

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2015

Thèse N° 007/15

L'EMBOLIE PULMONAIRE

(A propos de 40 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/01/2015

PAR

M. ABBADI MOHAMED AMINE

Né le 21 Février 1988 à Berkane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Embolie pulmonaire - Diagnostic - Score de probabilité - Anticoagulation

JURY

M. AKOUDAD HAFID.....	PRESIDENT
Professeur de Cardiologie	
Mme. OUAHA LATIFA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Cardiologie	
Mme. LAHLOU IKRAM.....	JUGE
Professeur agrégé de Cardiologie	

PLAN

LISTE DE FIGURES	3
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE D'ABREVIATION	7
INTRODUCTION	9
MATERIELS ET METHODES	11
RESULTATS	13
A-EPIDEMIOLOGIE	14
1- SEXE	14
2- AGE	15
B- CLINIQUE	16
1- LES FACTEURS DE RISQUE THROMBOEMBOLIQUES	16
2- LA SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE	18
3-LES SIGNES PHYSIQUES	19
4- ESTIMATION DE LA PROBABILITE CLINIQUE	22
5- EVALUATION CLINIQUE DE LA GRAVITE	24
C- PARACLINIQUE	26
1-ELECTROCARDIOGRAMME	26
2-BIOLOGIE	27
3-BILAN RADIOLOGIQUE	29
a) RADIOGRAPHIE THORACIQUE	29
b) DOPPLER VEINEUX DES MEMBRES INFERIEURS	30
c) ECHO-DOPPLER CARDIAQUE.....	31
d) ANGIOSCANNER THORACIQUE	32
D-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	33
1- TRAITEMENT INITIAL	33
a) MESURES DE REANIMATION	33
b) HEPARINOTHERAPIE	34
c) FIBRINOLYSE	34
2-TRAITEMENT DE SORTIE: LES ANTIVITAMINES K	34
E- EVOLUTION HOSPITALIERE	35
1- DUREE D'HOSPITALISATION	35
2- COMPLICATIONS	35
NOTRE ETUDE EN BREF	36

DISCUSSION	37
I. L'EMBOLIE PULMONAIRE EN CHIFFRES	38
A- INCIDENCE	38
B- MORTALITE	39
C- COUT D'HOSPITALISATION	39
D- AGE	40
II. SUR QUEL TERRAIN SURVIENT L'EMBOLIE PULMONAIRE ?	41
1- LES FACTEURS DE RISQUE ACQUIS	41
2- LA THROMBOPHILIE CONSTITUTIONNELLE	42
III. QUEL EST LE RETENTISSEMENT DE L'EMBOLIE PULMONAIRE ?	46
1- RETENTISSEMENT HEMODYNAMIQUE	47
2- RETENTISSEMENT RESPIRATOIRE	48
IV-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	50
1- QUAND EVOQUER UNE EMBOLIE PULMONAIRE ?.....	50
2- QUELLE EST LA PROBABILITE CLINIQUE A L'ADMISSION ?.....	52
3- QUELS SONT LES EXAMENS PARACLINIQUES DEMANDES ?	55
3-1 L'ELECTROCARDIOGRAMME	55
3-2 LE BILAN BIOLOGIQUE	57
3-3 LE BILAN RADIOLOGIQUE	60
a- RADIOGRAPHIE THORACIQUE	60
b- ECHO DOPPLER DES MEMBRES INFERIEURS	62
c- ECHOGRAPHIE CARDIAQUE	63
d- ANGIOSCANNER THORACIQUE	65
e- SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE	67
f- ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE	68
4-QUELLE STRATEGIE DIAGNOSTIQUE ADOPTEE EN PRATIQUE ?.....	69
4-1. SUSPICION D'EMBOLIE A RISQUE NON ELEVE	69
4-2. SUSPICION D'EMBOLIE PULMONAIRE A HAUT RISQUE	71
V-QUEL EST LE PRONOSTIC DE L'EMBOLIE PULMONAIRE ?	73
1- PARAMETRES CLINIQUES	73
2- PARAMETRES BIOLOGIQUES	75
3- PARAMETRES RADIOLOGIQUES : DYSFONCTION DU VD.....	75
VI-LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE	77
1. MESURES DE REANIMATION	77
1-1. EXPANSION VOLUMIQUE	77

1-2. INOTROPES POSITIFS	77
1-3. OXYGENOTHERAPIE, VENTILATION MECANIQUE	78
2-ANTICOAGULATION	78
2-1. L'HEPARINOTHERAPIE	79
2-2. LES ANTI VITAMINES K	80
2-3. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACOS)	81
2-4. DUREE D'ANTICOAGULATION	82
3- REPERFUSION DE L'AP	84
3-1. THROMBOLYSE	84
3-2. L'EMBOLECTOMIE CHIRURGICALE	86
3-3. L'EMBOLECTOMIE PERCUTANEE	87
4- FILTRE CAVE	88
5-ALGORITHME THERAPEUTIQUE	89
CONCLUSION	90
RESUME	92
REFERENCES.....	96

LISTE DE FIGURES

Figure 1 : La répartition des malades selon le sexe.

Figure 2 : La répartition des patients selon l'âge.

Figure 3 : La fréquence des facteurs de risque thromboemboliques retrouvés chez nos patients.

Figure 4 : Cumule des FDR thromboemboliques.

Figure 5 : Les signes fonctionnels retrouvés chez nos patients.

Figure 6 : La pression artérielle systolique à l'admission.

Figure 7 : La fréquence cardiaque à l'admission.

Figure 8 : La fréquence respiratoire à l'admission.

Figure 9 : La saturation artérielle en O₂ .

Figure 9 : La saturation artérielle en O₂ .

Figure 10 : La température axillaire à l'admission.

Figure 11 : Les anomalies de l'examen cardiovasculaire et pleuropulmonaire .

Figure 12 : La probabilité clinique de nos patients à l'admission selon le score de GENEVE révisé.

Figure 13 : Estimation du risque de mortalité précoce selon l'index de PESI.

Figure 14 : Fréquence des anomalies électriques chez nos malades.

Figure 15 : Résultats de la troponine Ic chez nos patients.

Figure 16 : Résultats des gaz du sang chez nos patients (n= 10).

Figure 17 : La fréquence des anomalies radiologiques retrouvées chez malades.

Figure 18 : Le siège des TVP chez nos patients.

Figure 19 : Anomalies échocardiographiques rencontrées chez nos patients.

Figure 20 : Les anomalies associées retrouvées à l'angioscanner (n=30).

Figure 21 : Molécules d'héparine utilisées chez nos patients.

Figure 22 : Complications hospitalières survenues chez nos patients.

Figure 23 : Taux d'hospitalisations avec une maladie veineuse thromboembolique (MVTE) en fonction de l'âge et du sexe, France, 2010 (19).

FIGURE 24 : Relation entre le degré d'obstruction du lit artériel pulmonaire en pourcentage et les résistances pulmonaires totales exprimées en mmHg/L/min/m².

Figure 25 : Conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire.

Figure 26 : Conséquences respiratoires de l'embolie pulmonaire.

Figure 27 A : Electrocardiogramme montrant l'aspect S1Q3.

Figure 27 B : Radiographie pulmonaire de face, montrant l'image d'infarctus pulmonaire droit avec ascension de la coupole diaphragmatique homolatérale.

Figure 28 : Echographie doppler des membres inférieurs montrant un thrombus au niveau de la veine fémorale superficielle droite.

Figure 29 :– Echo-Doppler cardiaque mettant en évidence une dilatation des cavités droites (A1), une HTAP à 70 mmHg (A4), un mouvement paradoxal du septum (A3) et une image de thrombus dans le tronc de l'artère pulmonaire (A2).

Figure 30 (A) : Image scannographique en coupe transversale montrant un thrombus au niveau de l'artère pulmonaire. (B) : image scanographique en coupe transversale montrant un infarctus pulmonaire.

Figure 31 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire à risque non élevé.

Figure 32 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire à risque élevé.

Figure 33 : Cathéters de thrombectomie percutanée d'après Kucher N. et al. (119)

Figure 34 : ALGORITHME THERAPEUTIQUE.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Score de GENEVE révisé.

Tableau 2 : L'index de PESI

Tableau 3 : Facteurs de risque thromboemboliques.

Tableau 4: Fréquence des signes cliniques selon les auteurs en %

Tableau 5 : Score de GENEVE révisé simplifié.

Tableau 6: Score de WELLS simplifié.

Tableau 7: Le bilan de thrombophilie recommandé.

Tableau 8 : Anomalies radiologiques.

Tableau 9 : Index de PESI simplifié.

Tableau 10 : Classification pronostique des patients atteints d'EP.

Tableau 11 : Contre-indications aux anticoagulants à posologie curative .

Tableau 12 : Les différentes molécules d'anticoagulation parentérale utilisées pour le traitement d'EP.

Tableau 13 : Les NACOS validés pour le traitement de l'embolie pulmonaire.

Tableau 14 : Facteurs de risque de récurrence et d'hémorragie au cours du traitement de l'EP.

Tableau 15 : Protocoles de thrombolyse validés dans le traitement de l'EP.

Tableau 16 : Contre-indications de la thrombolyse.

LISTE D'ABREVIATION

AIT	: Accident ischémique transitoire.
AMG	: Arc Moyen gauche.
AP	: Artère pulmonaire.
ATCD	: Antécédents .
AVC	: Accident Vasculaire cérébral.
AVK	: Antivitamine K.
BNP	: Brain natriuretic peptide.
Bpm	: Battement par minute .
C/min	: Cycle par minute.
DTDVD	: Diamètre telediastolique du ventricule droit .
DTDVG	: Diamètre telediastolique du ventricule gauche.
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay.
EP	: Embolie pulmonaire.
ETT	: Echographie Transthoracique.
FDR	: Facteur de risque.
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire.
HNF	: Héparine non fractionnée .
HTA	: Hyper tension artérielle.
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire.
INR	: International Normalized Ratio.
MTEV	: Maladie thromboembolique veineuse.
NT pro BNP	: Propeptide N-terminal du peptide natriurique de type B.
PaCO ₂	: Pression artérielle en CO ₂ .
PESI	: Pulmonary Embolism severity index.

PL : Ponction lombaire.
PSA : Prostate specific Antigen.
PvO2 : Pression veineuse en oxygène.
SNC : Système nerveux central.
TVP : Thrombose veineuse profonde.
Va/Q : Ventilation/ Perfusion .
VCI : Veine cave inférieure.
VD : Ventricule droit.

INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire est la complication la plus fréquente et la plus grave de la maladie thromboembolique veineuse. Elle constitue la 3^{ème} cause de mortalité cardiovasculaire après les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux.

Elle est définie par l'oblitération totale ou partielle de l'artère pulmonaire ou l'une de ses branches par un corps étranger le plus souvent fibrino-cruorique, ayant migré à partir d'une thrombose veineuse profonde.

L'absence de spécificité des signes cliniques ainsi que le manque du rendement des examens complémentaires font la difficulté du diagnostic de l'embolie pulmonaire, nécessitant le recours à un algorithme décisionnel codifié tenant compte du score de probabilité calculé dès l'admission.

La prise en charge thérapeutique de cette pathologie ainsi que l'amélioration de son pronostic doivent passer par la prévention et le traitement des thromboses veineuses profondes.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, incluant 40 cas d'embolie pulmonaire, menée au service de Cardiologie du CHU Hassan II de Fès, durant la période étalée entre janvier 2010 et décembre 2014.

A travers ce travail, on a essayé de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le terrain de survenue de l'embolie pulmonaire ?
- Quelle est la symptomatologie clinique d'admission ?
- Quelle est la stratégie diagnostique adoptée en utilisant le score de Genève modifié ?
- Quelle est la stratégie thérapeutique adoptée ?
- Quelle est l'évolution hospitalière ?

MATERIELS ET METHODES

➤ **Critères d'inclusion :**

1. Age supérieur à 15 ans
2. Diagnostic de l'embolie pulmonaire confirmé par :
 - Angioscanner thoracique ou/et
 - Signes échocardiographies directs de l'embolie pulmonaire. ou/ et
 - Thrombose veineuse profonde proximale au doppler veineux avec un tableau clinique et des signes échographiques indirects d'embolie pulmonaire.

➤ **Critères d'exclusion :**

Les patients admis pour suspicion d'embolie pulmonaire dont le diagnostic n'a pas été confirmé.

Les données avaient été saisies et analysées par le logiciel EXCEL 2013. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentage.

RESULTATS

A-EPIDEMIOLOGIE :

1-Sexe :

Les deux tiers des malades étaient de sexe féminin avec un sexe ratio de 0,6.

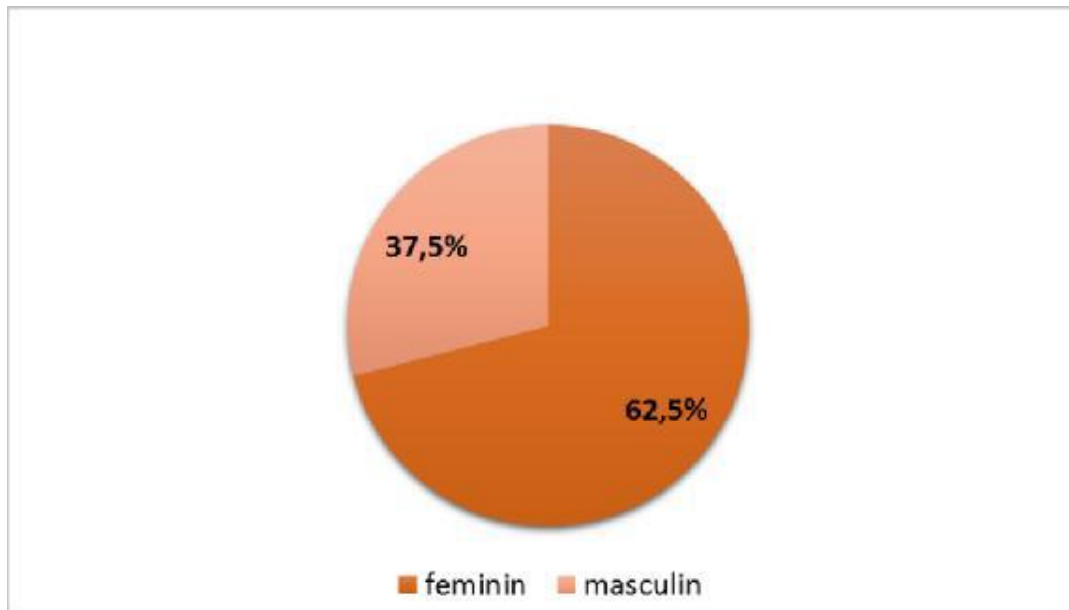


Figure 1 : La répartition des malades selon le sexe.

2- Age :

- L'âge moyen de nos patients était de 50 ans avec des extrêmes entre 17 et 83 ans.
- 75% des patients avaient un âge supérieur à 40 ans, seuil à partir duquel le risque de l'EP devient important.

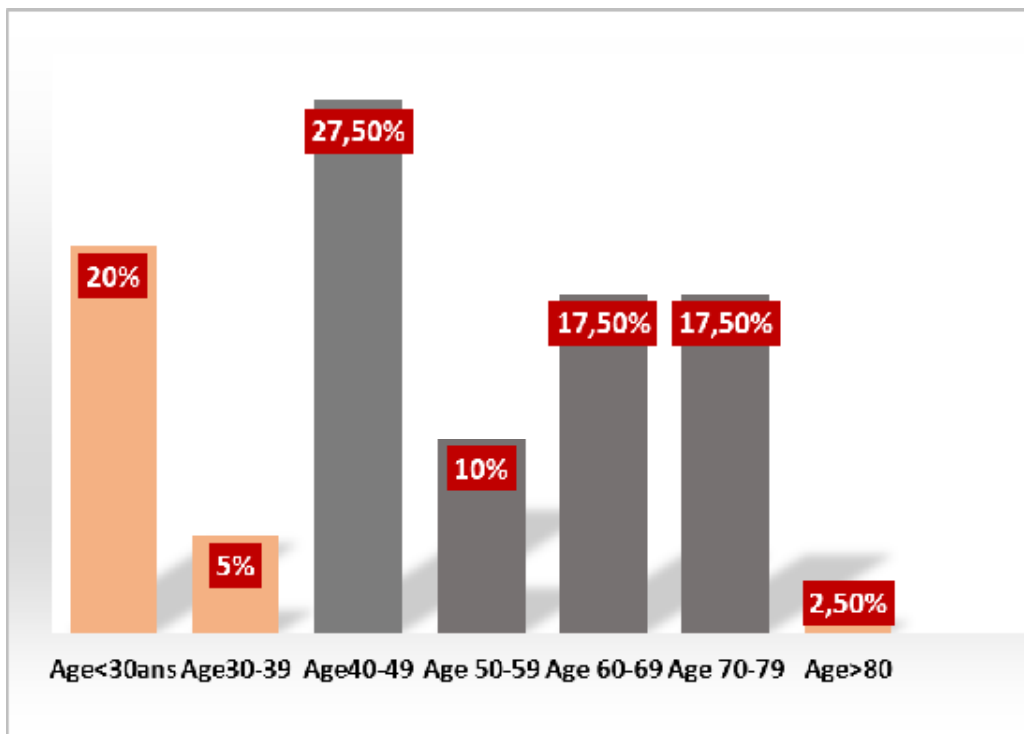


Figure 2 : La répartition des patients selon l'âge.

B- CLINIQUE

1- Les facteurs de risque thromboemboliques :

- Les facteurs de risque étaient dominés par la contraception orale et l'alitement.
- 42 % de nos patients avaient au minimum deux facteurs de risque à leur admission.
- Seulement 10% de nos patients n'avaient pas de FDR évident à l'admission.
- Le nombre de jours d'alitement n'a pas été détaillé sur les dossiers.

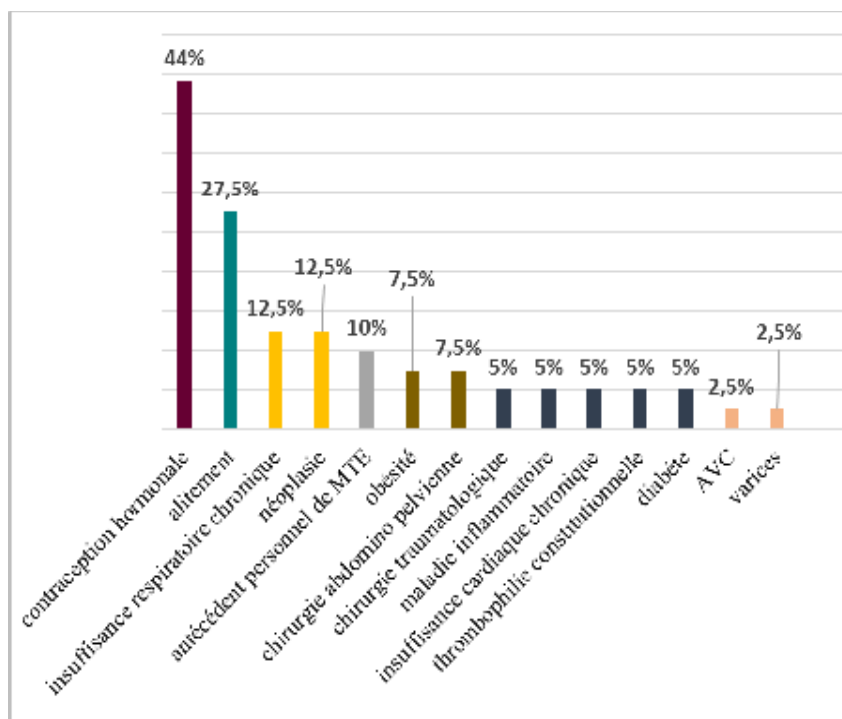


Figure 3 : La fréquence des facteurs de risque thromboemboliques retrouvés chez nos patients.

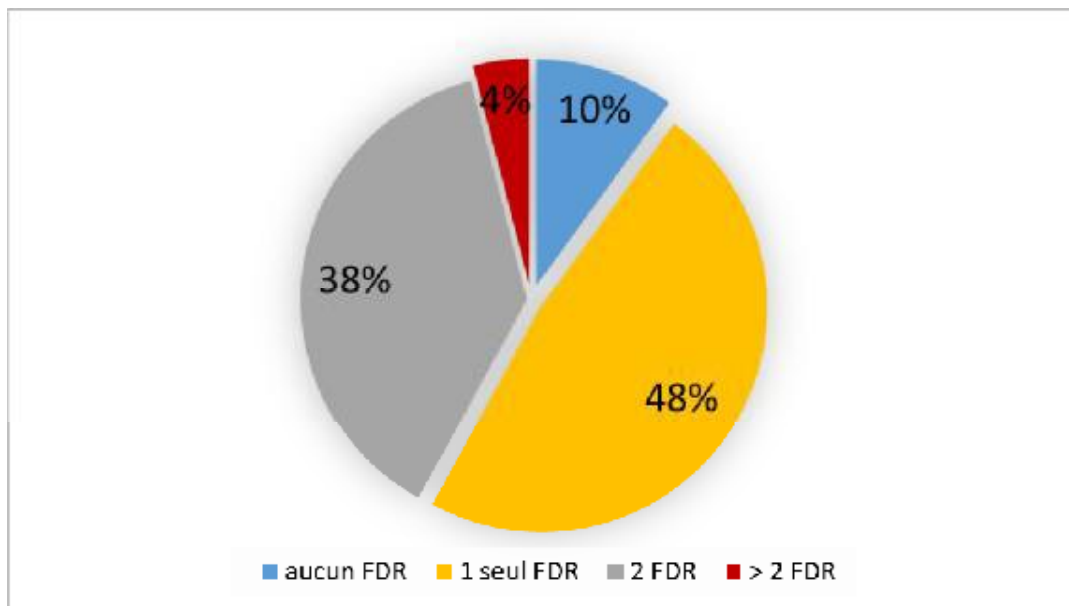


Figure 4 : Cumule des FDR thromboemboliques.

2- La symptomatologie fonctionnelle :

- Le symptôme le plus fréquent était la dyspnée dont l'installation était brutale chez 60% des patients.
- La douleur thoracique vient au deuxième rang avec une fréquence de 37.5%. Ses caractéristiques sémiologiques n'ont pas été précisées sur les dossiers.
- Presque le 1/3 des malades accusait une augmentation du volume des membres inférieurs, très souvent unilatérale.

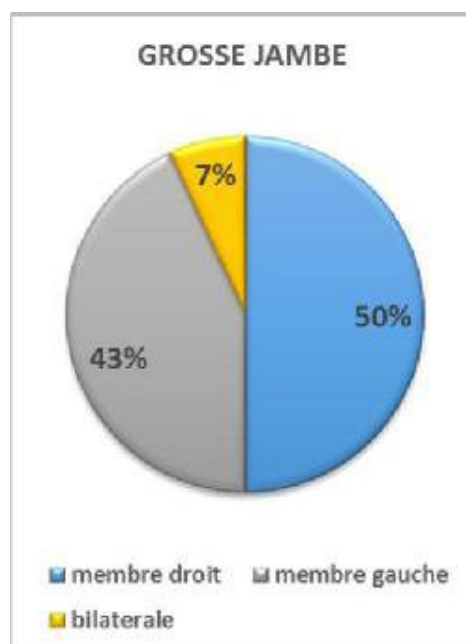
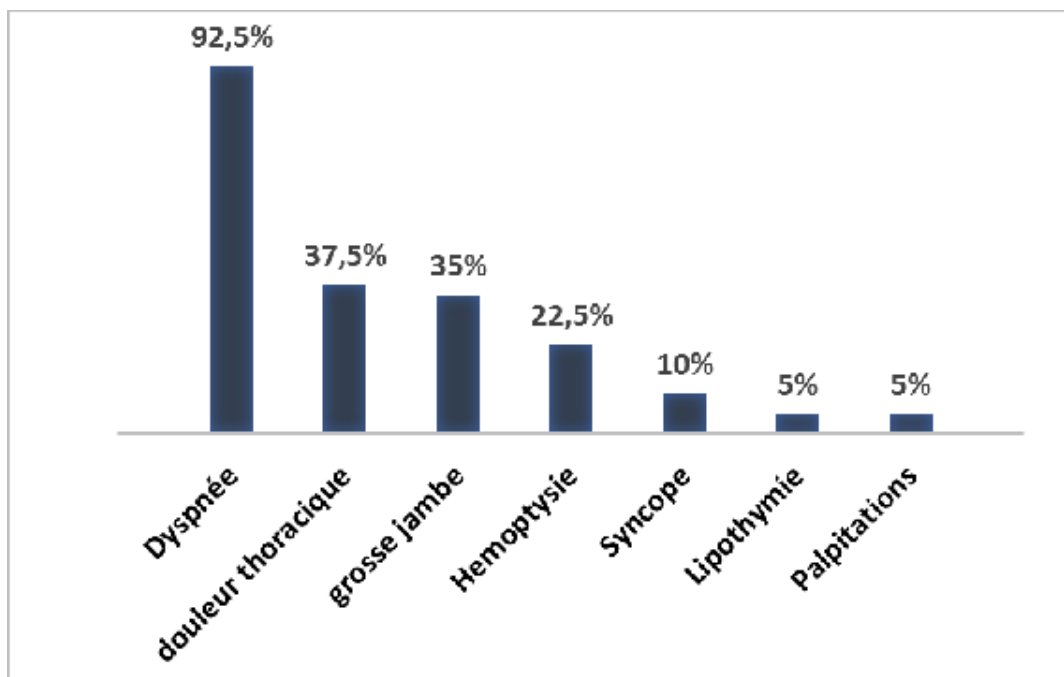


Figure 5 : Les signes fonctionnels retrouvés chez nos patients

3-LES SIGNES PHYSIQUES

a. L'état hémodynamique :

- 7.5% des cas étaient en état de choc cardiogénique avec une PAS inférieure à 90mmHg.
- Tous les malades avaient une fréquence cardiaque supérieure à 75 bpm, ce chiffre est considéré comme un seuil dans le score de probabilité clinique d'embolie pulmonaire GENEVE révisé.
- La fréquence moyenne est de 107 bpm.
- Une fréquence cardiaque supérieure à 110 bpm est un facteur de mauvais pronostic retrouvé chez 47.5% de nos malades.

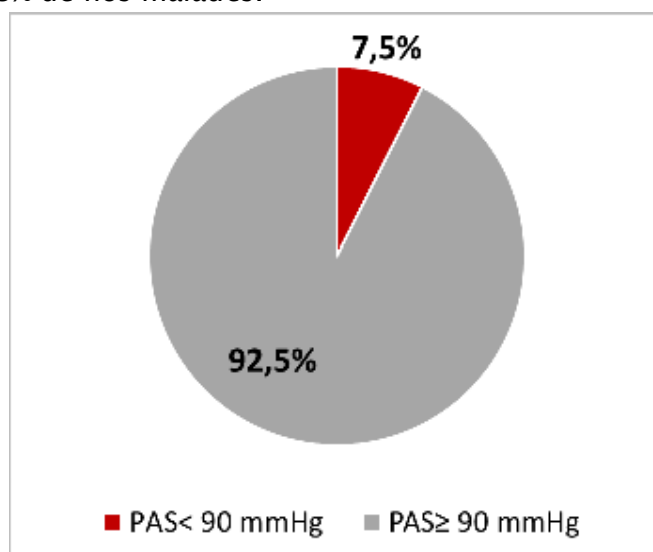


Figure 6 : La pression artérielle systolique à l'admission

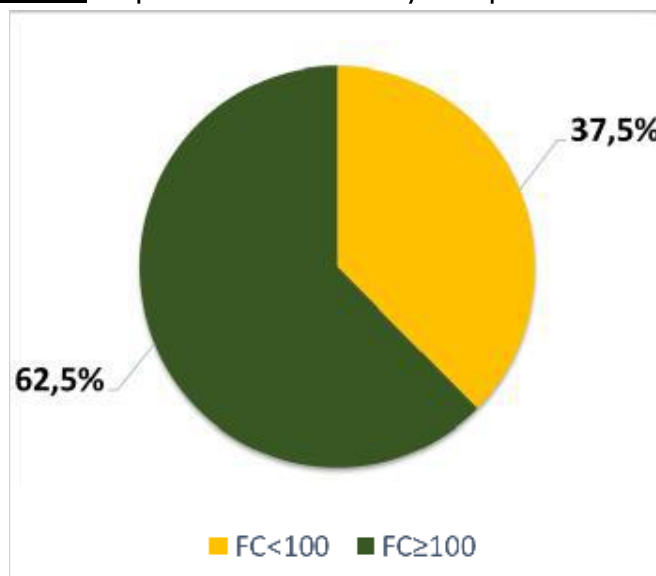


Figure 7 : La fréquence cardiaque à l'admission.

b. L'état respiratoire :

- A l'admission, La majorité de nos patients étaient polypnéïques avec une fréquence respiratoire moyenne de 26 c / min.
- Une fréquence respiratoire supérieure à 30 c / min est considérée comme un facteur de gravité. Ceci a été retrouvé chez 15% des malades.
- 42.5% de nos patients avaient une saturation artérielle en O₂ à l'air ambiant inférieure à 90%.

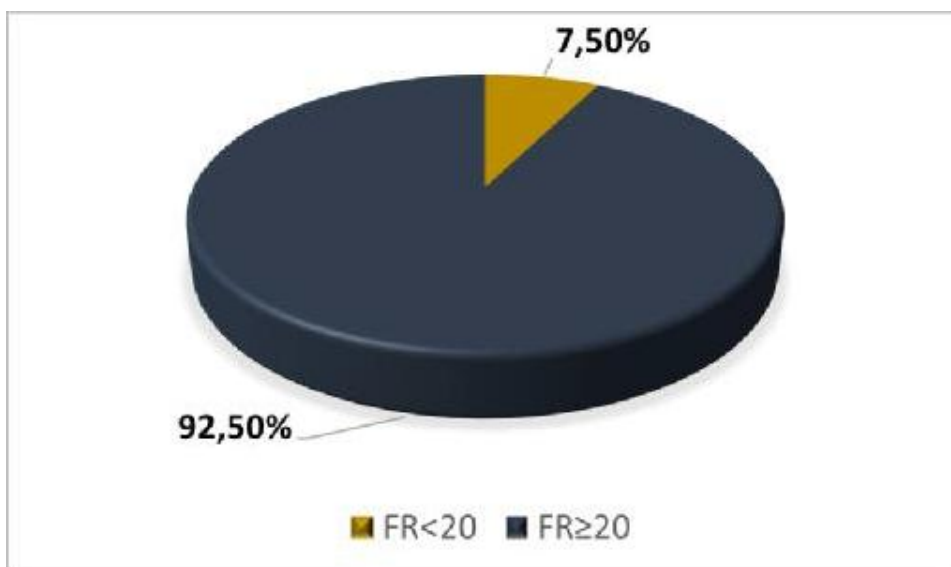


Figure 8 : La fréquence respiratoire à l'admission

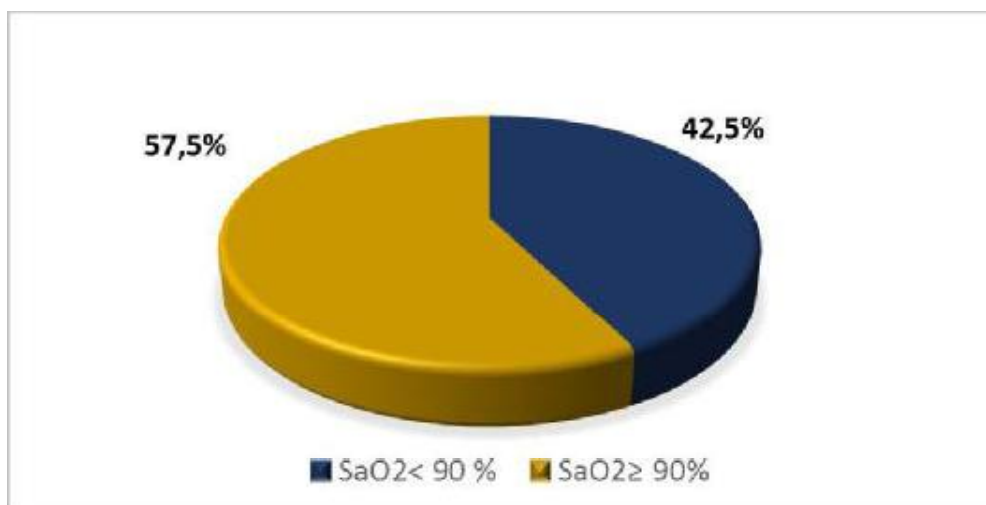


Figure 9 : La saturation artérielle en O₂

c. La température :

- L'apyrexie était retrouvée dans 90 % des cas.
- Seulement 7.5 % des malades étaient fébriles à l'admission.

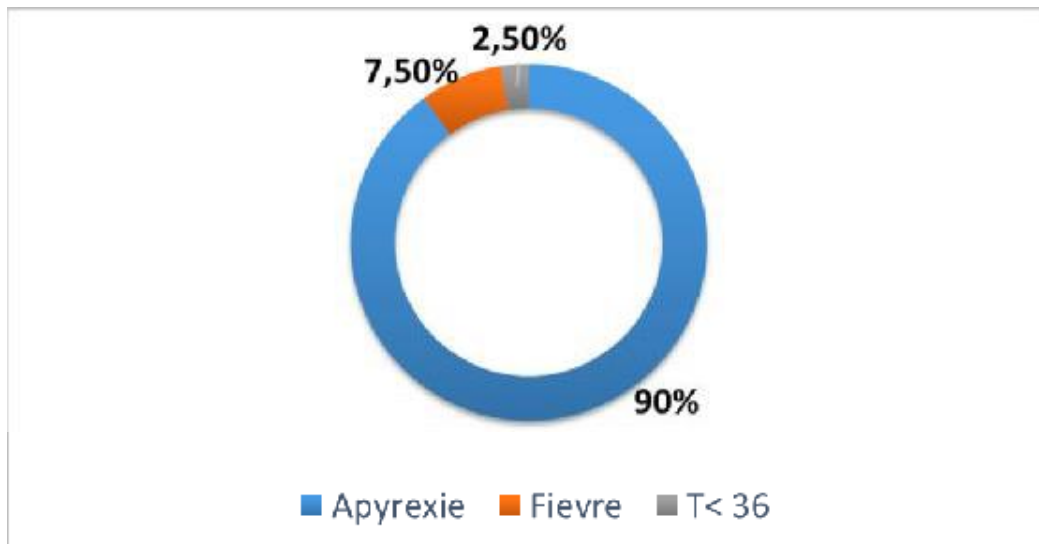


Figure 10 : La température axillaire à l'admission.

d. L'examen cardiovasculaire et pleuropulmonaire :

Les signes les plus fréquents étaient les signes de TVP et les signes d'insuffisance cardiaque droite.

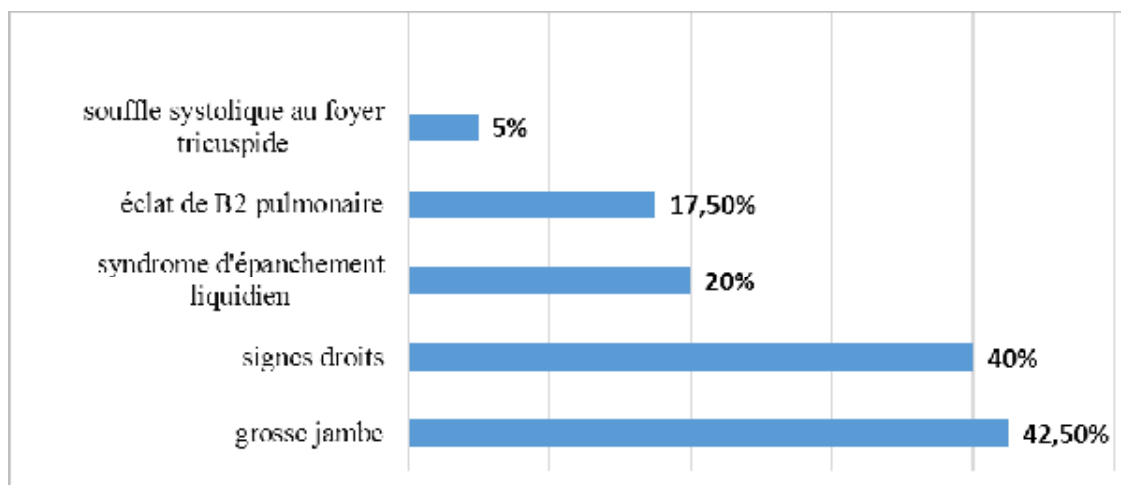


Figure 11 : Les anomalies de l'examen cardiovasculaire et pleuropulmonaire

4- Estimation de la probabilité clinique :

Au terme de ces données cliniques, on a évalué la probabilité clinique chez nos patients en utilisant le score de GENEVE révisé.

Tableau 1 : Score de GENEVE révisé.

Variables prédictives	Points
<u>Données démographiques</u>	
Âge > 65 ans	1
<u>Antécédents</u>	
Thrombose veineuse ou embolie pulmonaire	3
Chirurgie ou immobilisation pour fracture dans le mois	2
Cancer évolutif ou en rémission depuis moins d'un an	2
<u>Symptômes</u>	
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
Hémoptysie	2
<u>Signes cliniques</u>	
Fréquence cardiaque entre 75 et 94 battements par minute	3
Fréquence cardiaque > 94 battements par minute	5
Douleur à la palpation profonde et œdème d'un mollet	4

La probabilité clinique est :

- **Faible** si le score est inférieur ou égal à 3.
- **Intermédiaire** si le score est compris entre 4 et 10.
- **Forte** si le score est supérieur à 11.

Dans notre étude, seulement 5% des patients avaient une probabilité faible à l'admission.

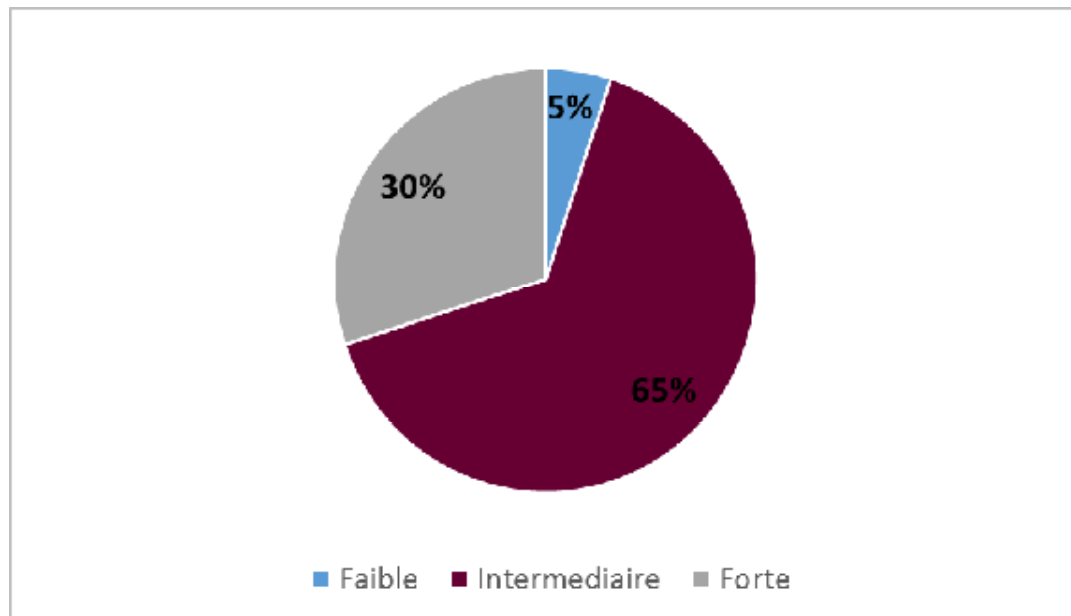


Figure 12 : La probabilité clinique de nos patients à l'admission selon le score de GENEVE révisé.

5- Evaluation clinique de la gravité :

A travers des paramètres cliniques, l'index de PESI permet d'évaluer la sévérité de l'embolie pulmonaire après confirmation du diagnostic.

Tableau 2 : L'index de PESI

Variables prédictives	Points
<u>Données démographiques</u>	
Âge	Nombre en années
Sexe masculin	10
<u>Comorbidités</u>	
Cancer	30
Insuffisance cardiaque	10
Pathologie respiratoire chronique	10
<u>Données cliniques</u>	
Fréquence cardiaque > 110/min	20
Pression artérielle systolique < 100 mm Hg	30
Fréquence respiratoire > 30/min	20
Température < 36 °C	20
Confusion, désorientation	60
Saturation artérielle en oxygène < 90 %	20

- Pour un patient donné, le score permettant l'estimation du risque de décès est obtenu en additionnant l'âge en année et les points correspondants à chaque variable. On en déduit 5 classes :

Classe I (très faible risque) : score ≤ 65 .

Classe II (faible risque) : score entre 66 et 85.

Classe III (risque intermédiaire) : score entre 86 et 105.

Classe IV (risque élevé) : score entre 106 et 125.

Classe V (risque très élevé) : score > 125

- Dans notre série, le risque était élevé ou très élevé chez 40% des patients.

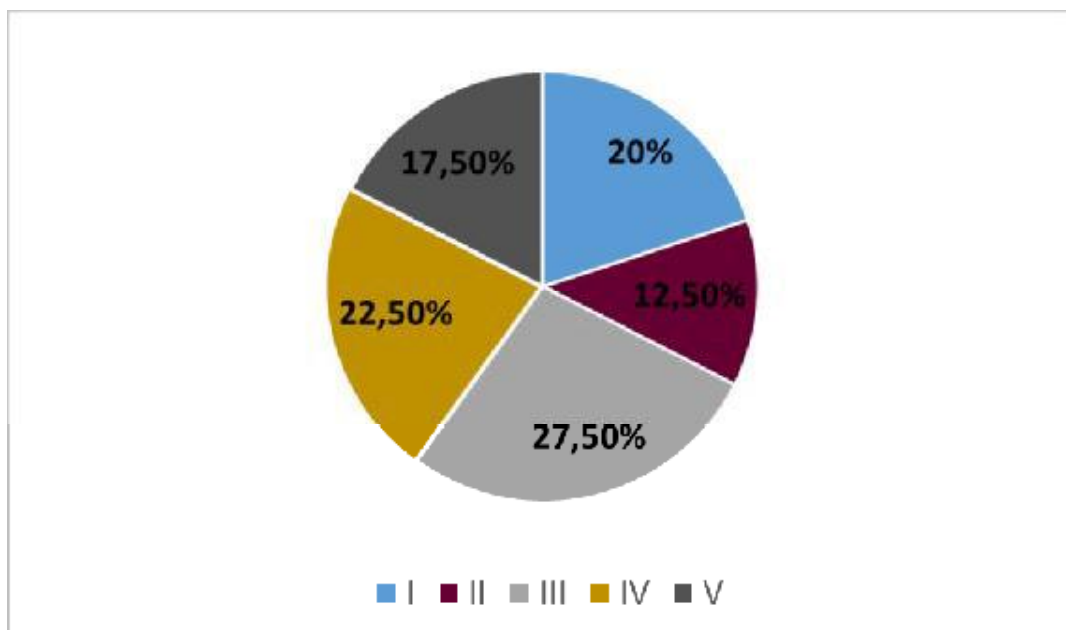


Figure 13 : Estimation du risque de mortalité précoce selon l'index de PESI

C- PARACLINIQUE :

1-ELECTROCARDIOGRAMME :

- Les anomalies électriques les plus rencontrées dans notre étude étaient la tachycardie sinusale ainsi que la présence des ondes T négatives surtout dans le territoire antéro-septal.
- L'aspect S1Q3, évocateur d'une surcharge ventriculaire droite, a été retrouvé chez uniquement 10% des patients.

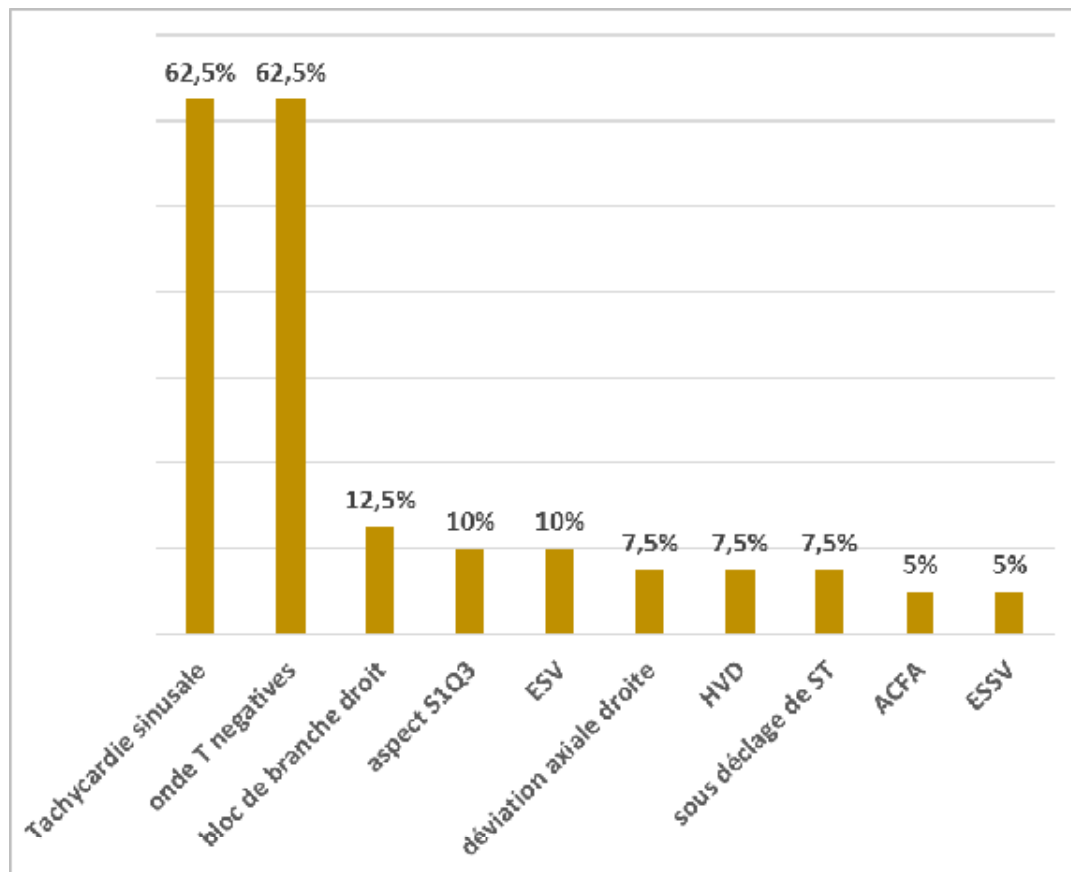


Figure 14 : Fréquence des anomalies électriques chez nos malades.

2-BIOLOGIE :

- Le dosage des D dimères a été réalisé chez 60% des patients revenant tous positifs.
- La troponine a été dosée chez 29 malades revenant positive dans 41% des cas.

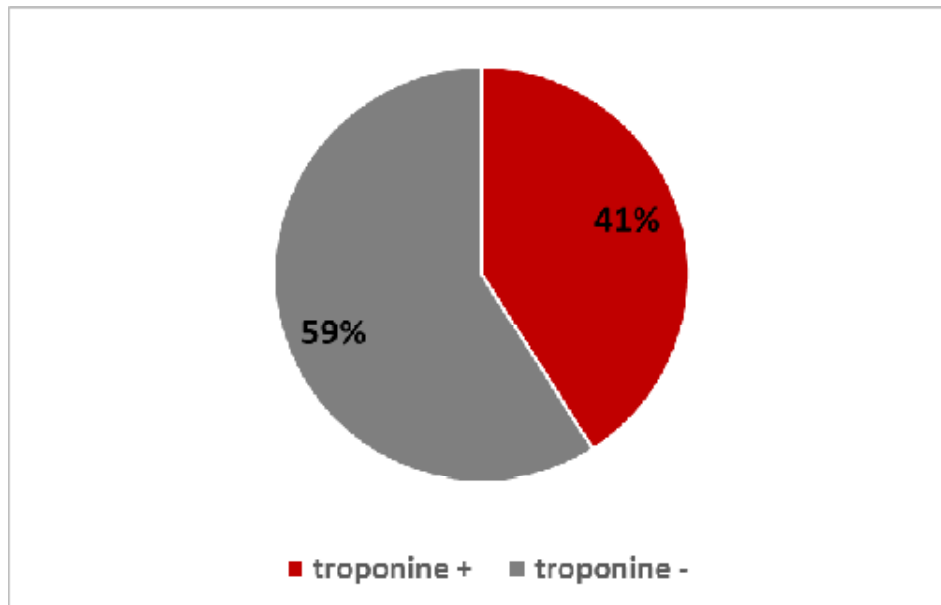


Figure 15 : Résultats de la troponine Ic chez nos patients.

- Une insuffisance rénale, avec une clairance de la créatinine < 60 ml/min, était retrouvée chez 20% des malades.
- Un INR spontanément allongé > 2 était présent chez 10% des malades.
- Une thrombopénie < 150 000 éléments/mm³ était retrouvée 22% des malades.

- Seulement 25% de nos patients avaient bénéficié d'une **gazométrie** à leur admission. Les résultats étaient pathologiques dans 90% des cas.

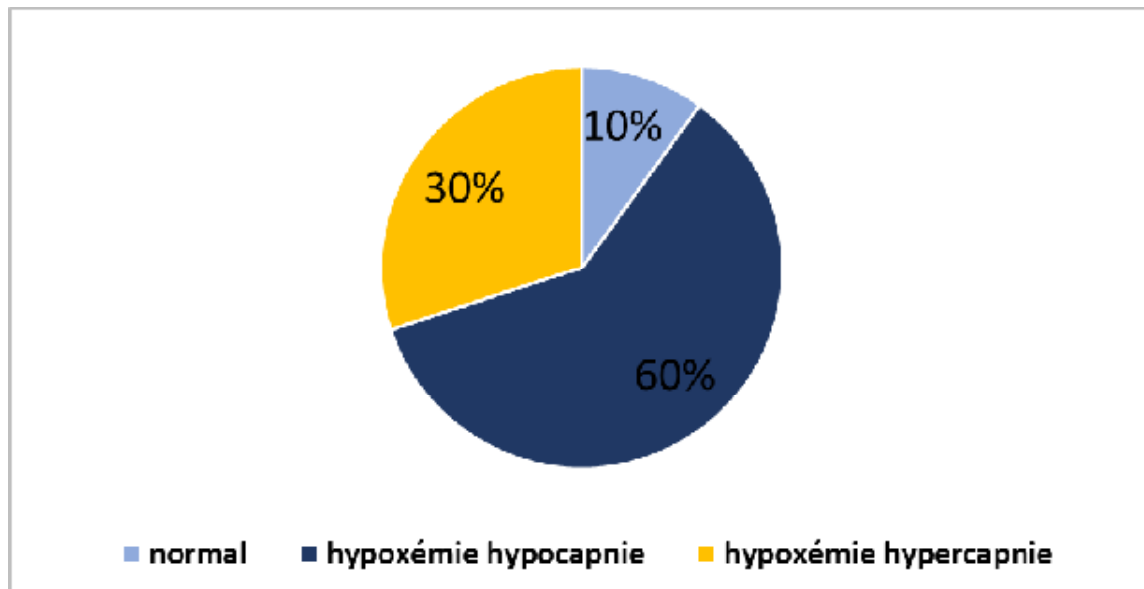


Figure 16 : Résultats des gaz du sang chez nos patients (n= 10)

3-BILAN RADIOLOGIQUE :

a) Radiographie thoracique :

- 95% de nos malades avaient bénéficié d'une radiographie thoracique au cours de leur l'hospitalisation.
- Les anomalies de l'AMG, témoignant d'une HTAP, étaient retrouvées chez 80% des malades.

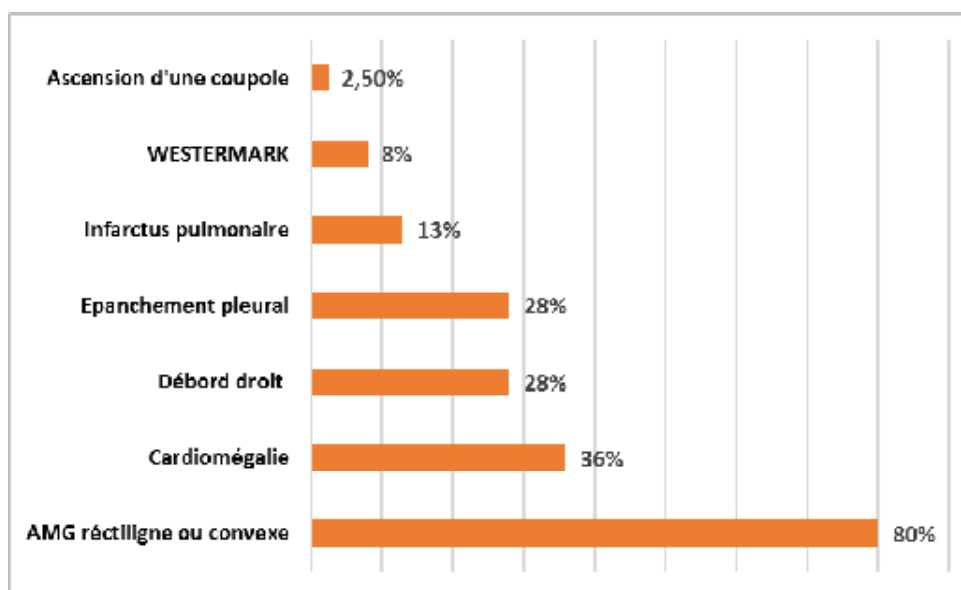


Figure 17 : La fréquence des anomalies radiologiques retrouvées chez malades.

b) Doppler veineux des membres inferieurs

- L'écho doppler veineux des membres inférieurs a été réalisé chez 85 % des malades (n=34), objectivant une TVP dans plus que la moitié des cas.
- Le caractère proximal de la TVP était présent chez tous les malades.

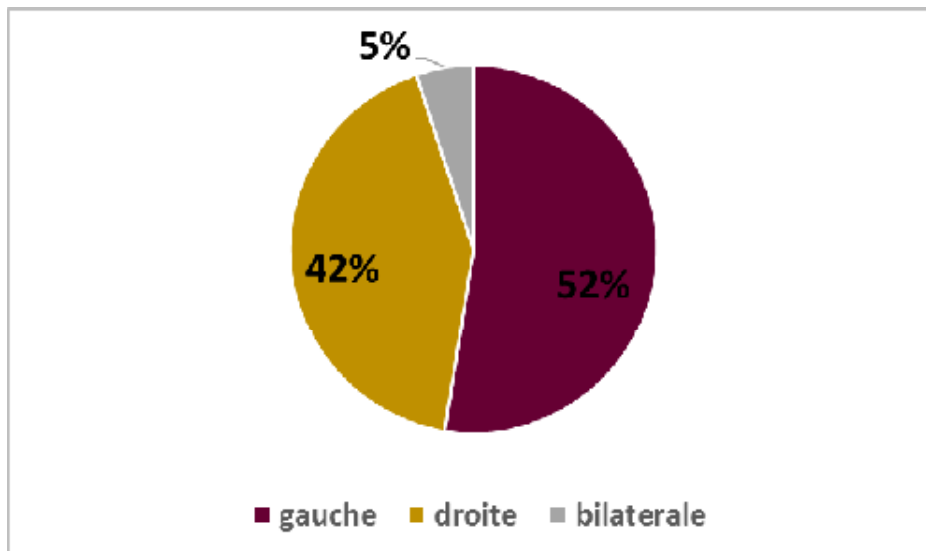


Figure 18 : Le siège des TVP chez nos patients.

c) **Echo-Doppler cardiaque:**

- La majorité des malades (n= 39) ont bénéficié d'un Echo-Doppler cardiaque revenu normal dans uniquement 10 % des cas.
- Le thrombus a été visualisé dans l'AP et/ou des cavités droites chez 25% des patients.

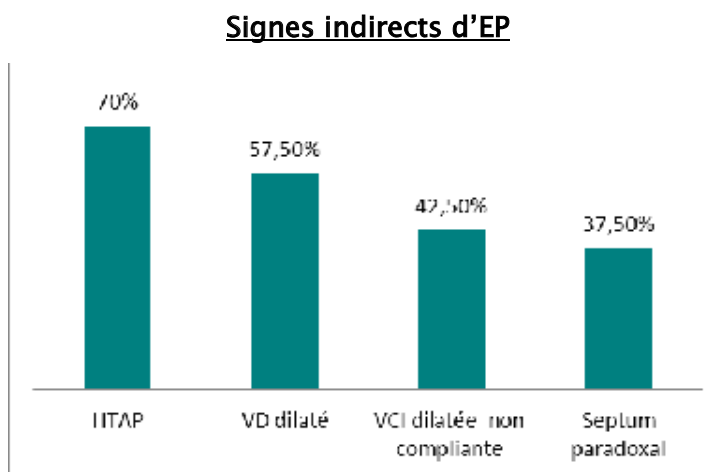
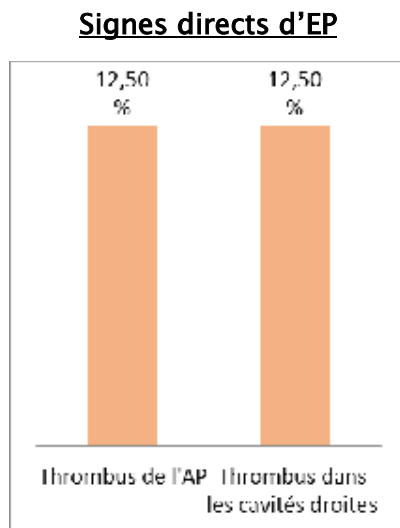


Figure 19 : Anomalies échocardiographiques rencontrées chez nos patients.

d) **Angioscanner thoracique :**

- Réalisé chez 85% de nos patients (n = 34).
- Le défaut de rehaussement était bilatéral dans 73% des cas.
- Le caractère proximal de l'EP était présent chez la moitié de nos patients.

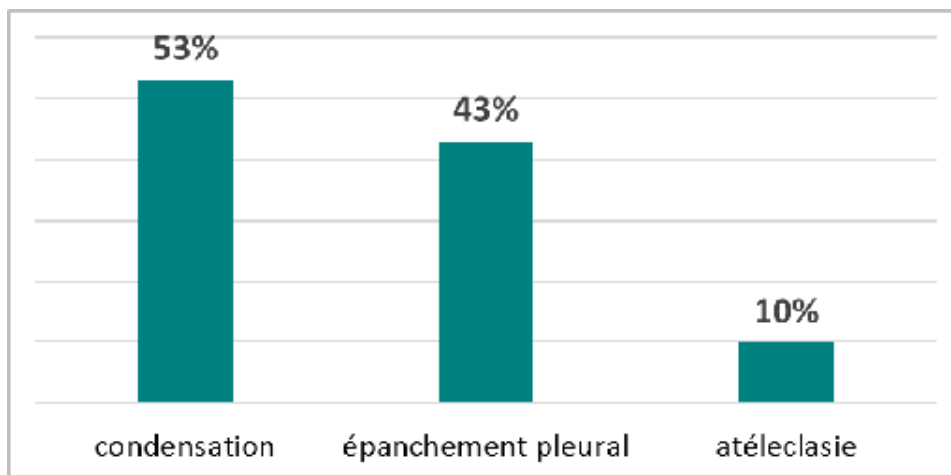


Figure 20 : Les anomalies associées retrouvées à l'angioscanner (n=30)

D-PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

1 - TRAITEMENT INITIAL :

a) Mesures de réanimation :

- **OXYGENOTHERAPIE:**

Utilisée chez 62% de nos malades.

- **VENTILATION INVASIVE:**

7,5% des patients ont bénéficié d'une ventilation invasive au cours de leur hospitalisation.

- **REPLISSAGE:**

35% de nos malades ont reçu un remplissage par le sérum salé 0.9%.

- **INOTROPES POSITIFS :**

- Utilisés chez 10% des malades (4 patients)

- Molécules: Dobutamine: chez tous les malades

Adrénaline: 1 seul malade

- Durée moyenne d'utilisation: 6 jours, avec des extrêmes entre 2 et 13 jours.

b) **HEPARINOTHERAPIE :**

90% des malades avaient reçu l'héparine le 1^{er} jour de leur hospitalisation.

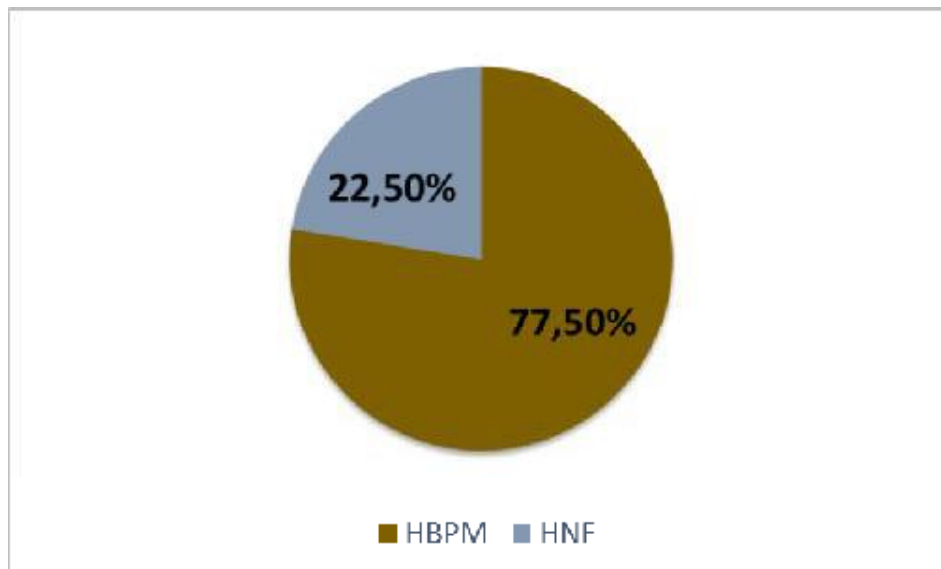


Figure 21 : Molécules d'héparine utilisées chez nos patients

c) **FIBRINOLYSE :**

- Utilisée chez 2 patients.
- Molécule : Tenecteplase.
- Le succès a été jugé sur l'amélioration des signes cliniques et échographiques.

2-TRAITEMENT DE SORTIE: LES ANTIVITAMINES K

- La molécule utilisée était L'Acenocoumarol.
- Le délai moyen de chevauchement héparine-AVK était de 2 jours avec des extrêmes allant du premier jusqu'au 13^{ème} jour.
- Un INR cible (entre 2 et 3) est obtenu 6 jours après l'introduction de l'AVK (durée moyenne) avec des extrêmes allant de 3 à 15 jours.
- La dose moyenne prescrite à la sortie était de 2 mg.

E- EVOLUTION HOSPITALIERE

1) Durée d'hospitalisation :

- La durée d'hospitalisation était variable allant d'un seul à 34 jours.
- La durée moyenne : 11 jours.

2) Complications :

- Le taux mortalité hospitalière chez nos malades était de 12.5%.
- Chez les patients ayant un risque élevé ou très élevé, selon l'index de PESI, le taux de mortalité était de 40%.
- Un seul malade avait présenté un accident hémorragique aux AVK.

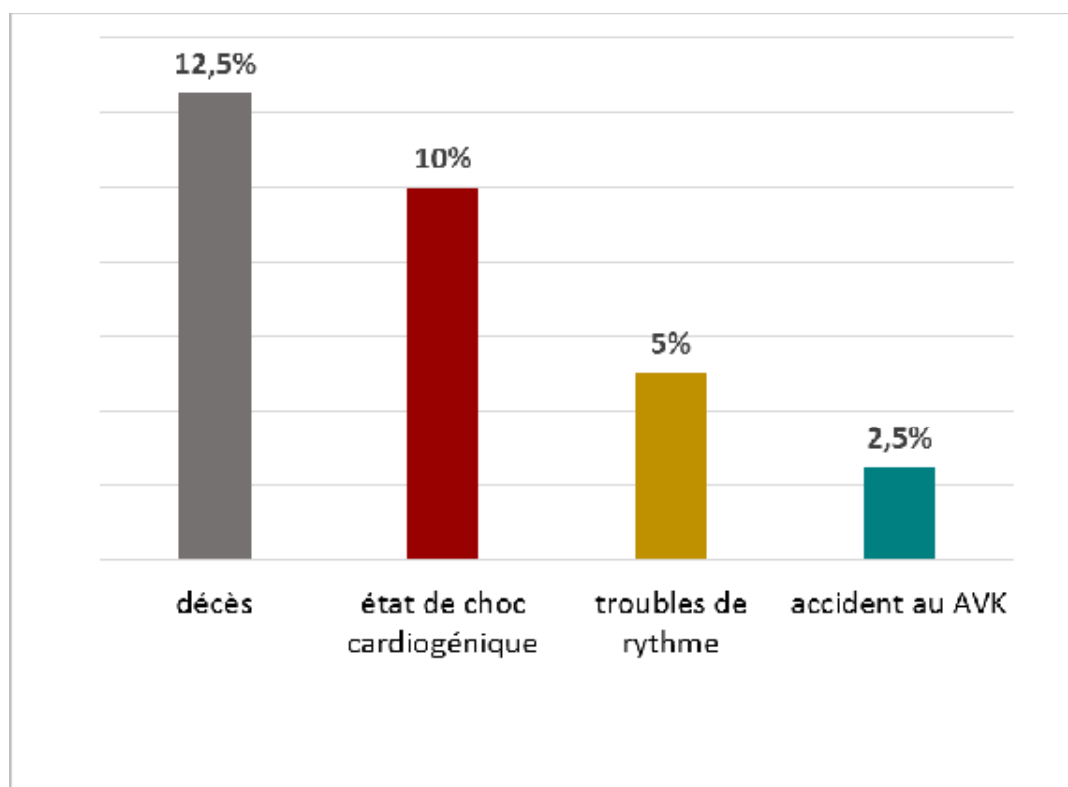


Figure 22 : Complications hospitalières survenues chez nos patients.

NOTRE ETUDE EN BREF

- ✓ Les deux tiers des malades atteints d'embolie pulmonaire sont de sexe féminin.
- ✓ 75% des patients ont un âge supérieur à 40 ans avec une moyenne d'âge de 50 ans.
- ✓ Les principaux facteurs de risque thromboemboliques sont représentés par l'alitement (44%) et la contraception hormonale (27,5%).
- ✓ La dyspnée est le symptôme le plus fréquent chez nos malades (92.5%).
- ✓ 7.5% des patients sont admis dans un tableau d'état de choc cardiogénique.
- ✓ Les signes physiques les plus fréquents sont : la polypnée, la tachycardie, la grosse jambe et les signes d'insuffisance cardiaque droite.
- ✓ 95% de nos patients ont une probabilité élevé ou intermédiaire à l'admission, selon le score de GENEVE révisé.
- ✓ 40% de nos patients sont considérés à risque élevé ou très élevé selon l'index de gravité PESI.
- ✓ A l'ECG, les anomalies les plus fréquentes sont la tachycardie sinusale et ondes T négatives.
- ✓ ETT a mis en évidence des signes directs et/ou indirects d'embolie pulmonaire dans 90% des cas.
- ✓ L'angioscanner a décelé une embolie pulmonaire bilatérale chez 73% des patients.
- ✓ Les anticoagulants les plus utilisés sont l'HBPM et l'AVK.
- ✓ La durée moyenne d'hospitalisation est de 11 jours.
- ✓ Le taux de mortalité dans notre série est de 12.5%.

DISCUSSION

I. L'EMBOLIE PULMONAIRE EN CHIFFRES

La maladie thromboembolique correspond à une entité pathologique, comprenant la thrombose veineuse profonde et sa principale complication, l'embolie pulmonaire. Elle constitue la 3ème pathologie cardio-vasculaire, la plus fréquente dans les pays industrialisés, après la coronaropathie et les accidents vasculaires cérébraux (1. 2).

L'épidémiologie de l'embolie pulmonaire est difficile à déterminer car cette pathologie peut rester longtemps asymptomatique, comme elle peut être de découverte fortuite. Dans certains cas, la première présentation d'EP peut être la mort subite (3).

Environ, un tiers des patients présentant une thrombose veineuse profonde symptomatique, développeraient une embolie pulmonaire (4. 5. 6).

A- INCIDENCE :

L'incidence de la maladie thromboembolique dans la population générale est entre 1 et 5 pour 1000 personnes/an. Ainsi, dans les 6 principaux pays de l'Union Européenne (France, Allemagne, Espagne, Italie, Suède, Royaume-Uni), on enregistre chaque année plus de 750000 cas de maladie thromboembolique. Aux Etats-Unis d'Amérique, on rapporte plus de 900000 cas par an avec plus de 250000 hospitalisations (7. 8. 9).

En milieu chirurgical, l'incidence de cette maladie peut atteindre plus de 50% en absence de thromboprophylaxie (10). Dans une étude cohorte réalisée entre Janvier 2011 et Décembre 2012 au service de traumatologie-orthopédie au Centre Hospitalier Universitaire au Royaume-Uni (Leeds Teaching hospitals, NHS), l'incidence de l'embolie pulmonaire était de 13,2% (11).

B- MORTALITE :

L'embolie pulmonaire est responsable de 5 à 10% de mortalité en milieu hospitalier (12. 13. 14). Cette mortalité peut atteindre jusqu'à 25 à 40% durant les trois premiers mois, en absence de traitement anticoagulant adéquat (1. 2. 15).

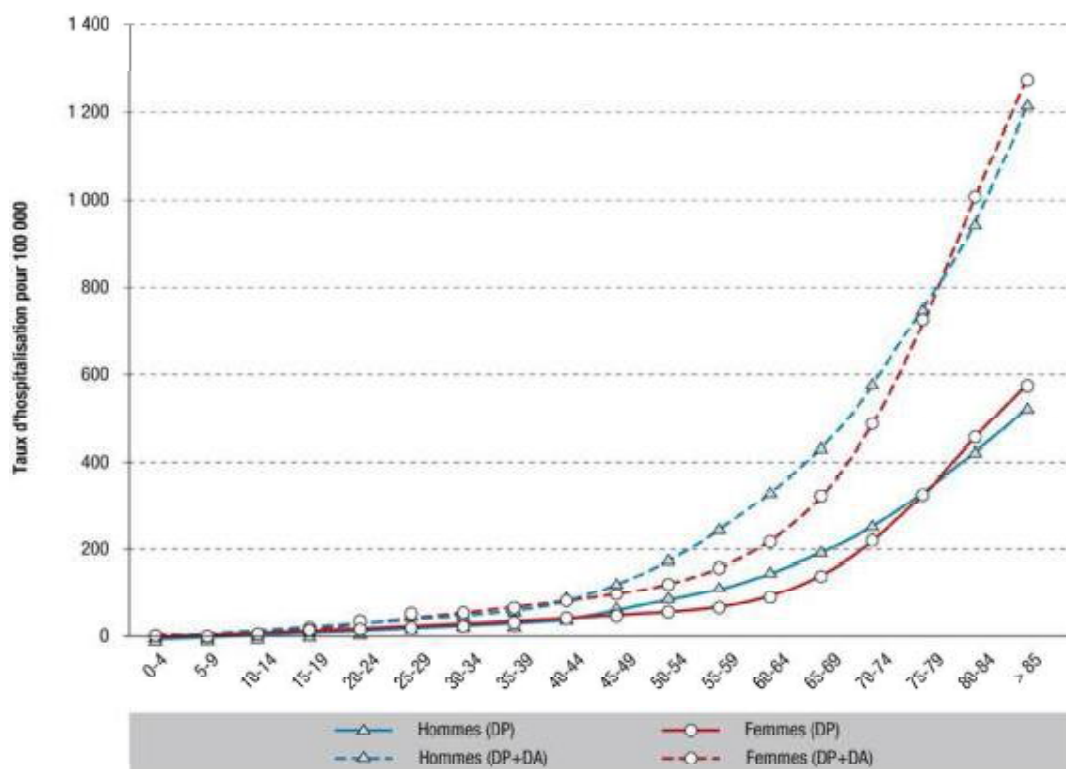
C- COÛT D'HOSPITALISATION :

Le coût financier lié à la prise en charge de la maladie thromboembolique est très important, estimé à 3.07 milliards d'euros/an en Europe et à 15,5 milliards de dollars aux Etats-Unis d'Amérique (16. 17).

D- AGE

Les patients de plus de 40 ans ont un risque accru d'embolie pulmonaire. Ce risque double approximativement après chaque décennie (18).

Dans notre série, 71% des malades avaient un âge supérieur à 40 ans.



DP : diagnostic principal ; DA : diagnostic associé.

Source : PMSI, base nationale 2010 (ATIH).

Champ : France entière, tous âges.

Figure 23 : Taux d'hospitalisations avec une maladie veineuse thromboembolique (MVTE) en fonction de l'âge et du sexe, France, 2010 (19).

II. SUR QUEL TERRAIN SURVIENT L'EMBOLIE PULMONAIRE ?

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 (20).

La présence d'un FRD 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), environnementaux ou acquis (tableau3).

1- Les facteurs de risque acquis :

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

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, et l'augmentation des taux du facteur VIII et du fibrinogène (21).

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 (22).

1-3 Cancer :

Le cancer augmente le risque de thrombose veineuse par la sécrétion paranéoplasique de substances procoagulantes (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 plus pourvoyeurs de thromboses veineuses profondes (23).

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 post-partum.

Une étude suédoise récente a montré que la fécondation in vitro augmente le risque thromboembolique lié à la grossesse (24).

1-5 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

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

1-6 Autres facteurs de risque :

Les autres facteurs de risque de thromboses veineuses sont représentés par les antécédents thromboemboliques, la chimiothérapie, les traumatismes médullaires, pelviens et du fémur, le syndrome des antiphospholipides, la contraception orale, l'obésité, le cathétérisme veineux central, le voyage prolongé en avion de plus de 4 heures et la sédentarité (21. 25).

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 des mutations telles que le facteur V Leiden

et le facteur II G20210A qui s'accompagnent d'une augmentation de la génération de thrombine (21). Ces anomalies génétiques de thrombophilie doivent être suspectées en absence de facteurs de risque acquis, en présence d'antécédents familiaux de thrombose, en cas de récurrences, chez les jeunes et en cas de localisations inhabituelles (veine mésentérique, veine porte, veines sus-hépatiques, veines cérébrales) (26). La thrombophilie constitutionnelle s'accompagne d'un risque important de thromboses, essentiellement veineuses et de complications obstétricales (avortements).

2-1 Déficit en antithrombine :

L'antithrombine est l'inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle inhibe la thrombine et les facteurs activés de la coagulation IXa, Xa, XIa, XIIa et le facteur VIIa fixé au facteur tissulaire. L'antithrombine est le cofacteur indispensable à l'action des héparines. On distingue deux types de déficit, le déficit quantitatif (type I) plus fréquent et le déficit qualitatif (type II) qui se caractérise par des anomalies de liaison avec la thrombine ou à l'héparine.

2-2 Déficit en protéine C :

La protéine C est une protéine vitamine K dépendante synthétisée au niveau du foie. Elle est activée par le complexe thrombine-thrombomoduline. La protéine C dégrade les facteurs V et VIII activés, cet effet est accéléré par la protéine S. On distingue le déficit quantitatif (type I) et le déficit qualitatif (type II).

2-3 Déficit en protéine S :

La protéine S est une protéine vitamine K dépendante synthétisée au niveau du foie. C'est un cofacteur de la protéine C.

2-4 Résistance à la protéine C activée et facteur V Leiden :

C'est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Elle correspond à une mutation ponctuelle du gène du facteur V, aboutissant à la formation du facteur Leiden ayant une glutamine en 506 à la place d'une arginine

qui est un site d'inactivation du facteur Va par la protéine C activée. Le résultat final est une génération accrue de thrombine et donc d'une hypercoagulabilité. Ce trouble génétique est le plus fréquent en Europe et en Amérique.

2-5 Mutation du gène de la prothrombine (facteur II G20210A) :

Une mutation du gène de la prothrombine (facteur II G20210A) aboutit à une augmentation des taux plasmatiques de prothrombine qui est responsable d'une formation accrue de thrombine et donc d'une hypercoagulabilité.

2-6 Augmentation des taux de facteur VIII :

Les patients qui présentent des taux élevés de facteur VIII ont un risque plus élevé de thromboses veineuses.

2-7 Hyperhomocystéinémie :

L'homocystéine est un acide aminé soufré, issu de la méthionine. Sa régulation fait intervenir plusieurs systèmes enzymatiques en présence de cofacteurs vitaminiques, folates, vitamines B6 et B12. Les hyperhomocystéinémies (> 15µmol/l) peuvent être d'origine génétique par déficit enzymatique ou environnementale par carence vitaminique. Les hyperhomocystéinémies sévères sont rares et de mauvais pronostic. Elles sont le plus souvent d'origine génétique. Les hyperhomocystéinémies modérées sont plus fréquentes et sont secondaires à une carence en folates et en vitamine B12. L'hyperhomocystéinémie est un réel facteur de risque cardiovasculaire et de thrombose veineuse. Elle multiplie le risque de thrombose veineuse par 3. Le mécanisme thrombotique peut être expliqué par l'hypercoagulabilité plaquettaire, la dysfonction endothéliale en rapport avec la diminution de la production de l'acide nitrique (NO), l'effet cytotoxique directe et l'effet procoagulant en augmentant l'activité des facteurs V et XII et en inhibant l'expression de la protéine C. La vitaminothérapie par l'acide folique et la vitamine B12 constitue le principal traitement de ce facteur de risque (27. 28).

Tableau3 : Facteurs de risque thromboemboliques (29).

<p>Facteurs de risque majeurs : Odds ratio > 10 :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fracture d'un membre inferieur.2. Hospitalisations 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.
<p>Facteurs de risque modérés : 9 > Odds ratio > 2</p> <ol style="list-style-type: none">1. L'arthroscopie du genou.2. Les maladies auto-immunes.3. La transfusion sanguine.4. Les voies veineuses centrales.5. La chimiothérapie.6. Insuffisance cardiaque ou respiratoire7. Hormonothérapie substitutive.8. La fécondation in vitro.9. Le cancer (risque plus élevé dans la maladie métastatique)10. La contraception orale11. La Paralysie.12. Le post partum13. La thrombophilie.14. Les agents stimulants l'érythropoï èe.
<p>Facteurs de risque mineurs : Odds ratio < 2</p> <ol style="list-style-type: none">1. L'alitement de plus de 3 jours.2. Le diabète sucré.3. HTA.4. Station assise prolongé (long voyage).5. Age avancé.6. La chirurgie laparoscopique.7. Obésité.8. Grossesse.9. Varices.

III. QUEL EST LE RETENTISSEMENT DE L'EMBOLIE PULMONAIRE ?

Les principaux mécanismes qui interviennent dans la survenue des thromboses sont représentés par la triade de Virchow, qui associe une stase sanguine (immobilisation, compression extrinsèque, varices), une lésion de l'endothélium vasculaire (traumatisme opératoire, cathéters veineux) et une hypercoagulabilité par une activation des plaquettes et du système de la coagulation.

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. 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 (hémodynamiques et ventilatoires) 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 bronchoactifs, telle que la sérotonine (30).

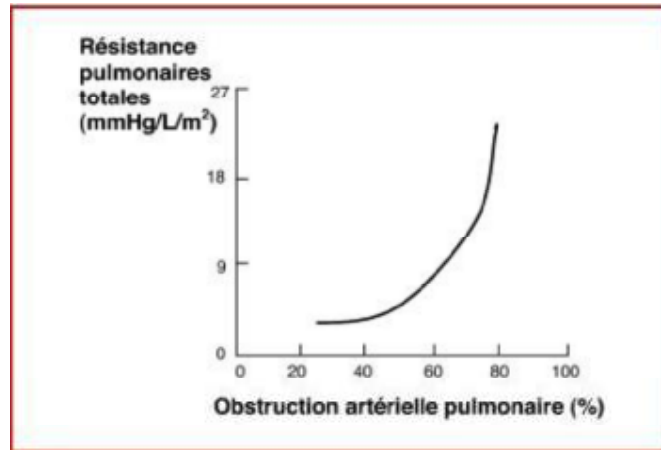


Figure 24 : Relation entre le degré d'obstruction du lit artériel pulmonaire en pourcentage et les résistances pulmonaires totales exprimées en mmHg/L/min/m² (31).

1 - Retentissement hémodynamique : (figure 25)

Le retentissement hémodynamique dépend de l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire et de l'état cardiaque et respiratoire antérieur. L'obstacle brutal à l'éjection ventriculaire droite entraîne une augmentation brutale de sa postcharge (31) avec comme conséquence :

- Une augmentation de la pression et du volume télédiastolique du ventricule droit.
- Une baisse de la précharge ventriculaire gauche qui peut être expliquée, aussi bien par la diminution de la fraction d'éjection du ventricule droit que par la dysfonction ventriculaire gauche. En fait, par l'interdépendance ventriculaire, la dilatation du ventricule droit entraîne un bombement du septum interventriculaire vers la gauche entraînant une réduction du volume ventriculaire gauche et donc un effondrement de la précharge, du débit cardiaque et de la pression artérielle systémique.
- Une augmentation de l'extraction périphérique de l'oxygène, à l'origine d'une diminution de la pression veineuse en oxygène (PvO₂).
- Une ischémie myocardique en rapport avec la baisse de la pression artérielle systémique et de l'augmentation de la consommation myocardique en oxygène.

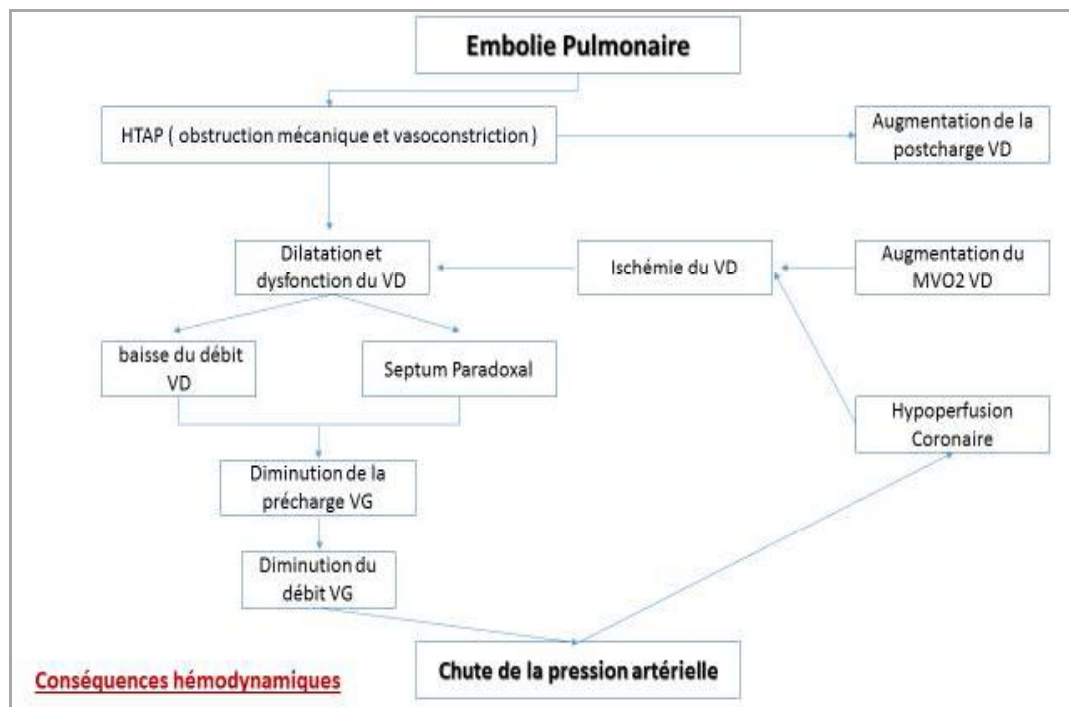


Figure 25 : Les conséquences hémodynamiques de l'embolie pulmonaire (32)

2-Retentissement respiratoire : (Figure 26)

2-1 Hypoxémie :

L'hypoxémie est quasi constante dans les embolies pulmonaires graves, elle peut être expliquée par plusieurs mécanismes :

- L'altération du rapport ventilation/perfusion (V_a/Q) suite à la redistribution de la ventilation alvéolaire vers les territoires pulmonaires perfusés (bronchoconstriction locale) et du débit cardiaque vers les territoires non occlus.
- Le développement d'un shunt intrapulmonaire en rapport avec les atélectasies.
- L'ouverture d'un patent foramen ovale par l'inversion du gradient de pression entre l'oreillette droite et gauche.

- La diminution de la pression veineuse en oxygène (PvO₂) en rapport avec la diminution du débit cardiaque.

2-2 hypocapnie :

L'embolie pulmonaire aiguë est responsable d'une hypercapnie par l'augmentation de l'espace mort physiologique, mais en pratique on trouve souvent une hypocapnie secondaire à l'hyperventilation réflexe à l'hypoxie.

2-3 infarctus pulmonaire :

De petits emboles distaux peuvent se détacher et créer des zones d'hémorragie alvéolaire responsables d'hémoptysie, toux et épanchement pleural. Cette présentation clinique est reconnue comme 'Infarctus pulmonaire'. Son effet sur les échanges gazeux est normalement minime, sauf chez les patients atteints de maladie cardiorespiratoire préexistante.

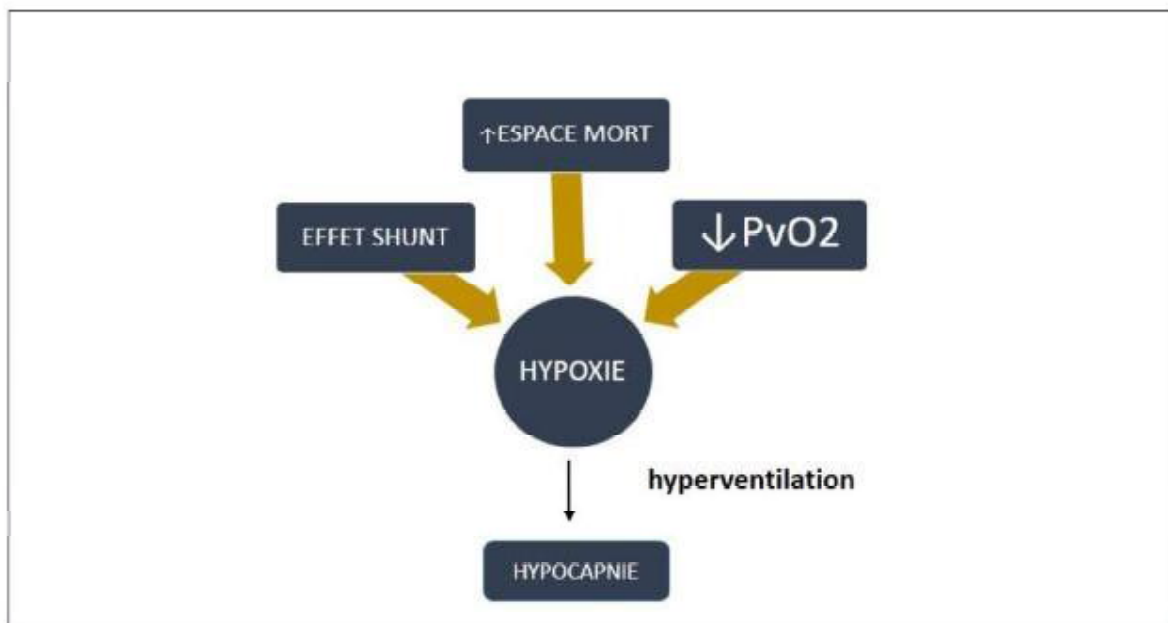


Figure 26 : Conséquences respiratoires de l'embolie pulmonaire

IV-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

1-QUAND EVOQUER UNE EMBOLIE PULMONAIRE ?

Les manifestations cliniques de l'embolie pulmonaire sont très variables, allant d'une simple gêne respiratoire à la mort subite et dépendent directement de l'importance de l'obstruction pulmonaire et de l'état cardio-respiratoire préalable (29).

Dans plus de 90% des cas, l'embolie pulmonaire se manifeste par une dyspnée et/ou une douleur thoracique (33). Cette douleur est souvent de type pleural, mais elle peut être angineuse traduisant une ischémie du ventricule droit. Dans notre série, ces deux symptômes constituent le motif d'admission le plus fréquent.

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou/et respiratoire chroniques, l'aggravation de la dyspnée peut être le seul symptôme révélant l'EP(29). L'hémoptysie est un signe clinique rare mais d'une grande valeur diagnostique, témoignant, le plus souvent, d'un infarctus pulmonaire(34). Chez le sujet âgé, la syncope constitue le motif d'admission le plus fréquent (35). Elle est secondaire à une diminution de la perfusion cérébrale suite à une chute du débit cardiaque.

L'examen clinique doit rechercher en premier un retentissement hémodynamique caractérisant ainsi les EP à risque élevé. On trouve habituellement une tachycardie avec des signes d'insuffisance cardiaque droite.

La présence d'une grosse jambe doit alerter le clinicien surtout en présence d'une polypnée.

Cependant, tous ces signes sus cités ne sont ni sensibles ni spécifiques. Leur fréquence varie en fonction des études (tableau 4) et leur valeur diagnostique reste individuellement très faible (34,36).

Tableau 4: Fréquence des signes cliniques selon les auteurs en %

Les auteurs :	BELL(37)	EVEN(38)	MINIATI(33)	OULDZEIN(39)	POLLACK(34)	Notre étude
Nombre de malades :	327	338	202	43	1880	40
Année de l'étude :	(1977)	(1981)	(1999)	(2005)	(2011)	(2014)
Symptomatologie fonctionnelle :						
Dyspnée	84	72	84	65	77	92.5
Douleur	74	-	60	74	43.3	37.5
Hémoptysie	30	31	9	16.3	7.6	22.5
Douleur du mollet	-	-	17	34.9	5.9	35
Syncope	13	6	26	4.6	5.5	10
Signes physiques :						
Tachypnée	92	97	84	60.5	-	92.5
Tachycardie	44	56	24	44.2	20	62.5
Hypotension	-	14	3	16.3	24.8	7.5
Fièvre	43	35	7	20.9	9.7	7.5
Eclat de B2 pulmonaire	53	-	-	16.3	-	17.5

La Société Européenne de Cardiologie a proposé une stratification des EP en fonction du risque de décès précoce lié au phénomène thromboembolique, sans tenir compte de la sévérité de l'amputation vasculaire pulmonaire (29). La terminologie des EP massives, sub-massives, ou non massives, doit aujourd'hui être remplacée par une terminologie basée sur le risque de décès intra hospitalier ou à 30 jours.

Ce nouveau concept vise à distinguer deux catégories de malades :

➤ La présence d'un choc cardiogénique initial ou d'une hypotension artérielle systémique (définie par une pression artérielle systolique < 90 mm Hg ou une chute de la pression artérielle systolique ≥ 40 mm Hg pendant au moins 15 minutes) caractérise les EP à risque élevé, qui constituent une urgence vitale (40). La mortalité à 3 mois de ces patients est approximativement de 50 %, la plupart des décès survenant au décours immédiat du diagnostic (41, 42). Cette catégorie nécessite une prise en charge intensive, incluant un diagnostic rapide, une surveillance stricte et éventuellement une thérapeutique invasive.

➤ Les EP à risque non élevé : Ce sont les patients stables sur le plan hémodynamique et dont la stratégie diagnostique et thérapeutique est différente de celle des patients à haut risque.

2- QUELLE EST LA PROBABILITE CLINIQUE A L'ADMISSION ?

En pratique clinique, l'embolie pulmonaire peut se présenter sous différentes formes. Le risque donc de méconnaître une EP devant un tableau atypique est important.

Devant cette difficulté diagnostique, plusieurs scores de probabilité clinique ont été élaborés afin de guider le clinicien dans sa stratégie diagnostique. Les plus utilisés sont le score de Wells et de Genève révisé. Le score révisé de Genève a l'avantage de s'appuyer uniquement sur des éléments cliniques objectifs, faciles à recueillir, y compris en pré hospitalier (43), mais contrairement au score de Wells, il n'a pas été évalué chez les patients hospitalisés (44). En pratique, la supériorité d'un score par rapport à un autre n'est pas démontrée (45. 46). Récemment, les deux scores étaient simplifiés afin de faciliter leur intégration dans la pratique clinique (47. 48. 49).

Un faible niveau de suspicion clinique correspond à une prévalence de 10%, une probabilité intermédiaire à environ 30% et une forte probabilité à une prévalence de 65%. Lorsque les patients sont classés dans deux niveaux de probabilité clinique (probable et improbable), la proportion des patients ayant une embolie pulmonaire confirmée chez la catégorie improbable est de l'ordre de 12% (46).

Dans notre étude, on a utilisé la version originale du score de Genève révisé. Seulement 5 % de nos patients avaient une probabilité clinique faible à l'admission, 65% avaient une probabilité intermédiaire et 30% avaient une probabilité élevée.

Tableau 5 : Score de GENEVE révisé simplifié (29).

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 unilatérale d'un membre inférieur	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

Tableau 6: Score de WELLS simplifié (29).

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
Fréquence cardiaque > 100 battements par minute	1.5	1
Diagnostic alternatif		
Absent ou moins probable qu'une embolie pulmonaire	3	1
Estimation de probabilité clinique selon 3 niveaux :		
Faible	0_1	
Intermédiaire	2_6	
Elevée	≥7	
Estimation de la probabilité selon 2 niveaux :		
EP improbable	0_4	0_1
EP probable	≥5	≥2

3-QUELS SONT LES EXAMENS PARACLINIQUES DEMANDES ?

3-1 L'ELECTROCARDIOGRAMME

Plusieurs anomalies électriques peuvent être observées dans l'embolie pulmonaire (50. 51). La tachycardie sinusale est un signe fréquent mais peu spécifique. La dilatation de l'oreillette droite peut être à l'origine de troubles du rythme supra ventriculaires notamment la fibrillation et le flutter auriculaires (52). L'aspect S1Q3 reste le signe le plus pathognomonique, ne dépassant pas 20% dans la majorité des études (53). Dans notre série, il a été retrouvé chez 10% des malades.

La présence d'un bloc de branche droit complet ou incomplet, en rapport avec une ischémie de la branche droite du faisceau de His secondaire à l'augmentation aiguë de la post charge du VD, est un signe d'orientation plus fréquent dans l'embolie pulmonaire massive (54).

Les modifications du segment ST et de l'onde T sont souvent rencontrées. Quelques rares cas d'embolie pulmonaire massive simulant un infarctus du myocarde antérieur ont été publiés (55), La présence d'un sus-décalage du segment ST peut orienter à tort vers un infarctus du myocarde. Ceci peut être expliqué par la présence d'une ischémie myocardique fonctionnelle (liée au bas débit cardiaque) ; une ischémie mécanique (compression coronaire par dilatation du ventricule droit), un spasme coronaire secondaire à l'hypoxie ou une embolie paradoxale au niveau coronaire.

Dans notre série, 62.5% des malades avaient des ondes T négatives essentiellement dans le territoire antéro-septal.

Ces signes électrocardiographiques ne sont pas spécifiques de même qu'un électrocardiogramme normal n'exclue pas le diagnostic (53). Certes, La combinaison entre les signes cliniques et électriques a une grande valeur diagnostique.

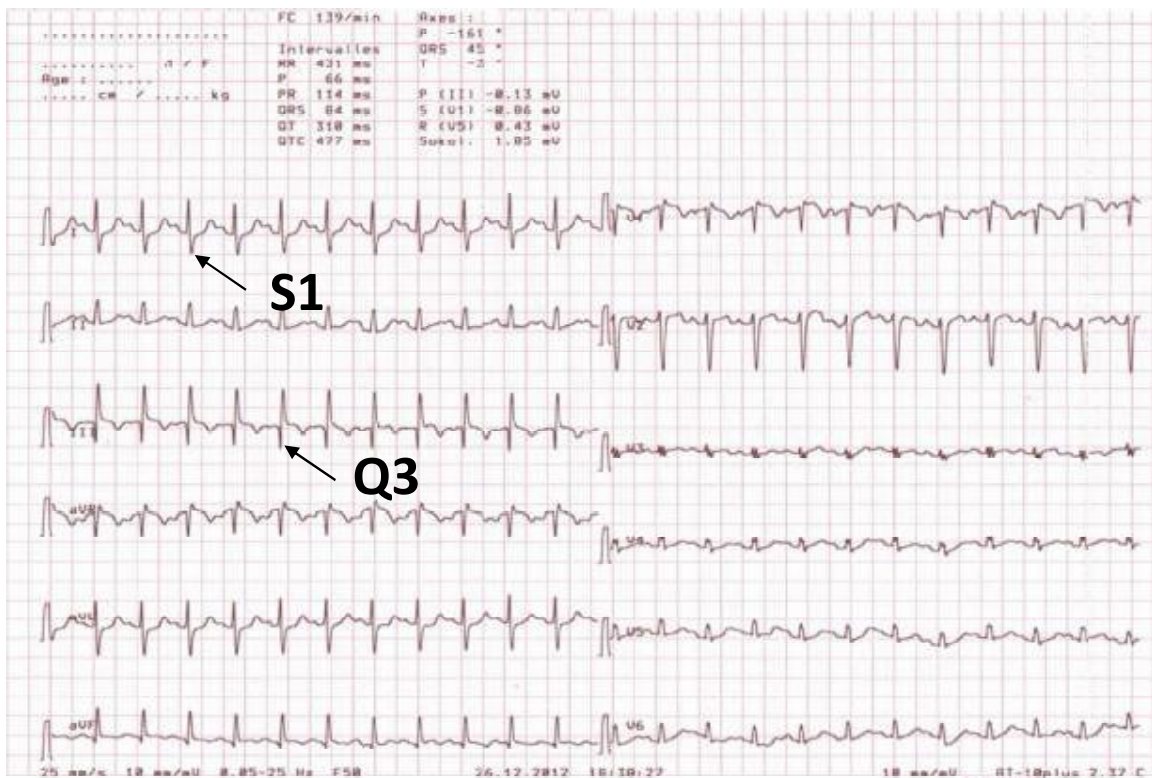


Figure 27 A : Electrocardiogramme montrant l'aspect S1Q3.

3-2 LE BILAN BIOLOGIQUE

a. Les D dimères:

Les D-dimères sont des produits spécifiques de dégradation de la fibrine, constituant principal du thrombus. Ils sont augmentés dans les situations où le phénomène de coagulation est activé, qu'il s'agisse d'une pathologie thrombotique ou d'une réaction secondaire à une situation pathologique (sepsis, néoplasie, chirurgie, traumatisme important...) ou physiologique (grossesse et post-partum, sujet âgé...).

Il existe de nombreuses méthodes de dosage de performance variable. Les plus utilisées sont des techniques quantitatives dérivées de la méthode ELISA et des techniques latex immuno-turbidimétriques dont la valeur seuil pour le diagnostic d'exclusion d'EP est de 500µg/l (56. 57).

Actuellement, il est recommandé d'ajuster la valeur seuil des D-Dimères en fonction de l'âge selon la formule (âge x 10), pour les patients âgés de plus de 50 ans. Ceci permet d'augmenter la spécificité des D-Dimères, et d'exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire chez 30% des patients âgés de plus de 75 ans (contre 6,4% avec la valeur seuil standard de 500 µg/l) (58. 59).

Les D-Dimères sont utilisés pour éliminer le diagnostic d'EP chez des patients présentant une probabilité clinique faible ou intermédiaire. C'est ce que soulignent Carrier et al (60) dans une méta-analyse incluant plus de 5000 patients suspects d'EP, le risque d'EP a été évalué à seulement 0.14% lorsque les D-Dimères sont normaux chez le sous-groupe de patients ayant une probabilité faible ou intermédiaire. Cependant, la valeur prédictive négative des D-Dimères était nettement moins satisfaisante chez les patients ayant une forte probabilité clinique et ils ne devraient pas être dosés dans cette situation.

Dans notre travail, le dosage des D-dimères a été réalisé dans 60% des cas et il était positif chez tous les patients. Ceci peut être expliqué par le fait qu'un grand nombre de patients inclus dans l'étude avaient un diagnostic confirmé au moment de leur admission au service.

b. Les gaz du sang :

La gazométrie trouve typiquement une hypoxie-hypocapnie (61. 62). Tel est le cas dans notre série. L'hypoxie peut être liée à une baisse de la PvO₂ due au bas débit cardiaque. Mais elle est le plus souvent en rapport avec l'effet shunt qui s'explique par l'augmentation de la perfusion des zones non embolisées.

L'augmentation de l'espace mort devrait entraîner une élévation de la PaCO₂, celle-ci est en fait habituellement compensée par une hyperventilation secondaire elle-même à l'hypoxémie (63).

La capnie peut être élevée ou normalisée si l'embolie pulmonaire survient chez un patient insuffisant respiratoire, ce qui explique les résultats obtenus dans notre étude chez les patients ayant comme antécédent une pathologie pulmonaire chronique.

Chez les patients atteints d'embolie pulmonaire massive, une acidose mixte est fréquemment observée et elle est due à l'augmentation excessive de l'espace mort, l'épuisement des muscles respiratoires et l'hypoperfusion tissulaire secondaire au choc (64).

c. Bilan de thrombophilie :

Le bilan de thrombophilie n'est pas systématique après toute thrombose veineuse et il doit être réservé : aux MTEV survenant chez le sujet jeune (< 45 ans), aux thrombophilies familiales (au moins deux apparentés en dehors du propositus ayant eu une MTEV authentifiée) et en cas de récurrence thrombotique inexpliquée (65).

Le caractère idiopathique ou secondaire de la MTEV doit être pris en compte, mais une fois sur deux en cas de thrombophilie, on retrouve un facteur environnemental qui contribue à la survenue de l'épisode thrombotique aiguë en association avec la thrombophilie (66).

Tableau 7: Le bilan de thrombophilie recommandé (65).

- Dosage Antithrombine, Protéine C, Protéine S.
- Facteur V Leiden (test génétique ou test plasmatique)
- Facteur II (test génétique)
- Dosage du Facteur VIII
- Dosage d'homocystéinémie
- Anticardiolipines + ACCL (anticoagulant circulant lupique)

L'incidence du cancer est significativement plus élevée chez les patients ayant une TVP idiopathique ou récidivante et serait plus importante dans les six à douze premiers mois suivant la constitution de la néoplasie. L'utilité de la découverte d'un cancer occulte, en termes de survie et surtout de qualité de vie, n'est pas connue et le bilan de dépistage nécessaire n'est pas codifié. Le dépistage est proposé après 40 ans ou si le bilan de thrombophilie est négatif et il comprend habituellement un dosage des PSA (antigènes spécifiques de prostate) chez l'homme, un examen gynécologique avec mammographie et échographie pelvienne chez la femme. Une recherche de sang dans les selles et une radiographie du thorax sont effectués dans les deux sexes. Les autres examens ne sont pas systématiques, mais indiqués en fonction de la clinique. Une surveillance clinique répétée sur au moins 1 an est indispensable (67).

3-3. Le bilan radiologique :

a- Radiographie thoracique :

La radiographie du thorax est un examen systématique, utile surtout pour éliminer une autre cause de dyspnée (29). Elle peut être normale ou mettre en évidence des anomalies non spécifiques (68). Le tableau ci-dessous énumère les signes radiographiques retrouvés chez d'autres auteurs en comparaison avec notre série.

Les modifications de l'arc moyen gauche ont été rarement abordées dans la littérature. Pourtant, ce signe était présent chez 80% de nos patients.

Tableau 8 : Anomalies radiologiques.

Auteurs	EVEN(38)	ELLIOT(68)	OULDZEIN(39)	POLLAK(34)	Notre série
Année d'étude	1981	2000	2005	2011	2014
Nombre de malades	338	2454	43	1880	40
Radio normale	48	76	39.5	40	2.5
Cardiomégalie	28	20.7	23.8	11.9	36
Infarctus pulmonaire	48	5	21	--	13
Epanchement	37	23	16.7	16.2	28
Ascension de la coupole	36	20	16.7	2.5	2.5
Signe de WESTERMARK	13	8	7.1	5	8

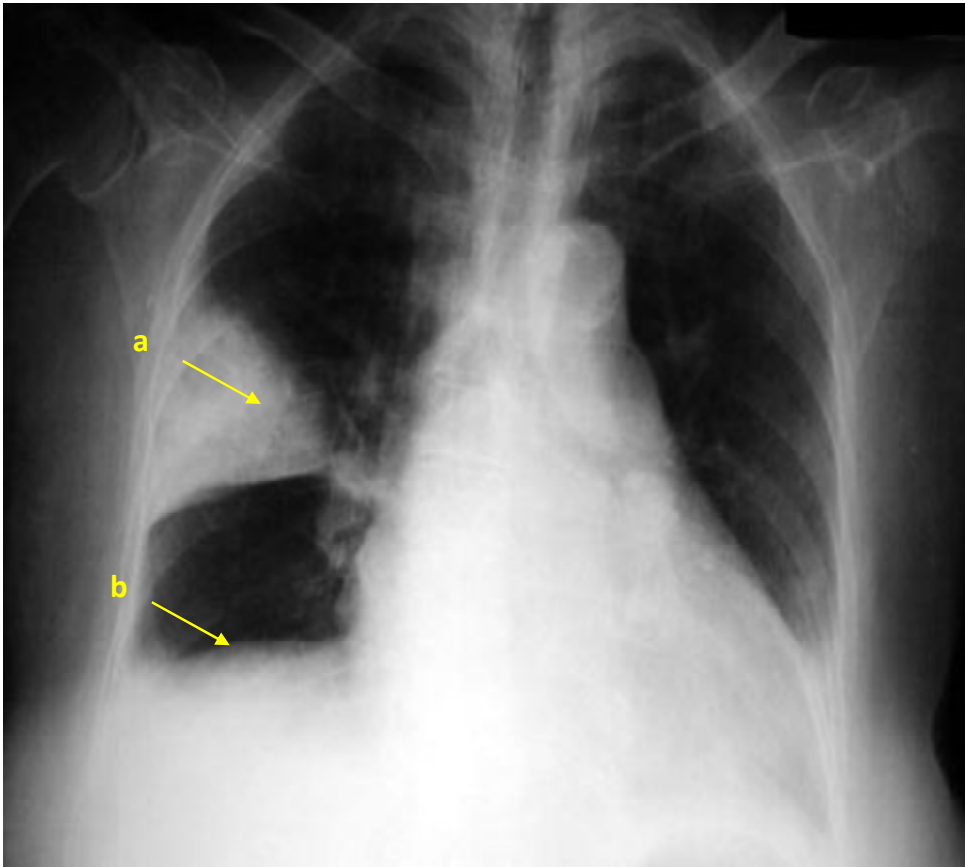


Figure 27 B : Radiographie pulmonaire de face, montrant l'image d'infarctus pulmonaire droit (a) avec ascension de la coupole diaphragmatique homolatérale (b).

b- Echo doppler des membres inférieurs :

L'échographie veineuse est un examen non invasif et largement disponible et est réalisée dans 85% des cas de notre série (93% dans l'étude STEP (69), 86% OULDZEIN (39). Elle montre, comme c'est le cas dans notre travail, une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs dans environ 60% des cas d'embolie pulmonaire.

La TVP et l'EP sont deux manifestations de la maladie thromboembolique veineuse dont le traitement est identique. Ainsi, face à une suspicion clinique d'EP, la mise en évidence d'une TVP proximale (poplitée et fémorale) permet de poser le diagnostic et l'indication de traitement anticoagulant (29). Le seul critère validé est la compressibilité incomplète de la veine qui traduit la présence d'un thrombus intraluminal alors que les mesures de débit ne sont pas fiables (70).

La réalisation d'une échographie complète avec une exploration des veines distales semble améliorer le diagnostic (71. 72).

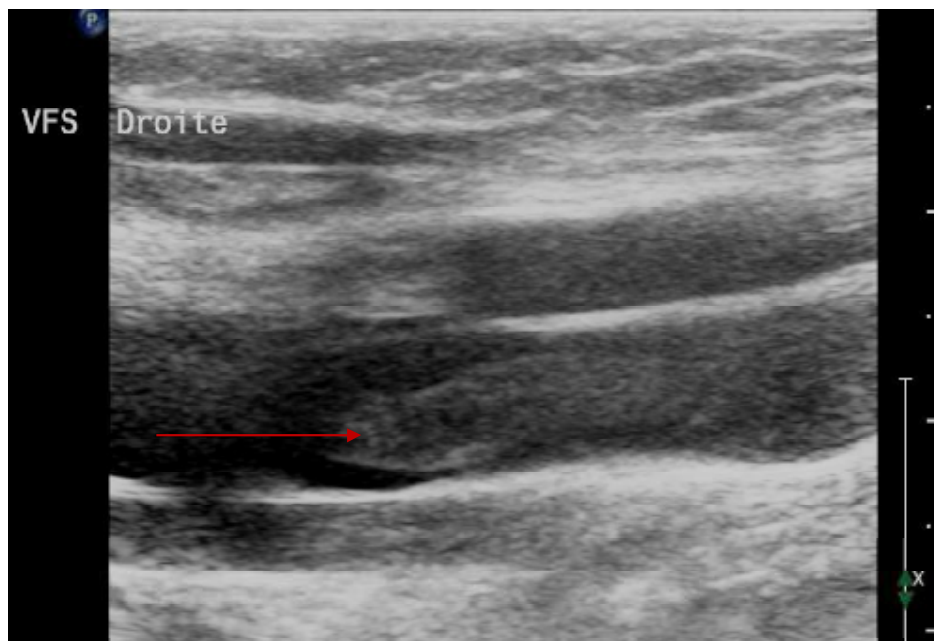


Figure 28 : Echographie doppler des membres inférieurs montrant un thrombus au niveau de la veine fémorale superficielle droite.

c- ECHOGRAPHIE CARDIAQUE :

L'échographie cardiaque sera de grande utilité face aux patients à risque élevé (29) :

Premièrement, l'absence de signe de surcharge ou de dysfonction droite exclut l'EP comme cause de l'instabilité hémodynamique, dans ce cas, l'échographie cardiaque peut être utile dans le diagnostic différentiel en détectant une tamponnade, un infarctus aigu du myocarde ou une hypovolémie. A l'inverse, la présence de signes clairs d'insuffisance ventriculaire droite est hautement évocatrice d'EP et peut justifier un traitement agressif comme la thrombolyse si l'état hémodynamique du patient empêche son transport pour la réalisation d'un angioscanner.

Chez les patients stables sur le plan hémodynamique, l'échographie transthoracique a un intérêt surtout pronostique et permet la stratification du risque de mortalité en évaluant les diamètres du ventricule droit en particulier le rapport VD /VG, la vitesse du flux de l'insuffisance tricuspide, la cinétique de la paroi libre du VD et la performance myocardique au Doppler tissulaire. Tous ces signes de cœur pulmonaire aigu ne préjugent en aucun cas l'absence d'EP ainsi qu'ils peuvent être présents dans certaines pathologies cardio-respiratoires autres que l'EP (73. 74. 75).

La visualisation d'un thrombus mobile dans les cavités droites ou dans l'AP est un signe rare ne dépassant pas 4% des malades non sélectionnés avec une embolie pulmonaire (76), or sa prévalence atteint 18% en soins intensifs ce qui est proche des résultats de notre série (25%).

98% de nos malades ont bénéficié d'une échographie cardiaque au cours de leur hospitalisation, ce qui est largement supérieur au taux de OULDZEIN 75% (39), Rubboli 48% (78), et à celui de Szinki et al 59% (79). Ceci peut être expliqué par la disponibilité de cette exploration dans notre service.

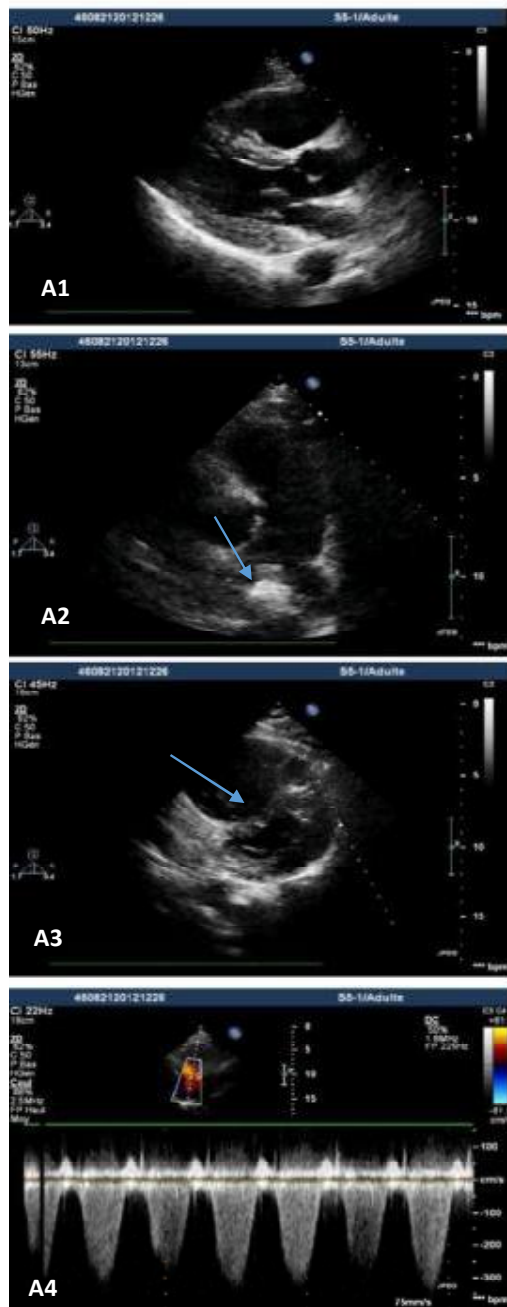


Figure 29 : Echo-Doppler cardiaque mettant en évidence une dilatation des cavités droites (A1), une HTAP à 70 mmHg (A4), un mouvement paradoxal du septum (A3) et une image de thrombus dans le tronc de l'artère pulmonaire (A2).

d- ANGIOSCANNER THORACIQUE :

Cet examen a pris une place centrale dans la démarche diagnostique de l'EP. Il s'agit d'un examen peu invasif mais irradiant et qui nécessite l'injection d'un produit de contraste iodé et une coopération minimale du malade.

Les premiers appareils monobarrettes ne permettaient pas de bien visualiser les vaisseaux périphériques et avaient une valeur d'exclusion limitée. Une EP ne pouvait être exclue que si trois conditions étaient réunies : (I) probabilité clinique faible ou intermédiaire ; (II) scanner interprétable et ne montrant pas de thrombus; et (III) échographie veineuse proximale normale (80). Avec l'avènement des nouveaux appareils multibarrettes, l'examen est plus rapide limitant ainsi le risque d'artéfacts de ventilation et permettant la réalisation de coupes plus fines (< 2 mm) et la visualisation de la quasi totalité du réseau vasculaire. Ces scanners multibarrettes ont une sensibilité plus grande que les précédents permettant d'exclure une EP sur un scanner négatif sans recourir à l'exploration veineuse (81). En effet, quand la probabilité clinique n'est pas élevée (faible ou modérée) et que le scanner multibarrettes ne met pas d'EP en évidence, l'échographie veineuse proximale détecte une TVP dans moins de 1 % des cas (82). Il faut cependant signaler les résultats alertant sur le risque de faux négatifs en l'absence d'exploration veineuse et sur la nécessité de prise en compte de la probabilité clinique (83. 84).

Enfin, l'angioscanner a l'avantage de permettre la visualisation du parenchyme pulmonaire (lésions secondaires à l'EP ou possibilité de diagnostic alternatif ou associé), ainsi que la possibilité d'une analyse couplée du réseau veineux cave et proximal des membres inférieurs.

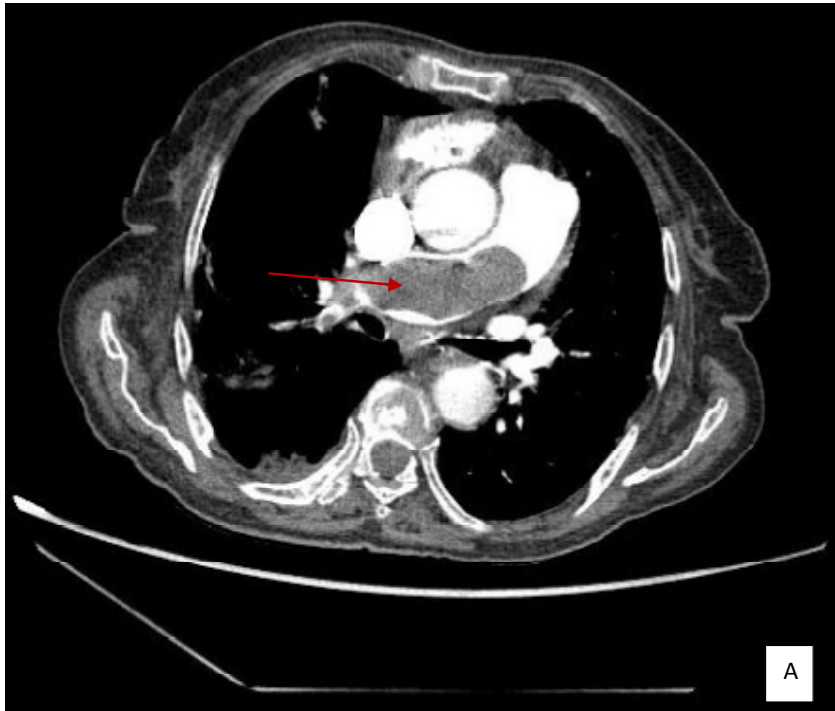


Figure 30: (A) Image scannographique en coupe transversale montrant un thrombus au niveau de l'artère pulmonaire. (B) : Image scannographique en coupe transversale montrant un infarctus pulmonaire.

e- **Scintigraphie pulmonaire :**

Il n'y a pas de contre-indication à la réalisation d'une scintigraphie, l'irradiation est très faible, ne nécessite pas d'injection de produit de contraste iodé, mais sa réalisation nécessite la coopération du patient.

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. Le résultat ne se fait donc pas en terme de « présence » ou « absence » d'EP, mais en terme de normalité ou de probabilité d'EP (faible, modérée, élevée).

Actuellement, une nouvelle classification est établie afin de faciliter la communication avec les cliniciens :

- a- normale exclue le diagnostic de l'EP
- b- forte probabilité : confirme le diagnostic chez la plupart des malades.
- c- analyse non diagnostique.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion (V/Q) a été la première alternative proposée à l'angiographie pulmonaire. Les résultats de l'étude PIOPED pouvaient pourtant sembler de prime abord décevants, le diagnostic d'embolie n'étant confirmé par angiographie que chez 87 % des patients ayant une scintigraphie de « forte probabilité d'EP » (85). Un patient sur huit est donc traité à tort si l'on se fie à une forte probabilité scintigraphique d'EP pour confirmer le diagnostic.

Cependant, l'étude PIOPED a montré l'importance de l'évaluation de la probabilité clinique. Chez les patients ayant une scintigraphie de forte probabilité par exemple, la proportion réelle de patients avec EP était de 96 % si la probabilité clinique était forte, de 88 % chez les patients ayant une probabilité clinique modérée, mais n'était que de 56 % chez ceux dont la probabilité clinique était faible (86).

Malgré cela, la scintigraphie reste « non diagnostique » dans plus de 50 % des cas (85), nécessitant la poursuite des investigations. L'association avec l'exploration veineuse a aussi montré son intérêt. Lorsque la probabilité clinique faible (ou EP improbable), l'association d'une scintigraphie non diagnostique et d'une échographie veineuse négative, permettant de rejeter le diagnostic d'EP avec un faible risque d'erreur (87).

En pratique, la scintigraphie reste une option valide en cas de contre-indication à l'angioscanner. Son utilisation est préférable surtout chez les femmes les plus jeunes en raison du risque cancérigène lié aux irradiations du scanner (88).

f. Angiographie pulmonaire :

L'angiographie pulmonaire consiste à injecter un produit de contraste de façon sélective dans les troncs de l'artère pulmonaire avec un enregistrement sur des films radiographiques ou une analyse numérisée. Le diagnostic positif repose sur un défaut d'opacification endoluminal ou un arrêt cupuliforme du produit de contraste dans une artère de calibre supérieur à 2 mm. Le score de Miller peut être utilisé pour la quantification du degré d'obstruction (89).

L'angiographie reste théoriquement l'examen de référence, lorsque les méthodes non invasives ne peuvent pas confirmer le diagnostic. En pratique, cet examen est de moins en moins réalisé et son rôle de « *gold standard* » est remis en question au profit de l'angioscanner spiralé multibarrettes (90). Actuellement elle est souvent utilisée pour guider le traitement percutané de l'EP à haut risque.

A RETENIR :

Avant d'aborder les examens spécifiques, il faut rappeler l'importance des examens de débrouillage chez les patients se présentant pour dyspnée ou douleur thoracique. 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.

4-QUELLE STRATEGIE DIAGNOSTIQUE ADOPTEE EN PRATIQUE ?

4-1. Suspicion d'embolie à risque non élevé : (29)

L'algorithme présenté ci-dessous a été validé dans plusieurs grandes études pragmatiques et est applicable à la majorité des patients consultant aux urgences. L'estimation de la probabilité clinique constitue une étape primordiale et indispensable pour l'interprétation des résultats des examens complémentaires pour ne pas être influencé par les résultats de ces derniers.

L'étape suivante consiste en un dosage quantitatif des D-dimères par une méthode validée, mais est inutile et non fiable si la probabilité clinique est forte. Quand les D-dimères sont négatifs, le diagnostic d'EP peut être écarté. Quand la probabilité clinique est forte ou que les D-dimères sont élevés, il faut réaliser un angioscanner thoracique hélicoïdal, par prudence suivi d'une échographie veineuse quand la probabilité clinique est forte et l'angioscanner négatif. La scintigraphie pulmonaire est maintenant réservée aux contre-indications du scanner sauf chez la femme jeune.

Une discordance entre la probabilité clinique et le résultat d'un examen complémentaire doit toujours faire discuter le résultat de ce dernier. Une deuxième lecture est très souvent nécessaire pour un examen réalisé et interprété dans une situation d'urgence et lorsque la qualité est jugée insuffisante, l'examen doit être refait et/ou son résultat confirmé par un autre test.

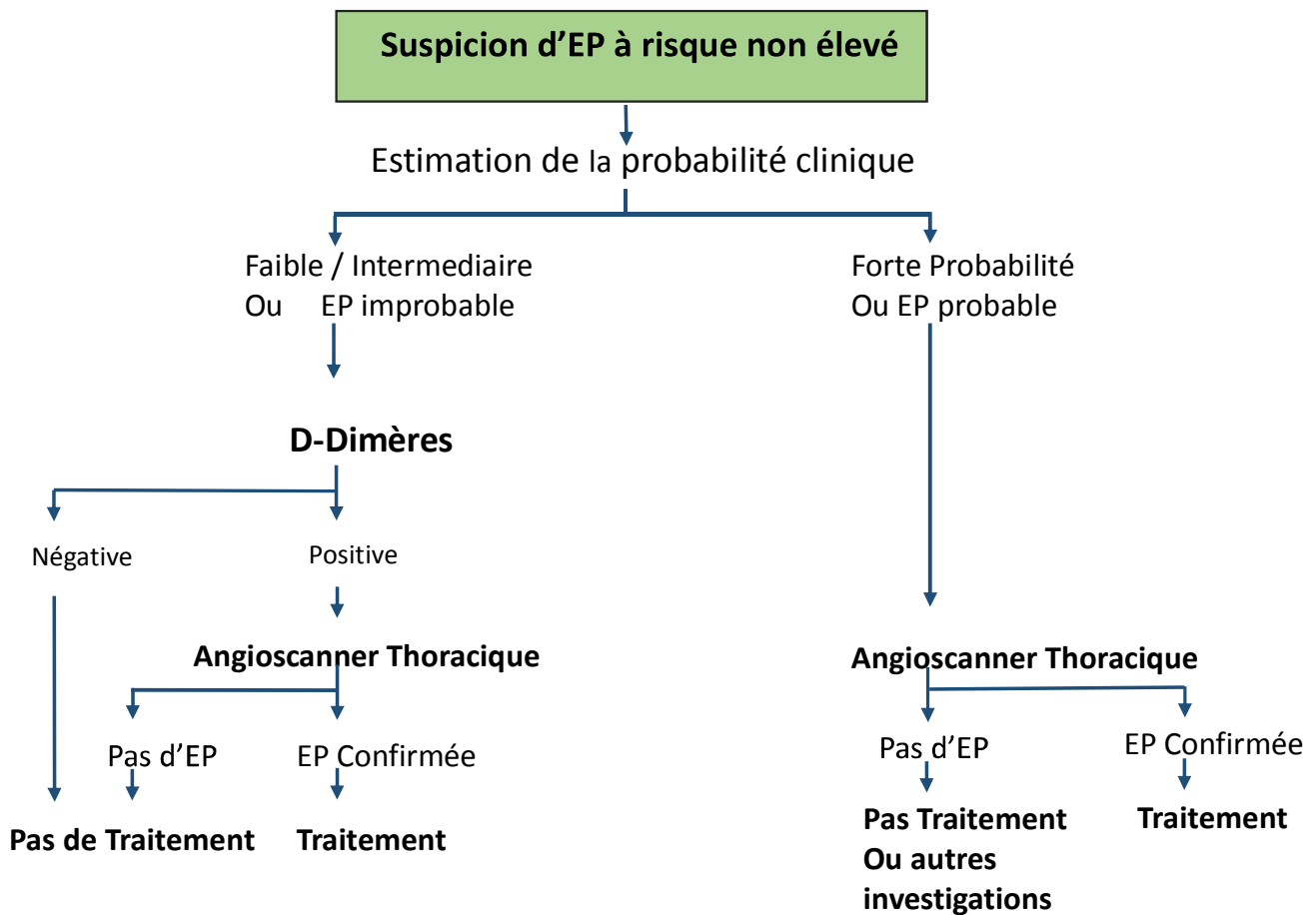
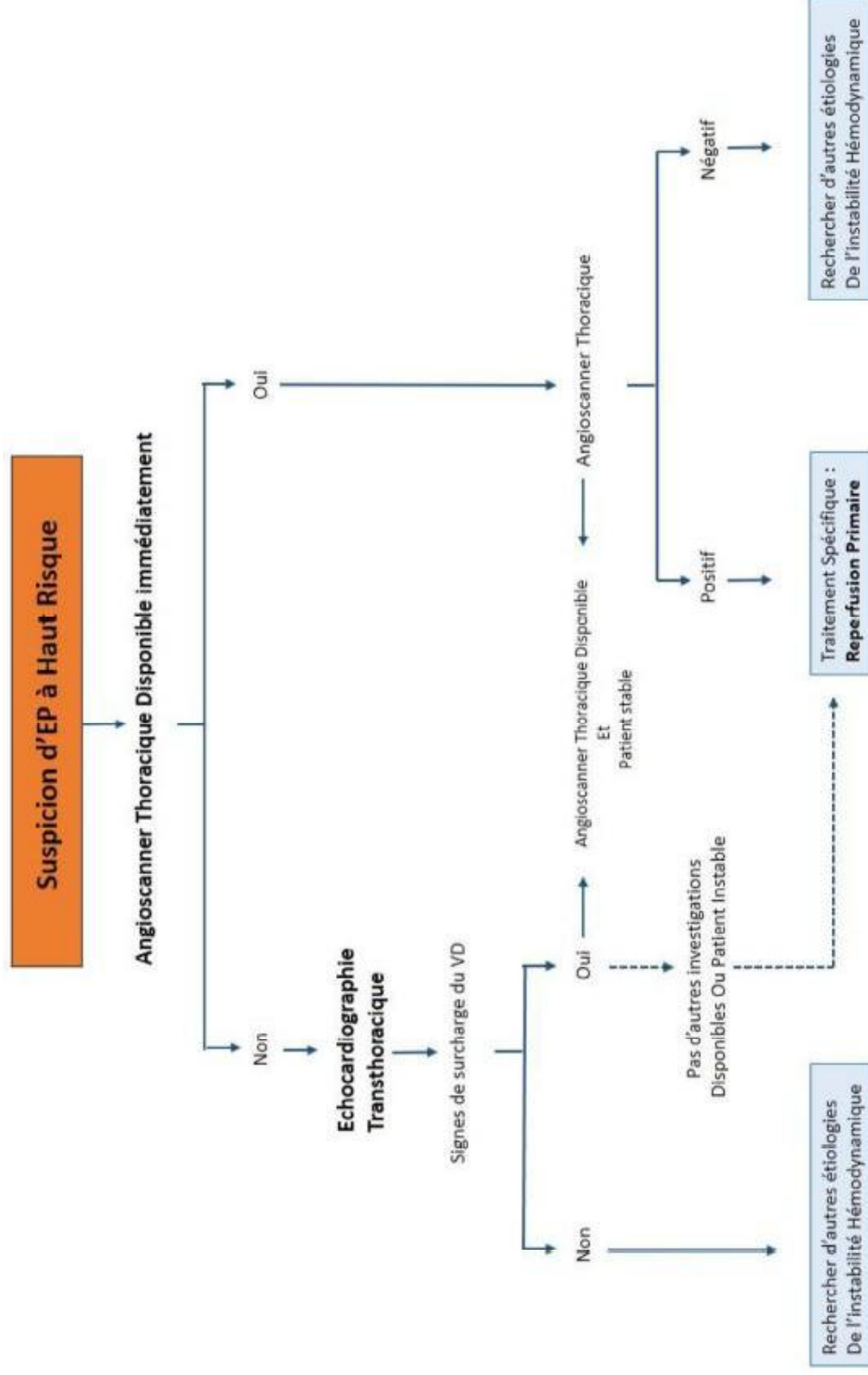


Figure 31 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire à risque non élevé (29).

4-2. Suspicion d'embolie pulmonaire à haut risque : (29)

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. De plus, la gravité clinique justifie la recherche d'un diagnostic positif pour la mise en place d'une thérapeutique adaptée ce que ne peut pas apporter le dosage des D-dimères. 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 par une échographie veineuse. La mise en évidence d'une dilatation des cavités droites ou d'une thrombose veineuse proximale, permet de confirmer le diagnostic sans autre examen et d'initier une thérapeutique agressive dans l'optique d'une reperfusion de l'AP.

Figure 32 : Algorithme diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire à risque élevé(29) :



V-

QUEL EST LE PRONOSTIC DE L'EMBOLIE PULMONAIRE ?

L'embolie pulmonaire (EP) aiguë reste associée à une morbidité et une mortalité élevées en dépit des différentes options thérapeutiques actuellement disponibles. Les études prospectives de cohorte rapportent des taux de mortalités hospitalières variant de 1 à 15 % en fonction de la sévérité du tableau clinique initial (13. 41). D'autres facteurs cliniques, biologiques et radiologiques interviennent dans la détermination du pronostic de l'embolie pulmonaire :

1. PARAMETRES CLINIQUES :

Le pronostic d'une 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 a en effet identifié quatre facteurs de risque indépendants de mortalité liés au terrain sous-jacent : un âge supérieur à 70ans , l'existence d'un cancer , d'une insuffisance cardiaque ou d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (14). Aujesky et al. (91) ont développé le score *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) 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 (92. 93). 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 30jours : 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 différents variables, une version simplifiée sPESI a été développée et validée (94. 95).

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.

Tableau 9 : Index de PESI simplifié (29).

Variables prédictives	Version originale	Version simplifiée
Données démographiques		
Âge	Age en années	1 (si Age > 80ans)
Sexe masculin	10	--
Comorbidités		
Cancer	30	1
Insuffisance cardiaque	10	1
Pathologie respiratoire chronique	10	
Données cliniques		
Fréquence cardiaque > ou = 110/min	20	1
Pression artérielle systolique < 100 mm Hg	30	1
Fréquence respiratoire > 30/min	20	--
Température < 36 °C	20	--
Confusion, désorientation	60	--
Saturation artérielle en oxygène < 90 %	20	1
	<p style="text-align: center;">Classe I: ≤ 65 points Risque de mortalité très faible (0–1.6%)</p> <p style="text-align: center;">Classe II: 66–85 points Risque de mortalité faible (1.7–3.5%)</p> <p style="text-align: center;">Classe III: 86–105 points Risque de mortalité modéré (3.2–7.1%)</p> <p style="text-align: center;">Classe IV: 106–125 points Risque de mortalité élevé (4.0–11.4%)</p> <p style="text-align: center;">Classe V: > 125 points Risque de mortalité très élevé (10.0–24.5%)</p>	<p style="text-align: center;">0 point : le risque de mortalité a un mois=1%</p> <p style="text-align: center;">≥1 point(s) : le risque de mortalité a un mois=10.9%</p>

2. PARAMETRES BIOLOGIQUES

2-1. Troponine :

Une méta-analyse confirme que chez les patients atteints d'EP, un taux élevé de troponine est associé à une mortalité élevée (17.9 vs 2.3) (96). Cette association étant indépendante des autres critères de gravité cliniques et échographiques.

On a également prouvé que les taux sériques de troponine sont proportionnels au degré de dilatation du ventricule droit et de l'importance des amputations vasculaires mises en évidence au scanner (97).

Le dosage de la troponine n'a pas seulement un intérêt pronostique, de nouvelles implications dans l'algorithme thérapeutique ont été validées, notamment concernant les patients à risque intermédiaire (29).

2-2. 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 (98).

3. PARAMETRES RADIOLOGIQUES : Dysfonction du VD

La dysfonction ventriculaire droite se traduit le plus souvent par une dilatation du VD et une hypertension artérielle pulmonaire mis en évidence aussi bien à l'écho-Doppler qu'au scanner thoracique. Un rapport DTDVD/DTDVG > 0,9 est associé à une mortalité à 3 mois multipliée par 5 (99).

Tableau 10 : Classification pronostique des patients atteints d'EP (29).

Risque de mortalité précoce		Paramètres de risque de mortalité			
		Choc ou hypotension	PESI classe III – IV OU sPESI ≥ 1	Signes de dysfonction ventriculaire droite	Marqueurs biologiques
Elevé		+	+	+	+
Intermédiaire	Intermédiaire élevé	-	+	Les deux positifs	
	Intermédiaire Bas	-	+	Un seul positif ou les deux négatifs	
Faible		-	-	Les deux négatifs	

VI-LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

1. MESURES DE REANIMATION :

1-1. Expansion volumique :

Dans les modèles expérimentaux, un remplissage massif induit une surcharge du VD et une baisse du débit cardiaque (liée à l'interdépendance ventriculaire). On note par ailleurs, une ischémie du VD par diminution de la perfusion coronaire secondaire à la baisse du débit cardiaque et l'augmentation de la demande en oxygène (100). Le remplissage doit donc être utilisé avec précaution, en titration, et ne doit pas dépasser 500cc en absence de signes évidents d'hypovolémie (101). Ce remplissage peut se faire par l'utilisation de cristalloïdes ou de colloïdes.

Dans notre série, 35% des patients avaient bénéficié d'un remplissage à base de SS 0.9% avec une moyenne de 1 litre.

1-2. Inotropes positifs :

L'utilisation de vasopresseurs est souvent nécessaire, en parallèle avec une reperfusion pharmacologique, chirurgicale ou interventionnelle (29). La Noradrénaline semble améliorer la fonction ventriculaire droite. Cet effet bénéfique est attribué à la fois à son effet inotrope positif direct, et à l'amélioration de la perfusion coronaire droite du fait de l'augmentation de la pression aortique. Son utilisation devrait être limitée aux patients hypotendus.

Sur la base des résultats de petites séries, l'utilisation de Dobutamine et / ou de la Dopamine peut être envisagée chez les patients avec embolie pulmonaire qui ont un faible index cardiaque et une pression artérielle systémique normale.

L'Adrénaline combine les propriétés bénéfiques de la Noradrénaline et la Dobutamine, sans l'effet vasodilatateur de ce dernier. Elle peut donc avoir des effets bénéfiques chez les patients admis en état de choc.

1-3. Oxygénothérapie, ventilation mécanique :

L'oxygénothérapie nasale suffit le plus souvent à corriger l'hypoxémie. Elle a été utilisée chez la majorité de nos patients.

La ventilation mécanique n'est indiquée qu' en cas de troubles de conscience secondaires au bas débit ou en cas d'arrêt cardiocirculatoire. Lorsqu'elle est indiquée, les paramètres doivent assurer un volume courant réduit à 7 ml/kg, une pression expiratoire nulle évitant une augmentation trop marquée des pressions intrathoraciques (102). La ventilation mécanique permet de diminuer la demande globale en oxygène par le biais de la mise au repos des muscles respiratoires et de la sédation qu'elle autorise.

2-ANTICOAGULATION :

La précocité de mise en route du traitement anticoagulant dans l'embolie pulmonaire a permis de modifier le pronostic de cette pathologie (103). Les objectifs principaux de ce traitement sont de prévenir l'extension de la thrombose et de diminuer le risque de récurrence et non la reperméabilisation vasculaire pulmonaire. Il faut veiller à éliminer les contre-indications des anticoagulants avant d'instaurer le traitement (Tableau 11).

Chez les patients avec une probabilité clinique élevé ou intermédiaire d'embolie pulmonaire, l'anticoagulation parentérale doit être initié en attendant la confirmation du diagnostic (Recommandation I C) .

Dans notre série ou 90% des malades avaient reçu une héparinothérapie le premier jour de leur hospitalisation. Les 10% restants avaient un INR spontanément allongé initialement.

2-1. L'HEPARINOTHERAPIE :

Les HBPM ou le Fondaparinux sont préférables à l'HNF pour l'anticoagulation initiale, car ils présentent un risque plus faible de saignement majeur ou de thrombopénie induite par l'héparine (104,105). La variabilité intra et interindividuelle est réduite, permettant une prescription adaptée au poids corporel sans suivi biologique de l'hémostase (tableau 12). Ils doivent être prescrits pour l'anticoagulation initiale de la majorité des patients à risque non élevé (Recommandation IA).

L'HNF est recommandée chez les patients dont la reperfusion primaire est considérée (Recommandation I C), ainsi que pour ceux présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml / min) ou une obésité sévère. Ces recommandations sont basées sur la demi-vie courte de l'héparine non fractionnée, la facilité du contrôle de ses effets anticoagulants et la possibilité de neutralisation de ces effets par la protamine. Le contrôle biologique par TCA est indispensable au cours du traitement par HNF. Le dosage se fait 2 heures après sa mise en route et après chaque modification de la dose.

L'utilisation de toutes ces molécules impose un contrôle plaquettaire, en particulier pour l'HNF. La surveillance de l'activité anti-Xa est à réserver aux patients à risque hémorragique (sujets âgés, poids extrêmes).

Tableau 12 : Les différentes molécules d'anticoagulation parentérale utilisées pour le traitement d'EP (29).

	DOSAGE	INTERVALLE
Enoxaparine	1 mg/kg ou 1.5 mg/kg	Chaque 12 H Une fois par jour
Tinzaparine	175 U/kg	Une fois par jour
Dalteparin	100 UI/kg ou 200 UI/kg	Chaque 12 H Une fois par jour
Nadroparin	86 UI/kg Ou 171 UI/kg	Chaque 12 H Une fois par jour
Fondaparinux	5 mg (poids <50 kg); 7.5 mg (poids 50-100kg); 10 mg (poids >100 kg)	Une fois par jour
Héparine sodique	400-600 UI /kg/j après un bolus de 50-100 UI/ kg	Perfusion continue à la pousse-seringue

2-2 LES ANTI VITAMINES K :

Les AVK sont considérés comme le «gold standard» dans le traitement anticoagulant oral depuis plus de 50 ans. Au Maroc, nous ne disposons que d'un seul : Acenocoumarol, qui a été utilisé chez tous nos patients.

Les AVK interfèrent avec le cycle de la vitamine K au niveau hépatique et empêchent la transformation en formes biologiquement actives de quatre facteurs de la coagulation (facteurs II, VII, IX et X) et de deux inhibiteurs physiologiques (les protéines C et S), réduisant ainsi l'activité pro-coagulante de ces protéines.

En dehors des patients ayant un cancer actif, un relai précoce dès le premier jour par anti vitamine K (AVK) est préconisé en absence de signes de gravité (Recommandation I B). Le traitement anticoagulant injectable sera poursuivi au minimum 5 jours et jusqu'à obtention d'un INR dans la zone thérapeutique (entre 2 et 3) sur deux prélèvements consécutifs à 48 heures d'intervalle (29).

2-3. LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX (NACOs) :

Les anticoagulants directs présentent plusieurs avantages par rapport les anti-vitamines K. Leur pharmacocinétique et pharmacodynamie plus stables entraînent un effet anticoagulant plus rapide permettant de se passer d'une anticoagulation parentérale les premiers jours de traitement (Rivaroxaban, Apixaban). Leur activité anticoagulante plus prédictible permet d'administrer une dose fixe et de se passer du contrôle biologique (Tableau 13). Enfin, leur potentiel d'interactions médicamenteuses et alimentaires est moindre. Rappelons tout de même que l'absence de surveillance biologique rend difficile la détection d'un éventuel surdosage et qu'aucun antidote spécifique n'existe à ce jour.

Six grandes études contrôlées randomisées ont étudié le rapport bénéfice-risque des inhibiteurs directs du facteur IIa (Dabigatran) et du facteur Xa (Rivaroxaban, Apixaban et Edoxaban) comparés au traitement classique dans la maladie veineuse thromboembolique. Toutes ces molécules se sont montrées aussi efficaces mais non supérieures au traitement classique en terme de récurrence thromboembolique, d'embolies pulmonaires fatales et de mortalité toutes causes. En revanche, elles sont associées à une réduction significative des saignements majeurs, non majeurs et approchent la significativité pour les saignements fatals (106. 107. 108. 109. 110. 111).

Actuellement, les NACOs sont utilisés comme alternative du traitement anticoagulant standard (Recommandation I B). Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (29).

Tableau 13 : Les NACOS validés pour le traitement de l'embolie pulmonaire (29).

Molécule	Posologie
RIVAROXABAN	15 mg deux fois par jour pendant 3 semaines, puis 20 mg par jour
APIXABAN	10 mg deux fois par jour pendant 7 jours, puis 5 mg deux fois par jour.
DABIGATRAN	150 mg deux fois par jour Ou 110 mg deux fois par jour si âge \geq 80 ans ou patient sous VERAPAMIL

2-4. Durée d'anticoagulation :

La durée de l'anticoagulation dépend en premier lieu du caractère réversible ou non du FDR thromboembolique incriminé au moment du diagnostic, ainsi que du rapport bénéfice /risque qui doit être réévalué régulièrement au cours du traitement (Tableau 14). Sur ces bases, les patients ayant une embolie pulmonaire dite provoquée (immobilisation, chirurgie récente, grossesse, contraception..) doivent bénéficier d'une anticoagulation pendant 3 mois (Recommandation IB). Par ailleurs, ceux qui présentent une embolie dite non provoquée doivent continuer leur anticoagulation au minimum 3 mois s'il s'agit d'un premier épisode d'EP (recommandation IA). Après un second épisode, la durée du traitement reste indéfinie (Recommandation IB).

Chez les patients ayant un cancer, l'HBPM devrait être considérée pendant les 3- 6 premiers mois (Recommandation IIa B). Cette durée peut être prolongée si le cancer est non encore guéri (Recommandation IIa C). Dans ce cas une transition vers les AVK est possible.

Tableau 14 : Facteurs de risque de récurrence et d'hémorragie au cours du traitement de l'EP (101).

Facteurs de risque de récurrence de l'EP	Facteurs de risque hémorragique au cours du traitement anticoagulant
<ul style="list-style-type: none"> • ATCD d'un ou plusieurs épisodes de MTE. • Syndrome des anti-phospholipides. • Thrombophilie constitutionnelle. • Thrombose résiduelle des veines proximales. • Persistance d'une dysfonction VD. 	<ul style="list-style-type: none"> • Age élevé supérieur à 75ans. • ATCD de saignement gastro intestinal. • ATCD d'AVC. • Maladie rénale ou hépatique chronique. • Traitement anti plaquettaire concomitant. • Surveillance sous optimale du traitement anticoagulant.

Tableau 11 : Contre-indications aux anticoagulants à posologie curative (112).

<ul style="list-style-type: none"> • Coagulopathie sévère constitutionnelle ou acquise (thrombopénie < 30 000/mm³, hémophilie, taux de prothrombine < 30 %) • Hémorragie intracrânienne spontanée. • Hémorragie active non facilement contrôlable. • Chirurgie récente (le délai dépend du type de chirurgie, des conditions opératoires: importance de la dissection, saignement peropératoire, etc.). • Thrombopénie à l'héparine • Pour les HBPM et le Fondaparinux : en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min estimée avec la formule de Cockcroft. • Pour les AVK : l'insuffisance hépatocellulaire, la grossesse (pendant le premier trimestre du fait du risque de malformations et pendant le troisième trimestre du fait du risque de complications hémorragiques fœtales), l'allaitement et l'allergie aux AVK.

3- REPERFUSION DE L'AP :

3-1. THROMBOLYSE :

La thrombolyse constitue le traitement de 1^{re} intention des EP à haut risque (Recommandation I B) (tableau 15). La plupart des contre-indications, dans ce contexte de gravité extrême, doivent être considérées comme relatives (Tableau 16). Ce traitement restaure la perfusion pulmonaire plus rapidement que l'anticoagulation par HNF seulement (113). Le début de la résolution de l'obstruction pulmonaire conduit à une réduction rapide de la pression artérielle pulmonaire, avec une amélioration concomitante de la fonction ventriculaire droite (113, 114).

Une étude récente ,incluant plus de 1000 malades ayant une EP a risque intermédiaire avec une pression artérielle normale, a permis d'éclaircir les avantages de la thrombolyse chez cette catégorie de malades (115).

En effet, chez les patients normotendus atteints d'embolie pulmonaire à risque intermédiaire, le taux de mortalité à court terme et de décompensation hémodynamique a été réduit après traitement avec un seul bolus intraveineux de Tenecteplase. Cependant, la Tenecteplase a également été associé à une augmentation significative du risque de saignement majeur intracrânien et d'autres. Sur ces bases, Une surveillance étroite est recommandée chez les patients atteints d'EP à risque intermédiaire avec une dysfonction VD et une troponine positive (Recommandation I B). Une thrombolyse de sauvetage devrait être considérée dès l'apparition des signes d'instabilité HD chez ces patients stratifiés à risque intermédiaire élevé (Recommandation IIa B).

La thrombolyse est d'autant plus efficace qu'elle est instaurée précocement dans les 48 premières heures, mais elle peut être envisagée jusqu'à 14 jours après le début des symptômes (29). La Perfusion d'héparine non fractionnée doit être arrêtée lors de l'administration de la Streptokinase ou l'Urokinase. Elle peut être poursuivie pendant la perfusion de rtPA. Chez les patients recevant une HBPM ou du

Fondaparinux, une fois la thrombolyse est initiée la perfusion d'HNF doit être retardée jusqu'à 12 heures après la dernière injection de HBPM (administré deux fois par jour), ou jusqu'à 24 heures après la dernière injection d'HBPM ou de Fondaparinux (une fois par jour).

Compte tenu du risque de saignement lié à la thrombolyse et de la possibilité qu'il peut devenir nécessaire d'arrêter immédiatement ou inverser l'effet anticoagulant de l'héparine, il semble raisonnable de continuer l'anticoagulation par HNF plusieurs heures après la fin du traitement thrombolytique. Le succès est jugé sur l'amélioration clinique et échographique au bout de 36h (29).

Dans notre série, un seul patient admis en état de choc, a bénéficié d'une thrombolyse par Tenecteplase qui est le seul thrombolytique disponible dans notre service. Le succès a été jugé par l'amélioration hémodynamique et respiratoire, la disparition du S1Q3 qui est considérée comme un signe de reperfusion par plusieurs auteurs (116), ainsi que la récupération de la fonction ventriculaire droite.

Tableau 15 : Protocoles de thrombolyse validés dans le traitement de l'EP (29).

Streptokinase	Dose de charge : 250 000 UI pendant 30min. Dose d'entretien : 100 000 UI/h pendant 12 à 24 h. Protocole accéléré : 1.5 million UI pendant 15 min
Urokinase	Dose de charge : 4400 UI /kg pendant 10 min Dose d'entretien : 4400/kg/h pendant 12 à 24 h Protocole accéléré : 3 million UI pendant 2 h
rtPA	100mg pendant 2h ou 0.6mg/kg pendant 15 min (dose max : 50mg)

Tableau 16 : Contre-indications de la thrombolyse (29).

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).

3-2 L'EMBOLECTOMIE CHIRURGICALE :

L'amélioration des résultats obtenus avec l'embolectomie chirurgicale permet aujourd'hui de l'envisager comme une alternative thérapeutique efficace en cas de contre-indication au traitement thrombolytique ou d'échec de celui-ci chez les patients à haut risque (Recommandation I C) (117). Des équipes multidisciplinaires ont récemment introduit le concept de l'embolectomie chirurgicale même pour les patients sélectionnés à risque intermédiaire élevé (Recommandation IIb C) (118).

Les complications post opératoires, sont représentées par le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, les médiastinites, l'insuffisance rénale aiguë et les séquelles neurologiques sévères. La mortalité reste élevée pouvant atteindre 80% (117). Cette prise en charge doit être proposée à condition d'avoir une équipe chirurgicale cardiaque expérimentée et immédiatement disponible.

3-3 L'EMBOLECTOMIE PERCUTANEE :

La place de la thrombectomie percutanée pourrait s'envisager dans les mêmes indications que l'embolectomie chirurgicale, lorsque l'accès à la chirurgie cardiothoracique est impossible dans des délais très courts (Recommandation IIa C). Différents types de cathéters sont aujourd'hui disponibles permettant la fragmentation du thrombus, son aspiration ou sa lyse mécanique (Figure 33).

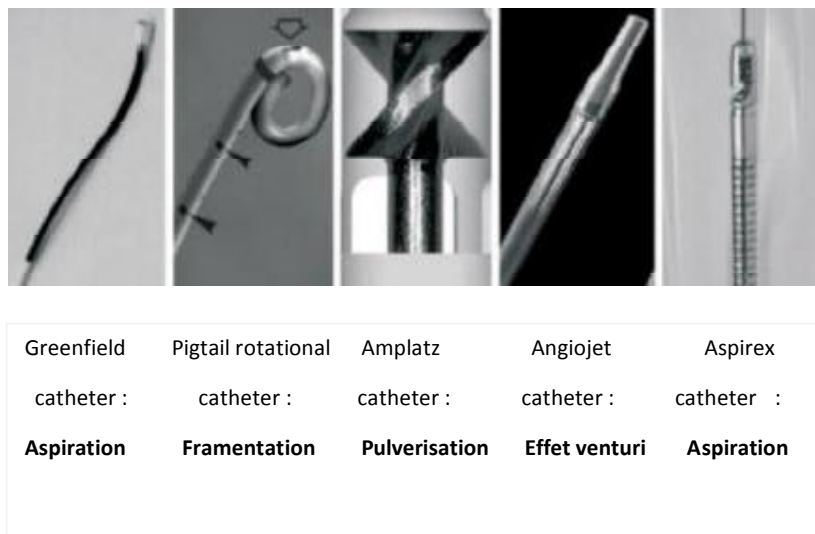


Figure 33 : Cathéters de thrombectomie percutanée d'après Kucher N. et al. (119)

Le taux de succès clinique, défini par une amélioration hémodynamique immédiate, est de l'ordre de 80 %, et est associé à un taux de mortalité variant de 0 à 25 % selon les séries (120). Ces procédures nécessitent en effet une approche vasculaire avec cathétérisation sélective des artères pulmonaires et injection de produit de contraste. La procédure doit être interrompue dès qu'une amélioration des conditions hémodynamiques est obtenue. Cette approche percutanée est toutefois limitée par un certain nombre de complications potentielles (121). La survenue d'une perforation du ventricule droit ou de l'artère pulmonaire constitue la complication la plus grave, pouvant conduire à une tamponnade ou à une

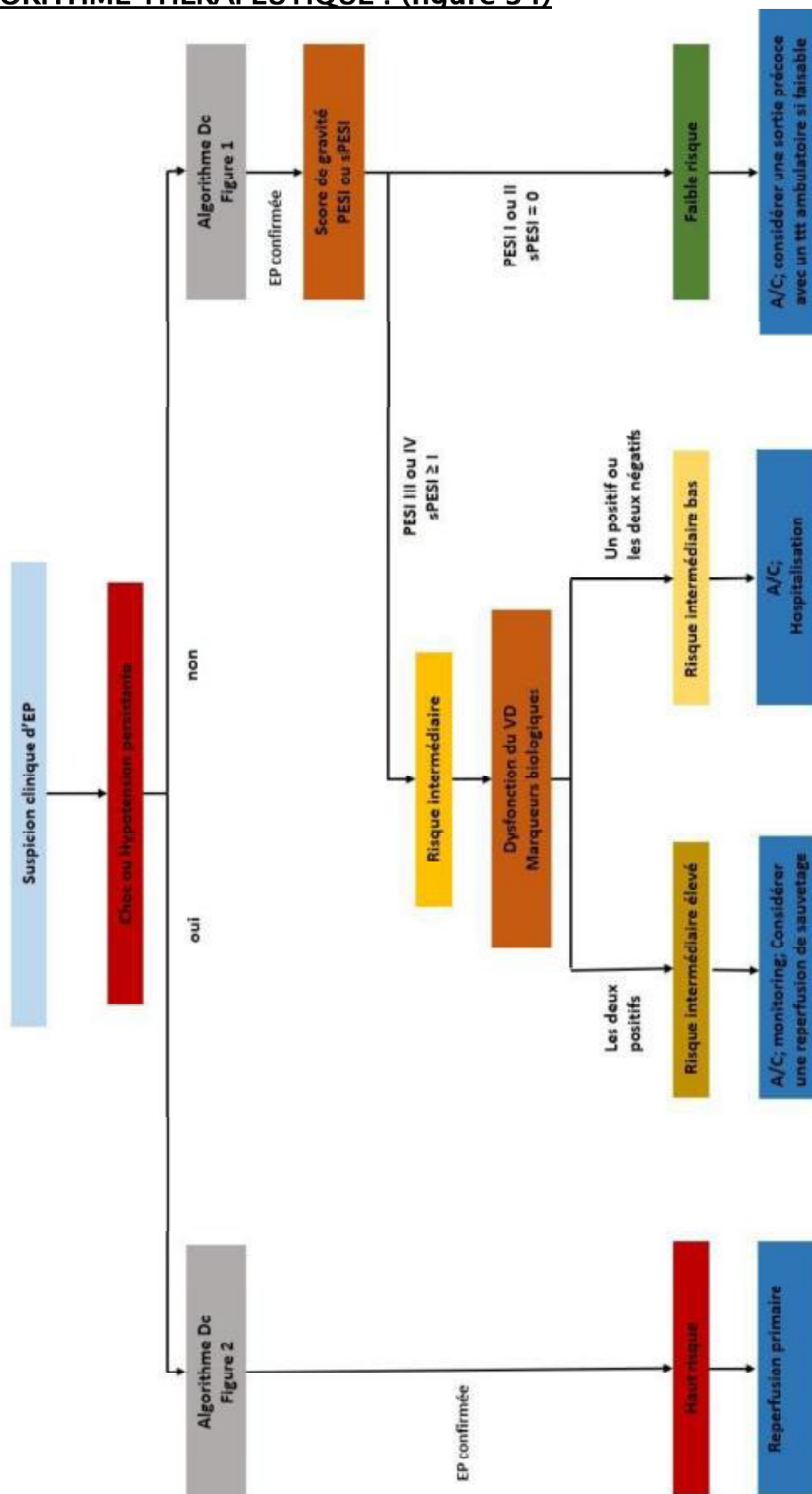
hémorragie intra-pulmonaire. La survenue d'embolisations distales est susceptible d'aggraver l'instabilité hémodynamique. Une réaction anaphylactique ou une néphropathie induite par l'administration de produit de contraste iodé, des arythmies ventriculaires graves ou plus fréquemment des complications hémorragiques liées à l'accès vasculaire sont également à prendre en considération. Pour toutes ces raisons, la thrombectomie percutanée ne peut être réalisée que par des opérateurs entraînés ayant une bonne expérience de ce type de procédure.

4- FILTRE CAVE :

L'interruption de la veine cave inférieure par un filtre définitif est associée à une réduction du risque de récurrence embolique à court terme, mais également à un risque accru de thrombose veineuse profonde et de syndrome postphlébitique à plus long terme (122. 123).

Les indications de filtre-cave doivent se limiter aux contre-indications absolues au traitement anticoagulant chez les patients ayant un risque élevé de récurrences thromboemboliques veineuses (Recommandation IIa C). La survenue de récurrence embolique sous traitement anticoagulant bien conduit peut également faire l'objet d'une indication d'interruption de la veine cave inférieure (Recommandation IIa C).

5-ALGORITHME THERAPEUTIQUE : (figure 34)



CONCLUSION

L'embolie pulmonaire est une pathologie fréquente et grave, mettant en jeu le pronostic vital. Son diagnostic et traitement ont récemment beaucoup progressés grâce aux innovations techniques.

A la lumière de notre travail, de nombreuses conclusions se dégagent concernant la prise en charge de l'embolie pulmonaire :

- La population étudiée est relativement jeune avec un âge moyen de 50 ans, et le taux de mortalité est élevé à 12.5%.
- Le tableau clinique, fortement évocateur, est fait de dyspnée aigue, d'une tachycardie avec grosse jambe.
- L'utilisation d'un score de probabilité a permis de classer 95% de nos patients dans la catégorie : probabilité intermédiaire ou élevé.
- L'échodoppler cardiaque et l'angioscanner thoracique sont deux examens complémentaires essentiels pour la confirmation diagnostique.
- La prise en charge thérapeutique dépend de la gravité de l'embolie pulmonaire.

Finalement, L'amélioration du pronostic des patients marocains admis pour une embolie pulmonaire passe, tout d'abord, par l'élaboration de protocoles de prise en charge locaux adaptés à notre pratique quotidienne.

RESUME

RESUME

L'embolie pulmonaire est une entité pathologique de la maladie veineuse thrombo-embolique. Elle est liée à l'obstruction de l'artère pulmonaire ou de l'une de ses branches par un caillot de sang qui a le plus souvent migré d'une veine des membres inférieurs. C'est une urgence thérapeutique car elle met en jeu le pronostic vital des patients à cause des complications respiratoires et hémodynamiques. Sa prise en charge constitue essentiellement un challenge diagnostique pour le clinicien car la symptomatologie clinique de l'embolie pulmonaire 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 a inclut 40 patients admis pour prise en charge d'une embolie pulmonaire confirmée durant la période étalée entre janvier 2010 et décembre 2014. On a essayé à travers ce travail de répondre aux questions suivantes :

- Quel est le terrain de survenue de l'embolie pulmonaire ?
- Quelle est la symptomatologie clinique d'admission ?
- Quelle est la stratégie diagnostique adoptée en utilisant le score de Genève modifié ?
- Quelle est la stratégie thérapeutique adoptée ?
- Quelle est l'évolution hospitalière ?

La prise en charge diagnostique de l'embolie pulmonaire doit être basée sur un algorithme décisionnel codifié tenant en compte le score de probabilité calculé dès l'admission du patient. La prise en charge thérapeutique essentiellement anti-thrombotique dépend de l'état hémodynamique du patient. L'évaluation du management de cette urgence cardiovasculaire dans une population marocaine est indispensable pour l'élaboration de protocoles de prise en charge locaux adaptés à notre pratique quotidienne.

ABSTRACT

Pulmonary embolism is an entity of venous thromboembolic disease. It is due to the obstruction of the pulmonary artery or one of its branches by a blood clot that has most often migrated from a vein of the lower limbs. It is a therapeutic emergency because it involves the prognosis of patients because of respiratory and hemodynamic complications. Its management is essentially a diagnostic challenge for the clinician because the clinical symptoms of pulmonary embolism are not specific. Similarly, the required additional tests cannot provide diagnostic certainty and must be integrated into a strategy based on the initial clinical probability.

Our study includes 40 patients admitted for management of pulmonary embolism confirmed , during the period between January 2010 and December 2014. We tried through this work to answer the following questions:

- What is the plot of occurrence of pulmonary embolism?
- What is the clinical symptomatology of admission?
- What is the diagnostic strategy adopted using the modified Geneva score?
- What is the therapeutic strategy?
- What is the hospital evolution?

The diagnostic strategy of pulmonary embolism should be based on a codified decision algorithm taking into account the probability's score calculated at admission of the patient. The treatment, antithrombotic essentially, depends on the patient's hemodynamic status. The evaluation of the management of this cardiovascular emergency in a Moroccan population is essential for the development of local protocols adapted to our daily practice.

ملخص

يعتبر الانسداد الرئوي إحدى أشكال مرض الانسداد التجلطي الوريدي، وهو ناتج عن اختناق الشريان الرئوي أو أحد من فروعها. يشكل هذا المرض طارئا علاجيا لأنه يهدد حياة الفرد بسبب مضاعفاته على الجهاز التنفسي والدورة الدموية. التكفل بهذا المرض هو في الأساس تحدي تشخيصي للطبيب، لأن الأعراض السريرية ليست نوعية، وبالمثل، الاختبارات الإضافية لا يمكنها أن توفر اليقين لإثبات المرض. لذلك يجب دمجها في إستراتيجية قائمة على الاحتمال السريري الأولي.

تشمل هذه الدراسة على 40 حالة مرضية تمت معالجتها خلال الفترة ما بين يناير

2010 و دجنبر 2014.

لقد حاولنا من خلال هذا العمل الإجابة على الأسئلة التالية:

ما هي العوامل التي تؤدي إلى الإصابة بهذا المرض؟

ما هي الأعراض السريرية؟

ما هي إستراتيجية التشخيص المتبعة باستخدام مؤشر "جنييف المراجع"؟

ما هي إستراتيجية العلاج؟

كيف تطورت حالة المرض خلال فترة الاستشفاء؟

لتشخيص مرض الانسداد الرئوي، ينبغي إتباع منهجية مقننة تعتمد على دراسة نسبة

الاحتمال لدى كل مريض. تمثل مضادات التخثر أساس العلاج واختيارها يرتبط بوضعية

المريض. يعد تقييم طريقة معالجة هذا المرض أمرا ضروريا لوضع برامج تتماشى مع الممارسة

المحلية المغربية.

REFERENCES

- 1- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism. Available at: www.surgeongeneral.gov/library/conference/deepvein/heit_epid.rtf
- 2- Cohen AT. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
- 3- Alikhan R, Peters F, Wilmott R et al: Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004, 57:1254-1257.
- 4- White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003, 107:i4-i8.
- 5- Douma RA, Kamphuisen PW, Buller H: Acute pulmonary embolism. Part 1: epidemiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol* 2010, 7:585-596.
- 6- Goldhaber SZ. Pulmonary embolism thrombolysis: a clarion call for international collaboration. *J Am Coll cardiol.* 1992;19:246-247.
- 7- Oger E. Incidence of venous thromboembolism in a community-based study in western France. *Thromb haemost* 200;83:657-60.
- 8- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis.* 2006;21:23-29.
- 9- Markovic-Denic L, Zivkovic K, Lesic A et al: Risk factors and distribution of symptomatic venous thromboembolism in total hip and knee replacements: prospective study. *Int Orthop* 2012,36:1299-1305.
- 10- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al: prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004, 126:338S-400S.
- 11- Gudipati S, Fragkakis EM, Ciriello V et al. A cohort study on the incidence and outcome of pulmonary embolism in trauma and orthopedic patients. *BMC Medicine* 2014,12:39.
- 12- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ 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. *Arch Intern Med* 1998, 158: 585-593.

- 13- Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992, 326:1240–1245.
- 14- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (iCOPER). *Lancet* 1999,353:1386–1389.
- 15- Roger VL. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–e220.
- 16- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics:2010 update: a report from the American Heart association. *Circulation*.2010;121:e46–e215.
- 17- Medscape. Anticoagulation Therapy for Venous Thromboembolism. *Medscape General Medicine*.2004;6,(3)5.
- 18- Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.
- 19- Olié V, Chin F, Lamarche-Vadel A, De Peretti C. La maladie veineuse thromboembolique : patients hospitalisés et mortalité en France en 2010. *Bull Epidemiol Hebd*. 2013;(33–34):417–24.
- 20- Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794–1801.
- 21- Goldhaber SZ. Risk factors for venous thromboembolism. *J Am CollN Cardiol*. 2010;56:1–7.
- 22- Francis CW. Prophylaxis for thrombo-embolism in hospitalized medical patients. *N Engl J Med* 2007;356:1438–44.
- 23- Bick RL. Coagulation abnormalities in malignancy:a review. *Semin Thromb Hemost* 1992;18:353–72.
- 24- Henriksson P,Westerlund E,Walle´n H, Brandt L, HovattaO,EkbomA. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
- 25- Beasley R, Raymond N, Hill S et al. Thrombosis: the 21st century variant of venous thromboembolism associated with immobility. *Eur respire J* 2003;21:374–6.
- 26- Rosendaal Fr, Koster T, Vandenbroucke JP et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood* 1995;85:1504–8.

- 27- Sène D, Cacoub P. hyperhomocystéinémie : un vrai facteur de risque cardiovasculaire. EMC-Cardiologie 2013 ;8(1) :1-7 5 article 11-070-10.
- 28- Borson-Chazot F, Guadagnino L, Bernard s et al : Hyperhomocystéinémie et risque vasculaire. Act Méd int ; vol III, n°1 :1999 :31-34
- 29- 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
- 30- Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest 1992;101:suppl:163S-171S.
- 31- Azarian R., Wartski M., Collignon M.A., et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism J Nucl Med 1997 ; 38 : 980-983
- 32- H. Akoudad, Cours de cardiologie FMPF
- 33- 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. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:864-871.
- 34- Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry). J Am Coll Cardiol 2011;57(6):700-706
- 35- Tisserand G, et al. Particularités cliniques de l'embolie pulmonaire chez la personne âgée : étude comparative de 64 patients. Rev Med Interne (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.07.004>
- 36- Le Gal G, Righini M, Mottier D. La clinique de l'embolie pulmonaire : décidément difficile. Rev Med Interne 2007;28:394-9.
- 37- Bell W, Simon T, Demets D. The clinical features of massive and submassive pulmonary emboli. Am J Med 1977;62:355-60.
- 38- Even P, Sors H, Safrand D. Diagnostic des embolies pulmonaires. Analyse critique à propos de 338 observations. In: La maladie thromboembolique. Paris: Masson; 1981. p. 45-94.

- 39- H. Ouldzein et al. / *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 57 (2008) 52-57
- 40- Laporte S., Mismetti P., Decousus H. et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008 ; 117 : 1711-6.
- 41- Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004 ; 93 : 1197-9.
- 42- Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006 ; 113 : 577-82.
- 43- Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department : the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 165-71.
- 44- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83(3):416-420
- 45- Ceriani E, Combes C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):957-970.
- 46- Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154(11):709-718.
- 47- Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Büller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99(1):229-234.
- 48- Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2131-2136.

- 49- Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101(1):197-200.
- 50- Chan TC, Vilke GM, Pollack M, Brady WJ. Electrocardiographic manifestations: pulmonary embolism. *J Emerg Med* 2001;21:263-70.
- 51- Ullman E, Brady WJ, Perron AD, et al. Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2001;19:514-519.
- 52- Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25(5):843-848.
- 53- Rodger M, Makropoulos D, Turek M, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2000;86:807-9.
- 54- Petrov DB. Appearance of right bundle branch block in electrocardiograms of patients with pulmonary embolism as a marker for obstruction of the main pulmonary trunk. *J Electrocardiol*. 2001;34:185
- 55- Brahic H, Ravan R, Eschalièr R, Marcaggi X, Amat G. Embolie pulmonaire massive et sus-décalage du segment ST dans les dérivation antérieures : piège diagnostique. *Ann Cardiol Angeiol* 2010;59:107-10.
- 56- Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005 30 ; 331 : 259.
- 57- Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):296-304.
- 58- Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1291-1296.
- 59- Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.

- 60- Carrier M., Righini M., Djurabi R.K., et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies *Thromb Haemost* 2009 ; 101 : 886-892
- 61- Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2105-2108.
- 62- Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109(1):78-81.
- 63- Burki NK. The dead space to tidal volume ratio in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 133 : 679-85
- 64- Bouchama A, Curley W, Al-Dossaty S, Elguindi A. Refractory hypercapnia complicating massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 138 : 466-8
- 65- Joseph Emmericha, À qui et pourquoi faire un bilan de thrombophilie en 2009 ? *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - FÉVRIER 2009 - SUPPLÉMENT AU N°409.*
- 66- Christiansen SC, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 2005;293:2352-61.
- 67- AFSSAPS : Prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. novembre 2009.
- 68- Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33-8.
- 69- Khalifé K, Groupe STEP. Stratégie thérapeutique dans l'embolie pulmonaire (STEP), suivi à six mois. *La lettre de la thrombolyse* 1998;22:28-9.
- 70- Le Gal G., Righini M., Sanchez O., Roy P.M., Baba-Ahmed M., Perrier A. et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006 ; 95 : 963-6.
- 71- Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducasse ´ JL, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically

- suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91(1):187-195.
- 72- Righini M, Le GG, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):406-412.
- 73- Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyn´ ska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90(5):507-511.
- 74- Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98(5):685-690.
- 75- Kucher N, Luder CM, Do¨ rnhof T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24(4):366-376.
- 76- Casazza F, Bongarzoni A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1433-1435.
- 78- Rubboli A. Diagnostic approach to acute pulmonary embolism in a general hospital. A two-year analysis. *G Ital Cardiol* 1998;28:123-30.
- 79- Szinku Z, Sulle C, Magel F, Rumi G, Horvath G. New methods for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Orv Hetil* 2003;144: 117-20.
- 80- van Belle A., Buller H.R., Huisman M.V., Huisman P.M., Kaasjager K., Kamphuisen P.W. et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama* 2006 ; 295 : 172-9.
- 81- 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. *Lancet* 2008 ; 371 : 1343-52.
- 82- Perrier A., Roy P.M., Sanchez O., Le Gal G., Meyer G., Gourdiier A.L. et al. Multi-detector row computed tomography in outpatients with suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1760-8.

- 83- Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R., Gottschalk A., Hales C.A., Hull R.D. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2317-27.
- 84- 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 CT scan for clinically suspected recurrent pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011.
- 85- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *Jama* 1990 ; 263 : 2753-9.
- 86- Wolf S.J., McCubbin T.R., Nordenholz K.E., Naviaux N.W., Haukoos J.S. Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2008 ; 26 : 181-5.
- 87- Perrier A., Desmarais S., Miron M.J., de Moerloose P., Lepage R., Slosman D. et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999 ;353 : 190-5.
- 88- Einstein A.J., Henzlova M.J., Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *Jama* 2007 ; 298 : 317-23.
- 89- Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971;33(4):616.
- 90- Van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Büller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415-419.
- 91- AUJESKY D, OBROSKY DS, STONE RA et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172 : 1 041-6.
- 92- Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 1041-1046 [cross-ref]
- 93- Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 169-175

- 94- Jiméñez D, Aujesky D, Moores L, Go´mez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383-1389.
- 95- 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. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):2115-2117.
- 96- Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116(4):427-433.
- 97- Meyer T, et al. Cardiac troponin I elevation in acute pulmonary embolism is associated with right ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1632-6
- 98- Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1235-1241.
- 99- Fremont B., Pacouret G., Jacobi D., et al. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients *Chest* 2008 ; 133 : 358-362.
- 100- Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60(2):132-135.
- 101- Meyer G. Embolie pulmonaire. *EMC Anesthésie-Réanimation* ; 2013 ; Volume 10. 36-827-A-40.
- 102- Planquette B, Belmont L, Meyer G et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'embolie pulmonaire grave. *Rev Mal Respir* 2011 ; 28 :778-89.
- 103- Smith SB, Geske JB, Maguire JM et al. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;137:1382-90.

- 104–Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):994–1002.
- 105–Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9):3049–3054.
- 106–Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. for the RE-COVER Study Group. dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342–52.
- 107–The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499–510.
- 108–The Van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1094–104.
- 109–Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:699–708.
- 110–Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9:841–4. doi: 10.1586/erc.11.62.
- 111–Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709–18.
- 112–Bertoletti L, Mismetti P. Traitement anticoagulant initial de l'embolie pulmonaire. *Rev Mal Resp* 2011 ; 28 : 216–226.
- 113–Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520–526.

- 114–Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507–511.
- 115–Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer–Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie` N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15): 1402–1411.
- 116–Evin Bozcali, Yildiray Tutpinar. Regression of Thrombus and Electrocardiographic Changes With Thrombolytic Therapy in Acute Massive Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2008; 118:2207–2208
- 117–Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002 ; 105 : 1416–9.
- 118–Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z. et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129 : 1018–23.
- 119–Kucher N. Catheter embolectomy for acute pulmonary embolism. *Chest* 2007 ; 132 : 657–63.
- 120–Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheterdirected therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(11): 1431–1440.
- 121–Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124(19):2139–2144.
- 122–Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012;125(5):478–484.

123–Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Muñoz FJ, Yusen R, Monreal M; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(16):1675–1683.