

EMBOLIE PULMONAIRE**DEMARCHE DIAGNOSTIQUE & TRAITEMENT****Dr Girard Philippe**

Pneumologue à l'Institut Mutualiste Montsouris Paris 14°

Séance du 7 novembre 2002

La thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire sont liées : l'embolie pulmonaire est toujours une complication de la thrombose veineuse.

Cette notion est ancienne et remonte à la description princeps de Trousseau (1868). Dans le chapitre phlegmatia alba dolens, il a très bien décrit tous les symptômes de la maladie qui donne l'embolie pulmonaire, qui récidive avec de nouvelles embolies cause de mort et donne une description parfaite de ce que l'on trouve à l'autopsie. A cette époque, il n'existait aucune thérapeutique.

1. EPIDEMIOLOGIE**1.1. L'incidence**

L'incidence des phlébites et embolies pulmonaires (la « maladie veineuse thromboembolique ») est grande : **1/1 000 habitants par an dans les pays développés.**

Vers 1975-80, il a été montré qu'il était nécessaire de faire un diagnostic objectif de thrombose veineuse profonde (TVP), alors qu'auparavant le diagnostic était purement clinique. A partir de ce moment-là, l'incidence apparente de s EP et TVP a été divisée par deux.

Depuis, la fréquence a peu varié malgré les progrès thérapeutiques. Une discrète baisse depuis les années 1990 semble se dessiner, peut-être liée à une meilleure prévention.

1.2. Les facteurs de risque

D'abord l'âge : l'augmentation de la fréquence augmente avec l'âge. Ce sont les personnes âgées qui sont les candidats principaux à faire des accidents de TVP et d'embolies pulmonaires (EP).

Parmi les maladies favorisantes, sur une étude de 6 000 patients, il est apparu que :

Conditions	Risque X par :
L'hospitalisation avec chirurgie	21 (sans chirurgie :8)
Les traumatismes	12
Le cancer sans chimiothérapie	4
Le cancer avec chimiothérapie	6,5
Les maladies hépatiques graves	0,1

Dans le cadre des cancers, la TVP ou l'EP peut accompagner le cancer ou le précéder. Dans une étude sur des patients présentant une TVP ou **une EP idiopathique et qui ont été suivies pendant 5 ans, un cancer va apparaître chez 15 % d'entre eux.**

L'embolie pulmonaire, comme l'a dit Trousseau, n'est pas une maladie en soi, mais elle est toujours la complication d'une thrombose veineuse. Elle survient au cours d'une thrombose veineuse profonde non ou mal traitée, située dans plus de 80 % des cas (pour certains 95 %) dans le réseau veineux cave inférieur (membres inférieurs et pelvis).

2. DIAGNOSTIC DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

2.1. La spécificité de la clinique pour le diagnostic de TVP

Elle est faible, de l'ordre de 30%. Si à la clinique, on additionne certains scores :

- antécédents de TVP,
- trauma,
- intervention,
- prise d'œstrogènes

on augmente un peu la spécificité à 75 %.

2.2. La phlébographie des membres inférieurs

Elle reste actuellement la référence, pour établir le diagnostic.

2.3. Le dosage des D-dimères

C'est un examen intéressant dont il faut bien connaître les limites :

- ▶ Les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine → un taux élevé de D-dimères sous-entend la présence de fibrine en train de se lyser.
- ▶ Le dosage des D-dimères, à la condition d'utiliser une technique de référence, la technique Elisa, **permet d'éliminer le diagnostic d'EP ou de TVP récente, lorsque leur taux est inférieur à 500 µg/l.** (récente veut dire globalement moins d'une semaine. Au-delà, le dosage peut s'être normalisé et s'il s'est normalisé et alors qu'il y a eu un caillot il y a 3 semaines, il n'est peut-être pas besoin de traiter quelqu'un pour un diagnostic seulement suspecté)

Cet examen est très peu spécifique dans certaines situations :

- ▶ La chirurgie où le saignement et les caillots sont fréquents,
- ▶ Les traumatismes,
- ▶ La grossesse pendant laquelle le taux de D-dimères est élevé
- ▶ Le cancer surtout s'il est évolutif ou métastatique et/ou traité par chimiothérapie.
- ▶ L'infection,
- ▶ Le sujet âgé.

Une étude concernant des personnes âgées a montré que :

- ▶ Un taux inférieur à 500 garde une très bonne sensibilité (98 %) même pour les patients âgés,
- ▶ Seulement 10 % des personnes âgées présentant une suspicion d'EP avec des D-dimères élevés ont une EP.

Une autre étude, chez des patients se présentant aux urgences avec suspicion de phlébite a montré que chez les patients :

- ▶ Sans cancer, 50 % d'entre eux ont un taux de D-dimères normal ce qui permet d'éliminer le diagnostic une fois sur deux
- ▶ Avec un cancer, cet examen ne permet d'éliminer le diagnostic qu'une fois sur trois. Dans cette étude, il n'est pas donné de précision sur le type de cancer ni sur le stade métastatique.

2.4. L'échographie veineuse

Le seul critère validé est la compressibilité de la veine. La veine est compressible, il n'y a pas de caillot dans la veine.

D'autres techniques souvent couplées (doppler, couleur) peuvent aider pour le repérage de la veine, mais le critère majeur (indispensable) est la compressibilité.

La sensibilité (98 %) et la spécificité (97 %) sont bonnes pour les veines proximales (poplitées et fémorales).

Par contre pour les veines distales et les veines pelviennes et chez les patients asymptomatiques (suspicion d'EP pour laquelle une échographie veineuse est demandée) la sensibilité de l'échographie est moins bonne.

3. DIAGNOSTIC D'EMBOLIE PULMONAIRE

3.1. Historique

De 1860 à 1960, le diagnostic était clinique ou lors de l'autopsie

De 1960 à 1995, l'angiographie pulmonaire et la scintigraphie pulmonaire (Ventilation et de Perfusion) apparues en même temps ont montré que la clinique était peu performante. Ce fut une période où l'on ne voulait pas faire de diagnostic en dehors de l'angiographie.

De 1995 à ce jour, des stratégies diagnostiques apparaissent, variables suivant les lieux où l'on réside et en fonction des disponibilités des examens complémentaires. Il y a des stratégies validées et d'autres qui ne le sont pas. Dans ces stratégies on inclut :

- ▶ La clinique dont l'ECG reprenant un peu de place,
- ▶ Les D-dimères,
- ▶ Eventuellement, le scanner, la scintigraphie, l'échographie cardiaque, l'angiographie avec adaptation à chaque patient, à chaque entourage médical et hospitalier, suivant les pays en fonction de leur disponibilité et de leur coût.

3.2. La Clinique

3.2.1. Trois grands tableaux :

2/3 des patients se présentent suivant l'aspect typique d'infarctus pulmonaire (douleur thoracique éventuellement associée à une dyspnée, une hémoptysie)

1/4 des patients ont une dyspnée isolée

1/10 des patients présentent d'emblée un tableau de collapsus circulatoire. Il s'agit de l'embolie pulmonaire grave (non obligatoirement une embolie massive car pouvant être liée à une « petite » embolie pulmonaire chez un patient ayant déjà une insuffisance cardiaque et/ou respiratoire).

3.2.2. Elle ne permet pas de faire à elle seule le diagnostic d'EP.

Dans une étude de 365 patients sans antécédents cardiaques ou respiratoires, et ayant tous eu une angiographie, la suspicion purement clinique d'EP ne se trouvait confirmée que dans 30 % des cas. Aucun signe clinique ne fut discriminant :

Résultat de l'angiographie Pulmonaire		
Symptômes	E.P +	E.P. -
Douleur pleurale	66 %	59 %
Hémoptysie	13 %	8 %
Dyspnée	73 %	72 %
Œdème des M. Inf.	28 %	22 %
Douleur des M. Inf	26 %	23 %
Immobilisation	56 %	33 %
Chirurgie récente	54 %	31 %

Dans la même étude, comprenant 887 patients présentant des signes de suspicion d'EP en y intégrant ceux qui avaient des antécédents cardiaques et respiratoires), il était demandé au clinicien de dire pour chacun d'eux ce qu'il pensait en terme de probabilité d'EP (forte, moyenne, faible) avant l'angiographie, à partir de l'examen, de l'interrogatoire, de l'ECG, des gaz du sang, de la radio du thorax. Parmi les patients dont la probabilité d'EP était forte, le diagnostic était confirmé dans 60 % des cas par l'angiographie.

Probabilité clinique d'EP	Forte	Moyenne	Faible
Confirmée par angiographie	60 %	30 %	9 %

Ainsi, la clinique et les examens de base permettent d'orienter les patients dans une certaine mesure. Certains ont même décrit des scores cliniques plus élaborés. Dans une étude suisse, la probabilité « empirique » et la probabilité à l'aide de « scores » donne les mêmes résultats.

3.2.3. La probabilité clinique doit être soumise à quelques réserves

Jamais seule : elle n'est pas suffisante pour décider de traiter un patient, ou alors en attendant d'obtenir la scintigraphie, scanner,... Elle est :

- ▶ Une probabilité « pré-test » (à établir avant d'avoir le résultat)
- ▶ Validée pour des patients non hospitalisés, et pour une stratégie donnée.

3.3. Les outils du diagnostic

Pour les D-dimères cf. ci-dessus le chapitre TVP

3.3.1. La scintigraphie pulmonaire

Elle est un examen non invasif et comporte 2 temps :

- ▶ La scintigraphie de ventilation avec inhalation par le patient d'un gaz radioactif (Tc, Kr)
- ▶ La scintigraphie de perfusion avec injection par voie intraveineuse de microbilles d'albumine marquée le plus souvent au technétium. Les microbilles s'embolisent dans les capillaires pulmonaires avec un comptage externe.

Il n'y a pratiquement aucune contre-indication à cet examen, y compris la femme enceinte sous réserve de quelques précautions.

Une bonne scintigraphie doit avoir au moins 6 incidences (face antérieure, face postérieure, l'OAD, l'OAG, l'OPD, l'OPG)

Pour faire un diagnostic, il faut qu'au moins 2 segments soient hypoperfusés alors que la ventilation est normale dans ces mêmes segments. Dans la pratique sur 100 patients adressés pour suspicion d'EP :

- ▶ 13 % des patients ont une scintigraphie haute probabilité (au moins 2 segments hypoperfusés avec ventilation normale)
- ▶ 14 % des patients ont une scintigraphie normale
- ▶ **73 % des patients ont une scintigraphie « non diagnostique »** (ne permettant pas de dire s'il faut ou non traiter le patient)

C'est un examen qui coûte cher (Perfusion seule = 180 euros ; Perfusion + Ventilation = 360 Euros). Il y a peu de service qui fonctionnent 24 h/24

3.3.2. L'angiographie pulmonaire

Il est l'examen de référence mais il est invasif.

Il nécessite la montée d'un cathéter si possible par le bras, l'injection d'un produit iodé dans l'artère pulmonaire droite (avec des clichés de face et de profil) et dans l'artère pulmonaire gauche (avec des clichés de face et de profil). En règle, il nécessite 4 injections.

Sa sensibilité n'est pas meilleure que la scintigraphie.

3.3.3. L'angioscanner ou scanner spiralé

Le scanner spiralé

Il a été introduit en 1992 par des Français, décrivant la méthode (scanner + injection de produit iodé) et donnant comme résultat sur 42 malades 100 % de sensibilité et 98 % de spécificité. Un biais à ces résultats provient de ce que ces malades étaient sélectionnés.

Ce scanner a plusieurs détecteurs qui tournent autour du patient et pendant l'examen le patient est déplacé dans le sens longitudinal, ce qui permet d'obtenir un mouvement spiralé et une succession d'images.

Injection de 100 à 120 ml du produit de contraste par voie intraveineuse et ensuite lors d'une seule apnée (<à 10 secondes) une série de 30 images d'épaisseur millimétrique d'excellente qualité peut être obtenue avec des coupes qui ne se chevauchent pas.

Le radiologue peut faire défiler rapidement les différentes coupes et ainsi facilement reconnaître les artères les unes par rapport aux autres et reconnaître artères et veines.

Le diagnostic d'EP

Il est basé sur la vision du caillot dans l'artère.

Cet examen permet d'obtenir des fenêtres parenchymateuses en faisant varier le contraste à l'intérieur du logiciel pouvant mettre en évidence l'image triangulaire d'infarctus à base pleurale. Ce dernier type d'image n'est pas suffisant pour affirmer l'EP.

Valeur du scanner spiralé dans le diagnostic d'EP.

En 2000, une étude américaine a repris les 15 meilleures études prospectives pour mettre en comparaison le scanner et l'angiographie. Cette étude montrait la variation d'une étude à l'autre :

- la spécificité variait de 81 % à 100 %
- la sensibilité variait de 53 % à 100 % (53% signifie que 47 % avec un angioscanner normal avaient en fait une EP)

La conclusion de cette étude à laquelle la plupart se rallie est la suivante :

- ▶ Une image de caillot dans une artère segmentaire ou lobaire au scanner suffit au diagnostic et nécessite le traitement. MAIS,
- ▶ S'il n'y a pas de caillot ou seulement des défauts de perfusion dans les artères sous-segmentaires, que faut-il faire ?

Une étude française portant sur 1 041 patients avec suspicion clinique d'EP (vus en externe ou hospitalisés) avec comme exclusion de l'étude la grossesse (encore que la contre-indication au scanner soit relative), l'insuffisance rénale, l'embolie pulmonaire grave. Les D-dimères n'ont pas été retenus car l'étude a concerné plusieurs centres hospitaliers. L'examen scanner spiralé et un écho Doppler ont été pratiqués chez tous les patients retenus.

- ▶ Si le scanner montrait une EP où l'écho doppler une thrombose veineuse ou les deux, il y avait un diagnostic et le patient était traité.
- ▶ Si étaient négatifs le scanner et l'échographie et si la probabilité clinique d'EP était faible ou intermédiaire, les patients n'étaient pas traités.
- ▶ Pour les autres, il fallait adapter. Ceux qui avaient une forte probabilité d'EP étaient soumis à d'autres examens de vérification.

Les résultats de cette étude sont les suivants :

- ▶ 1/3 des patients (34%) ont une EP ou une TVP et près de la 1/2 avait une Thrombose proximale (càd, au dessus du genou). Parmi ceux-là, il y en avait qui avaient les deux examens positifs, d'autres qui avaient le scanner positif et l'écho négative, quelques uns avaient le scanner négatif mais l'échographie positive (5 %).
- ▶ dans 10 % des cas, le scanner n'est pas de bonne qualité et le radiologue ne peut donner de conclusion ou bien il en est de même avec l'échographie.
- ▶ Qu'est-il arrivé aux 507 patients qui avaient un scanner et une échographie normales et une probabilité faible ou intermédiaire et n'ayant pas reçu de traitement anticoagulant (certains avaient des anticoagulants pour troubles du rythme,...). 1,8 % de ces patients ont fait une embolie pulmonaire ou une phlébite dans les trois mois. Ce taux est extrêmement faible avec un intervalle de confiance étroit ce qui permet de considérer la stratégie comme bonne.
- ▶ Si on différencie les patients venus en externe de ceux qui étaient hospitalisés, le risque d'EP est :
 - Patients vus en externe (381) → 0,8 % (0,2 à 2,3%)
 - Patients hospitalisés (126) → 4,7 % (1,5 à 10 %).

Conclusions actuelle

Le scanner seul est insuffisant pour éliminer une embolie pulmonaire ou une maladie veineuse thrombo-embolique. Le scanner ne voit pas les petits caillots, ce qui n'est peut-être pas très important s'ils sont isolés mais qui le devient s'ils sont associés à une thrombose veineuse.

Un scanner négatif + une échographie négative permettent de ne pas traiter un patient, si la probabilité d'EP est faible ou intermédiaire.

3.3.4. L'échographie cardiaque

Elle peut montrer des caillots dans les cavités droites.

A l'échographie transœsophagienne (ETO), des caillots de l'artère pulmonaires peuvent être mis en évidence.

Cet examen n'est pas pratiqué pour faire le diagnostic mais pour dire dans certaines situations si l'EP est grave ou non.

4. TRAITEMENT DES EMBOLIES PULMONAIRES

Il n'est pas abordé ici le traitement préventif, sauf pour dire que le Lovenox® est la seule HBPM qui a une AMM pour la prévention de la phlébite et de l'EP en situation « médicale » (hors chirurgie).

Traitement curatif de l'EP. Il faut distinguer le traitement de l'EP grave du traitement de l'EP non grave.

4.1. L'embolie pulmonaire grave

Elle se **définit par une mauvaise tolérance hémodynamique (hypotension, choc, syncope,...) et non par l'importance de l'embolie**. Il y a des embolies massives bien tolérées et des embolies non massives mal tolérées.

La mortalité dans l'EP grave est élevée à 30 % (5 % dans l'EP non grave).

Dans ces situations graves, pour déboucher rapidement l'artère, on a parfois recours aux thrombolytiques :

- ▶ Au tout début, la streptokinase fut donnée pendant 24 heures avec le risque de chute du fibrinogène à 0 g.
- ▶ Vers les années 1980, l'urokinase fut utilisée à 15 000 UI/kg en bolus pendant 10 minutes. Le fibrinogène ne baissait pas et un bon résultat hémodynamique était obtenu.
- ▶ L'Alteplase® (rTPA) est actuellement le médicament le plus employé aux doses utilisées dans l'infarctus du myocarde : 50 mg en bolus, puis 50 mg/h pendant 2 heures. Des études ont montré que 50 mg en une seule fois était aussi efficace. Parfois, en quelques heures (24 h), le caillot n'est plus visible au scanner. Mais en fait ce qui est recherché c'est d'obtenir une amélioration rapide des résistances vasculaires pulmonaires totales en fonction du degré d'obstruction vasculaire pulmonaire.

Sur des poumons sains, jusqu'à 50 ou 60 % d'obstruction vasculaire (équivalent d'une pneumectomie par ex.), il n'y a pas ou peu d'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Au-delà, les résistances augmentent très vite.

Le rôle du thrombolytique dans l'EP est de réduire l'obstruction vasculaire pour permettre une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et ainsi de passer d'une situation instable à une situation tolérable sur le plan hémodynamique.

Dans ces situations d'EP graves, il ne serait pas éthique de ne pas utiliser les thrombolytiques s'il n'y a pas de contre-indication, la seule formelle étant une neurochirurgie récente.

4.2. L'embolie pulmonaire non grave

4.2.1. L'évolution naturelle de la TVP et de l'E.P non grave

Sans traitement, la TVP distale

- ▶ L'extension vers la TVP proximale est de 25 %, ce qui est beaucoup mais pas énorme.
- ▶ Une prise en charge variable selon les pays :
 - Dans certains pays, ces TVP distales ne sont pas traitées, mais sont surveillées par écho doppler. Le traitement anticoagulant coûte cher et nécessite une surveillance. Si la thrombose s'étend, le traitement anticoagulant est entrepris.
 - En France, la plupart des médecins s'accordent à traiter par anticoagulant.

Sans traitement, la TVP proximale :

- ▶ Se complique dans 50 % d'EP.
- ▶ Si l'EP n'est pas traitée, le risque de récurrence est de 50 %. Et parmi les EP qui récidivent, une sur deux se termine mal.

4.2.2. Le traitement de l'E.P non grave

Les moyens

Le traitement repose sur les anticoagulants : héparine, héparine de bas poids moléculaire (HBPM), antivitamine K (AVK)

Les études cliniques

Un essai a porté sur 600 patients qui ont reçu soit une HBPM soit de l'héparine par voie veineuse à la seringue électrique (traitement de référence). Pour tout le monde les AVK ont été commencés au bout de 2 à 3 jours. Le critère d'évaluation était le nombre d'EP + le nombre de thromboses veineuses + le nombre de décès + le nombre d'hémorragies graves.

Résultats :

- ▶ A J8, pas de différence entre l'emploi de l'HBPM et l'héparine IV.
- ▶ A 3 mois, la différence n'était pas significative (à partir de J8, tous les patients n'avaient que des AVK).

C'est pour cette étude que l'Innohep® a eu une AMM dans l'EP symptomatique. Les autres HBPM n'ont, théoriquement, une indication que pour les TVP.

L'intérêt de ces produits, c'est qu'il n'y a pas d'adaptation des doses. Il est nécessaire de surveiller le taux des plaquettes 2 fois par semaine pendant au moins un mois (risque de thrombopénie grave 1/1000).

Les autres HBPM ont une AMM pour les TVP mais pas pour l'EP, même si dans leurs études parmi les patients traités pour TVP certains avaient une EP.

La Conférence de consensus américaine donne une préférence à l'HBPM par rapport à l'héparine IV.

Une réserve pour l'emploi de l'HBPM est l'insuffisance rénale (contre-indication formelle si la clearance de la créatinine < à 30 ml/min, facilement calculée par la formule de Cockcroft), car les HBPM sont éliminés par voie urinaire d'où le risque de leur accumulation lors d'une insuffisance rénale.

Lors du relais de l'HBPM par les AVK, il faut avant d'arrêter l'HBPM ou l'héparine que l'INR pratiqué deux jours successifs soit compris entre 2 et 3. Il convient de maintenir l'INR entre ces 2 chiffres.

En respectant le protocole, le risque de récurrence de TVP ou d'EP pendant le traitement est inférieur à 5 % et quand la récurrence se produit, c'est toujours dans les 2 à 3 premières semaines.

4.2.3. Rappel sur l'INR

Le sang est recueilli dans un tube avec anticoagulant. Les GR sont enlevés. Au laboratoire on ajoute de la thromboplastine et l'on regarde en combien de temps la coagulation se produit : temps de Quick (TQ). Le temps de prothrombine (TP) est le temps de Quick en %. L'OMS a demandé, il y a 15 ans, d'abandonner le TQ car la thromboplastine peut, suivant son origine, avoir une sensibilité différente et donc donner des résultats différents.

L'OMS recommande d'exprimer le résultat non pas en secondes ou %, mais en INR = (TQ malade / TQ du témoin) ^{isi}, où L'index ^{isi} est un index de sensibilité internationale. Un INR à 2 veut dire que la coagulation est deux fois plus longue que chez le témoin.

4.2.4. Durée du traitement

Trois options : 3 à 6 mois, au moins 6 mois, de 6 mois à toute la vie

- ▶ Si l'EP est le premier épisode avec un facteur de risque limité dans le temps (par exemple plâtre, et même en cas de mutation du facteur V ou du facteur II), le traitement est **au moins de 3 mois (entre 3 et 6 mois)**.
- ▶ Si la TVP ou l'EP est idiopathique et même s'il s'agit d'un premier épisode, il faut traiter **au moins 6 mois**.
- ▶ Si la TVP ou l'EP est un premier épisode chez un patient ayant un cancer associé et tant que le cancer n'est pas guéri définitivement depuis plusieurs mois, ou ayant un syndrome des antiphospholipides, le traitement **est au moins un an, voire toute la vie**.
- ▶ Chez les patients dont ce n'est pas le premier épisode (récurrence idiopathique ou pas, avec ou sans déficit de facteurs de coagulation ou mutation de facteur de la coagulation), **le traitement est au moins douze mois, voire toute la vie**.

Il s'agit de schémas à adapter au cas par cas.

Comparaison de résultat entre 6 semaines de traitement et 6 mois de traitement lors d'accident thromboembolique idiopathique :

- Traitement pendant 6 semaines : **à 6 mois 10% de récurrence et à 2 ans 20% de récurrence**
- Traitement de 6 mois : le taux de récurrence à l'arrêt des AVK reste plus faible dans le temps.

Dans tous les cas de phlébite, la prescription des bas de contention est recommandée.

4.2.5. Les filtres Caves

Trousseau avait déjà imaginé que la prévention des EP serait de mettre une « barrière » entre le caillot et le cœur. De nombreux modèles de filtres ont été conçus depuis une trentaine d'années. Certains peuvent se mettre par voie transcutanée.

- ▶ Les filtres ne servent à rien pour prévenir l'extension des thromboses veineuses ou leur récurrence.
- ▶ L'indication d'un filtre cave concerne seulement les malades, qui ont une contre-indication formelle aux anticoagulants ou chez qui leur emploi se solde par un échec (récurrence de TVP ou EP malgré un traitement bien conduit).

Référence : Conférence de consensus de l'ACCP (American College of Chest Physicians), Chest 2001;119, supplément de février.

