plus courant. Le traitement par AVK peut être débuté dès le premier jour de traitement. Le traitement par héparine est interrompu après au moins 5 jours de traitement et une fois l'obtention de 2 INR > 2 à au moins 24 heures d'intervalle.⁽⁷¹⁾



B. HNF-AVK :

C'est le schéma thérapeutique réservé aux EP graves/instables et chez les patients insuffisants rénaux sévères ou en cas de risque hémorragique particulier. Le relais AVK doit être réalisé selon les mêmes modalités que pour tout relais AVK⁽⁷⁴⁾.

C. HBPM (/fondaparinux) sans relais AVK :

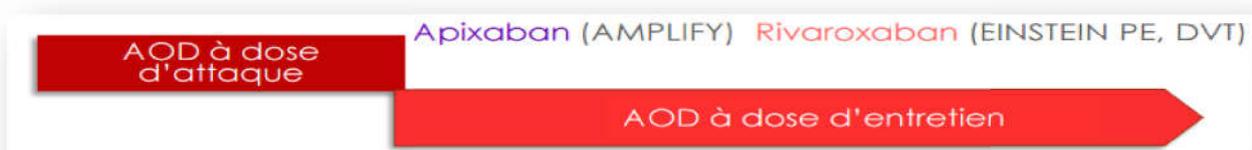
Il est classiquement proposé aux patients avec cancer (HBPM) et plus exceptionnellement aux patients résistants aux AVK⁽⁷⁴⁾.

D. AOD avec ou sans traitement HBPM initial, sans surveillance de l'hémostase:

Ce schéma thérapeutique est amené à se développer dans les années à venir en raison de sa simplicité et de son confort d'utilisation.



Soit,



INTRODUCTION

2.2.3. Durée du traitement anticoagulant :

Si l'indication à un traitement anticoagulant est incontestable en cas d'EP, en revanche la question de sa durée optimale n'est pas résolue. Il est établi qu'une durée minimale de 3 mois de traitement réduit le risque de récurrence de MTEV par rapport à des durées < 3 mois, y compris à long terme ⁽⁵⁷⁾. Au-delà de 3 mois, le bénéfice d'un traitement plus prolongé disparaît à l'arrêt de celui-ci. L'intérêt de la prolongation d'un traitement anticoagulant dépend donc du rapport bénéfice/risque de celui-ci. Les anticoagulants réduisent d'environ 90 % le risque de récurrence de MTEV mais multiplient par 2,6 le risque de complication hémorragique ; 3,6 % des récurrences de MTEV et 11,3 % des hémorragies graves sont mortelles ⁽⁴¹⁾. Aussi, lorsque le risque annuel de récurrence excède 5 %/an, la question de la prolongation du traitement anticoagulant peut se poser. Actuellement, l'estimation du risque de récurrence à l'arrêt du traitement repose principalement sur l'évaluation des circonstances de survenues de l'EP.

Les récentes recommandations nord-américaines de l'ACCP (tableau 12) vont ainsi dans le sens d'une anti coagulation prolongée (au-delà de 3 mois) en l'absence de facteur transitoire ⁽⁴¹⁾. En pratique, il est suggéré que ⁽⁶¹⁾ :

- EP avec facteur favorisant transitoire fort identifié : 3 mois de traitement ;
- EP idiopathique : au moins 6 mois de traitement (au long cours suggéré en cas de risque hémorragique faible dans les dernières recommandations de l'ACCP et de l'ESC) ⁽⁸⁾;
- EP idiopathique récidivante : traitement prolongé ;
- EP et cancer : tant que le cancer est actif et que le rapport bénéfice/risque du traitement est favorable ;
- EP associée à cœur pulmonaire chronique (3 % des EP) : traitement allongé/prolongé compte tenu de la gravité potentielle d'une éventuelle récurrence chez un patient fragile.

INTRODUCTION

Dans tous les cas de figure, il est indispensable de réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement régulièrement et d'évaluer la préférence du patient vis-à-vis du traitement. Des scores pour estimer le risque de récurrence thromboembolique ont été mis au point (DASH, REVERSE, Vienne) mais leur utilisation n'a pas encore été préconisée dans les recommandations de bonne pratique pour évaluer la durée du traitement anticoagulant après une EP idiopathique.

Tableau 12 : durée du traitement anticoagulant en fonction du contexte clinique.

Recommandations : Durée d'anticoagulation après une embolie pulmonaire	classe	Niveau
Les patients avec EP secondaire à un facteur de risque transitoire (réversible), une anticoagulation orale est recommandée pour 3 mois	I	B
Les patients avec embolie pulmonaire non provoquée: une anticoagulation orale est recommandée au moins 3 mois	I	A
Les patients avec 1er épisode d'EP non provoquée et faible risque hémorragique: une anticoagulation orale prolongée peut être considérée	IIa	B
Les patients avec 2 ^{ème} épisode d'EP non provoquée: une anticoagulation pour une durée indéfinie est recommandée	I	B
Rivaroxaban (20 mg/j), dabigatran (150/110 mg/j) ou apixaban (2.5 mg/j) peuvent être une alternative aux AVK si une anticoagulation prolongée est nécessaire	IIa	B
En cas d'anticoagulation prolongée, le rapport bénéfice/risque doit être évalué à des intervalles réguliers	I	C
Chez les patients qui refusent l'anticoagulation ou ont une intolérance aux différentes formes d'anticoagulants oraux, l'aspirine peut être envisagée pour la prévention secondaire de MTEV	IIb	B

Source : Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;ehu283.

INTRODUCTION

3. Autres traitements complémentaires :

Ces traitements peuvent être administrés dans des situations particulières en complément ou à la place du traitement anticoagulant.

3.1. Fibrinolyse :

Le traitement anticoagulant conventionnel prévient l'extension de la thrombose veineuse profonde et les récurrences emboliques mais est dépourvu d'action fibrinolytique cliniquement significative. La revascularisation artérielle résulte ainsi essentiellement de la fibrinolyse physiologique dont l'effet est négligeable au cours des premières heures de traitement alors que la mortalité des embolies pulmonaires graves est très élevée dans cette période. La lyse rapide d'une partie des thrombus provoquée par le traitement thrombolytique induit une amélioration hémodynamique rapide : diminution de 30 % des résistances artérielles pulmonaires et augmentation de 15 % en moyenne du débit cardiaque dès la 2^{ème} heure. Tout l'intérêt du traitement thrombolytique réside dans cet effet hémodynamique rapide.

Le bénéfice hémodynamique de la thrombolyse s'accompagne toutefois d'une majoration du risque hémorragique. La majorité des hémorragies graves compliquant le traitement thrombolytique étant liées à l'accès veineux utilisé pour réaliser l'angiographie, leur incidence est considérablement réduite par l'utilisation de méthodes diagnostiques non invasives (échocardiographie, scanner, scintigraphie). La complication hémorragique la plus grave du traitement thrombolytique est l'hémorragie intracérébrale dont l'incidence est d'environ 2 %.

En raison du risque hémorragique et de l'absence de bénéfice dans l'embolie pulmonaire non grave, le traitement thrombolytique doit être réservé aux embolies pulmonaires graves. Le traitement thrombolytique est indiqué en cas d'embolie pulmonaire prouvée et compliquée d'état de choc ou d'hypotension artérielle définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou abaissée de plus de 40 mmHg par rapport à la pression artérielle systolique de référence (embolie massive). En cas d'embolie submassive définie par la présence d'un cœur pulmonaire aigu sans choc ni hypotension, il convient de mettre en place une surveillance clinique rapprochée sous anticoagulants et de ne recourir à la thrombolyse qu'en cas d'apparition d'une instabilité hémodynamique.

INTRODUCTION

Les contre-indications au traitement thrombolytique sont exposées dans le (tableau 13). La prise en compte ou non des contre indications relatives doit se faire au cas par cas, en fonction de la gravité de l'état de choc et de son évolution sous traitement symptomatique.

Tableau 13 : Contre-indications de la thrombolyse.

Absolues	Relatives
<ul style="list-style-type: none">•AVC hémorragique ou de nature indéterminée ;•AVC ischémique < 6 mois ;•Traumatisme SNC or néoplasme ;•Traumatisme majeur, chirurgie, lésion tête < 3 semaines ;•Hémorragie gastro-intestinale au cours du dernier mois ;•Dissection aortique ;•Troubles connus de l'hémostase ;•Syndrome hémorragique évolutif.	<ul style="list-style-type: none">•AIT < 6 mois ;•Traitement AVK en cours ;•Grossesse ou post-partum < 1 semaine ;•HTA réfractaire > 180/110 mm Hg ;•Insuffisance hépatique sévère ;•Endocardite infectieuse ;•Ulcère gastrique évolutif ;•Manœuvres de ressuscitation ;•Ponction d'organes non compressibles (foie, rein, PL).

Source : Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European heart journal. 2014;ehu283.

Les médicaments thrombolytiques doivent être administrés par voie veineuse périphérique. Aucun thrombolytique n'a formellement démontré sa supériorité par rapport aux autres dans cette indication. Les protocoles de thrombolyse de courte durée, plus rapidement efficace au plan hémodynamique, doivent être préférés (tableau 14). La thrombolyse ne nécessite aucune surveillance biologique spécifique.

Tableau 14 : protocoles courts d'administration des thrombolytiques dans l'embolie pulmonaire grave.

Altéplase (ACTLYSE)	100 mg en 2 heures
Streptokinase (STREPTASE)	1 500 000 UI en 2 heures
Urokinase (UROKINASE)	1 000 000 UI en 10 mn puis 2 000 000 UI en 2 heures

Source : <http://www.cnera.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/cardio/ep-cner.pdf>

INTRODUCTION

3.3. Embolectomie :

L'embolectomie chirurgicale sous circulation extracorporelle n'est indiquée que dans les cas exceptionnels d'embolie pulmonaire massive avec état de choc non contrôlé sous traitement symptomatique, après thrombolyse ou non (si contre-indication formelle à la thrombolyse). La mortalité élevée de cette intervention (30 à 40 %) est en rapport avec l'extrême gravité cette situation clinique.

Diverses méthodes d'aspiration ou de fragmentation des thrombus artériels pulmonaires par cathéters spéciaux ont été décrites. En l'absence d'expérience clinique suffisante, il est impossible de préciser la place et l'intérêt éventuel de ces techniques qui ne sont disponibles que dans un nombre très limité de centres.

3.4. Interruption Cave :

L'embolie pulmonaire grave n'est pas en soit une indication de mise en place d'un filtre cave. En présence d'une embolie pulmonaire, les indications actuellement retenues de mise en place d'un filtre cave sont les suivantes :

- * Contre-indication formelle, transitoire ou définitive, au traitement anticoagulant ;
- * Survenue d'une embolie pulmonaire prouvée (premier épisode ou récurrence) au cours d'un traitement anticoagulant bien conduit et hors du cadre d'une thrombopénie induite par l'héparine ;
- * Patient ayant bénéficié d'une embolectomie chirurgicale.

INTRODUCTION

4. Stratégies thérapeutique :

La stratégie thérapeutique se base sur l'évaluation du risque de mortalité précoce. C'est la présentation clinique qui dicte la conduite à tenir. Les résultats de la mise au point par imagerie et tests de laboratoires permettent de confirmer le diagnostic, mais n'interviennent pas dans l'orientation initiale de la stratégie thérapeutique.

4.1. Traitement de l'embolie pulmonaire avec choc ou hypotension :

La mortalité hospitalière des EP graves varie de 30 à 50%. Leur traitement symptomatique repose sur l'oxygénation, en évitant la ventilation mécanique et la pression expiratoire positive, les catécholamines en l'absence d'hypotension et les vasopresseurs si la pression artérielle ne se normalise pas sous catécholamines. Le rôle de l'expansion volémique reste controversée; elle doit être limitée à 500 ml et comporte vraisemblablement plus de risques que de bénéfices quand les cavités cardiaques droites sont franchement dilatées⁽⁷⁵⁾. S'il n'y a pas de contre-indication, l'EP grave constitue une indication raisonnable de la fibrinolyse, même si le niveau de preuve concernant son efficacité n'est pas optimal⁽⁸⁾. Son effet hémodynamique est précoce, survenant en moins de deux heures. Dans cette circonstance caractérisée par une létalité très élevée, souvent supérieure à 25%, l'excès de complication hémorragique est largement contrebalancé par le bénéfice de la fibrinolyse en termes de mortalité.

En cas de contre-indication à la fibrinolyse, la persistance d'un état de choc malgré le traitement symptomatique fait traditionnellement recourir aux techniques d'embolectomie mécanique soit par voie chirurgicale soit par voie endovasculaire⁽⁸⁾. L'embolectomie chirurgicale effectuée sous circulation extracorporelle est actuellement grevée d'une lourde mortalité opératoire qui atteint encore 15% dans les séries les plus récentes⁽⁷⁶⁾. L'expérience rapportée est essentiellement rétrospective, aucune étude n'a comparé cette approche à la poursuite du traitement symptomatique. L'embolectomie percutanée au moyen d'un cathéter constitue une méthode alternative à la chirurgie. Plusieurs dispositifs ont été testés dans cette optique, une fibrinolyse locale à faible dose administrée par le cathéter est le plus souvent associée, ce qui fait qu'il est difficile d'attribuer le résultat à l'intervention mécanique ou à la fibrinolyse. Là encore, la majorité des dispositifs n'a fait l'objet que de séries rétrospectives le plus souvent monocentriques⁽⁷⁷⁾.

INTRODUCTION

Les résultats font état de taux de succès et de survies hospitalières de l'ordre de 80%, mais la qualité méthodologique ne permet pas d'exclure des biais. Ces techniques d'embolectomie, qu'elles soient chirurgicales ou percutanées ne sont disponibles que dans certains centres⁽⁷⁷⁾. Le seul essai disponible est une étude pilote randomisée dans laquelle un cathéter introduit dans chaque artère pulmonaire délivrant des ultrasons et une fibrinolyse localement était comparé à l'héparine chez des malades cliniquement stables atteints d'EP de gravité intermédiaire. L'utilisation du cathéter était associée à une réduction du rapport des diamètres ventriculaires, alors qu'aucune différence n'était observée sous héparine⁽⁷⁸⁾. Ces données sont encore préliminaires et la durée du traitement, de l'ordre de 15 heures, paraît trop longue pour être proposée à des malades graves dont l'amélioration hémodynamique doit être beaucoup plus rapide.

4.2. Traitement de l'EP sans choc ni hypotension :

L'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire ou du fondaparinux, adaptée aux caractéristiques du patient, est le premier choix de traitement sauf en cas d'insuffisance rénale sévère (I, A).. Le patient requiert une évaluation plus précise du risque de mortalité précoce. Il convient de déterminer le score de sévérité (SEPI) (tableau 2) soit selon le modèle initial ou selon la version simplifiée (tableaux 3). Les patients qui présentent un score faible (classe I ou II) pourraient être candidats à une sortie vers le domicile précoce, dans les 24-48 heures après l'admission. Pour les autres classes, une évaluation de la fonction ventriculaire droite et un dosage des troponines sont nécessaires. Les patients qui sont positifs pour ces deux critères représentent un sous-groupe à risque intermédiaire augmenté. Ils ne sont pas candidats à une thrombolyse en première intention, mais cette option doit être envisagée rapidement si la situation vient à se dégrader. Pour les autres patients, une anticoagulation seule est recommandée et suffisante. L'alitement n'est pas recommandé.

INTRODUCTION

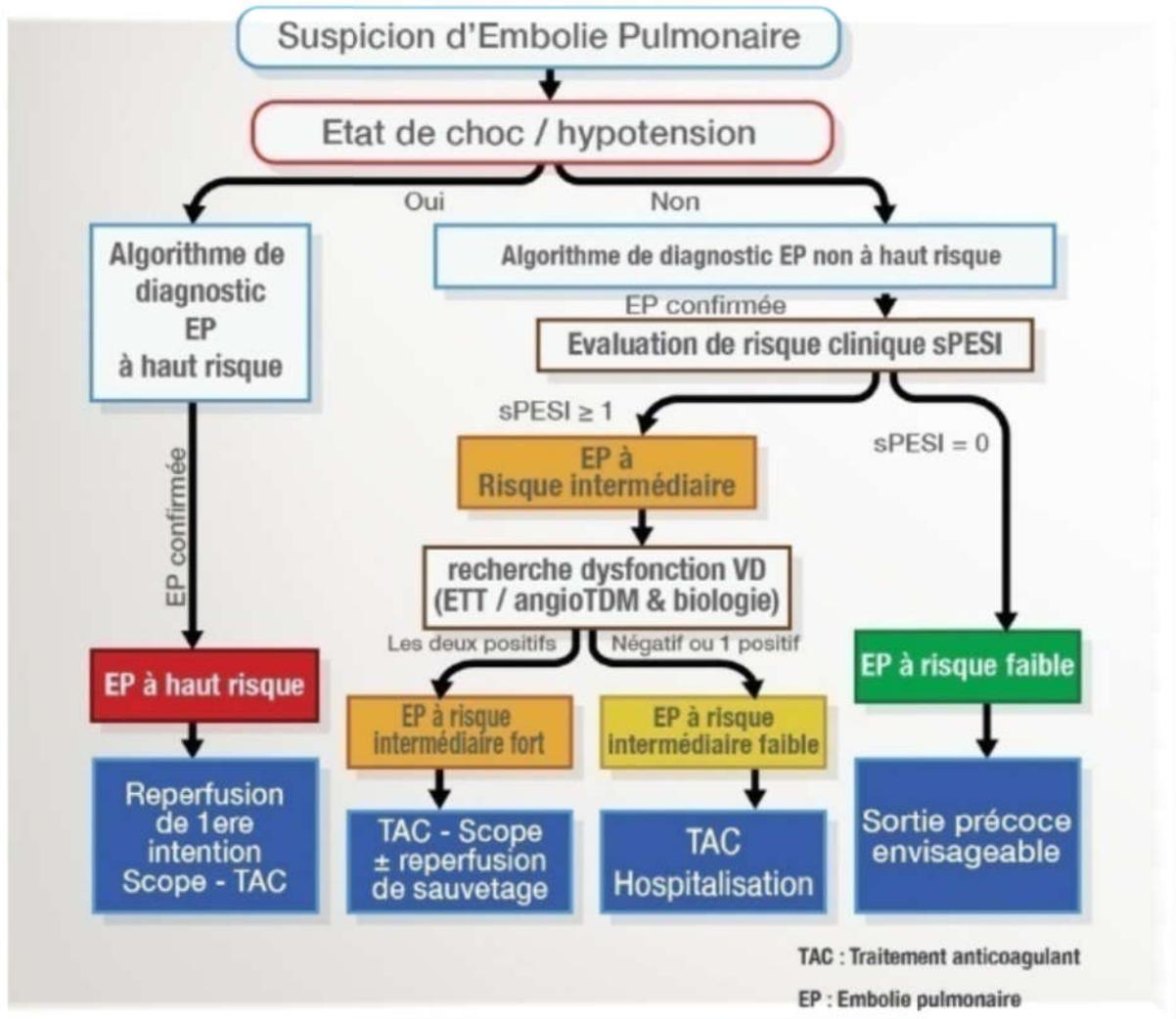


Figure 10 : Prise en charge de l'embolie pulmonaire selon le risque initial

Source : Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014;35:3033—69.

5. Situations particulières :

5.1. EP du sujet âgé :

L'EP du sujet âgé présente de nombreuses particularités cliniques et thérapeutiques qu'il convient d'avoir à l'esprit. Tout d'abord d'un point de vue clinique, les signes sont souvent plus frustes que chez le sujet jeune conduisant à des retards diagnostiques. En cas de situation de probabilité clinique faible/intermédiaire, l'usage des D-Dimères est limité en raison de leur très faible spécificité chez le sujet âgé : les D-Dimères augmentent avec l'âge et sont ainsi souvent positifs chez le sujet âgé en dehors de toute situation de MTEV.

INTRODUCTION

Néanmoins, l'étude Adjust PE vient de démontrer que l'ajustement du seuil de positivité des D-dimères en fonction de l'âge du patient selon la formule $\text{âge} \times 10 \text{ } \mu\text{g/L}$ améliore la sensibilité des D-Dimères⁽³⁸⁾. D'un point de vue thérapeutique, en raison de la fréquence des insuffisances rénales et des interactions médicamenteuses, l'utilisation des anticoagulants doit être extrêmement prudente et l'indication du traitement anticoagulant doit être réévaluée régulièrement.

5.2. EP et cancer :

Le cancer constitue une situation à risque accru de MTEV et la découverte d'une MTEV, notamment asymptomatique à l'occasion du suivi, est fréquente⁽⁷⁹⁾. L'association MTEV/cancer est associée à un pronostic défavorable des deux pathologies puisque les patients cancéreux qui développent une MTEV présentent une surmortalité importante par rapport à ceux qui n'en développent pas. De la même façon, les patients avec MTEV qui ont un cancer ont davantage tendance à présenter des récurrences de MTEV. Aussi la prise en charge thérapeutique de l'EP diffère-t-elle en présence d'un cancer. Compte tenu du risque de récurrence, le traitement doit être prolongé tant que le risque hémorragique est contrôlé et que la néoplasie est considérée comme active.

En termes de choix de traitement anticoagulant, l'utilisation des HBPM est recommandée pendant au moins les 36 premiers mois. Cette stratégie thérapeutique est justifiée par le fait que le risque de récurrence de TVP/EP est moindre sous HBPM que sous AVK et nous disposons de trop peu de données concernant les AODs, les patients cancéreux sont souvent dénutris et l'équilibre des AVK est souvent plus difficile, enfin la survenue d'une MTEV marque souvent un tournant évolutif dans la maladie nécessitant un changement de prise en charge oncologique (chirurgie, chimiothérapie), plus facile à gérer sous HBPM que sous AVK. Bien entendu chez les insuffisants rénaux sévères un relais AVK précoce est indispensable⁽⁶¹⁾. Dans la pratique, l'étude CARMEN a montré que la conformation à ces recommandations tendait à diminuer à distance de l'épisode aigu⁽⁸⁰⁾.

INTRODUCTION

5.3. EP et femme enceinte :

La grossesse est une période à risque accru de MTEV (risque multiplié par 4 par rapport aux femmes du même âge non enceintes) et l'EP est la première cause de décès chez la femme enceinte dans les pays industrialisés ⁽⁸¹⁾. Toute femme présentant une suspicion d'EP doit être évaluée rigoureusement. Les signes et symptômes d'EP (dyspnée. . .) étant courant au cours d'une grossesse normale, les femmes enceintes sont plus souvent adressées pour des suspicions d'EP que les femmes non enceintes et la suspicion sera moins souvent confirmée (10 % de MTEV vs 25 % de MTEV diagnostiquées).

Comme pour tout patient suspect de MTEV, la première étape passe par l'évaluation de la probabilité clinique pour laquelle il n'existe aucun score formellement validé dans ce contexte. En cas de risque faible, un dosage des D-Dimères (d'autant plus souvent positif en l'absence d'EP que la grossesse est avancée) conserve sa valeur prédictive négative. L'écho-Doppler veineux, examen non irradiant et non invasif est un examen central dans la stratégie puisque sa positivité (diagnostic d'une TVP proximale) peut permettre de poser un diagnostic et d'arrêter les explorations. Si l'écho-Doppler est négatif ou révèle une thrombose distale, un angioscanner qui tend à devenir l'examen de référence par rapport à la scintigraphie mais nécessite une bonne expertise ou une scintigraphie pulmonaire doit être réalisée selon les disponibilités techniques. L'irradiation délivrée par ces examens est très inférieure aux doses admises pour le fœtus.

Le traitement repose sur l'utilisation des anticoagulants (HBPM curatives adaptées au poids) pour au moins 3 mois, en pratique tout au long de la grossesse et jusqu'à 6 semaines minimum en post-partum. Les AVK sont formellement contre-indiqués au cours du premier et troisième trimestres, et les AODs tout au long de la grossesse et en cas d'allaitement ⁽⁸²⁾

INTRODUCTION

5.4. EP idiopathique :

En cas de réalisation d'un scanner thoracique pour une autre raison, il n'est pas rare de trouver fortuitement une EP : 1 % des scanners ambulatoires et 4 % des scanners des patients hospitalisés. Le caractère aigu pourra être évalué en comparant les scanners antérieurs, en réexaminant le patient à la recherche de symptômes passés inaperçus, en dosant les D-Dimères et en faisant des écho-Doppler veineux des membres. En l'absence de données cliniques robustes, il est suggéré de traiter ces EP asymptomatiques selon les mêmes modalités que les EP symptomatiques⁽⁵⁷⁾.

IV. Qu'est-ce qui a vraiment changé dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire :

L'ajustement des D-Dimères sur l'âge et la place incontournable de l'angioscanner constituent les avancées les plus marquantes de la démarche diagnostique des recommandations actuelles.

La stratification du risque repose aujourd'hui essentiellement sur des éléments cliniques : la présence ou non d'une instabilité hémodynamique et l'évaluation du score PESI, qui permettent de distinguer les EP à haut risque, des EP à risque intermédiaire ou à bas risque. C'est cette stratification, ajustée sur la présence ou non d'une dysfonction ventriculaire droite et d'une élévation de la troponine, qui va guider la stratégie thérapeutique.

L'avènement des anticoagulants oraux directs, comme une alternative aux AVK, est sans doute l'évolution la plus marquante du traitement de l'EP, attendue depuis près de 50 ans. Les EP à bas risque pourraient, quant à elles, faire l'objet d'une prise en charge en ambulatoire, sous réserve d'études complémentaires et à condition qu'un parcours de soin ait été préalablement défini.



**2. PROBLÉMATIQUE ET
JUSTIFICATIF DE L'ÉTUDE**

PROBLEMATIQUE

Problématique et justificatif de l'étude

L'embolie pulmonaire (EP) est une pathologie fréquente et grave, elle peut avoir un caractère immédiat dramatique ou un risque évolutif important. Sa présentation clinique peut être extrêmement variable en fonction de la gravité, il en est de même pour les examens para-cliniques courants où peu de signes discriminants sont à attendre.

Elle reste encore à l'heure actuelle un défi majeur en médecine, méconnaître le diagnostic est potentiellement lourd de conséquences, les erreurs par excès ne le sont pas moins puisque l'initiation d'un traitement anticoagulant expose à un risque d'accident hémorragique grave.

Elle apparait subitement sans donner de préavis et lorsqu'elle échappe au diagnostic, elle entraîne de lourdes conséquences voire la mort du patient. La question qui se pose : qu'en est-il de la prise en charge efficace de l'embolie pulmonaire ?

L'embolie pulmonaire est parmi les urgences traitées par le service de cardiologie c'est dans ce contexte que l'intérêt de notre étude est de déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de l'EP, en précisant les facteurs de risques, le profil clinique, biologique, radiologique et l'évolution sous traitement, à travers une étude rétrospective réalisée au service de cardiologie du Centre Hospitalier Universitaire Tidjani Damerджи de Tlemcen, sur une période s'étalant entre 1 er janvier 2014 et le 31 décembre 2016.

PARTIE PRATIQUE

POPULATION ET METHODES

I. Objectifs

- ✚ évaluer la Prise en charge de l'embolie pulmonaire adoptée dans la population étudiée.
- ✚ Etudier la répartition de l'embolie pulmonaire selon les données générales, cliniques, para cliniques et thérapeutiques et la comparer aux recommandations actuelles.

II. Population et méthodes

1. Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective sur une période de 3ans au sein du service de cardiologie CHU de Tlemcen.

2. Population d'étude

Tous patients atteints d'une embolie pulmonaire après confirmation du diagnostic selon les résultats de la clinique et la para-clinique ont été inclus.

3. Définition des paramètres de l'étude

3.1. Fréquence cardiaque

C'est le Nombre de cycles cardiaques par unité de temps (par minute, conventionnellement). La fréquence cardiaque au repos à l'âge adulte varie, selon les sujets, de **60 à 100** battements par minute.

La mesure de la fréquence cardiaque peut s'effectuer par la prise du pouls (palpation au niveau d'une artère périphérique de l'onde systolique, engendrée par la contraction des ventricules) ou, de manière plus précise, par l'auscultation prolongée des bruits du cœur au moyen d'un stéthoscope appliqué sur le thorax. Il est aussi possible de déterminer la fréquence cardiaque à partir d'un enregistrement électro cardiographique ; on a 2 situations :

- Tachycardie : la fréquence est anormalement rapide (plus de 100 cycle par minute)
- Bradycardie : la fréquence est anormalement lente(moins de 60 cycle par minute)

POPULATION ET METHODES

3.2. La fréquence respiratoire

C'est le nombre de cycles respiratoires (inspiration et expiration) par minute, mesurés chez un individu. Leur valeur est anormale chez l'adulte lorsqu'il est supérieur à 30 respirations par minute

3.3. Hypotension artérielle :

L'hypotension artérielle est caractérisée par l'abaissement de la pression systolique au-dessous de 10 centimètres de mercure. C'est un paramètre de score PESI

3.4. Hypoxie :

C'est un signe permettant d'estimer la gravité de l'état d'un patient. On parle d'hypoxie lorsque l'analyse des gaz du sang (oxygène et gaz carbonique) dans les artères révèle une pression partielle en oxygène (ou PaO₂) **inférieure à 80** millimètres de mercure, ou **10,6** kilo pascals.

3.5. Dyspnée :

La dyspnée ou difficulté respiratoire liée au degré d'amputation pulmonaire plus l'embolie est grave et bloque un gros vaisseau, plus la difficulté respiratoire est grande

La dyspnée est un signe trop banal, aux causes trop nombreuses, pour avoir à elle seule une valeur diagnostique. Il faut donc tenir compte du contexte et de l'examen clinique (douleur thoracique, fièvre, etc.)

3.6. D-Dimère :

Le dosage sanguin des D-dimères est effectué lorsque l'on évoque le diagnostic de l'EP. Ce dosage permet de confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire mais également dans de nombreuses situations, d'éviter de pratiquer inutilement certains examens invasifs.

Le dosage des D-dimères fait partie des analyses sanguines standards en cas lorsque la formation d'un caillot sanguin est suspectée, et il été dosé par la méthode Elisa.

POPULATION ET METHODES

L'analyse est plus fortement prédictive pour exclure la possibilité d'un caillot sanguin que pour en confirmer la présence :

- un niveau **faible** de D-dimères permet d'affirmer qu'il n'y a pas de caillot sanguin et d'exclure pratiquement à 100% une embolie pulmonaire
- un niveau sanguin **élevé** de D-dimères permet seulement de suspecter la présence d'un caillot.

Le taux de D-dimères dans le sang est normalement inférieur **500 microgrammes par litre** ; une élévation des D-dimères au dessus de 500 µg/l est indicatrice d'une possible embolie pulmonaire. Ce résultat doit toutefois être confirmé par d'autres examens. Des D-dimères élevées **ne permettent pas d'affirmer la présence d'une thrombose**, l'analyse doit donc être interprétée avec précaution.

3.7 Troponine :

Ce dosage est donc important pour le diagnostic, le pronostic et le suivi thérapeutique de l'embolie pulmonaire, qui désignent l'ensemble des troubles survenant lorsqu'une des artères qui alimentent le cœur (les artères coronaires), se bouche en totalité ou en partie.

Le dosage s'effectue grâce à un simple prélèvement sanguin. La technique de dosage repose sur des anticorps qui reconnaissent les formes cardiaques des différentes troponines. L'analyse ne demande aucune préparation particulière.

Le niveau de la troponine dans le sang est normalement très faible ou nul. Les deux types de troponine évalués sont la troponine I et la troponine T. Leur niveau sanguin est exprimé en microgramme par litre de sang (µg /l). Niveaux normaux :

- Troponine I : inférieur à 10 µg /l¹
- Troponine T : inférieur à 0,1 µg /l¹

Toute élévation du taux de troponine dans la circulation sanguine est le signe d'une lésion du myocarde, le muscle cardiaque.

POPULATION ET METHODES

3.8. L'angioscanner :

L'angioscanner est très peu invasif puisqu'il ne nécessite que la pose d'une voie veineuse, grâce à laquelle le produit de contraste iodé sera injecté au niveau du pli du coude, tandis que le patient est allongé sur un lit d'examen. Ce produit étant opaque aux rayons X, il permet la visualisation des vaisseaux sanguins.

Le lit se déplace doucement dans un scanner à rayons X pendant que les informations radiologiques sont enregistrées. Il est demandé au patient de bouger le moins possible afin que les images (clichés radiologiques) soient de la meilleure qualité possible. Celles-ci sont ensuite analysées sur un ordinateur par le médecin radiologue. Une EP se traduit par un défaut d'opacification de la lumière vasculaire

3.9. La scintigraphie :

La scintigraphie pulmonaire utilise un traceur radioactif (vite éliminé) pour imager soit la vascularisation du poumon (en l'injectant dans une veine), soit sa ventilation (en le faisant respirer) ; une caméra enregistre ensuite le rayonnement émis, et tout est enregistré sur des plaques sensibles. Si un secteur pulmonaire n'est pas vascularisé (caillot d'une embolie pulmonaire), il sera invisible sur les clichés, donnant une image d'amputation de la silhouette pulmonaire

POPULATION ET METHODES

4. Protocole de l'étude :

4.1. Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective mono centrique incluant 86 patients consécutifs admis entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2016 au service de cardiologie du CHU TLEMCEM pour embolie pulmonaire. Les dossiers ont été retirés des archives du service après établissement de la liste des patients à partir des registres des admissions au cours de la période d'étude.

4.2. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé en septembre 2016 et a consisté à remplir pour chaque malade une fiche de renseignements (annexe 1) à partir des données figurant dans son dossier. Cette fiche comporte des données sur l'état civil, le motif d'hospitalisation, les facteurs de risque thromboemboliques, les antécédents, la symptomatologie fonctionnelle, les signes physiques, les résultats des examens complémentaires à visée diagnostique et étiologique, le traitement et enfin l'évolution intra-hospitalière.

4.3. Analyse statistique

Les données avaient été saisies et analysées grâce au logiciel SPSS version 21- Les résultats sont présentés sous forme de nombre et pourcentage. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne plus ou moins écart type alors que les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

RESULTATS

RESULTATS

I. Données socio épidémiologiques :

1. Fréquence :

De l'année 2014 à l'année 2016 dans le service de cardiologie de CHU Tlemcen sur 3245 patients hospitalisés, 86 étaient inclus au protocole soit une fréquence de l'embolie pulmonaire de 2,65%.

2. Répartition selon le sexe :

Tableau 15: Répartition selon le sexe

	Effectifs	Pourcentage %
MASCULIN	30	34,9
FEMININ	56	65,1
Total	86	100,0

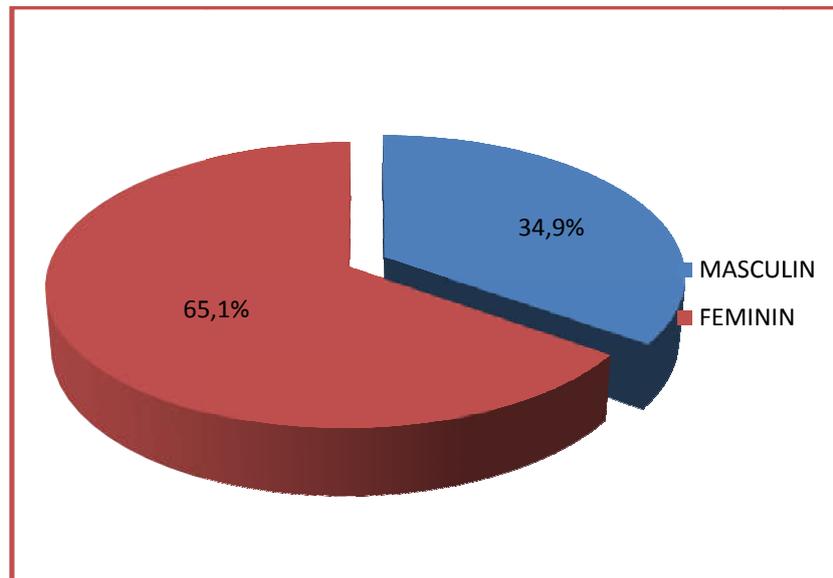


Figure 11 : répartition des EP en fonction du sexe

- Parmi les 86 patients, on a retrouvé 56 femmes et 30 hommes avec un sexe ratio de 0,53.
- 65.1% des patients présentant une embolie pulmonaire sont de sexe féminin.

RESULTATS

3. Répartition Selon l'âge :

- L'âge moyen de nos patients est de $62,34 \pm 10,27$ ans
- Les âges extrêmes sont de 34 et 82 ans.

Les patients ont été divisés en 05 groupes (30-40 ; 41-50 ; 51-60 ; 61-70 et à >70)

Tableau 16: Répartition selon l'âge

	Effectifs	Pourcentage (%)
30-40	3	3,5
41-50	9	10,5
51-60	18	20,9
61-70	37	43,0
>70	19	22,1
Total	86	100,0

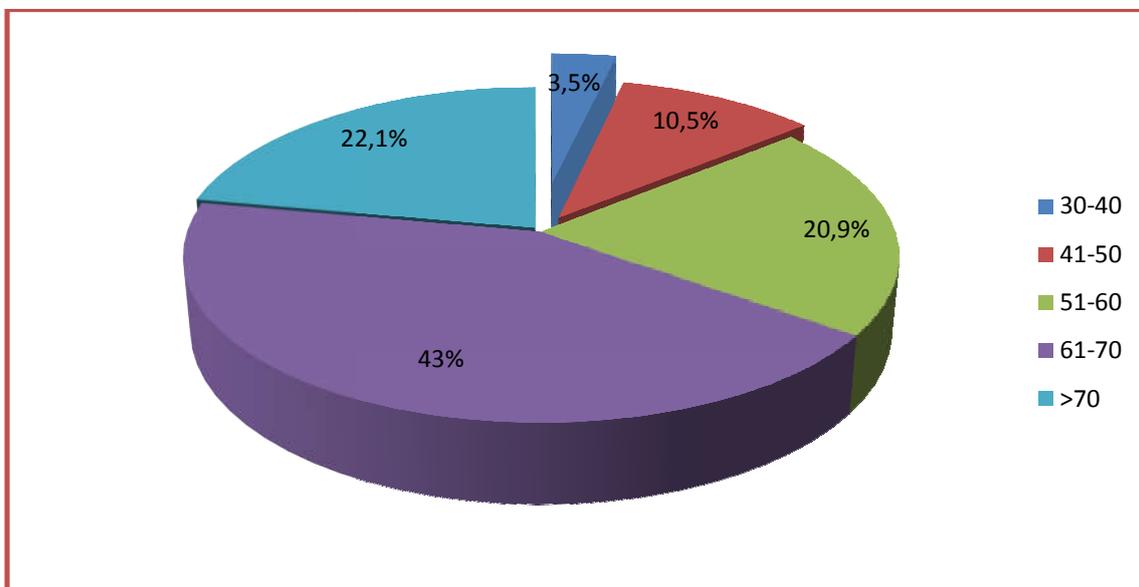


Figure 12 : répartition des patients selon l'âge

- On constate que la tranche d'âge majoritaire se situe entre 61-70 ans avec une fréquence de 43%.

RESULTATS

4. Répartition selon l'année d'admission :

Tableau17: Répartition de la population selon la date d'entrée

	Effectifs	Pourcentage (%)
2014	26	30,2
2015	35	40,7
2016	25	29,1

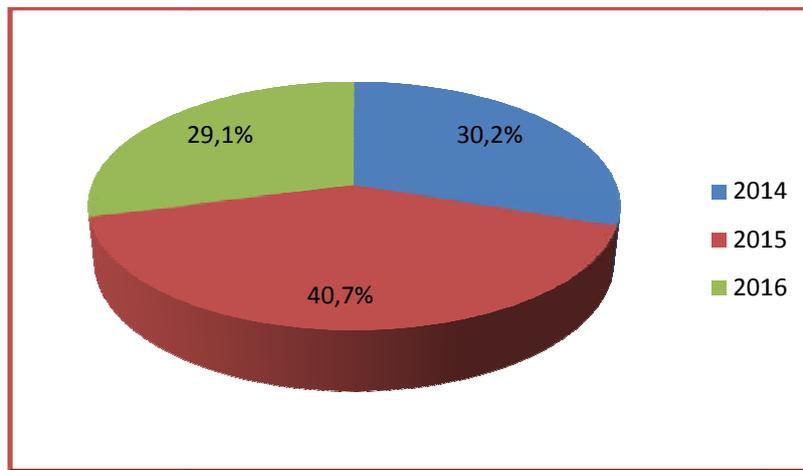


Figure 13 : Evolution de la maladie sur les 3 ans

- 26 cas d'embolie pulmonaire en 2014
- 35 cas d'embolie pulmonaire en 2015.
- 25 cas d'embolie pulmonaire en 2016.

L'année 2015 représente un pic par rapport aux deux autres.

5. Répartition selon la résidence :

Tableau 18: Répartition selon la résidence

	Effectifs	Pourcentage (%)
Urbaine	80	93
Rurale	6	7
Total	86	100

Les malades en majorité étaient des urbains (93%).

RESULTATS

II. Facteurs de risque thromboemboliques :

Tableau 19 : Répartition des facteurs de risque

Facteur de risque	Effectifs	Pourcentage (%)
Age avancé >65ANS	39	45,34
Tabagisme	18	18,4
Alitement prolongé	38	38,8
Cardiopathie	21	21,4
HTA	33	33,7
Diabète	36	41,86
Contraception orale N=56	10	17,85
Chirurgie récente	37	43,02
Cancer	15	15,3

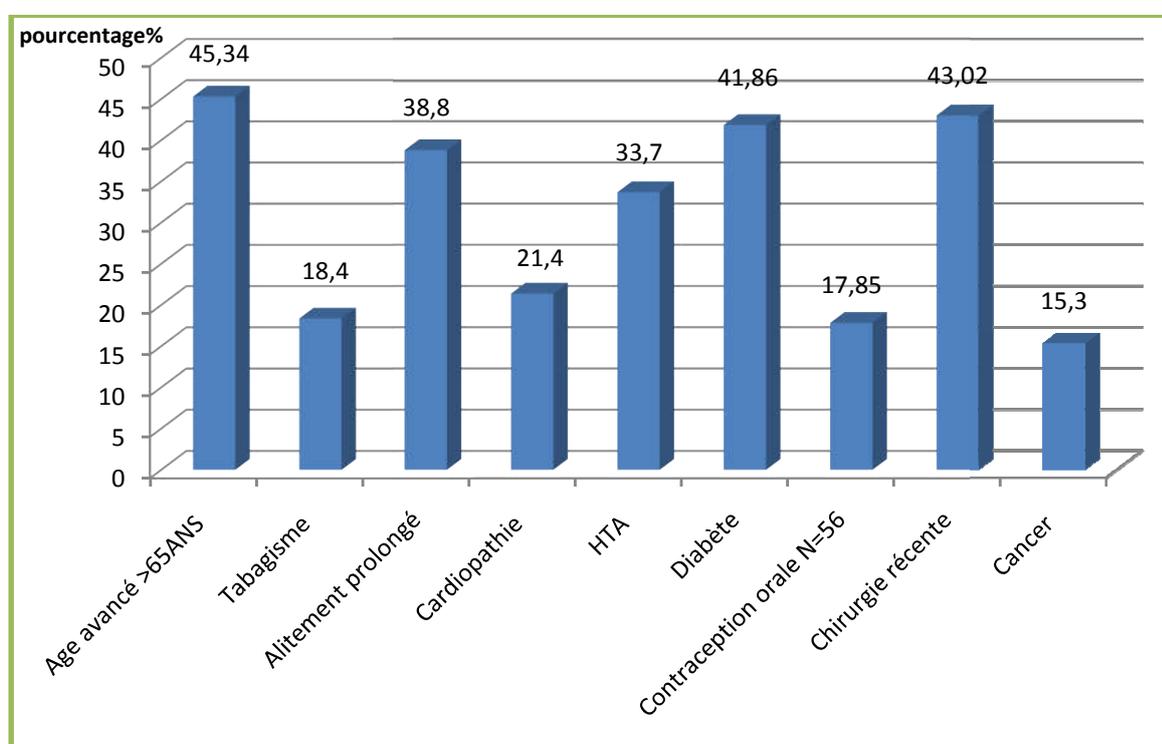


Figure 14 : répartition en fonction des facteurs de risque thromboembolique

RESULTATS

- On remarque que l'âge avancé, l'alitement, et la chirurgie sont les facteurs de risque les plus retrouvés dans notre population.
- L'HTA et le diabète représentent les antécédents les plus prédominants et sont souvent combinés.

Tableau 20 : Répartition en fonction du nombre des facteurs de risques

Facteurs de risque	Effectif	Pourcentage (%)
0 FDR	4	4,7
1 FDR	19	22,1
2 FDR	26	30,2
≥3 FDR	37	43,0

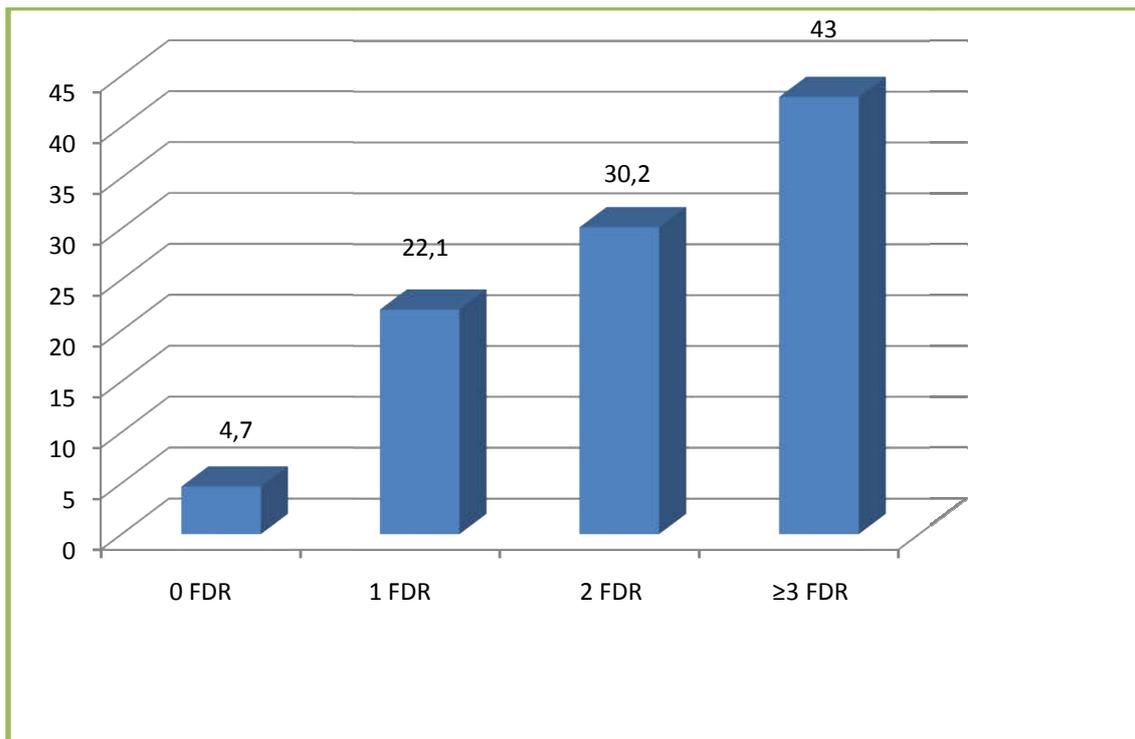


Figure 15 : Répartition des patients par nombre de facteur de risque thromboembolique

- On remarque que 37 patients (43,02 %) avaient au moins 3 facteurs de risque et 4 patients n'avaient aucun facteur.

RESULTATS

III. Données cliniques :

1. Répartition selon les circonstances de survenue :

Tableau 21 : Répartition selon les circonstances de survenue.

	Effectifs	Pourcentage (%)
post opératoire	36	41,9
TVP	18	20,93
Néoplasie	15	17,44
Idiopathique	15	17,44
post partum N=56	2	3,6

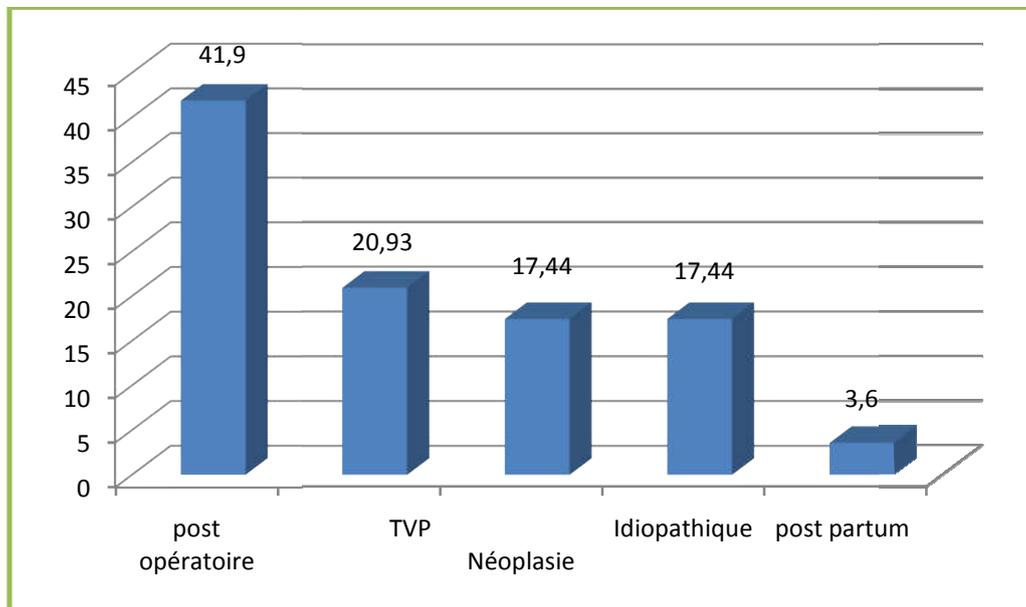


Figure 16: Répartition selon les circonstances de survenue

- Elle était dominée par le post opératoire et les TVP avec des pourcentages de 41,9 % et 20,93% respectivement.

2. Répartition selon les motifs de consultations :

Tableau 22 : Répartition de la population selon les motifs

	Effectifs	Pourcentage (%)
douleur thoracique	47	54,65
Dyspnée	66	76,74
Palpitations	17	19,76
Toux	14	16,27
Hémoptysie	10	11,62
Hypotension	16	18,60

RESULTATS

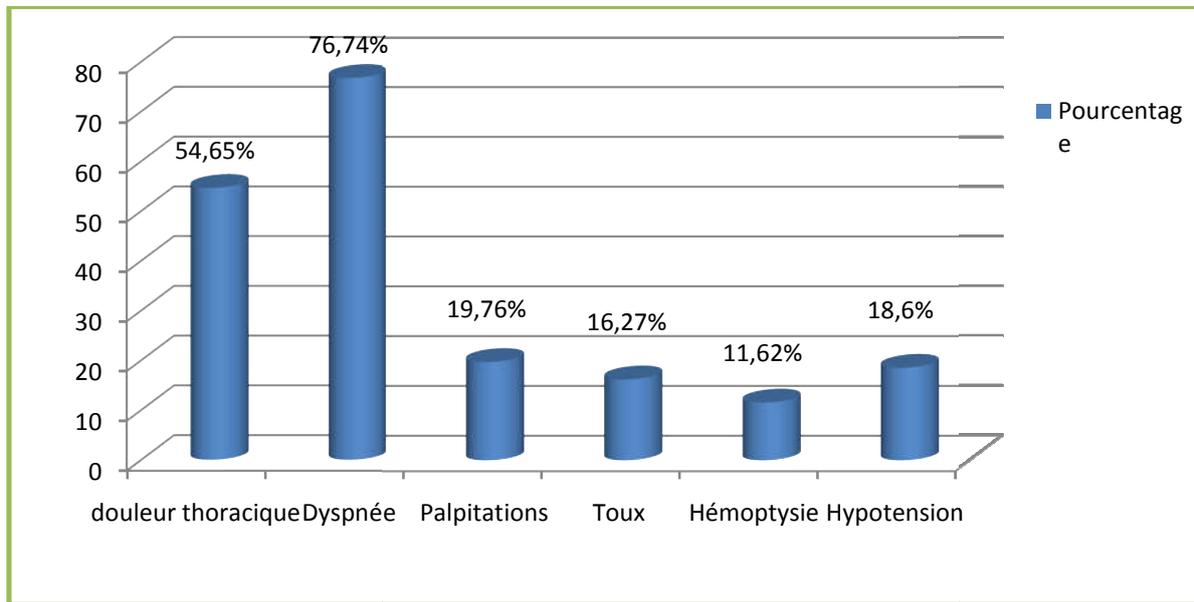


Figure 17 : Répartition des patients selon les motifs de consultations.

- La symptomatologie clinique était dominée par la dyspnée 76,74% (soit 66 patients) et la douleur thoracique 54,65% (soit 47 patients).

3. Signes physiques :

Tableau 23 : Répartitions selon la fréquence cardiaque

	Effectif	Pourcentage (%)
FC \geq 110 bats/min	20	23,26
FC < 110 bats/min	66	67,3

- Une tachycardie était présente chez 20 patients (23,2%).

4. Répartition selon le pré-test utilisé :

L'estimation de la probabilité clinique selon le score de Genève a été trouvée dans 94.18% des dossiers tandis que pour 5 dossiers (5.86%), la probabilité était estimée d'une façon implicite par le médecin, il s'agissait des patients en état de choc.

RESULTATS

Tableau 24 : Incidence d'EP dans la population étudiée selon le score de probabilité clinique de Genève révisé simplifié (trois niveaux)

	Effectifs	Pourcentage(%)
Faible	19	22,1
Intermédiaire	40	46,5
Forte	27	31,4

La majorité des patients admis au service de cardiologie ont une probabilité soit intermédiaire (46.5%) soit forte (31.4%).

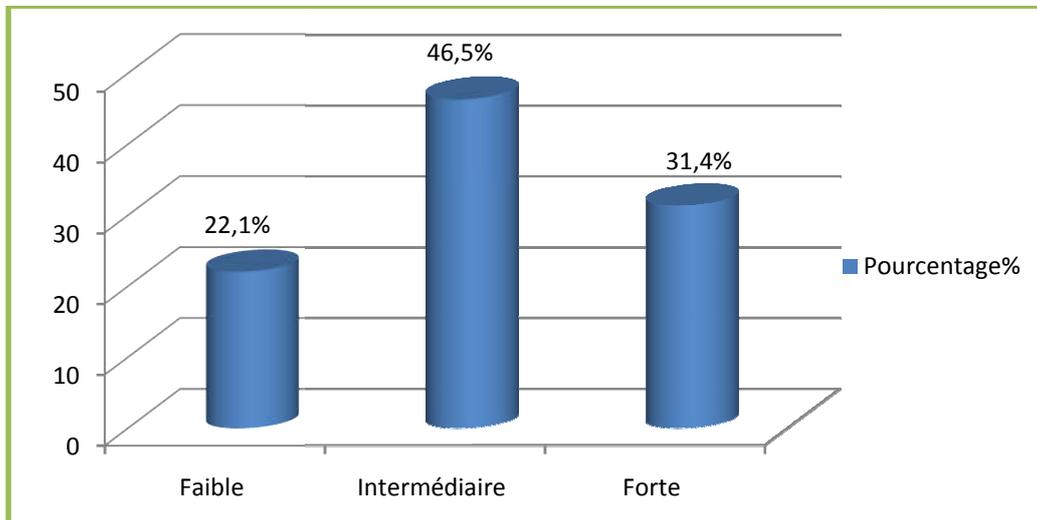


Figure 18: Incidence d'EP dans la population étudiée selon le score de probabilité clinique de Genève révisé simplifié

IV. Données para cliniques :

1. Répartition selon les signes ECG :

Tableau 25 : répartition selon les signes ECG

	Effectifs	Pourcentage (%)
Normal	21	24,4
S1Q3	29	33,7
BBD	25	29,1
Troubles de repolarisation	11	12,8

RESULTATS

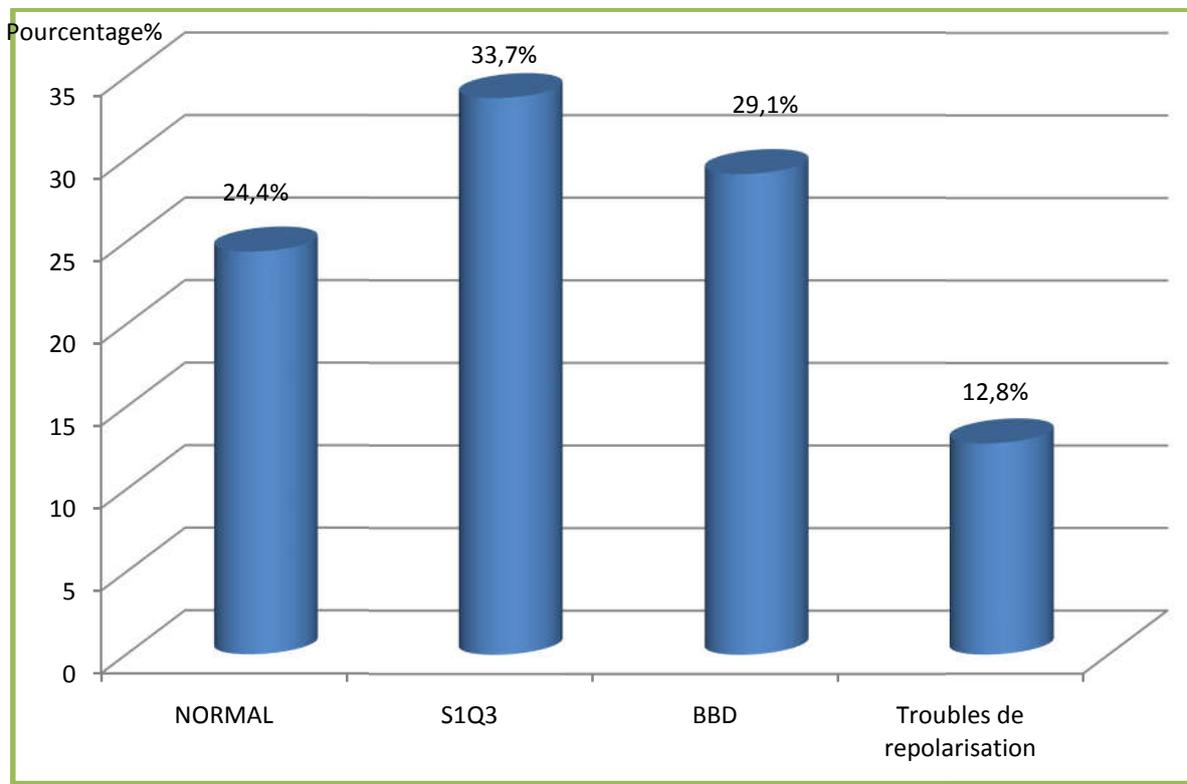


Figure 19 : Répartition des patients selon les résultats de l'ECG

- L'ECG était pathologique chez 64 patients ; dominée par :
 - Un bloc de branche droit incomplet retrouvé dans 29.1% des cas.
 - Un aspect S1Q3, évocateur d'une surcharge ventriculaire droite est retrouvé dans 33.7 % des cas.
 - Des troubles de repolarisation, retrouvés dans 12.8 % des cas.

2. Répartition selon les résultats de la radiographie pulmonaire :

Tableau 26 : répartition selon les signes de la RX

	Effectifs	Pourcentage (%)
Normale	49	59.76
Anormale	33	40.24
Faite	82	95,34
Non faite	4	4,66

RESULTATS

- Le total des patients qui ont bénéficié d'une radiographie est de 82 patients ; chez 33 d'entre le téléthorax était anormal.

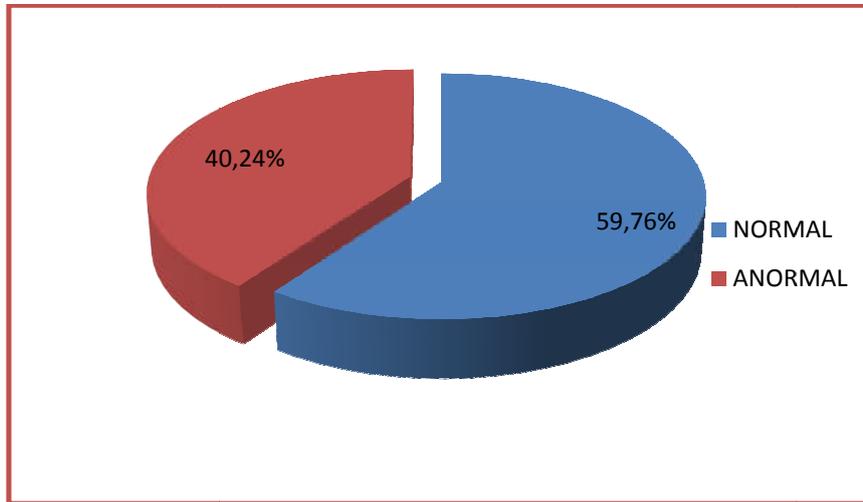


Figure 20 : Répartition des patients selon les résultats de la RX

3. Répartition selon les résultats de l'échographie cardiaque :

Tableau 27 : Répartition selon les résultats de l'échocardiographie

	Effectifs	Pourcentage (%)
Normal	28	32,6
HTAP	37	43,0
Dysfonction VD	21	24,4
PAPS>30	50	58,1

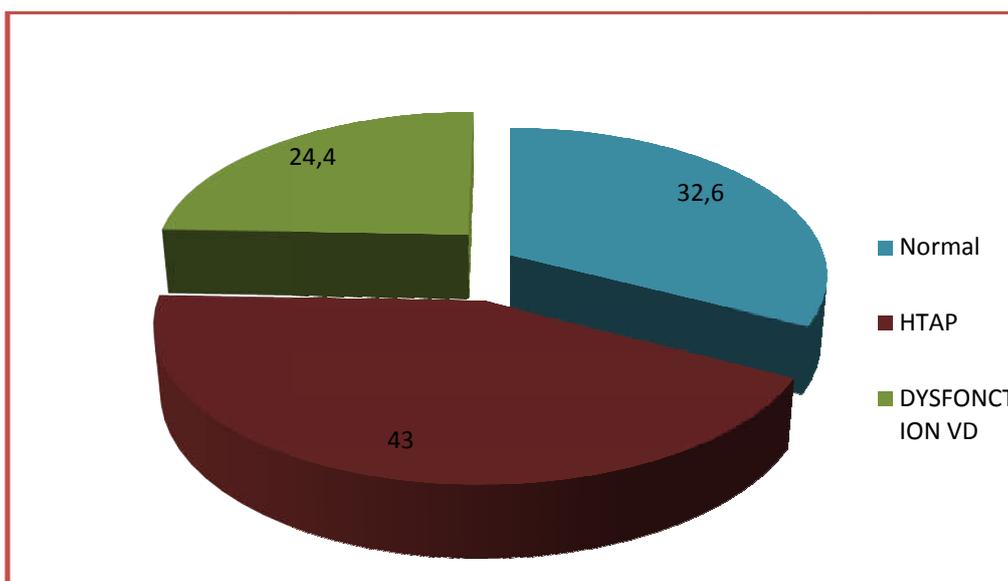


Figure 21 : Répartition selon les résultats de l'échocardiographie

RESULTATS

● Des signes de CPA sont retrouvés dans 67.4% des cas dominé par :

- Une hyper tension artérielle pulmonaire chez 43% cas (37 patients)
- Une dysfonction VD dans 24,4 % des cas (21 patients)

4. Répartition selon les résultats de l'échodoppler des membres inférieurs :

Tableau 28 : Répartition selon les résultats de l'échodoppler des membres inférieurs

	Effectifs	Pourcentage
non fait	55	64,71
fait	30	34,29

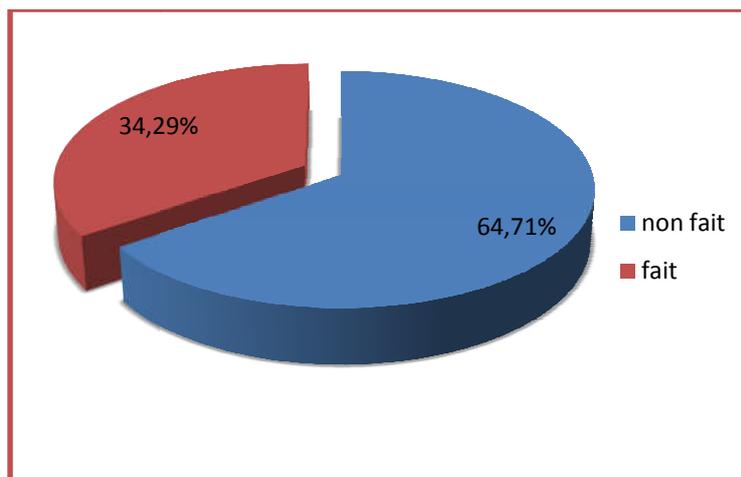


Figure 22 : Répartition selon les résultats de l'écho doppler des membres inférieurs

● L'échodoppler des membres inférieurs est pratiqué chez 30 patients (35,29%)

5. Répartition selon les résultats de l'angioscanner thoracique :

Tableau 29 : Répartition selon l'utilisation de l'angioscanner

	Effectifs	Pourcentage
NON FAIT	58	67,4
FAIT	28	32,6

RESULTATS

Tableau 30 : Répartition selon les résultats de l'angioscanner thoracique

	Effectifs	Pourcentage
EP PROXIMALE	16	18,6
EP DISTALE	12	14,0

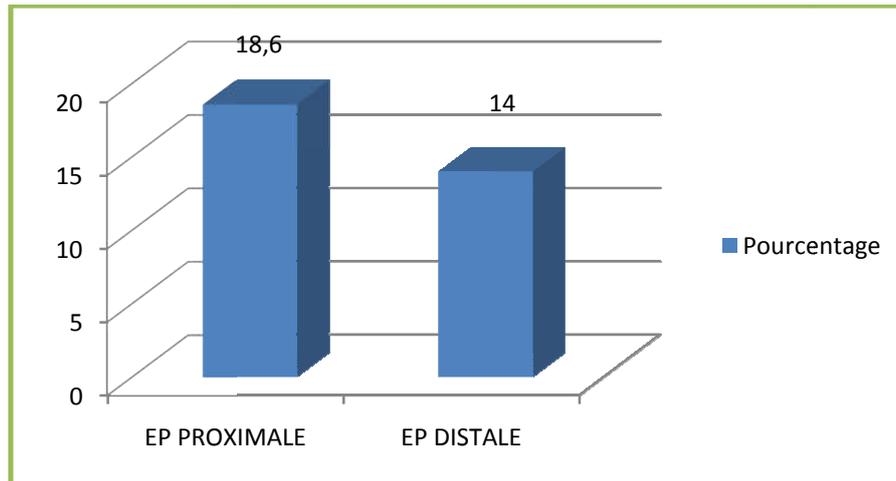


Figure 23 : Répartition selon les résultats de l'angioscanner thoracique

- L'angioscanner était réalisé chez 28 patients dont 16 patients avaient une EP proximale et 12 patients avaient une EP distale.

6. Répartition selon les résultats de la scintigraphie pulmonaire de perfusion :

Tableau 31 : Répartition selon l'utilisation de la scintigraphie

	Effectifs	Pourcentage(%)
NON FAITE	24	27,9
FAITE	62	72,1

La scintigraphie était réalisée chez 62 patients (72,1 %)

Tableau 32 : Répartition selon la Classification de PIOPED

	Effectifs	Pourcentage(%)
FAIBLE	13	15,1
INTERMEDIAIRE	23	26,7
FORTE	26	30,2

RESULTATS

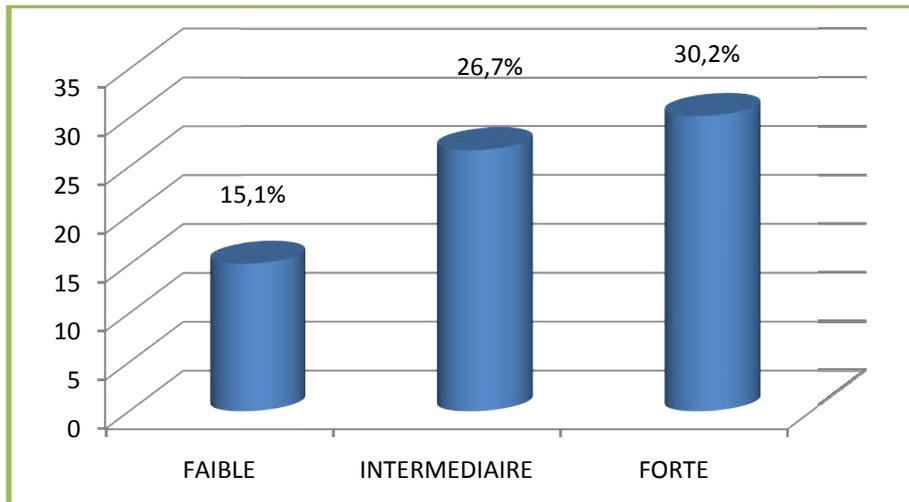


Figure 24: Répartition selon la Classification de PIOPED

●Le résultat de cet examen était exprimé en 3 catégories :

- Probabilité élevée dans 30.2% des cas
- Intermédiaire dans 26.7% des cas
- Faible dans 15.1% des cas

V. Données thérapeutiques :

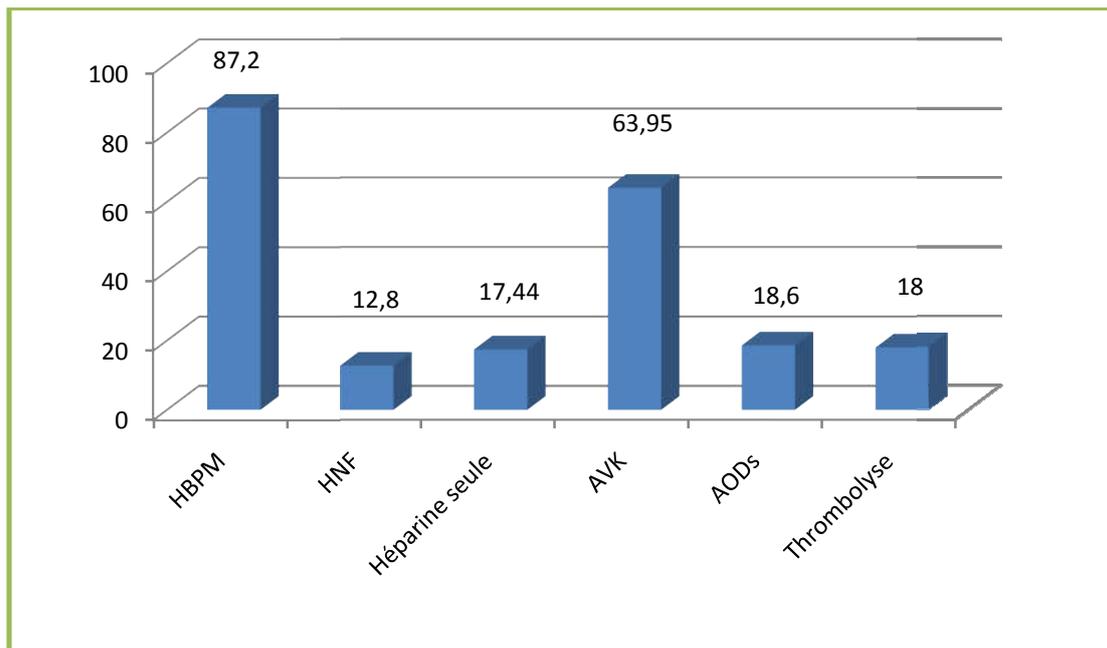


Figure 25 : Les médicaments utilisés chez nos patients

RESULTATS

- Le traitement par héparine a été administré chez tous les patients. L'analyse des données met en évidence une nette prédominance des prescriptions d'héparines de bas poids moléculaire (Lovenox® (Enoxaparine), Innohep® (Tinzaparine)) qui représentent 87.2% des traitements instaurés (soit pour 74 patients). Néanmoins, on note une faible incidence de la prescription des HNF en IV, pour 12.8% des cas (soit 12 patients) .une héparinothérapie seule été trouvée chez 17.44%(15 patient) en néoplasie .
- Le relais par les anticoagulants oraux était le traitement recommandé chez la grande majorité des patients.les AVK représentent 81.4% des prescriptions (soit 70 patients) quant aux AODs leurs utilisation restent restreinte à 18.6% (soit 16 patients). Ce relais était instauré en chevauchement par un traitement héparinique pendant une durée minimum de 4 a 5 jours.
- Un traitement à base de thrombolyse était prescrit pour 14% des cas suite à leurs états hémodynamiques instables.

VI. Evolution hospitalière :

1. Durée d'hospitalisation :

Tableau 33: répartition de la population selon la durée d'hospitalisation

Jours	Effectifs	Pourcentage%
1	1	1,2
3	1	1,2
4	8	9,3
5	15	17,4
6	21	24,4
7	16	18,6
8	16	18,6
9	6	7,0
10	1	1,2
12	1	1,2

- La durée d'hospitalisation était variable allant d'un seul à 12 jours.
- La durée moyenne : 6.43 ± 1.719 jours

RESULTATS

2. Complications :

- L'évolution était favorable chez 56 malades.
- 6 malades sont décédés soit une létalité globale de 6.97% et une mortalité selon le sexe plus élevé chez l'homme (10%) par apport aux Femme 5.35 %..

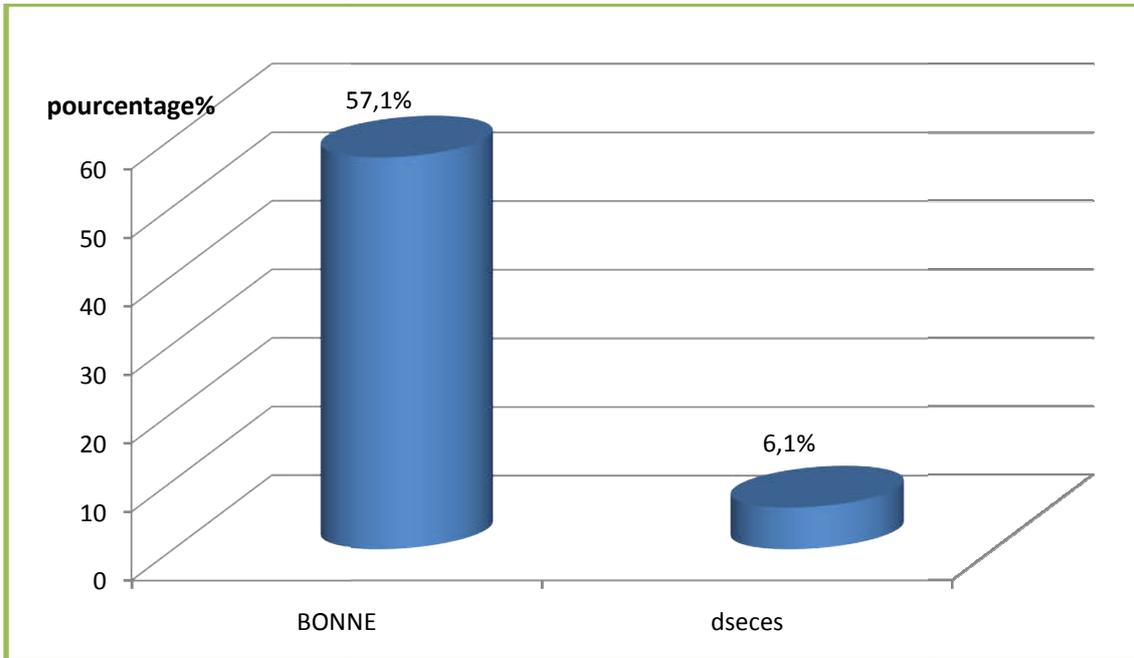


Figure 26: évolution de l'embolie pulmonaire

Notre étude en bref :

- Les deux tiers de malades atteints d'embolie pulmonaire sont des femmes.
- 65.1% des patients ont un âge >à60 ans avec une moyenne d'âge de 62,34 ±10,27ans
- Les principaux facteurs de risque thromboemboliques sont représentés par l'âge avancé 39,12 % l'alitement44.2%, et la chirurgie 41, 9%
- La dyspnée est le symptôme le plus fréquent chez nos malades 76,74%).
- Les signes physiques les plus fréquents sont : la tachycardie 23.1%,
- 46.5% de nos patients ont une probabilité intermédiaire à l'admission selon le score de GENEVE révisé.
- A l'ECG les anomalies les plus fréquentes sont :
 - Un bloc de branche droit incomplet retrouvé dans 29.1% des cas
 - aspect S1Q3, évocateur d'une surcharge ventriculaire droite est retrouvé dans 33.7 % des cas
 - troubles de repolarisation, retrouvé dans 12.8 % des cas.
- ETT a mis en évidence des signes de CPA dans 67.4% des cas.
- l'angioscanner a décelé une embolie pulmonaire proximale chez 16 patients et distale chez 12 patients.
- Les anticoagulants les plus utilisés sont les HBPM et les AVK.
- La durée moyenne d'hospitalisation est de 6 jours.
- Le taux de mortalité dans notre série est de 6.97%.

DISCUSSION

DISCUSSION

I. Biais de l'étude :

Nous sommes naturellement confrontés dans cette étude, de par la réalisation d'une étude rétrospective, à certaines limites.

Tout d'abord, le mode d'inclusion des dossiers à partir des registres des admissions, constitue un biais de sélection. En effet, il se peut que certains dossiers d'embolie pulmonaire n'aient pas été enregistrés, et n'aient donc pas été sélectionnés. Il est également possible, devant la difficulté que représente le diagnostic d'embolie pulmonaire que certains patients n'aient pas été diagnostiqués, entraînant une sous estimation de la population réelle.

De plus, il existe un biais d'information, inhérent au recueil rétrospectif des variables étudiées. En effet, il est possible que certains résultats soient faussés par des données manquantes au niveau des dossiers médicaux. Notamment concernant la réalisation des scores pré-tests.

Enfin, il s'agit d'une étude mono-centrique réalisée sur une courte durée, limitant ainsi sa validité externe et la puissance de l'analyse statistique

II. Force de l'étude :

Notre étude présente un intérêt car c'est la première étude qui met le point sur l'impact de l'embolie pulmonaire au sein du service de cardiologie du CHU de Tlemcen.

Certes que le caractère rétrospectif présente quelque faiblesse mais son intérêt réside dans le fait qu'il montre la vraie pratique de la prise en charge de l'embolie pulmonaire.

DISCUSSION

III. Caractéristiques générales de la population

De nombreux travaux avec méthodologies différentes ont été publiés sur l'épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse.

Ces 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. Mais, malgré des progrès notables dans ces domaines, l'embolie pulmonaire reste mortelle et menace de récurrence chez les sujets atteints, même lorsqu'une anti coagulation est entreprise. Notre étude est rétrospective et donc différente des nombreuses études prospectives visant à analyser une démarche diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire. Ce qui rend toute comparaison avec des études prospectives peu contributive.

1. En fonction de la prévalence.

Une fréquence de l'EP de 2.65 % sur une période de 3 ans a été recensée dans le service de cardiologie ; celle-ci représente un véritable danger et peut être sous- estimée à cause de sa gravité. Dans les pays européens , la prévalence varie entre 17à 42,6% ⁽⁸³⁾ ^(84, 85) tandis qu' en Algérie aucune étude sur la prévalence de la dite maladie n'a été publiée à ce jour.

La fréquence de l'EP, dans notre cas, est faible vue que premièrement notre étude a porté sur une population vivante et dans un seul service (cardiologie), deuxièmement, il existerait des cas d'embolie pulmonaire qui sont hospitalisés dans d'autres services (oncologie, traumatologie, chirurgie, services des urgences et maternité) troisièmement , la période prise en compte est assez courte (3 ans).

La fréquence de l'EP aurait été élevée si l'on aurait pris en compte aussi les cas d'EP à partir de séries nécropsiques.

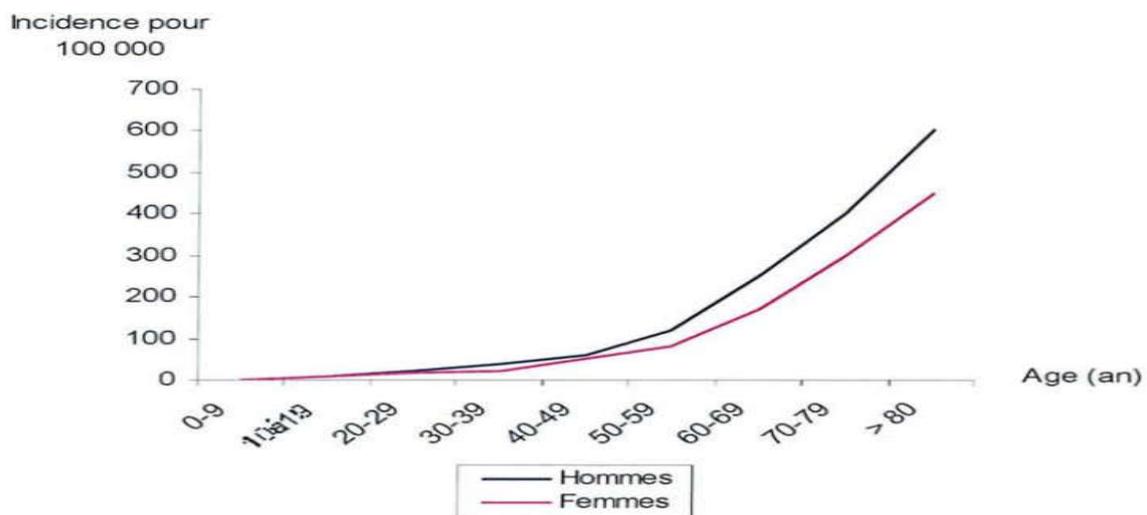
DISCUSSION

2. 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, on a trouvé une légère prédominance féminine, avec 65,1% de femmes et 34,9% d'hommes. la répartition est superposable à l'étude STEP (60%versus 40%) et même dans le registre ICOPER (55 % versus 45 %) (86) en revanche elle suit une tendance inverse dans l'étude MAPPET (41 % versus 59 %) (87).

D'autres études ne retrouvent pas de différence liée au sexe (10). 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(88, 89) . Après 50 ans, les données divergent puisque certaines observations sont en faveur d'une incidence plus importante chez la femme (89, 90) (91) alors que d'autres études montrent une incidence d'embolie pulmonaire plus importante chez l'homme(88, 92) . Au delà de 65 ans, l'incidence serait plus importante chez l'homme (93).



Source : Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. Archives of internal medicine. 1991;151(5):933-8.

Figure 27: Incidence de l'embolie pulmonaire en fonction de l'âge et du sexe

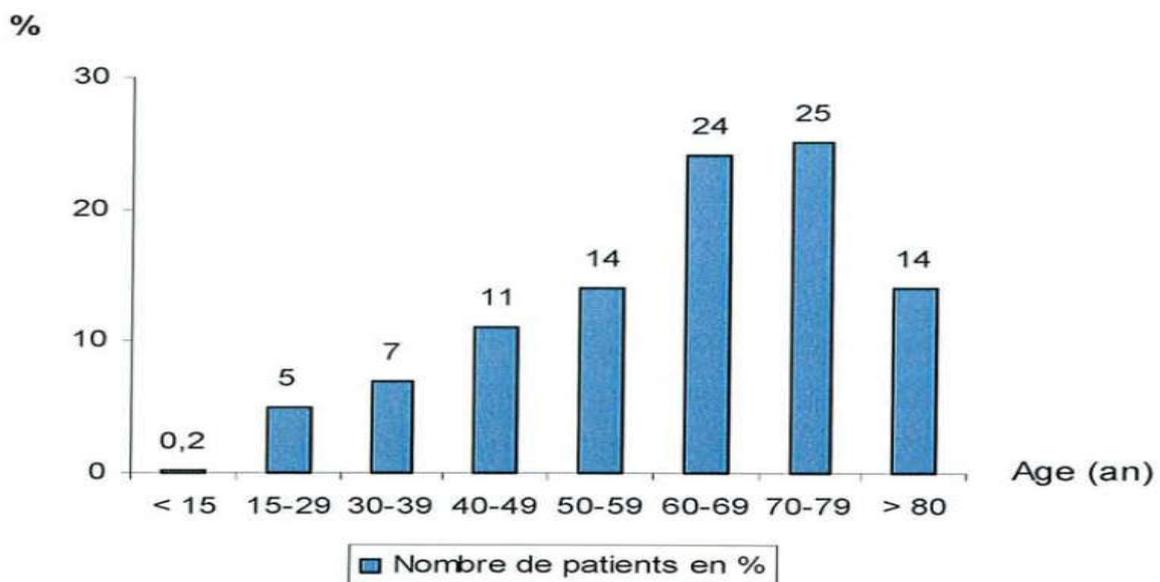
DISCUSSION

3. 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 au fil des ans, avec en effet, toujours une grande proportion de patients âgés de plus de 60 ans. L'âge moyen des patients, dans notre série, était de 62 ans ce qui concorde avec les résultats trouvés dans les études de STEP et de MAPPET (tableau1) avec des extrêmes de 34 et 82 ans. Sur les 86 pris en charge, 40.7% avaient plus de 65ans. Dans l'étude de Kasper (87), 516 patients sur les 1001 (ce qui représente 52%) ont plus de 65 an.

Tableau34: âge moyen des patients atteints d'embolie pulmonaire en fonction des études

ETUDE	STEP(116)	ICOPER (86)	MAPPET(87)	Notre étude
Age moyen des patients	68,8+/-16,2	62,3	63 +/- 15	62 +/-10
Médiane	72,5	66		63.5



Source:Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). The Lancet. 1999;353(9162):1386-9.

Figure 28 : le Nombre de patients en fonction de l'âge dans ICOPER :

DISCUSSION

4. En fonction des facteurs de risque thromboemboliques :

Le risque d'embolie pulmonaire est équivalent à celui de la thrombose, sachant que les deux maladies peuvent se produire simultanément. Le principal facteur de risque dans notre étude est représenté par l'âge avancé, puis viennent en deuxième position l'alitement et la chirurgie. Dans les autres études l'âge avancé et l'alitement sont également fréquemment retrouvés^(94, 95).

Tableau 35 : fréquence des facteurs de risque Thrombo embolique en fonction des études

Facteurs de risque :	Z.Hadj (95) 2015 n= 58 %	Ouldzein (94) 2008 n = 43 %	Stein (7) 1997 n = 153 %	oussari (117) 2016 n = 91 %	STEP (116) 1998 n = 839 %	Even (96) 1981 n = 338 %	Notre série 2017 n=86 %
Absence de facteurs de risque	-	2,3	-	7,7	15	21	4,7
Au moins un facteur de risque	-	97,7	-	92,3	85	-	95,3
Age avancé > 65ans	43,7	37,2	-	43,9	-	-	39,12
Tabagisme	-	-	-	36,3	-	-	15,5
Alitement	27,6	-	-	29,7	19,8	-	44,2
Obésité	37,9	14,0	-	-	19,7	12	-
ATCD de TVP	15,5	16,3	-	2,2	30	-	-
ATCD d'EP	-	-	-	-	11,5	-	4,4
Chirurgie récente	8,6	34,9	48,4	12,1	15,6	27	41,9
Cardiopathie	-	-	-	19,8	10	-	24,4
Traumatisme récent	-	-	-	10,9	6	-	-
Néoplasie	17,2	4,7	17,4	13,2	22,5	15	17,4
post-partum	-	11,6	-	-	-	-	2,3
Estroprogestatifs	-	2,3	9,7	-	4,4	10	19,1
HTA	-	-	-	16,4	-	-	38,4
Diabète	-	-	-	14,3	-	-	43

DISCUSSION

En ce qui concerne les facteurs de risque de la maladie thromboembolique, comme l'indique le tableau 2, on retrouve dans 3 études des proportions importantes de patients ayant au moins un facteur de risque thromboembolique ; 95,3% dans notre série, **97,7%** dans l'étude de Ouldzein en Tunisie, 92.3% dans l'étude rétrospective de Oussari à rabat ; alors que l'étude STEP trouvait 85%.

Les **interventions chirurgicales récentes** ont été retrouvées dans toutes les études prises comme référence mais à des pourcentages variables chose qui peut être expliquée par l'effectif qui diffère d'une étude à une autre et même le lieu de l'étude ; dans notre service de cardiologie l'EP a été l'une des complications en post chirurgie chez 41.9 % des patients.

Le **cancer** et son traitement sont des facteurs de risque reconnus de la maladie thromboembolique, il multiplierait par 4 le risque de thrombose par rapport à la population générale et par 6 en cas de traitement chimiothérapique associé ⁽⁹⁷⁾.

Les patients les plus exposés au risque de thromboses sont ceux porteurs de formes avancées de tumeurs cérébrales sous chimiothérapie, de cancers du rectum irradié, de cancers du pancréas ou autres cancers digestifs, de cancers de l'ovaire ou du poumon ^(98, 99)

Dans l'étude Ali Z.Hadj en Tunisie, l'association EP et tumeur maligne était estimée à 17.2% ce qui est proche de notre étude (17,4%).

La **grossesse, le post-partum, la contraception orale et le traitement hormonal substitutif** de la ménopause sont des facteurs de risque thromboemboliques. Chose que plusieurs auteurs ont trouvé dans leurs études (tableau 2) ,19.1% des patientes faisant objet de notre étude étaient sous contraception hormonale.

Pour ce qui est du post-partum; 3.6% des patientes concernées par notre étude ont développé une embolie pulmonaire comme l'a relaté Ouldzeine dans son étude⁽⁹⁴⁾.

Le diabète est un défi sanitaire à l'échelle planétaire. Ses complications cardiovasculaires représentent 30 % de l'ensemble des complications sévères de cette maladie. Les patients diabétiques développent deux à trois fois plus souvent des maladies liées à l'athérome et une mortalité plus importante que la population générale.

DISCUSSION

Indépendamment des autres facteurs de risque ; L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dont la prévalence est estimée à 35 % dans la population Algérienne selon une enquête publiée en 2005 par la Société Algérienne de l'Hypertension Artérielle (SAHA)⁽¹⁰⁰⁾. Une étude locale réalisée en 2008 par Pr. Y. Berrouiguet portant sur un échantillon de 1 088 patients tlemceniens a retrouvé la même prévalence (36.2%)⁽¹⁰⁰⁾.

Ces deux pathologies sont retrouvées chez le 3/4 de nos patients hospitalisés avec une prédominance féminine (21%HTA ,32 % DNID chez les femmes) versus (12% HTA ; 10% DNID chez les hommes) et ils sont souvent associés chez 19 patients.

IV. Caractéristique cliniques de la population :

Le diagnostic de l'EP est toujours à évoquer, sur terrain à risque, devant une douleur thoracique, une dyspnée, une tachypnée, une toux, une aggravation inexplicée d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire, ou encore une tachycardie.

Chez les 86 patients admis au service, les deux symptômes les plus souvent retrouvés chez eux sont la dyspnée (76,74%des cas) et la douleur thoracique (54,65%des cas), Ces données sont corrélables à la littérature et correspondent, malgré la grande variabilité symptomatologique de cette pathologie, aux manifestations les plus fréquemment présentées par les patients^{(101) (102) (103)} Ces valeurs sous-estiment probablement la réalité, du fait de l'analyse unique du critère de recours « principal » exprimé par le patient. En effet, certains d'entre eux présentaient probablement plusieurs de ces symptômes lors de leur arrivée aux urgences comme l'hémoptysie (11,62%des cas) et 16 patients sont arrivés avec un tableau d'état de choc.

DISCUSSION

Les résultats montrent que le pré-test est tout à fait effectué lors du diagnostic des embolies pulmonaires au service de cardiologie CHU de Tlemcen .il est basé sur l'estimation de la probabilité à priori en utilisant le score de Genève révisé qui est retrouvé dans la plupart des dossiers. Le score de Wells n'a jamais été utilisé. Ce résultat peut être expliqué par la bonne vigilance du personnel médical concernant son intérêt et son efficacité ; La probabilité d'une façon implicite est retrouvé dans 5 dossiers cela est dû peut être à la précipitation du médecin dans son auscultation.

Cette évolution est nécessaire, car le problème de la sous utilisation des scores pré-tests est qu'elle entraîne une mauvaise utilisation des autres outils diagnostiques qu'ils soient biologiques ou radiologiques et les conséquences en sont alors multiples (allongement du temps de passage, irradiation inutiles...). L'utilité de ces scores pré-tests ayant déjà été démontrée par de nombreuses méta-analyses. Des efforts sont encore à fournir, afin de corréliser nos pratiques aux recommandations actuelles et ainsi améliorer nos performances diagnostiques surtout pour le dosage des d-dimères qui n'ont jamais été réalisés pour les patients à faible risque dans notre série.

L'anamnèse, l'examen clinique, l'électrocardiogramme et la radiographie pulmonaire restent primordiaux car ils peuvent permettre de porter un diagnostic de certitude : syndrome coronarien aigu, pneumothorax, pneumopathie franche. Cependant, peu de signes discriminants sont à attendre en ce qui concerne l'EP. ⁽¹⁰⁴⁾

À l'électrocardiogramme, les classiques S1Q3 (retrouvés dans 33,7% de notre population d'étude), bloc incomplet droit ou modifications du segment ST dans les dérivations antérieures (qui représentent 29,1 % de notre population d'étude), ne sont ni sensibles ni spécifiques ⁽¹⁰⁵⁾. La tachycardie est probablement le signe le plus sensible elle est présente chez environ 90 % des patients avec EP (23.26% dans notre échantillon), mais également dans bien d'autres situations aux urgences. L'électrocardiogramme peut, et c'est souvent le cas, être strictement normal chez les patients atteints d'EP (le cas de 24, 4% de nos patients).

Réalisé chez 95,34% de nos patients ; Le cliché pulmonaire peut montrer l'élévation d'une coupole diaphragmatique, des atélectasies en bandes, un épanchement pleural ou des images d'infarctus pulmonaire. Mais là encore il peut être normal (était normal dans 59.76% de nos patients), ce qui doit attirer l'attention chez un patient symptomatique ⁽¹⁰⁶⁾.

DISCUSSION

L'échocardiographie transthoracique est un examen simple, non invasif et facilement réalisable au lit du patient ce qui le rend utile pour poser l'indication d'une thrombolyse en urgence. Une échographie cardiaque normale n'élimine pas 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.

La totalité de nos malades ont bénéficié d'une échographie cardiaque au cours de leur hospitalisation, ce qui est largement supérieur au taux de OULDZEIN 75% (94), Rubboli 48%⁽¹⁰⁷⁾ ; Ceci peut être expliqué par la disponibilité de cette exploration dans notre service .

Des anomalies cardiaques ont été retrouvées dans 67.4% des images échographiques réalisées, contre 74% des échographies dans l'étude de Masotti⁽¹⁰⁸⁾, Cette différence est peut être liée à un âge moyen plus bas dans notre série (62.43ans) par rapport à celle de Masotti (78.61ans). L'HTAP (43%) et la dilatation du ventricule droit (24.4%) étaient les anomalies les plus retrouvées dans notre étude.

Les progrès réalisés par l'écho-doppler, on fait de cette technique simple et non invasive une alternative à la phlébographie, même si celle-ci reste l'examen de référence. Face à une suspicion clinique de TVP l'utilisation de l'échographie donne des résultats excellents avec une sensibilité et une spécificité de 97%^(109, 110)

Dans notre série 34,29 % des malades avaient bénéficié d'un doppler veineux des membres inférieurs ce qui reste admissible avec la forte probabilité clinique chez 31,4% de nos patients.

64,71% des patients n'ont pas bénéficié d'un doppler veineux et dont la moitié présentait une EP massive, leur état hémodynamique ne permettait pas de pratiquer l'examen à l'admission.

La disponibilité de la scintigraphie pulmonaire explique pourquoi elle est utilisée le plus souvent que l'angi scanner vu que ce dernier est disponible seulement à Oran. Elle a été réalisée dans 72,1% des cas et a permis de poser le diagnostic dans 56,97% des patients (26 scintigraphies de haute probabilité et 23 scintigraphies de probabilité intermédiaire).

DISCUSSION

La scintigraphie pulmonaire garde une place importante dans le diagnostic d'embolie pulmonaire dans de nombreuses situations cliniques (allergie à l'iode, Insuffisance Rénale, femme enceinte et femmes en général). Elle a une importance très élevée pour le suivi thérapeutique et la suspicion de récurrence de l'embolie pulmonaire.

Quant à l'angioscanner hélicoïdal, sa réalisation est observée chez 32,6% des patients et a montré 16 d'EP proximale et 12 d'EP distale, il s'agissait peut être des patients dont l'état hémodynamique leur permettait de se déplacer vers Oran.

Il faut rappeler qu'un examen normal n'élimine pas le diagnostic. Cependant, cet examen tend actuellement à remplacer l'artériographie qui est un examen invasif, coûteux et non dénué de risques. Mais, elle reste l'examen de référence, surtout si le diagnostic est très probable et l'angioscanner normal. Dans notre travail, aucun de nos patients n'a bénéficié de cette exploration. Dans l'étude STEP, l'artériographie a été réalisée chez 15 % des patients.

Dans ce travail, les scores PESI ou sPESI ne sont pas réalisés. Lorsqu'ils sont utilisés, ils aboutissent dans 71% des cas à une orientation et une prise en charge adaptée selon les recommandations de l'ESC 2014⁽⁸⁾. Ce faible taux d'utilisation peut être en lien avec le temps nécessaire à la diffusion des recommandations. Le défaut d'application et les erreurs d'interprétation de ce score pronostique entraînent des erreurs d'évaluation pronostique et donc, d'orientation et de prise en charge thérapeutique qui peuvent être délétères pour le patient.

Nous devons donc améliorer nos pratiques en utilisant de manière plus importante le score PESI ou bien le score sPESI. Ce dernier est d'ailleurs plus simple d'utilisation et ceci, sans qu'il n'y ait de différence significative, entre ces deux scores, en termes d'efficacité pour prédire le risque de mortalité à 30 jours ou la survenue de complications graves, comme le montre la méta-analyse publiée dans Respiratory Research en 2012 par Zhou et al.⁽¹¹⁾.

DISCUSSION

Le traitement, dans notre étude était basé essentiellement sur des HBPM (87.2%) et/ou d'HNF (12.8%) à des doses curatives, ce qui laisse supposer que les contre indications à l'héparine de bas poids moléculaire sont rares chez nos patients, Il est possible que ces résultats soient le reflet d'une bonne connaissance concernant les nouvelles recommandations actuelles en termes de thérapeutique qui préconise l'utilisation des HBPM ou ARIXTRA® comme traitement de première intention. Sur un effectif de 15 patients cancéreux, la prise en charge thérapeutique à la phase aiguë était conforme aux recommandations ⁽⁸⁾. La molécule anticoagulante utilisée initialement était adaptée : HBPM ou fondaparinux pour une durée de 3 à 6 mois en fonction de l'état du patient.

Un chevauchement par antivitamine K était prescrit pour 63.95% des patients avec une surveillance par TP et INR effectuée tous les 2 jours dans le but d'avoir une anticoagulation efficace. Cette attitude classique est conforme aux recommandations de la littérature⁽¹¹²⁾.

Une Introduction progressive des AOD a été retrouvée dans 16 dossiers, pratiques d'utilisation notamment pour les patients dont la prise en charge peut se faire en ambulatoire, ne s'est pas encore démocratisée au service de cardiologie du CHU de Tlemcen. Il est probable que ces chiffres soient liés à la non disponibilité régulière concernant cette classe thérapeutique d'une part, et le peu d'antidotes utilisables et le manque d'accessibilité de ceux-ci en cas d'accident hémorragique grave. , d'autre part.

L'amélioration de nos pratiques devra passer par la mise en place de protocoles et de formations dédiées, afin que les patients pouvant être éligibles à recevoir ce traitement, puissent en bénéficier.

Pour rappel les AOD sont reconnus dans de nombreuses études pour leur facilité de prise (per os), l'absence de surveillance biologique, la diminution du risque hémorragique ^{(113, 114)(8, 115)} et depuis peu l'émergence d'antidotes, leur utilisation devrait donc tendre à augmenter dans les prochaines années.

DISCUSSION

La thrombolyse pratiquée chez 18% de nos patients ayant une embolie pulmonaire massive, constitue un choix thérapeutique de premier ordre dans l'embolie pulmonaire massive, mais elle ne pourra être envisagée que si le diagnostic est certain, du fait de son risque hémorragique, s'il y a absence de contre indications et si elle est prescrite précocement.

L'évolution de nos patients était favorable chez 56 (65,1%). La mortalité hospitalière de l'EP est de l'ordre de 10%⁽¹¹⁶⁾, mais ce chiffre varie de façon importante avec le terrain sous-jacent et la tolérance hémodynamique. Le taux de mortalité dans notre travail, qui était de 6.97% est proche à ce que l'on retrouve dans la littérature (entre 5,9 et 22%) (69,70,117,118). En effet, les chiffres retrouvés montrent une mortalité de 22% dans la cohorte de Kasper ⁽⁸⁷⁾, de 15,3% à 3 mois dans le registre ICOPER ⁽⁸⁶⁾.

Conclusion

CONCLUSION ET PERSPECTIVES:

L'EP représente un problème majeur de santé publique, étant donné son impact sur la morbidité et la mortalité hospitalière et dont le diagnostic reste difficile d'où le recours à différents scores de prédiction clinique. En revanche, la recherche de facteurs de risque, de signes cliniques et la réalisation des examens para cliniques non invasifs permettent souvent de réunir un faisceau d'arguments suffisants pour instituer une prise en charge thérapeutique adéquate.

La suspicion d'EP est une situation fréquente et complexe aux urgences. Le premier point est d'évoquer à bon escient cette hypothèse et de conduire alors une démarche diagnostique jusqu'à une décision formelle. Interrompre la démarche sur des critères non validés expose le patient à un risque important.

Un algorithme simple basé sur l'estimation de la probabilité clinique qui est calculé dès l'admission du patient et la réalisation ciblée d'un test d-dimère et/ou d'un angioscanner multibarette permet d'aider le clinicien à réaliser une démarche validée ⁽¹¹⁸⁾. Cet algorithme n'est cependant pas toujours applicable (signes de choc, anti coagulation préalable, insuffisance rénale, grossesse, non disponibilité des tests...). comme dans notre cas la non disponibilité de certain tests.

Au terme de cette étude, nous concluons que la prise en charge de l'EP dans notre pratique est caractérisée par l'utilisation fréquente sur le plan diagnostique de techniques non invasives et le recours à l'héparine (surtout le HBPM) sur le plan thérapeutique.

Les résultats obtenus au cours de ce projet ouvrent des horizons et des perspectives d'une part pour l'amélioration de la stratégie diagnostique, nous devons donc améliorer nos pratiques en utilisant de manière plus importante le score PESI ou bien le score sPESI et le dosage des D-dimère ajusté en fonction de l'âge.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Concernant la partie de prévention de la MTEV, il faut préconiser :

❖ En milieu chirurgical:

- ✚ Une prévention bien codifiée.
- ✚ Une mobilisation rapide surtout en post partum.
- ✚ Un lever postopératoire précoce.
- ✚ Une activité musculo-articulaire.
- ✚ Une contention élastique.
- ✚ En fonction du risque: HBPM en une injection quotidienne à une posologie adaptée au risque de TV.

❖ En milieu médical:

- ✚ Une prévention moins bien codifiée
- ✚ HBPM chez les patients alités pour une affection médicale aiguë :

Insuffisance cardiaque stade II ou IV; insuffisance respiratoire aiguë; épisode d'infection aiguë ou d'affection rhumatologique aiguë associée à au moins un autre facteur de risque thromboembolique veineux; AVC ischémique.

Bibliographies

BIBLIOGRAPHIE

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006;21(1):23-9.
2. Han D, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Kim TS, Kim H, et al. Thrombotic and Nonthrombotic Pulmonary Arterial Embolism: Spectrum of Imaging Findings 1. *Radiographics*. 2003;23(6):1521-39.
3. Kucher N, Tapson VF. Risk factors associated with symptomatic pulmonary embolism in a large cohort of deep vein thrombosis patients. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;93(3):494-8.
4. Virchow RL. *Cellular Pathology*. 1859 special ed. London, UK: John Churchill. 1978:204-7.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(4):756-64.
6. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Santos LE, et al. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: an autopsy study. *CHEST Journal*. 2006;129(5):1282-7.
7. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997;112(4):974-9.
8. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2014:ehu283.
9. Dambrine S, Bordot A-S, Pattier K, Roy P-M. Facteurs prédictifs et éléments diagnostiques de l'embolie pulmonaire aux urgences Predictive factors and diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism in emergency. *Réanimation*. 2008;17:745-52.
10. Golin V, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Salles MJC. Pulmonary thromboembolism: retrospective study of necropsies performed over 24 years in a university hospital in Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*. 2002;120(4):105-8.
11. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thrombosis and haemostasis*. 2000;83(5):657-60.
12. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *The American journal of cardiology*. 2004;93(9):1197-9.
13. 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. *Archives of internal medicine*. 1998;158(6):585-93.
14. DeMonaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *The American journal of medicine*. 2008;121(7):611-7.

15. Olié V, Chin F, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique: patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2013;38(5):308.
16. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(19):1240-5.
17. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *Jama*. 2002;288(19):2441-8.
18. Cushman M, editor *Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Seminars in hematology*; 2007: Elsevier.
19. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014;123(12):1794-801.
20. Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(1):1-7.
21. Francis CW. Prophylaxis for thromboembolism in hospitalized medical patients. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(14):1438-44.
22. Bick RL, editor *Coagulation abnormalities in malignancy: a review. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 1992: Copyright© 1992 by Thieme Medical Publishers, Inc.
23. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *Bmj*. 2013;346:e8632.
24. Rosendaal F, Koster T, Vandenbroucke J, Reitsma P. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)[see comments]. *Blood*. 1995;85(6):1504-8.
25. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*. 2008;143(2):180-90.
26. Bounameaux H, Perrier A. Approche diagnostique de la maladie thromboembolique veineuse. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1999;11(5):327-36.
27. Gagne P, Simon L, Le Pape F, Bressollette L, Mottier D, Le Gal G. Réalisation d'un score clinique de prédiction de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs spécifique à la médecine générale. *La Presse Médicale*. 2009;38(4):525-33.
28. AIGOIN J-L. APPORT DES CATHETERS COAXIAUX DANS L'EMBOLISATION DE LA VASCULARISATION SYSTEMIQUE PULMONAIRE: A PROPOS D'UNE SERIE DE 17 CAS 1989.
29. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*. 1992;101(4):163S-71S.
30. Gregory C. Pulmonary Physiology during Pulmonary Embolism. *Gas*.5:6-9.

31. Breuer J, Meschig R, Breuer H-WM, Arnold G. Effects of serotonin on the cardiopulmonary circulatory system with and without 5-HT₂-receptor blockade by ketanserin. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1985;7:64-6.
32. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2008;29(18):2276-315.
33. Tibbitt D, Davies J, Anderson J, Fletcher E, Hamill J, Holt J, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J*. 1974;1(5904):343-7.
34. ROBIN E, FORKNER Jr C, BROMBERG P, CROTEAU J, TRAVIS D. Alveolar gas exchange in clinical pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 1960;262:283-7.
35. Huisman M, Klok F. Diagnostic management of acute deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(3):412-22.
36. Roy P-M, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F. Appropriateness of Diagnostic Management and Outcomes of Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. 2006;144:157-64.
37. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010;8(5):957-70.
38. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *Jama*. 2014;311(11):1117-24.
39. Mejri I, Loukil M, Bouzaidi K, Miladi B, Ghrairi H. Apports de l'angioscanner thoracique chez les patients suspects d'embolie pulmonaire. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2015;32:A179.
40. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2008;371(9621):1343-52.
41. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1402-11.
42. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386.
43. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(8):1041-6.

44. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(2):169-75.
45. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2010;170(15):1383-9.
46. Righini M, ROY PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2011;9(10):2115-7.
47. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2007;116(4):427-33.
48. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *European heart journal*. 2008;29(12):1569-77.
49. MELISSOPOULOU M, ANCIÓN A, LANCELLOTTI P. Recommandations européennes concernant la prise en charge de l'embolie pulmonaire. *Revue Médicale de Liege*. 2014;69(11):594-9.
50. Ellis CR, Kaiser DW. The clinical efficacy of dabigatran etexilate for preventing stroke in atrial fibrillation patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:341-52.
51. Rosenberg R, Rosenberg J. Natural anticoagulant mechanisms. *Journal of Clinical Investigation*. 1984;74(1):1.
52. V DD, C J. Guide pratique des médicaments Dorosz 33 ed2014. 1908 p.
53. M M. Abrégé de pharmacologie Paris Mansson1998.
54. Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature*. 2008;451(7181):914-8.
55. Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2007;146(3):204-10.
56. Léger P, Barcat D, Boccalon C, Guilloux J, Boccalon H. Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. *EMC-Cardiologie-Angéiologie*. 2004;1(1):80-96.
57. Investigators M. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2003;2003(349):1695-702.
58. Turpie AG, Eriksson BI, Lassen MR, Bauer KA. Fondaparinux, the first selective factor Xa inhibitor. *Current opinion in hematology*. 2003;10(5):327-32.
59. Soffer J, Patel J, Saltzman R. Heparin-induced Thrombocytopenia Associated with Fondaparinux. *The New England journal of medicine*. 2007;356(25):2654-5.

60. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Chest*. 2004;126(3):188S-S.
61. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest Journal*. 2012;141(2_suppl):e419S-e94S.
62. Broussalis E, Anna W, Trinka E, Mutzenbach S, Killer M. Latest developments in anticoagulant drug discovery. *Drug discovery today*. 2014;19(7):921-35.
63. Pernod G, Albaladejo P, Godier A, Samama CM, Susen S, Gruel Y, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP)–March 2013. *Archives of cardiovascular diseases*. 2013;106(6):382-93.
64. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(24):2342-52.
65. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2013:CIRCULATIONAHA.113.004450.
66. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(8):709-18.
67. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9-19.
68. Investigators E. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2010;2010(363):2499-510.
69. Investigators EP. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England journal of medicine*. 2012;2012(366):1287-97.
70. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):799-808.
71. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2014;312(11):1122-35.
72. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(8):699-708.
73. Investigators H-V. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *The New England journal of medicine*. 2013;2013(369):1406-15.

74. You JJ, Singer DE, Howard PA, Lane DA, Eckman MH, Fang MC, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*. 2012;141(2_suppl):e531S-e75S.
75. Mercat A, Diehl J-L, Meyer G, Teboul J-L, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Critical care medicine*. 1999;27(3):540-4.
76. Samoukovic G, Malas T, de Varennes B. The role of pulmonary embolectomy in the treatment of acute pulmonary embolism: a literature review from 1968 to 2008. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2010;11(3):265-70.
77. Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *CHEST Journal*. 2007;132(2):657-63.
78. George B, Wallace EL, Charnigo R, Wingerter KE, Kapadia P, Gurley JC, et al. A retrospective analysis of catheter-based thrombolytic therapy for acute submassive and massive pulmonary embolism. *Vascular Medicine*. 2015;20(2):122-30.
79. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs R, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(1):56-70.
80. Sevestre M-A, Belizna C, Durant C, Bosson J-L, Vedrine L, Cajfinger F, et al. Compliance with recommendations of clinical practice in the management of venous thromboembolism in cancer: the CARMEN study. *Journal des maladies vasculaires*. 2014;39(3):161-8.
81. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(19):2025-33.
82. HORELLOU M-H, PLU-BUREAU G, LEPERCQ J. Maladie thromboembolique veineuse et grossesse.
83. Palud L, Laurent M, Guéret P, Meunier C, Garin E, Benoît P-O, et al. Intérêt de l'association du dosage des D-dimères et de l'évaluation de la probabilité clinique dans une stratégie diagnostique non invasive de l'embolie pulmonaire. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*. 2004;97(2):93-9.
84. Barrellier M-T, Lezin B, Landy S, Le Hello C. Prévalence de la thrombose veineuse diagnostiquée par échographie-doppler des membres inférieurs dans la suspicion d'embolie pulmonaire et dans l'embolie pulmonaire confirmée. 2008.
85. Righini M, Bounameaux H. Embolie pulmonaire: diagnostic et traitement. *STV Sang thrombose vaisseaux*. 2003;15(3):157-63.
86. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.

87. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(5):1165-71.
88. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Archives of internal medicine*. 1991;151(5):933-8.
89. Stein PD, Huang H-I, Afzal A, Noor HA. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *CHEST Journal*. 1999;116(4):909-13.
90. Leibovitz A, Blumenfeld O, Segal R, Lubart E, Baumoehl Y, Habet B. Gender-associated findings in postmortem examinations of elderly patients: an increased rate of pulmonary embolism in women. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2003;5(5):340-2.
91. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA*. 1992;268(13):1689-96.
92. Lilienfeld D, Godbold J. Geographic distribution of pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1980 to 1984. *American heart journal*. 1992;124(4):1068-72.
93. Kniffin W, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Archives of internal medicine*. 1994;154(8):861-6.
94. Ouldzein H, Nourredine A, Cherradi R, Rahal N, Mechmeche R, Haouala H, editors. *Prise en charge de l'embolie pulmonaire en milieu cardiologique: expérience d'un hôpital tunisien*. *Annales de cardiologie et d'angiologie*; 2008: Elsevier.
95. Ali ZH, Daoued F, Aydi Z, Baili L, Dhaou BB, Boussema F. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, étiologiques et évolutives des patients ayant une embolie pulmonaire compliquant une thrombose veineuse profonde. *Journal des Maladies Vasculaires*. 2015;40(5):323-4.
96. Even P, Sors H, Safran D, Reynaud P, Stern M, Dennewald G, et al. Diagnostic des embolies pulmonaires. Analyse critique à propos de 338 observations. *Maladie thrombo-embolique*. 1981;1:45.
97. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'fallon WM, Melton LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(6):809-15.
98. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine*. 1999;78(5):285-91.
99. Falanga A. Thrombosis and malignancy: an underestimated problem. *HAEMATOLOGICA-PAVIA THEN ROMA*. 2003;88(6):607-10.

100. Yahia-Berrouiguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Brouri M. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). *Médecine des maladies Métaboliques*. 2011;5(4):42-8.
101. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(3):864-71.
102. Dalen JE, Haffajee CI, Alpert JS, Howe III JP, Ockene IS, Paraskos JA. Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction. *New England Journal of Medicine*. 1977;296(25):1431-5.
103. Palla A, Petruzzelli S, Donnataria V, Giuntini C. The role of suspicion in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest*. 1995;107(1):21S-4S.
104. West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Qjm*. 2007;100(12):763-9.
105. Bynum LJ, Wilson III JE. Radiographic Features of Pleural Effusions in Pulmonary Embolism 1-3. *American Review of Respiratory Disease*. 1978;117(5):829-34.
106. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *CHEST Journal*. 2000;118(1):33-8.
107. Rubboli A, Leonardi G, De Castro U, Bracchetti D. Diagnostic approach to acute pulmonary embolism in a general hospital. A two-year analysis. *Giornale italiano di cardiologia*. 1998;28(2):123-30.
108. Masotti L, Ceccarelli E, Cappelli R, Guerrini M, Forconi S. Pulmonary embolism in the elderly: clinical, instrumental and laboratory aspects. *Gerontology*. 2000;46(4):205-11.
109. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, George JN, Tittle TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Annals of Internal Medicine*. 1998;128(1):1-7.
110. Perrier A, Desmarais S, Miron M-J, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *The Lancet*. 1999;353(9148):190-5.
111. Zhou X-Y, Ben S-Q, Chen H-L, Ni S-S. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respiratory research*. 2012;13(1):111.
112. ACHKAR A, HORELLOU M-H, PARENT F, ELALAMY I, CONARD J, SAMAMA MM, et al. LE TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE.
113. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *European heart journal*. 2013;eht134.

114. Verdecchia P, Angeli F, Bartolini C, De Filippo V, Aita A, Di Giacomo L, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation: a Bayesian meta-analysis approach. *Expert opinion on drug safety*. 2015;14(1):7-20.
115. Hulle T, Kooiman J, Exter P, Dekkers O, Klok F, Huisman M. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(3):320-8.
116. Barbara LAMBERT .L'EMBOLIE PULMONAIRE EN PRATIQUE CLINIQUE A propos de 839 cas consécutifs en Hôpital Général : Etude STEP.Le 12 Novembre 2003 http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2003_LAMBERT_BARBARA.pdf
117. Mina ouassari. embolie pulmonaire particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques etude retrospective aproppot de 91 cas. Rabat 2016<http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/15331/M%20373%20201>
118. Mos I.C., Douma R.A., Erkens P.M.G., Nizet T.A.C., Durian M.F., Hovens M.M.M. et al. Diagnostic safety of a structured algorithm with use of clinical decision rule, D-dimer and CTscan for clinically suspected recurrent pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011 ; 9 (Supplement S2) : 304.

ANNEXES

- Période postpartum
- Voyages prolongés en position assise
 - Antécédents de MTV
 - Médicaments
 - Contraception orale
 - Hormonothérapie substitutive
 - Chimiothérapie
 - Insuffisance cardiaque congestive
 - Maladie intestinale inflammatoire
 - Syndrome des anticorps anti phospholipides
2. Facteurs de risque constitutionnels :
- | | Oui | Non |
|--|--------------------------|--------------------------|
| • Thrombophilies | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Déficit en antithrombine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Facteur V Leiden | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Déficit en protéine C | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Mutation du gène | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Déficit en protéine S de la prothrombine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

IV. Données cliniques :

1. Les circonstances de découverte:
- | | Oui | Non |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • dyspnée. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • toux. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • hémoptysie | | |
| <input type="checkbox"/> Minime | | |
| <input type="checkbox"/> Moyen | | |
| <input type="checkbox"/> abondant | | |
| • syncope | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • douleur thoracique. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • thrombophlébite. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • collapsus cardio-vasculaire. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

2. Examen général

- État général :
- La conscience :
- La température :
- Le pouls :
- Tension artérielle:
- Fr respiratoire :

3. Examen cardio-vasculaire :

- Les bruits du cœur
 - Normaux
 - Anormaux

- La fréquence cardiaque :

- Normale
- Anormale :
 - Tachycardie
 - Bradycardie

4. Examen pleuro pulmonaire :

- Normal
- Anormal
- Autres

V. Données para cliniques :

1. Electrocardiogramme :

- Oui Non
- Normal
- Anormal
 - Bloc de branche droit complet
 - Bloc de branche droit incomplet
 - Aspect S1Q3
 - Tachycardie
 - Onde T négative
 - Hypertrophie VD

2. La radiographie pulmonaire :

- Oui Non
- Normale :
- Pathologique

3. Echo doppler cardiaque :

- Oui Non
- Septum paradoxal
- Dilatation du tronc d'AP
- Dilatation cavitaire
- Présence de caillot dans le VD HTAP

4. Biologie :

- | | Oui | Non |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|
| • les D-dimères : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Troponine | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • INR | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • TP | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • créatininémie | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

VI. Moyens diagnostiques utilisés pour confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire :

	Oui	Non
1. Examens de première intention		
• Les D-Dimères(DD)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Angioscanner thoracique		<input type="checkbox"/>
• Scintigraphie de perfusion-ventilau.		<input type="checkbox"/>
2. Autres examens complémentaires		
• Echo doppler veineux des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Echographie cardiaque transthoracique(ETT)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Angio IRM thoracique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Angiographie pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conclusion (affirmation ou infirmation de la présence de l'embolie pulmonaire)

.....
.....

VII. Approches thérapeutiques :

Les différents schémas thérapeutiques :

.....
.....
.....
.....
.....

Les effets indésirables secondaires au traitement :

.....
.....
.....

VIII. évolution intra- hospitalière :

	Oui	Non
• Guérison total	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Décès	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANNEXE 02 :

Tableau récapitulatif des anticoagulants 2014

MOLECULE	Héparine non fractionnée (HNF)	Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)	Anti-vitamine (AVK)	Autre anti thrombotique		
				ARIXTRA	PRADAXA	XARELTO
	<p>HEPARINE SODIQUE : 1ml=5000 UI</p> <p>HEPARINE CALCIQUE (CALCIPARINE)</p> <p>Soluté injectable de 5000 à 25000 UI/ml</p> <p>Seringue pré remplie de 0,2ml, 0,3ml, 0,5ml, 0,8ml, 1ml.</p>	<p>FRAGMINE (seringue pré remplie) : 2500 / 5000 / 10000 UI</p> <p>FRAIXIPARINE (seringue préremplie) : 0.2ml / 0.4 ml / 0.8 ml (0.1 ml= 1000 UI)</p> <p>LOVENOX (seringue pré remplie) : 0.2 ml / 0.4 ml / 0.8 ml (0.1 ml=1000 UI)</p> <p>INNOHEP : (seringue pré remplie) 10000 UI=0,5ml, 14000 UI= 0,7ml; 18000 UI=0,9ml</p>	<p>Dérivés coumariniques :</p> <p>SINTRON COUMADINE</p> <p>Dérivé de l'indiane dione :</p> <p>- PREVISCAN</p>	<p>ARIXTRA</p> <p>10mg=0,8ml 2,5mg=0,5ml 5mg=0,4ml 7,5mg=0,6ml</p>	<p>PRADAXA</p> <p>75mg ;gélule 110mg ;gélule 150mg ;gélule</p>	<p>XARELTO</p> <p>10mg ;comprimé 15mg ;comprimé 20mg ;comprimé</p>
MODE D'ACTION	<p>Agit surtout comme antagoniste de la thrombine (IIa) et prévient la conversion du fibrinogène en fibrine (XII)</p> <p>Inhibent la formation de la thrombine</p>	<p>Action sur le facteur anti Xa : Inhibition de la formation de thrombine.</p>	<p>Agissent en s'opposant à l'action de la vit K, inhibent la synthèse par le foie des facteurs de coagulation II, VII, IX, et X.</p>	<p>inhibiteur du facteur Xa exclusivement</p>	<p>Agit par inhibition directe de la thrombine</p>	<p>Action sur le facteur Xa = inhibition de la thrombine</p>
VOIE D'ADMINISTRATION	<p>IV principalement continu pour l'héparine sodique.</p> <p>SC uniquement pour l'héparine calcique.</p> <p>Injection perpendiculaire à la peau (90°) dans pli cutané maintenu pendant l'injection.</p>	<p>SC uniquement, injection perpendiculaire à la peau (90°) dans pli cutané maintenu pendant l'injection.</p> <p>Traitement curatif et préventif :</p>	<p>Per OS</p>	<p>SC uniquement injection perpendiculaire à la peau (90°) dans pli cutané maintenu pendant l'injection</p>	<p>Per OS</p>	<p>Per OS</p>

<p>BILAN BIOLOGIQUE</p>	<p>Pour évaluer l'efficacité de l'héparine : TCA Examen biologique systématique Résultat exprimé en ratio. Patient non traité aux anticoagulants : ratio = 1,20 Patient sous héparine : ratio entre 2 et 3 Il existe un protocole pour adapter la posologie de l'héparine. Dosage des plaquettes : Pour dépister l'effet secondaire : thrombopénie 2 fois / semaine.</p>	<p>Pour évaluer l'efficacité de l'HBPM : dosage du facteur anti Xa demandé en fonction de l'état de base de coagulation du patient. Dosage des plaquettes : Pour dépister l'effet secondaire : thrombopénie 2 fois / semaine</p>	<p>Pour évaluer l'efficacité des AVK TP + INR systématique 25% < TP < 35% Si > 35% et INR <2: risque de thrombose ++ Si <25%et INR>5 risque hémorragique ++ et surdosage 2 < INR < 3 INR<2 : pas assez d'AVK INR>3 : Trop d'AVK INR>5 Risque hémorragique +++</p>	<p>Pas de surveillance biologique</p>	<p>Pas de surveillance biologique</p>	<p>Pas de surveillance biologique</p>
<p>AVANTAGES</p>	<p>Principalement dans les ttt de longue durée / action rapide et réversible (Héparine sodique)</p>	<p>Utilisation en préventif Peut être utilisé à dose curative avec un risque hémorragique présent mais moins important que pour l' HNF.</p>	<p>Utilisation pour les ttt prolongés, effet retardé de 2 à 5 jours selon le type d'AVK.</p>	<p>Seringue pré remplie</p>	<p>Voie orale</p>	<p>Voie orale</p>
<p>INCONVENIENTS</p>	<p>Héparine sodique : stopper le ttt 2h avant une chirurgie Héparine calcique : 2 à 3 inj. / 24h durée d'action de 8 à 12h</p>	<p>Durée d'action +/- longue : en moyenne 24h</p>	<p>Durée imprévisible De l'effet anti coag (jusqu'à 3 sem) avec des risques Hémorra-giques élevés, notamment en association avec certains aliments contenant de la vit K Durée d'action > 24h un relais à l'héparine est si chirurgie.</p>			
<p>CONTRE INDICATIONS</p>	<p>TIH, allergie à l'héparine, AVC hémorragique, Insuf. rénale sévère, Σd</p>	<p>Hypersensibilité, troubles de l'hémostase, TIH connue Association avec</p>	<p>Hypersensibilité, grossesse, allaitement, i nsuf. hépatique ou rénale,</p>	<p>Insuffisance rénale</p>	<p>Grossesse, insuffisance rénale sévère</p>	<p>Grossesse, allaitement, insuffisance rénale sévère</p>

	hémorragique en cours	AINS, Aspirine, AVK	ulcères gastro duodénal, VO, AVC, HTA grave, neurochirurgie...			
ANTAGONISTE	Sulfate de protamine 1mg neutralise 100UI d'HNF	Sulfate de protamine 1mg neutralise 100 UI d'HBPM	Vit K en IV Perfusion de PPSB	Pas d'antidote	Pas d'antidote spécifique	Pas d'antidote

ANNEXE 03 :

Tableau : les grades de recommandations

classe I	le poids de la recommandation est fort et il pourrait s'agir d'une grave erreur de ne pas la suivre	
classe II	classe II : les résultats de l'« evidence based medecine » sont divergents :	
	classe II a	ils sont en faveur du conseil donné,
	classe II b	ils laissent un doute sur l'utilité de la mesure conseillée
classe III	les résultats de l'« evidence based medecine » sont clairement en défaveur d'une attitude indiquée. Celle-ci peut être délétère si elle est prise. Il est donc recommandé de ne pas faire.	

Tableau : les niveaux d'évidence

Niveau A	quand les résultats découlent de plusieurs essais randomisés ou de méta analyses
Niveau B	quand les résultats découlent d'une seule étude randomisée ou d'un large essai non randomisé
Niveau C	quand il n'y a pas d'essai randomisé pour soutenir la proposition. Celle ci ne découlant que d'avis d'experts, de petits essais, d'études rétrospectives ou de registres.

Résumé

Titre : embolie pulmonaire qu' en est-il de la prise en charge actuelle ? ;

Mot clé : embolie pulmonaire, anticoagulant, score de probabilité

L'embolie pulmonaire est une entité pathologique de la maladie veineuse thromboembolique. C'est une urgence thérapeutique mettant en jeu le pronostic vital des patients. Sa prise en charge constitue essentiellement un challenge diagnostique pour le clinicien car la symptomatologie actuelle n'est nullement spécifique. De même, les examens complémentaires prescrits ne peuvent pas donner de certitude diagnostique et doivent être intégrés dans une stratégie de prise en charge basée sur la probabilité clinique initiale. Notre étude est descriptive et rétrospective ; elle est réalisée au niveau du service cardiologie CHU Tlemcen. L'objectif de cette étude était de déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de l'EP tout en précisant les facteurs de risques, le profil : clinique, biologique, radiologique et évolutif sur une période de 3ans. Nous avons recensé 2.56% de prévalence de l'EP. L'âge moyen des patients est de 62,34 ±10,2 avec prédominance féminine. la dyspnée domine la symptomatologie clinique. 18% des patients étaient en état de choc. L'EP complique le poste opératoire chez 41.9%. Le diagnostic était réalisé par 72,1% de scintigraphie et 32,6% en angioscanner. La stratification du risque était basée sur les résultats de l'échocardiographie qui montre des signes CPA chez 67.4% des cas. Le traitement des formes non graves était à base des héparines de bas poids moléculaire (87,2%) relayées rapidement par les anti-vitamines K(81,4%). Une introduction progressive des AODS était administrée pour 18.6% des cas. La thrombolyse, par contre, était le traitement des formes graves (14% des cas). Le bon rétablissement a été ressenti chez 56 (57,1%) malades mais on compte 6 décès soit une mortalité de 6.97%.

Conclusion :

La prise en charge de l'EP dans notre pratique est caractérisée par l'utilisation fréquente, sur le plan diagnostique, de techniques non invasives et le recours à l'héparine (surtout le HBPM) sur le plan thérapeutique.

ملخص

العنوان : الاستراتيجية الحالية لمعالجة الانسداد الرئوي

الكلمات الأساسية: معامل الاحتمالية، مضاد التخثر، الانسداد الرئوي.

الانسداد الرئوي هو من أمراض الانسداد التخثر الوريدي الذي أساسه انسداد الشريان الرئوي أو احد فروع بدم متجمد النازح من الجزء السفلي. يعتبر هذا المرض حالة تشخيصية وعلاجية طارئة الذي قد يؤدي إلى وفاة المريض بسبب تضاعفات تنفسية و سيلانية الدم في الأوعية. تشخيص هذا المرض يعتبر تحدي للأطباء كيفما كان التخصص لأن أعراضه السريرية إلى حد الآن غير محددة و غير نوعية. نفس الأمر بالنسبة للتقنيات المكملة غير قادرة على تأكيد التشخيص ومنه يجب دمجه في إستراتيجية الاحتمالية المبدئية. إنها دراسة استرجاعية تبحث حالات مرضى الانسداد الرئوي الذي تمت معاينتهم بمصلحة الأمراض القلبية بالمركز الاستشفائي الجامعي بولاية تلمسان خلال 3 سنوات وذلك من يناير 2014 إلى ديسمبر 2016 ودراستنا تشمل 86 مريض مقبول في قسم أمراض القلب خلال هذه الفترة (3 سنوات) في المجموعة التي درسناها كان العمر المتوسطي 62.34% مع هيمنة أنثوية وكان لدى 95.3% من المرضى على الأقل عامل التخثر الانسدادي. بخصوص الأعراض السريرية ساد عسر التنفس 76.7% والألام الصدرية 54.65% من علامات الخطورة السائدة لدى المرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي تسرع دقات القلب 23.26% وانخفاض الضغط الدموي 18.6%.

نتائج التصوير الإشعاعي الصدري تدل على وجود اعتلالات لدى 33 مريضاً (40.24%) ووجدنا عيوب في تخطيط كهربية القلب لدى (75.6%) واستعملنا تخطيط صدى الوريد للأعضاء السفلية لدى 30 مريضاً (34.29%) ومن بين نتائج تبيين وجود التهاب الوريد التخثري العميق لدى 18 مريضاً (20.93%) بالنسبة لمفاس الأوعية الصدرية اللولبي فكانت نتائجه مرضية لدى 32.6% من المرضى. مع 18.6% انسداد رئوي داني و 14% انسداد رئوي قاصي. أما تقنية مسح الرئة فكان ايجابيا لدى 26 مريض ارتكز العلاج على الهيبارين ذات الوزن الجزيئي الناقص 87.2% موصولة عاجلا بمضادات الفيتامين ك 63.95% و 18.6% من المرضى استفادوا من مضاد التخثر الفموي المباشر وأخيرا 18% من المرضى استفادوا من المحلل التخثري الوريدي. كان التطور ايجابيا لدى 56 مريضاً (57.1%).

خلاصة:

مرض الانسداد الرئوي في دراستنا هذه تميز بالاستعمال المتكرر على مستوى التشخيص لتقنيات غير مؤلمة و بالجوء إلى الهيبارين (خصوصا الهيبارين ذات الوزن الجزيئي الناقص) على المستوى العلاجي

Abstract:

Title: Pulmonary embolism when is it from the current care?

Keywords: Pulmonary embolism, Anticoagulants, Probability score

Pulmonary embolism is a pathological entity of venous thromboembolic disease. It is a therapeutic emergency because it involves the vital prognosis of patients. Its management is essentially a diagnostic challenge for the clinician because the present symptom is not specific. Similarly, the prescribed complementary examinations can not provide diagnostic certainty and must be integrated into a management strategy based on the initial clinical probability. Our study is a retrospective descriptive one carried out in the cardiology department at the CHU of Tlemcen. The main objective was to determine the epidemiological, clinical and evolutionary aspects of PE, specifying risk factors, clinical, biological, radiological and evolutionary profile. The mean age was 62.34 ± 10.2 with a female predominance. Dyspnea was preoccupied with clinical symptomatology. 18% of patients were in shock. The EP complicated the operating room at 41.9%. The diagnosis was based on the realization of scintigraphy 72.1% and angioscanner 32.6%. Risk stratification was based on the results of echocardiography which showed CPA signs in 67.4% of cases. Treatment of non-severe forms was based on low-molecular-weight heparins (87.2%) rapidly relayed by anti-vitamins K (81.4%) a progressive introduction of AODS was found in 18.6%, while. Thrombolysis was the treatment of severe form (14% of cases). The evolution was favorable in 56 (57.1%) patients, there are 6 deaths or mortality of 6.97%.

Conclusion:

The coverage of the EP in our practice is characterized by the frequent use on the diagnostic view of non-invasive techniques and appeal to the heparin on the therapeutic view.