

Année 2017/2018

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Hugo LEMASLE

Né(e) le 16/02/1989 à Courcouronnes (91)

TITRE

REEVALUATION PAR TOMOSCINTIGRAPHIE PULMONAIRE A 6 MOIS D'UN
EPISODE D'EMBOLIE PULMONAIRE AIGUE : COMPARAISON DU TRAITEMENT
PAR ANTICOAGULANTS DIRECTS ORAUX (ADO) VERSUS ANCIENNE STRATEGIE
(HBPM, AVK)

Présentée et soutenue publiquement le **26/10/2018** date devant un jury composé
de :

Président du Jury : Professeur Maria SANTIAGO-RIBEIRO, Biophysique et médecine nucléaire,
CHU – Tours

Membres du Jury :

Professeur Denis ANGOULVANT, Cardiologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Laurent PLANTIER, Physiologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Benoit ERRA, Biophysique et médecine nucléaire, PH, CHU – Tours

Docteur Thibault GENET, Cardiologie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Benoit ERRA, Biophysique et médecine nucléaire - Tours

RESUME

Objectif : Evaluer l'obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle (OVPR) par TEMP-TDM pulmonaire à 6 mois de thérapie d'anticoagulation entre les patients traités pour une première embolie pulmonaire (EP) par anti-vitamine K (AVK) ou héparine bas poids moléculaire (HBPM)

Matériels et méthodes : Etude rétrospective, mono-centrique réalisée au CHU de Tours entre 2015 et 2018, sur 145 patients consécutifs, majeurs, ayant bénéficié d'une TEMP-TDM pulmonaire de réévaluation à 6 mois. Le critère de référence pour estimer une OVPR était la persistance de 1 segment ou 2 sous-segments hypo perfusés visibles sur la TEMP-TDM de réévaluation. Nous avons exclu de l'analyse statistique finale le risque faible d'EP du fait d'une différence significative entre le nombre de sujets entre les 2 groupes.

Résultats : Il n'existait pas de différence significative d'OVPR entre le groupe traité par AVK et le groupe traité par ADO ($p=0.16$; OR : 2.13, IC 95% : 0.73 à 6.84). De plus nous avons retrouvé une OVPR chez 26,7% de l'ensemble des patients (IC 95% : 17.6 à 35.8%).

Conclusion : Nos résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative d'obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle chez les patients traités par AVK et ADO et que la TEMP-TDM pulmonaire de réévaluation à 6 mois reste la procédure de choix pour l'identification des patients à risque élevé de récurrences et de complication tel que l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique (l'HTP-TEC).

ABSTRACT

Object: To evaluate pulmonary residual vascular pulmonary obstruction (RVPO) by SPECT-CT at 6 months of anticoagulation in patients treated for first pulmonary embolism (PE) with anti-vitamin K (AVK) or low molecular weight heparin versus non-vitamin K oral anticoagulants (NOAC).

Patients and methods: A retrospective, monocentric study was performed at the CHU of Tours between 2015 and 2018, 145 consecutive majors' subjects benefited from pulmonary SPECT-CT 6 months after anticoagulation. The benchmark for estimating a RVPO was the persistence of one segment or two sub-segments low perfused on pulmonary SPECT-CT images. We excluded from statistical analysis the PE low risk group because of a significant difference in the distribution between the two groups.

Results: No significant difference in RVPO between the AVK treated group and NOAC treated group ($p=0.16$; OR: 2.13, IC 95%: 0.73 à 6.84) was observed. Moreover, we found an RVPO in 26.7% of all patients (IC 95%: 17.6 to 35.8%)

Conclusion: Our results suggest that there is no significant difference in RVPO in patients treated with AVK versus NOAC. Pulmonary SPECT-CT re-evaluation at 6 months of follow-up is the method of choice to identify patients with a high risk of recurrence and complication such as HTP-TEC.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Philippe ARBEILLE
Pr Catherine BARTHELEMY
Pr Christian BONNARD
Pr Philippe BOUGNOUX
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Pierre COSNAY
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr Noël HUTEN
Pr Olivier LE FLOCH
Pr Yvon LEBRANCHU
Pr Elisabeth LECA
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr Gérard LORETTE
Pr Roland QUENTIN
Pr Alain ROBIERPr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER
– P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD –
G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY –
Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ..	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain.....	Médecine Générale
ROBERT Jean.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David.....	Physiologie
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostat, informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie GUILLEUX Valérie.....
Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques

THESE HUGO LEMASLE

DES MEDECINE NUCLEAIRE

MOREL Baptiste.....Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....Médecine légale
ROUMY JérômeBiophysique et médecine nucléaire
SAUTENET BénédicteNéphrologie
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA IlyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences
BOREL Stéphanie.....Orthophonie
DIBAO-DINA ClarisseMédecine Générale
MONJAUZE CécileSciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....Médecine Générale
SAMKO Boris.....Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON SylvieDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY HuguesChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-MichelChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain.....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier
PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle.....Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la
probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui
me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les
mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur le Dr Benoit ERRA,

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, avec autant de gentillesse.
Tu m'as suivi avec obstination et toujours aidé avec la pertinence et la rigueur qui te
caractérisent. Sois assuré de ma gratitude et de ma profonde estime.*

A mon président de jury, Madame le Professeur Maria SANTIAGO-RIBEIRO,

*Pour m'avoir accueilli au sein de l'équipe tourangelle de Médecine Nucléaire,
Merci pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.
Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.*

A mes juges,

A Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT,

*Merci beaucoup d'avoir accepté de siéger dans ce jury.
Soyez assuré de ma véritable reconnaissance
Et de ma sincère considération à votre égard.*

A Monsieur le Professeur Laurent PLANTIER,

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail.
Soyez assuré de ma véritable reconnaissance
Et de ma sincère considération à votre égard.*

A Monsieur le Docteur Thibaud GENET,

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse, et êtes à l'origine de son
sujet.
Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma profonde sympathie.*

A toute l'équipe de Médecine Nucléaire de Tours,

- les médecins :

-> Fanny BORRELLY :

Tu n'es peut-être pas ma chef préférée ☺ mais je t'apprécie beaucoup, et garderai un super souvenir de tous les moments passés en ta compagnie. Je te croiserai peut être un jour à Nîmes, si tu es en centre-ville en tout cas, aucun risque de se rater...

-> Maxime COURTEHOUX :

Merci pour ta gentillesse quotidienne, ta bonne humeur, ta disponibilité. A toutes nos discussions purement médicales de midi... J'ai beaucoup progressé. Notre relation m'a enrichi (humainement bien sûr).

-> Yann VENEL :

Cela a été un vrai plaisir de retrouver chaque matin, merci pour le partage de tes connaissances, aux centaines de fous rires dont tu as été à l'origine. Ta spontanéité me manquera.

-> Re Benoit ERRA :

Merci sincèrement de ton soutien tout au long de ces 2 ans sans jugement. J'apprécie beaucoup ta personnalité, toute en modération.

-> Maxence

Merci de ton soutien et de ta tolérance, de ton aide pour ce semestre qui s'est avéré plus compliqué que prévu

- les manipulateurs en électroradiologie : de trousseau et Bretonneau :

Merci à tous pour votre accueil, votre aide. Promis Annie, je continuerai à payer le café, même parti ! A JR, puit de sciences tellement profond que la légende dit « quand la pièce dans le puit tu jetteras, reviens l'année d'après pour entendre le clapotis de celle-ci lorsque le fond elle touchera »

A Nadine POUYADE, pour ton aide. Kiffes ta retraite avec phiphi, tu le mérites.

Alexandra, souris un peu.

Marco j'ai trouvé une super idée de passe-temps pour toi : prendre des photos de vidéos de starwars.

- les infirmières :

Présentes et parties : MarieeeeeeeeeeeeeeeeeEmmanuelllllllllllllllllll

-Catherine perrault : Merci pour ton aide et ta disponibilité.

- les préparateurs en radio pharmacie :

Sylvain tu as toujours mon numéro, tu pourras bien évidemment continuer à m'envoyer quotidiennement tes articles scientifiques par SMS. A quelle heuuuuuuure la prochaine ?

- les secrétaires :

Merci à vous 3, merci pour votre aide ! Ps : j'ai entendu tous vos ragots des 2 dernières années, je balance tout à mon départ.

- les aides-soignantes :

Marie-Christine, Manuella (et Manuella, tu descends ?), Ingrid, Manuella encore, Djamilah (je ne suis pas sûr de l'orthographe mais il est tard j'ai plus le temps)

A vos sourires, n'oubliez pas : je ne vous paye pas à rester assise.

Au service de médecine nucléaire d'Orléans :

- Madame Sabine GAUVAIN
- Madame Hélène BESSE
- Monsieur Gilles METRARD
- Monsieur Mathieu BAILLY
- A tous les manipulateurs, cadres, secrétaires

Merci pour ce premier semestre dans ce service de médecine nucléaire où j'ai énormément appris. Vous êtes une équipe formidable, soudée. J'ai adoré nos petit-déj, nos repas partagés ensemble et merci infiniment pour le partage de vos connaissances.

Aux Services de radiologie et d'anatomo-pathologie de Bourges, ainsi que le service de radiologie d'ORLEANS :

Merci pour vos accueils extraordinaires

A ma famille,

A ma grand-mère :

Momo, Prunelle de mes yeux, je te dédie ce travail « ah bah merci du cadeau », je sais j'ai fait ce que j'ai pu, merci pour ton dévouement de tous les jours.

A mon grand-père que j'aime,

Merci pour tout ce que tu m'as transmis, merci pour tous ces voyages. Je m'excuse de vous avoir infligé la visite de tous les ZOO d'Europe et d'ailleurs

A ma grand-mère Marie, pour sa douceur

A ma mère, A mon père,

Papounet, mamounette je vous aime de ouf, merci pour tout

Papa j'admire ta morale, qui ne sera mienne (trop chaud à tenir sur le long terme), ton courage, je t'admire tout court. Merci pour tout ce que tu as fait, merci d'avoir consacré tous tes dimanches à partir en compétition

Maman merci pour ton dévouement, de tout cet amour débordant que tu as pu transmettre chaque jour à tes enfants. Tu as été parfaite tout simplement

A clairou

Comme j'ai dit à gg lors de notre rencontre : « elle est plus bonne que la plus bonne de tes copines » Mon cœur je t'aiaiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiiime. Merci à cette entité supérieure de t'avoir mis sur mon chemin. Devant chaque grande femme il y a un petit homme. (Je ne parle pas de la taille)

A mes frères et sœurs :

- Léa avec qui nous avons partagé le même lit jusqu'à ma cinquième. Je t'aime, merci pour ta générosité tant avec ta carte bleue que sentimentale (franchement c'est celle que je préfère).
- Brieuc, mon amour je suis tellement fier de toi, de ce que tu es devenu en ayant conscience de ne pas t'y avoir aidé du tout (doux euphémisme), quand je serai indépendant financièrement (courant 2027 normalement) je te rejoins sur ton île. Vive MG durable.
- Ri RIC, le plus beau d'entre nous. Un jour j'ai vu un post sur FB qui disait que le dernier était le plus réussi et bah c'est vrai mon chou. A toutes ces années passées ensemble et notamment pour ma « D4 » qui restera à mes yeux l'une des plus belles. Merci pour tes confs, pour un D1 c'était pas mal.

A tata jacqueline, tontons Joël et Jean Luc, Michel, Corine, Danièle, Eve.

A mes poooooooooooooooooooooooooooootes :

A GG, bibi, grichka,

Je vous aime comme des frères, pote un jour.... En espérant repartir pour 20 ans, ce dont j'ai bon espoir depuis que gg s'est mis à a la clope électronique.

Merci GG de ton soutien quasi quotidien durant toutes nos études, et ces 4 dernières en particulier dans la région centre. PS : merci de m'avoir accueilli si longtemps dans ton salon « une semaine pas plus » La distorsion du temps....

Désolé bibi, pour ce surnom qui te colle toujours à la peau, merci pour ta générosité immense.

A Grich, ta rencontre a changé ma vie (je n'ai pas dit positivement)

Aux Gallous,

Merci pour toutes ces années passées ensemble, j'espère que vous ne regrettez pas trop le moment ou vous êtes venu chercher « le nouveau voisin » il y a de cela 20 ans. « Il avait l'air sympa » comme quoi.... Félicitation aussi pour avoir élevé la mauvaise foi au rang d'épreuve olympique.

Notre amitié m'est extrêmement précieuse

A Timothy

Pour ton altruisme, j'ai beaucoup d'estime et de confiance envers toi.

A Vivi et ZAZA

Pour votre écoute, votre bonne humeur de chaque instant et vos grosses teufs

A Thibault, lolo, geogo, Alice, amandine, et les autres qui se reconnaîtront

J'apprécie les moments passés ensemble, hâte de vous retrouver mi-décembre. TMTC

A tous les copains découverts durant ce bel internat, à Bourges, Orléans et TOURS, notamment Pierrot et Yanis et à tous mes Co-internes de radiologie, merci pour l'accueil dans votre belle spécialité.

A tous les berruyers : <3, A Mathieu et chacha tous nouveaux mariés

Pour Wassim : Hamdoulil'Allah ; *I know you hate this, so I say it : Hamdoulil' Allah*

A mon poto aymeric : que la partie commence... c'est l'arroseur arrosé, c'est l'arroseur arrosé...

A tous mes enseignants et professeurs de la maternelle à la terminale : *Non je déconne.*

Table des matières

Table des figures	16
Table des tableaux.....	17
Liste des abréviations	18
PARTIE I : LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE	19
1. EPIDEMIOLOGIE	19
1.1 Incidence.....	19
1.2 Facteur de risque	19
2. PRONOSTIC.....	21
2.1 Risque de décès (5 à 10%, phase hospitalière et pré hospitalière)	22
2.2 Risque de récives.....	23
2.3 Séquelles vasculaires et hypertension pulmonaire post-embolique.....	24
3. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE	25
4. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE L'EMBOLIE PULMOLNAIRE	26
4.1 Probabilité clinique d'EP	29
4.2 D-Dimères	30
4.3 Angioscanner spiralé thoracique multi-barrettes	31
4.4.1 Scintigraphie pulmonaire planaire.....	32
4.4.2 TEMP-TDM V/Q (perfusion/ventilation).....	34
4.4.3 Scanner X versus scintigraphie.....	37
5. STRATEGIES THERAPEUTIQUES	39
5.1 EP à haut risque	39
5.2 EP à risque intermédiaire et à bas risque	40
5.3 Durée de l'anticoagulation.....	40
5.4 Mesures associées.....	40
PARTIE II : TRAITEMENTS ANTI-COAGULANTS	41
1. RAPPELS HISTORIQUES	41
2. MECANISME D'ACTION.....	42
2.1 Héparines	42
2.2 Fondaparinux.....	43
2.3 Les anticoagulants oraux- Antivitamines K (AVK)	43
2.4 Anticoagulants direct oraux.....	44

3. ANTICOAGULANTS ORAUX VS ANCIENNE STRATEGIE D'ANTICOAGULATION DANS LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE.....	47
REVUE DE LA LITTERATURE	47
3.1 ADO et recommandations	47
3.2 Balance bénéfice-risque	48
3.3 Cancer et MTEV	52
3.4 Santé publique	52
PARTIE III	54
REEVALUATION A 6 MOIS DES EMBOLIES PULMONAIRES AIGUES PAR SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR AVK OU ANTI-COAGULANT DIRECT ORAUX : ETUDE REALISEE AU CHRU DE TOURS.....	54
1. PATIENTS ET METHODES	54
1.1 Patients	54
1.2 Acquisition V/Q TEMP-TDM	56
1.3 Analyse des résultats	57
2. RESULTATS.....	58
3. DISCUSSION.....	60
4. CONCLUSION.....	65

Table des figures

Figure 1. Instruments diagnostiques dans l'EP de 1960 à aujourd'hui	27
Figure 2. Stratification clinique du risque de décès précoce. D'après ESC 2008	27
Figure 3. Algorithme diagnostique des EP à haut risque.	28
Figure 4. Formation et dégradation de la fibrine. (F. Lachâtre)	31
Figure 5. Scintigraphie pulmonaire planaire - CHU de TOURS.	33
Figure 6. TEMP-TDM V/Q - CHU de TOURS.	35
Figure 7. Randomisation de l'étude SPECULAR (d'après P.Y Salaun)	37
Figure 8. Diagnostic d'EP par angioscanner et scintigraphie et mortalité associée à l'EP entre 2000 et 2007.	38
Figure 9. Stratégies thérapeutiques ESC. (N.Meneveau)	39
Figure 10. Protocoles de thrombolyse validés dans le cadre des EP à haut risque. (N.Meneveau)	40
Figure 11. Mécanismes d'action des anticoagulants (X. Delavenne)	42
Figure 12. Diagramme de flux des patients de notre étude au CHU de TOURS	56
Figure 13. Exemple d'examen de TEMP-TDM pulmonaire positive.	59
Figure 14. Exemple d'examen de TEMP-TDM pulmonaire normale.	60

Table des tableaux

Tableau 1 .Résultats des TEMP-TDM V/Q de réévaluation à 6 mois (collège des enseignants de pneumologie)	20
Tableau 2. Facteurs de risque constitutionnels de MTEV (collège des enseignants de pneumologie).	20
Tableau 3. Score PESI et sPESI (collège des enseignants de pneumologie)	22
Tableau 4. Critères diagnostiques validés pour le diagnostic de l'EP. (N. Meneveau)	29
Tableau 5. Score de probabilité clinique Genève et Wells. (ESC 2008)	30
Tableau 6. Performances intrinsèques des différentes approches binaires.....	36
Tableau 7. AVK commercialisés en France et leurs indications	43
Tableau 8. Posologie des ADO dans la MTEV	46
Tableau 9. Résumé des effectifs de la méta-analyse reprenant les 5 grandes études phase III comparant ADO contre "thérapie standard" dans la MTEV	51
Tableau 10. Evènements totaux de cette méta-analyse	51
Tableau 11. Caractéristiques démographiques de la population ayant bénéficié d'un examen scintigraphique pulmonaire V/Q pour une réévaluation à 6 mois de son épisode aigu.....	55
Tableau 12. Résultats des TEMP/TDM V/Q de réévaluation à 6 mois	58

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché
AOD : Anticoagulants oraux d'action directe
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Antivitamine K
BCN : Bénéfice clinique net
DE : Dabigatran étexilate
EP : Embolie pulmonaire
ETT : Echographie trans-thoracique
FA : Fibrillation auriculaire
FAn : Face antérieure
FP : Face postérieure
HBPM : Héparine bas poids moléculaire
HNF : Héparine non fractionnée
HTP-TEC : Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)
IDM : Infarctus du myocarde
INR : International normalized ratio
PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne
MTEV : Maladie thromboembolique veineuse
OMS : Organisation mondiale de la santé
OPD : Oblique postérieure droite
OPG : Oblique postérieure gauche
OVPR : Obstruction vasculaire pulmonaire
PD : Profil droit
PEC : Prise en charge
PG : Profil gauche
PIOPED: Prospective Investigation of pulmonary embolism diagnosis
SPT : Syndrome post-thrombotique
TEMP-TDM V/Q: Tomoscintigraphie par émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie de ventilation/perfusion
TP : Temps de prothrombine
TVP : Thrombose veineuse profonde
VPN : Valeur prédictive négative

PARTIE I : LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

1. EPIDEMIOLOGIE

1.1 Incidence

Les thromboses veineuses profondes (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont les deux manifestations cliniques d'une même entité, la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). Cette maladie fréquente est la troisième pathologie cardiovasculaire après les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. [1] Son incidence annuelle en France est d'environ 110 000 cas par an dont 40 000 EP. [2] L'incidence annuelle de la MTEV augmente avec l'âge et atteint 1 cas pour 100 après 75 ans, contre 1 cas pour 10 000 avant 40 ans. [3]

1.2 Facteur de risque

La MTEV est une maladie multifactorielle. Les patients peuvent présenter plusieurs facteurs de risque ; l'effet entre ces facteurs peut être additif ou multiplicatif. On distingue des facteurs de risque cliniques (transitoires ou persistants) et/ou biologiques (acquis ou héréditaires), récapitulés dans les tableaux 1 et 2.

Très souvent, plusieurs facteurs de risque sont présents et vont interagir et majorer le risque thromboembolique.

Ces facteurs de risque diffèrent en termes de fréquence et d'intensité. Les facteurs de risque artériels comme le tabac, le diabète, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle ne sont pas des facteurs de risque de MTEV. En revanche si la MTEV et la pathologie artérielle athéromatose ont longtemps été considérées comme deux entités bien distinctes, de nombreux éléments suggèrent un lien entre ces deux localisations de la maladie vasculaire. Plusieurs études montrent que les patients atteints de MVTE sont plus à risque de présenter une maladie athéromatose. Il existe une augmentation significative de l'incidence d'événements vasculaires artériels symptomatiques dans l'année qui suit un premier épisode de MTEV. [4]

Cependant, près de 50% des patients n'ont pas de facteurs de risque identifiés, on parle alors de MTEV non provoquées. [5]

Tableau 1 .Résultats des TEMP-TDM V/Q de réévaluation à 6 mois (collège des enseignants de pneumologie)

	Persistant	Transitoire
Majeurs (Odds ratio > 6)		
Chirurgie récente (< 3 mois)		+
Traumatisme des membres inférieurs (< 3 mois)		+
Hospitalisation pour affection médicale aiguë (< 3 mois)		+
Cancer en cours de traitement	+	
Syndrome des antiphospholipides	+	
Syndrome néphrotique	+	
Modérés (2 < Odds ratio < 6)		
Contraception oestroprogestative (< 2 mois)		+
Traitement hormonal substitutif (< 2 mois)		+
Grossesse / post-partum (< 2 mois)		+
Antécédent de MTEV	+	
Maladies inflammatoires digestives (Crohn et rectocolite hémorragique)	+	
Insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, insuffisance respiratoire aiguë, accident vasculaire cérébral		+
Âge > 75 ans	+	
Faibles (Odds ratio < 2)		
Varices (insuffisance veineuse chronique)	+	
Obésité	+	
Voyage prolongé > 6h		+

Tableau 2. Facteurs de risque constitutionnels de MTEV (collège des enseignants de pneumologie).

Facteurs de risque	Prévalence (%) dans la MTEV	Odds ratio
<i>Thrombophilies rares mais sévères</i>		
Déficit en antithrombine	1	10-15
Déficit en protéine C	1-2	10
Déficit en protéine S	1-2	10
<i>Thrombophilies fréquentes mais non sévères</i>		
Mutation Leiden du gène du facteur V	20	5
Mutation du gène de la prothrombine G20210A	6	3,5
Facteur VIII > 150%	25	2

2. PRONOSTIC

La prise en charge de l'EP repose sur l'évaluation du risque de mortalité précoce. Cette stratification du risque repose en premier lieu sur la présence ou non, de signes cliniques de choc ou d'instabilité hémodynamique qui définit les embolies pulmonaires à haut risque (environ 5% des EP). [6]

L'évaluation du pronostic de l'EP constitue une étape majeure car elle conditionne les modalités de traitement (lieu de prise en charge et type de traitement).

Elle repose sur des paramètres :

→ Cliniques :

- La tension artérielle : état de choc défini par une pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg ou une chute de la PAS > 40 mmHg par rapport à l'état de base pendant plus de 15 minutes.
- L'index de sévérité de l'embolie pulmonaire (PESI) : ce score validé repose sur 11 items et classe les patients en 5 catégories de risque de décès à 30 jours. Le PESI simplifié (sPESI) est dérivé à partir de ce score, comporte 5 items permettant de classer les patients en 2 catégories de risque de décès à 30 jours (tableau 3).

→ Paracliniques :

- La dysfonction ventriculaire droite :
 - Un rapport VD/VG > 1 au scanner ou > 0,9 à l'échographie cardiaque transthoracique
 - Une hypokinésie du VD, élévation de la PAPs.
- L'élévation des biomarqueurs : BNP, NT-pro-BNP, Troponine I ou T.

Suite à l'évaluation de ces critères cliniques et paracliniques on peut alors distinguer les différents stades de sévérité :

- Risque faible (mortalité 1%) défini par un score sPESI =0
- Risque intermédiaire (mortalité entre 3 et 25%) défini par un sPESI >0, subdivisé :
 - En risque intermédiaire faible, s'il y a une dysfonction ventriculaire droite ou une élévation des biomarqueurs ou ni l'un ni l'autre

- En risque intermédiaire élevé, en présence d'une dysfonction ventriculaire droite et d'une élévation des biomarqueurs sans défaillance hémodynamique
- Risque élevé (mortalité >25%) en cas de choc hémodynamique

Tableau 3. Score PESI et sPESI (collège des enseignants de pneumologie)

Items	Version originale	Version simplifiée
Age	+ 1 par année	+1 si âge>80
Homme	+ 10	
Examen clinique		
Saturation en oxygène <90%	+ 20	+ 1
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	+ 30	+ 1
Fréquence cardiaque > 110 /min	+ 20	+ 1
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20	
Température < 36°C	+ 20	
Trouble des fonctions supérieures	+ 60	
Comorbidités		
Cancer	+ 30	+ 1
Insuffisance cardiaque chronique	+ 10	+ 1
Maladie respiratoire chronique	+ 10	
		0 point : risque de mortalité à 30 jours < 1,0% ≥ 1 point : risque de mortalité à 30 jours 10,9%

Les complications de la MTEV sont :

- Risque de décès précoce (pour l'EP)
- Risque de récurrence de MTEV (mortelle ou non mortelle)
- Risque de séquelles : hypertension pulmonaire thromboembolique chronique pour l'EP et syndrome post-phlébitique pour les TVP.

2.1 Risque de décès (5 à 10%, phase hospitalière et pré hospitalière)

La MTEV est associée à un risque significatif de morbidité et mortalité. En effet, en l'absence de traitement, le taux de mortalité à 30 jours pour un premier épisode de TVP est de 3% et 31% pour l'EP. [7]

En cas d'EP sub-massive (risque élevé) ou à risque intermédiaire avec dysfonction ventriculaire droite, la mortalité est environ deux fois supérieur pour une EP sans dysfonction ventriculaire droite. [8]

2.2 Risque de récurrences

Le risque thromboembolique veineux est nettement plus important chez les patients ayant déjà présenté un événement veineux thromboembolique, et le risque cumulé de récurrence après un premier épisode est très important, ce qui justifie de considérer la MTEV comme une pathologie chronique. La notion d'antécédent modifie les indications de la prévention et également la prise en charge d'un nouvel épisode thromboembolique veineux. [3].

Comme abordé plus haut, la présence de facteurs de risque persistants, comme un cancer métastatique augmente le risque de récurrence, comparé à la présence de facteurs de risque transitoires, comme une chirurgie orthopédique. Cette distinction impactera la durée de traitement. [9]

Pour les patients avec MTEV non provoquées, le risque de récurrence est de 11% la première année, et de 40% dans les 10 années qui suivent l'épisode aigu. [10] / [11]

Le système de score DASH, outil de prédiction de récurrence, basé sur une méta-analyse de 1818 patients atteints de MTEV non provoqué a été développé pour estimer le risque de récurrence. Le score inclut les items [12] :

- **D**-Dimères anormaux après le traitement anticoagulant (2 points)
- **A**ge > 50 ans (1 point)
- **S**exe masculin (1 point)
- Femme utilisant des œstrogènes-progestatifs lors de l'épisode (**H**ormonal) (-2points)

Ce score, validé récemment, a été mis en place pour discriminer les patients à faible risque et pourrait éviter une anticoagulation à long terme après une MTEV non-provoquée. [12]

Le risque de récurrence repose avant tout sur les circonstances cliniques de la MTEV. Après l'arrêt d'un traitement anticoagulant de 3 ou 6 mois, le risque est :

- Faible lorsque la MTEV est provoquée par un facteur majeur ou modéré transitoire (tableau 1)
- Élevé lorsque la MTEV est non provoquée par un facteur majeur ou modéré ou est associée à un facteur persistant
- Élevé en présence d'une thrombophilie rare
- Non influencé par les thrombophilies héréditaires fréquentes

2.3 Séquelles vasculaires et hypertension pulmonaire post-embolique :

- **Syndrome post-thrombotique (SPT) :** Le syndrome post-thrombotique se caractérise par des signes d'insuffisance veineuse chronique, telle la douleur, l'œdème et plus tardivement par la formation d'ulcères veineux, conséquence de l'hypertension vasculaire veineuse. Le SPT est la complication tardive la plus commune des TVP des membres inférieurs.[13] L'année suivant un épisode aigu, 20 à 50% des patients développeront un SPT, même avec une PEC adéquate.[14].Le risque de développer un SPT est fortement associée aux récives de TVP [15].

- **Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) :** Suite à l'épisode aigu, va s'ensuivre une résorption des caillots par une fibrinolyse locale spontanée ou pharmacologique avec une restauration ad integrum. Mais, dans 3,8 % des cas cette résorption va faire défaut et l'évolution se fera vers une organisation fibreuse du caillot dans les artères pulmonaires. [16]/[17]. Très souvent, le médecin se trouve en face d'une dyspnée progressive sans antécédent connu de MTEV. En effet plus de 63% des patients présentant une HTP-TEC n'ont d'antécédent d'EP aigu documenté [18]. Deux examens vont orienter le diagnostic [19]. L'Echographie trans-thoracique (ETT) à la recherche d'une hypertension pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) > 25 mm Hg) et la scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion qui est l'examen décisif pour affirmer la nature post-embolique d'une hypertension pulmonaire. Cette complication chronique affecte considérablement la qualité de vie du patient et représente un poids financier important pour notre système de santé. [20]

3. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

Au XIXe siècle, Virchow avait déjà décrit les trois mécanismes impliqués dans la survenue des thromboses : la stase veineuse, la lésion pariétale et l'hypercoagulabilité. La thrombose est donc multifactorielle.

« In all cases the Blood formed more or less extensive clots around the introduced body '...' the list of possible consequences of the obstruction could be grouped into three categories :

Phenomena due to the irritation of the vessel and its surroundings;

Phenomena due to Blood coagulation;

Phenomena due to the interruption of the blood-stream »

(Virchow, 1856)

Le thrombus se forme dans 90 % des cas au niveau des veines profondes des membres inférieurs. [21]. Le thrombus initial se localise surtout aussi dans les zones de stase qui sont les nids valvulaires ou les collatérales des zones déclives : soléaires chez le patient alité ou varices chez un patient en ambulatoire. Il est alors asymptomatique et peut le rester plusieurs jours.

Quand les capacités de lyse physiologique du patient sont dépassées, il y a un risque d'extension qui se fait en amont et surtout en aval avec un thrombus non adhérent à la paroi comportant un risque important de migration [22]. La migration vers la circulation pulmonaire est responsable d'une oblitération brutale de l'artère pulmonaire ou de ses branches de division, entraînant des conséquences hémodynamiques et respiratoires.

Les thromboses sont dites « superficielles » lorsqu'elles touchent le réseau superficiel extra-aponévrotique, constitué des troncs saphènes (grande et petite) et de leurs affluents. Les thromboses sont dites « profondes » lorsqu'elles touchent soit les veines collectrices intermusculaires, accompagnant les artères (fibulaires, tibiales antérieures et postérieures, poplités, fémorales superficielles et communes, iliaques), soit les veines intramusculaires (gastrocnémiennes, soléaires, fémorales profondes, circonflexes).

Les symptômes et les signes cliniques de la MTEV sont causés par l'obstruction du lit vasculaire veineux, associé à l'inflammation [5].

Les TVP distales (thromboses des veines du mollet) sont souvent asymptomatiques. Les symptômes apparaissent généralement quand le thrombus s'étend au-dessus du niveau des genoux. L'œdème unilatéral des membres inférieurs est le signe le plus spécifique et peut être associé à un syndrome douloureux (50 à 75%) des cas. Il peut également être associé une sensation de chaleur et une dilatation veineuse superficielle [5].

L'EP aigüe est symptomatique chez seulement 25% des patients, y compris lorsque l'EP est associée à une TVP [23]. Les symptômes les plus fréquemment rencontrés sont : une dyspnée (50%), une douleur thoracique pleurale (39%), une toux (23%). On peut retrouver d'autres signes cliniques communs comme une douleur thoracique angineuse (15%), de la fièvre (10%) et une hémoptysie.

Le signe clinique le plus fréquent reste cependant, une tachypnée associée à une tachycardie sinusale.

La syncope qui suit une défaillance cardiaque est seulement présente chez une minorité des patients. [24]

4. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Les problématiques du diagnostic de l'EP, maladie grave potentiellement fatale, sont multiples. « Il ne faut pas rater un patient relevant d'un traitement anticoagulant comme il ne faut pas anticoaguler à tort. »

Le diagnostic de certitude est de fait hautement souhaitable, sachant qu'il n'existe pas de signe clinique suffisamment sensible ou spécifique pour éliminer ou affirmer le diagnostic. Une fois évoqué, il faut l'éliminer par des tests diagnostiques.

Il faut suspecter l'EP devant « toute dyspnée et/ou douleur thoracique aigüe et/ou d'aggravation récente sans diagnostic autre évident ». Y penser également sur d'autres signes cliniques (hémoptysie, syncope, FA, etc...) et devant certains arguments de terrain comme une chirurgie récente, prise de contraception œstrogène-progestative chez les jeunes femmes, ou antécédents personnels et familiaux d'EP.

Les instruments diagnostiques sont multiples comme présentés dans la figure 1 :

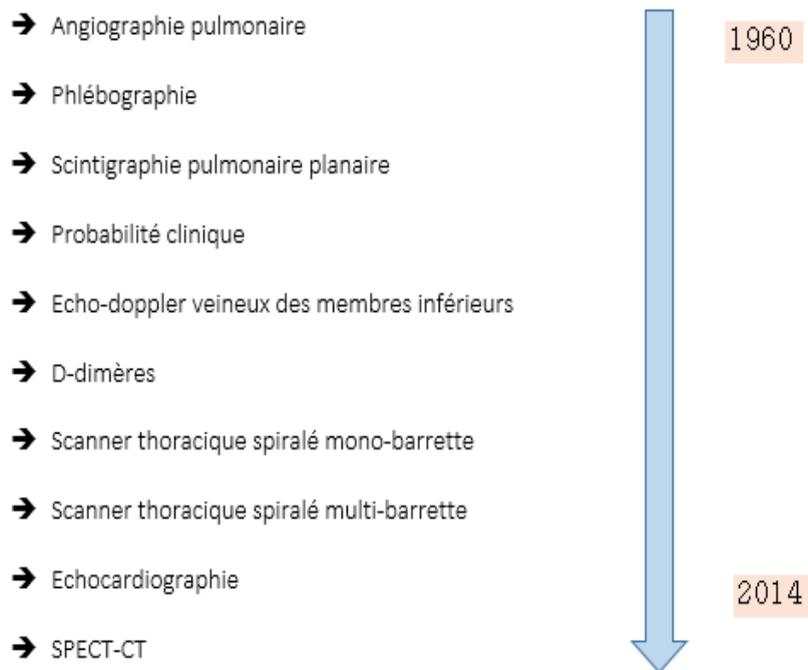


Figure 1. Instruments diagnostiques dans l'EP de 1960 à aujourd'hui

La stratégie diagnostique diffère en fonction de la présence ou non de signes de choc ou d'hypotension systémique (Fig. 2).

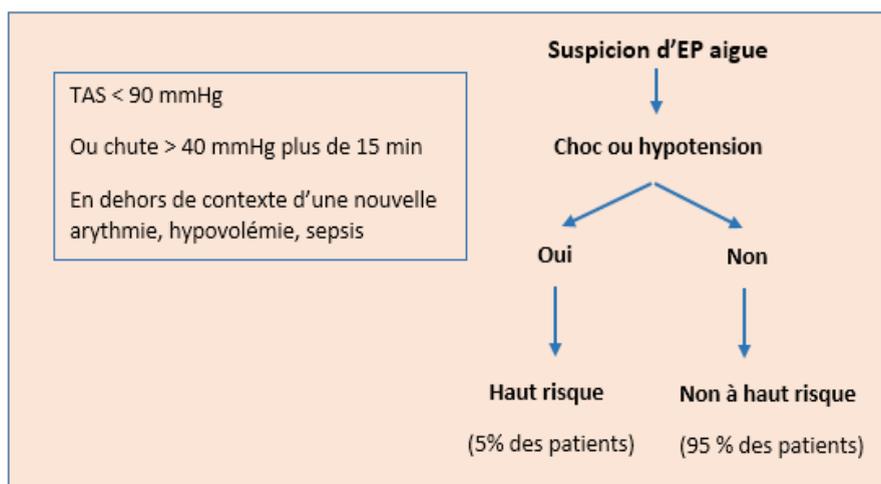


Figure 2. Stratification clinique du risque de décès précoce. D'après ESC 2008

La présence d'une instabilité hémodynamique peut être un obstacle à la réalisation d'un angioscanner et justifier la réalisation d'une ETT au lit du patient à la recherche d'une dysfonction ventriculaire droite ou d'une hypertension artérielle pulmonaire aiguë (Fig. 3) (grade IC) qui permettent d'instaurer sans délai un traitement de re-perfusion (grade II C). Dans la mesure du possible, il est toutefois souhaitable de réaliser un angioscanner de confirmation après stabilisation du patient.

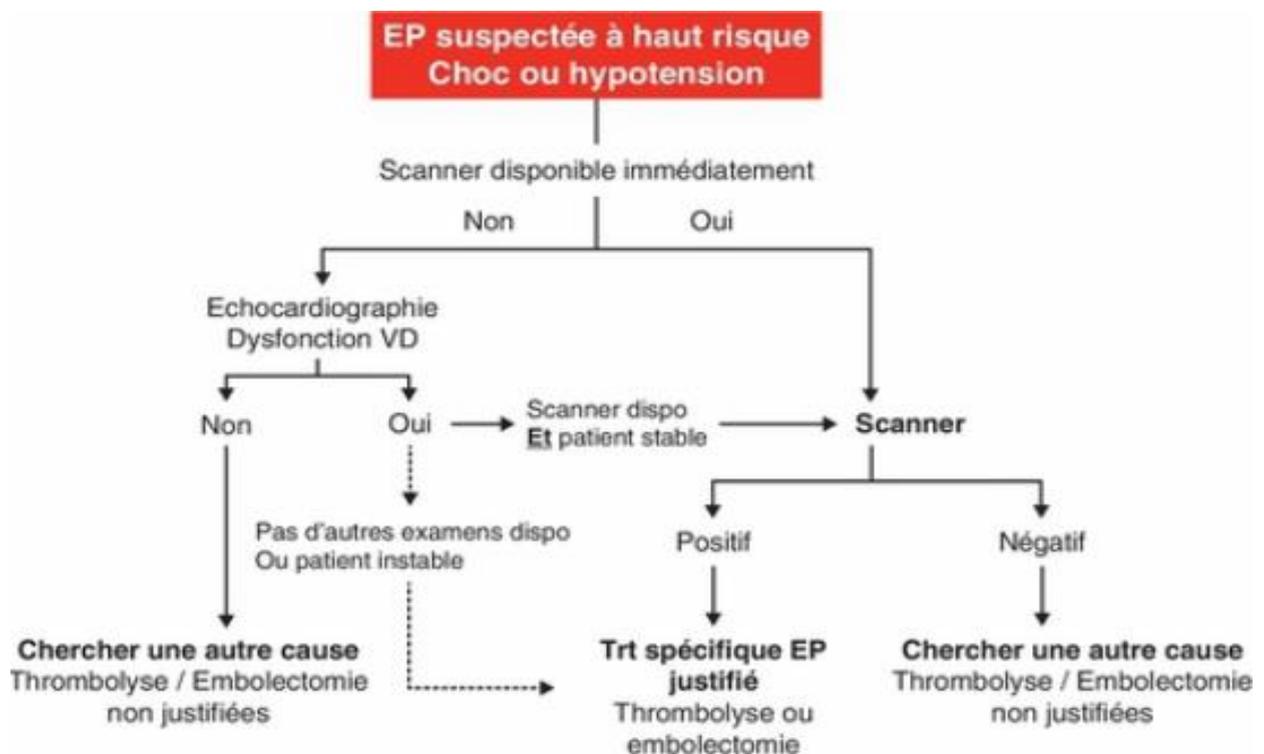


Figure 3. Algorithme diagnostique des EP à haut risque. (D'après ESC 2014)

En l'absence d'instabilité hémodynamique, la stratégie diagnostique est basée sur l'angioscanner pulmonaire ou la scintigraphie pulmonaire. L'évaluation de la probabilité clinique combinée au dosage des D-Dimères constitue la première étape de cette stratégie, permettant d'écarter le diagnostic d'EP chez 30 % des patients (grade IA). Le dosage des D-Dimères ne doit toutefois pas être réalisé en cas de probabilité clinique élevée, en raison d'une faible valeur prédictive négative dans ce contexte (grade IIIB).

Il est important de comprendre qu'il n'existe pas d'examen « parfait » mais une multitude de stratégies diagnostiques, résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Critères diagnostiques validés pour le diagnostic de l'EP. (N. Meneveau)

Critère diagnostique	Probabilité clinique d'embolie pulmonaire				
	Faible	Intermédiaire	Élevée	EP peu probable	EP probable
EXCLUSION DE L'EP					
<i>D-Dimère</i>					
Résultat négatif, test ultrasensible	+	+	-	+	-
Résultat négatif, test à sensibilité modérée	+	±	-	+	-
<i>Angioscanner thoracique</i>					
Normal (scanner multibarrette)	+	+	±	+	±
<i>Scintigraphie pulmonaire</i>					
Scintigraphie pulmonaire normale	+	+	+	+	+
Scintigraphie pulmonaire négative et écho-Doppler veineux proximal négatif	+	±	-	+	-
CONFIRMATION DE L'EP					
Angioscanner thoracique avec EP segmentaire	+	+	+	+	+
Probabilité élevée à la scintigraphie pulmonaire	+	+	+	+	+
TVP proximale visible en écho-Doppler veineux	+	+	+	+	+

4.1 Probabilité clinique d'EP

Malgré une sensibilité et une spécificité limitée des symptômes individuels, des signes et des tests, la combinaison de ces variables, soit implicitement par le clinicien [25], soit par l'utilisation d'un score de probabilité clinique [26] permet de discriminer les patients avec suspicion d'EP. Ceci est devenu une étape clé dans les algorithmes de diagnostic d'EP. En effet, la probabilité post-test de l'EP dépend non seulement des caractéristiques du test utilisé mais également de la probabilité pré-test.

L'évaluation diagnostique, a priori, fait aujourd'hui appel aux scores simplifiés de Wells et de Genève, validés par les nouvelles recommandations, présentés dans le tableau 5 [27].

Tableau 5. Score de probabilité clinique Genève et Wells. (ESC 2008)

Score de WELLS*		Score modifié simplifié de GENÈVE*	
		> 65 ans	+ 1
Antécédents personnels d'EP ou TVP	+ 1,5	Antécédent personnel d'EP ou TVP	+ 1
Chirurgie ou immobilisation <4 semaines	+ 1,5	Chirurgie ou immobilisation	+ 1
Cancer actif	+ 1	Cancer actif	+ 1
		Hémoptysie	+ 1
Hémoptysie	+ 1	Douleur spontanée mollet	+ 1
FC > 100/min	+ 1,5	FC 75-94 /min	+ 1
		FC ≥ 95/min**	+ 1
Signes de TVP	+ 3	Signes de TVP (œd/ douleur provoquée)	+ 1
Diag. alternatif - probable que celui d'EP	+ 3		
Score de Wells		Score modifié simplifié de Genève	
Probabilité clinique :		Probabilité clinique :	
<input type="checkbox"/> faible (0-1)		<input type="checkbox"/> faible (0-1)	
<input type="checkbox"/> intermédiaire (2- 6)		<input type="checkbox"/> intermédiaire (2-4)	
<input type="checkbox"/> forte (≥ 7)		<input type="checkbox"/> forte (≥ 5)	

4.2 D-Dimères

Les D-dimères plasmatique, produits de dégradation de la fibrine réticulée (figure 4), sont élevés dans le plasma en présence d'un caillot aiguë du fait de l'activation simultanée de la coagulation et de la fibrinolyse. Les D-dimères sont le reflet d'une activation de la coagulation. Ils sont générés grâce à l'action séquentielle de trois enzymes sur la molécule de fibrinogène (fig. 4).

Par conséquent, un niveau normal de D-dimères rend improbable une EP ou une TVP aiguë, ce qui signifie que les D-dimères ont une valeur prédictive négative élevée pour l'exclusion d'une EP. Bien que les D-dimères soient très spécifiques de la fibrine, la spécificité de celle-ci pour la MTEV est faible car elle est produite dans une grande variété d'états pathologiques (le cancer, l'inflammation, l'infection, la nécrose). Les D-Dimères ont donc une valeur prédictive positive (PPV) très faible pour le diagnostic d'EP. Mais il existe un certain nombre de tests disponibles avec des caractéristiques différentes. [28]

Les tests diagnostiques ELISA diffèrent suivant la spécificité et/ou la réactivité de l'anticorps utilisé et la manière dont les complexes antigène-anticorps sont mesurés. Les tests ELISA ont une

sensibilité de 95% et une spécificité d'environ 40%. Ils peuvent donc être utilisés pour exclure l'EP chez les patients avec une probabilité clinique faible ou modéré. [28]

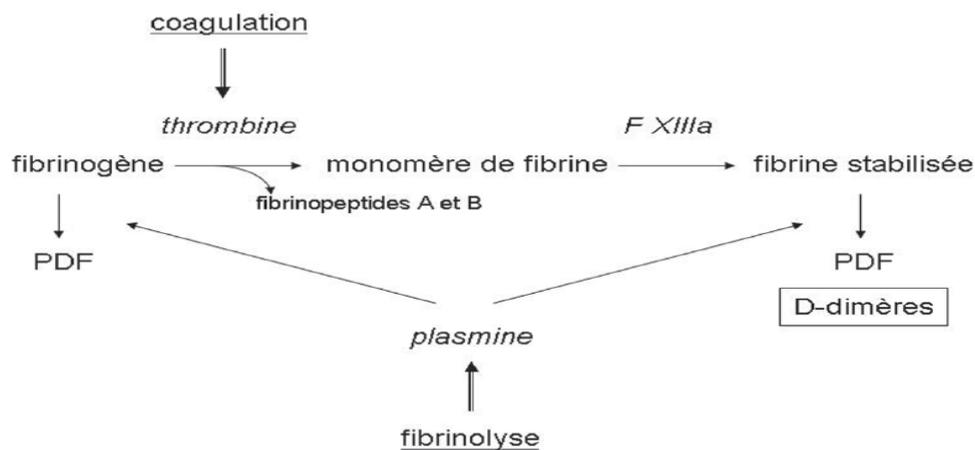


Figure 4. Formation et dégradation de la fibrine. (F. Lachâtre)

4.3 Angioscanner spiralé thoracique multi-barrettes

La valeur de l'angioscanner thoracique pour la prise de décision en suspicion d'EP a évolué avec les progrès récents de cette technologie.

La tomodensitométrie spiralée mono-barrette de première génération, avec une sensibilité d'environ 70% pour l'embolie pulmonaire [29], la rendait inutilisable comme seul examen d'imagerie. Cette mauvaise sensibilité s'expliquait par des mouvements respiratoires et une opacification insuffisante des vaisseaux pulmonaires, notamment en distalité. Il était donc nécessaire de combiner un angioscanner thoracique négatif à une échographie doppler veineuse proximale des membres inférieurs négatifs. (La récurrence à 3 mois était alors d'environ 1%) [30].

Depuis l'introduction de l'angioscanner thoracique multi-barrettes à haut niveau spatial et temporel, cette technique est devenue la méthode de choix pour les suspicions d'EP dans la pratique clinique de routine. Elle permet la visualisation adéquate des artères pulmonaires jusqu'au niveau segmentaire au minimum. [31]

La sensibilité et la spécificité de l'angioscanner thoracique sont élevées : 95%. Un angioscanner spiralé thoracique multi-barrette négatif permet donc d'exclure le diagnostic d'EP sauf en cas de forte probabilité clinique. Dans cette situation, il est recommandé de compléter l'exploration par un autre examen d'imagerie.

4.4 Scintigraphie Pulmonaire

Revue de la littérature

Examen non invasif qui permet de comparer la perfusion et la ventilation pulmonaires et qui nécessite donc, pour l'évaluation de la perfusion, une injection intraveineuse d'agrégats d'albumine marqués au technétium 99m (^{99m}Tc) qui se bloquent au 1er passage dans les artérioles pulmonaires. Les anomalies de la perfusion apparaissent sous forme de lacunes sur les images scintigraphiques.

L'étude de la ventilation utilise un gaz radioactif, le krypton-81m (^{81m}Kr), ou bien un aérosol de microparticules marquées au ^{99m}Tc que l'on fait inhaler au patient. Ces « gaz » inertes vont alors atteindre les bronchioles terminales, proportionnellement à la distribution régionale de la ventilation

4.4.1 Scintigraphie pulmonaire planaire.

Le diagnostic d'embolie pulmonaire repose sur la non concordance, le « mismatch » avec une perfusion absente mais une ventilation préservée. Les anomalies perfusionnelles apparaissent sous forme de lacunes de fixation.

Les images scintigraphiques étaient traditionnellement acquises en mode planaire, avec les limites inhérentes de l'imagerie bidimensionnelle (2D), soit :

- Le chevauchement important des segments anatomiques, compliquant l'attribution des défauts perfusionnels à des segments pulmonaires spécifiques.
- L'effet « shine-through » des segments pulmonaires sous-jacents avec perfusion normale qui peut entraîner une sous-estimation de l'étendue de la perte de perfusion.
- La difficulté à visualiser tous les segments pulmonaires, en particulier le segment basal médial du lobe inférieur droit, non observé sur la scintigraphie planaire de routine [32]

L'examen nécessite 6 incidences au minimum : faces antérieure et postérieure (FA, FP), obliques postérieures droite et gauche (OPD, OPG), profils droite et gauche (PD, PG) (figure 5). Il est possible d'y associer des acquisitions obliques antérieures droite et gauche (OAD) et (OAG). Dans

la société française de pneumologie de langue française (SPLF) 2018, il est recommandé de classer les résultats de la scintigraphie planaire en 4 catégories :

- Normale : absence de défaut de perfusion
- Probabilité faible ou intermédiaire (non diagnostique) : défauts de perfusion sous-segmentaire ou défauts concordants en ventilation et en perfusion
- Haute probabilité : plusieurs défauts de perfusion sans anomalie ventilatoire.

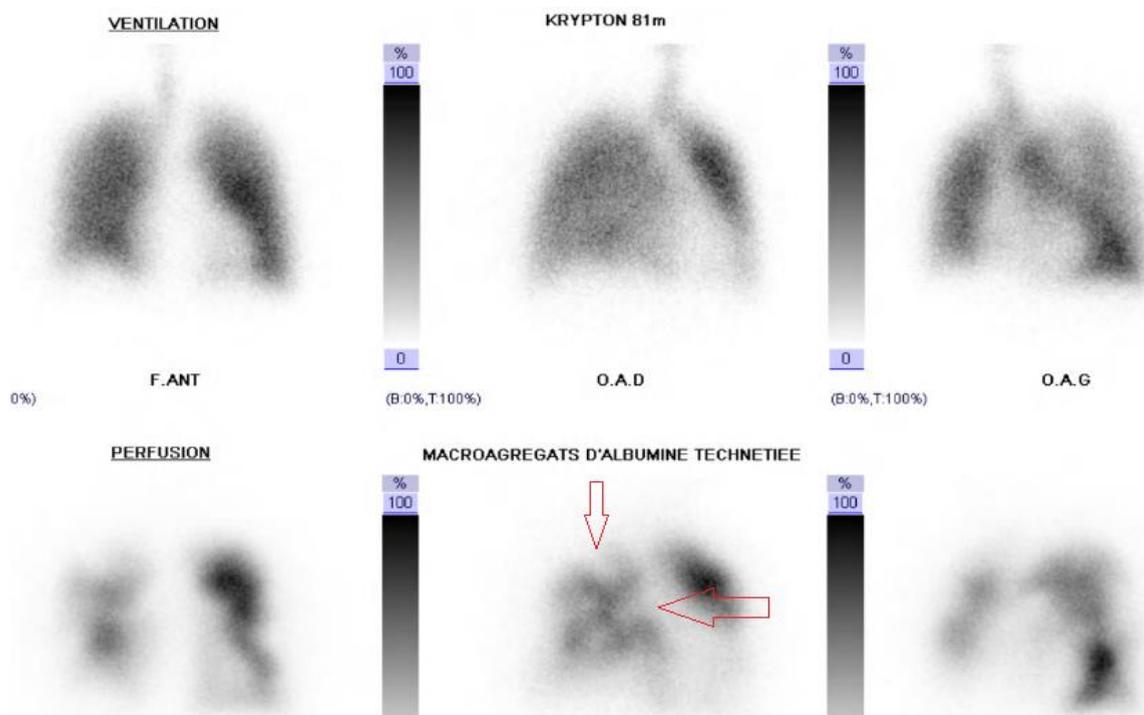


Figure 5. Scintigraphie pulmonaire planaire - CHU de TOURS.

En haut : images de ventilation, en bas : images de perfusion

Les flèches rouges montrent des défauts de perfusion

Le diagnostic d'EP est exclu si la scintigraphie de perfusion est normale (valeur prédictive négative (VPN) = 96%) quel que soit la probabilité clinique. Le diagnostic d'EP est confirmé si la scintigraphie de perfusion est de forte probabilité ET une probabilité clinique intermédiaire ou forte [33]

Dans l'étude « Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) » comparant la scintigraphie pulmonaire planaire à l'angiographie pulmonaire, réalisée il y a plus de 25 ans avec des équipements et une « ventilation » qui seraient considérés aujourd'hui obsolètes, la performance de la V/Q scintigraphie était insuffisante pour permettre une approche binaire (EP ou non EP). Des critères de déclaration probabilistes ont été reportés, avec un taux élevé de non-diagnostic qui restait la plus grande limitation de la scintigraphie pulmonaire planaire. [34]

4.4.2 TEMP-TDM V/Q (perfusion/ventilation)

Depuis l'étude PIOPED les équipements d'imagerie scintigraphique et les radiopharmaceutiques ont beaucoup évolué, notamment grâce à l'introduction de la TEMP-TDM V/Q. La TEMP-TDM V/Q est une méthode d'imagerie qui offre l'avantage des coupes tomoscintigraphiques. Les coupes tomoscintigraphiques sont obtenues via 2 ou 3 détecteurs qui tournent autour du patient, permettant des acquisitions scintigraphiques sous des incidences multiples. A partir des acquisitions enregistrées au cours de la rotation des détecteurs, on reconstruit des coupes transversales, coronales et sagittales de la région explorée.

Le mode d'acquisition des données scintigraphiques est donc la seule différence entre les images planaires et les images de TEMP-TDM V/Q. Le principe de l'interprétation repose également sur l'identification d'un « mismatch ». La TEMP-TDM V/Q permet d'éliminer le chevauchement des activités, de mieux caractériser la taille/forme/localisation des défauts perfusionnels ainsi que de visualiser le segment basal médial de la pyramide basale droite (figure 6). [34].

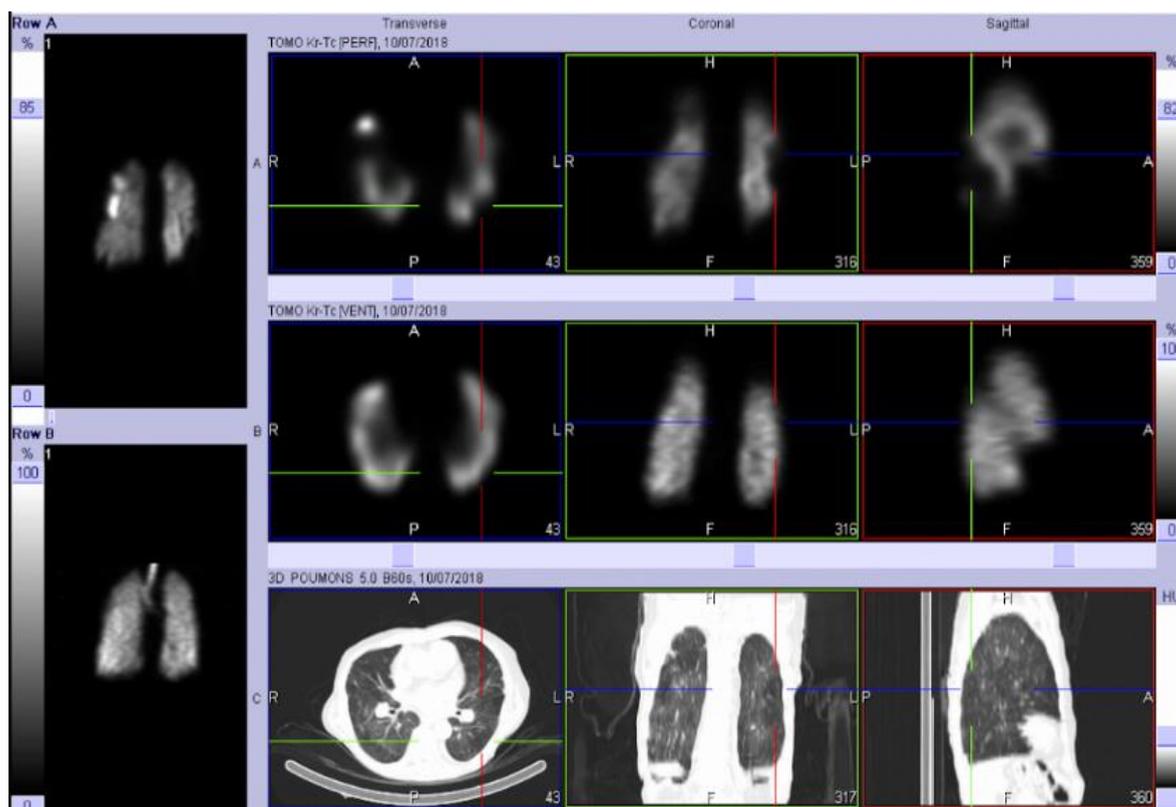


Figure 6. TEMP-TDM V/Q - CHU de TOURS.

Défaut perfusionnel pur du segment supérieur du lobe inférieur gauche
Haut : perfusion / Milieu : ventilation / Bas : TDM

De plus en plus de centres de médecine nucléaire utilisent la TEMP-TDM V/Q, et la communauté médicale dans son ensemble encourage son utilisation pour le diagnostic d'EP aigüe, comme l'European Association of Nuclear Médecine (EANM). [35]

Une étude réalisée par des centres de médecine nucléaire dans plusieurs pays affirmait que 2/3 des services (Australie/Canada/France) favorisant l'alternative TEMP-TDM V/Q à la scintigraphie V/Q planaire. [36]

Mais dans une médecine fondée sur la preuve scientifique et en l'absence d'études prospectives validées, ces considérations et pratiques restent dans le domaine de l'expertise. Dans les recommandations de la (SPLF) : en l'absence de données prospective pour la TEMP-TDM, il est suggéré d'utiliser la scintigraphie pulmonaire avec les critères diagnostiques de l'étude PIOPED plutôt que d'opter pour la TEMP-TDM V/Q (Grade 2+)

Pour les critères d'interprétation, ceux de PIOPED restent valables mais ne permettent pas une simplification des stratégies. De nombreux auteurs ont proposé une approche binaire : EP/pas EP avec des seuils de positivité différents, résumés dans le tableau 7 :

D'après les EANM « guidelines for V/Q scintigraphy », 1 segment ou 2 sous segments mismatchés semble être le cut-off diagnostique optimal, comme démontré dans le tableau 6.

*Tableau 6. Performances intrinsèques des différentes approches binaires.
(D'après Pierre Yves Salaun)*

SPECT criteria	Se (95%CI)	Sp (95%CI)
1 seg or subseg mismatch	0,92 (0,84-1)	0,84 (0,79-0,89)
1 seg mismatch	0,86 (0,76-0,96)	0,93 (0,89-0,96)
> 1 seg mismatch	0,82 (0,71-0,93)	0,96 (0,93-0,99)
2 seg or subseg mismatches	0,88 (0,79-0,97)	0,95 (0,91-0,98)
2 seg mismatches	0,63 (0,51-0,78)	0,97 (0,95-1)
3 seg or subseg mismatches	0,67 (0,55-0,82)	0,99 (0,97-1)
1 seg or 2 subseg mismatches	0,92 (0,84-1)	0,91 (0,87-0,95)

Une grande étude multicentrique, randomisée et prospective, «l'étude SPECTACULAR » réalisée sur 3672 patients en France, au Canada et en Suisse permettra sans doute de légitimer l'utilisation de la TEMP V/Q pour le diagnostic de l'EP aigue (figure 7).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si une stratégie diagnostique incluant une tomoscintigraphie n'est pas inférieure aux stratégies diagnostiques actuellement validées (scintigraphie planaire ou angioscanner), pour exclure en sécurité le diagnostic d'EP. Le critère principal est la récurrence de la MTEV à 3 mois chez les patients non traités.

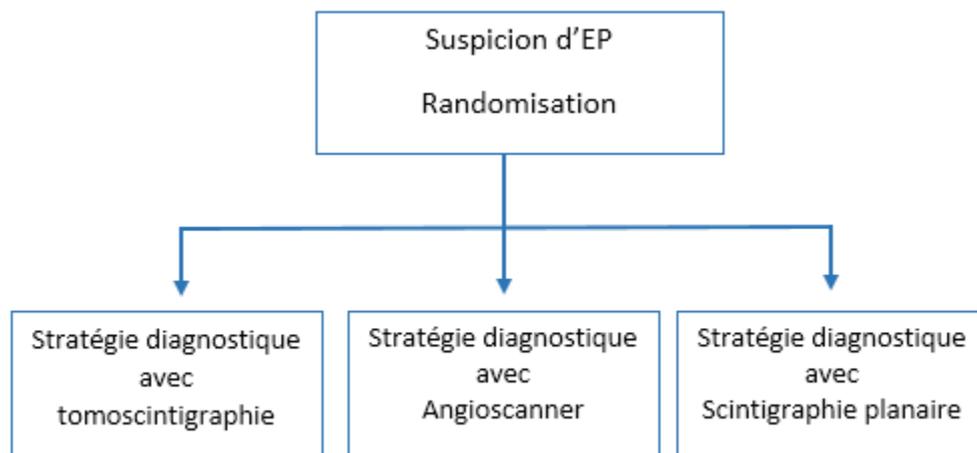


Figure 7. Randomisation de l'étude SPECTACULAR (d'après P.Y Salaun)

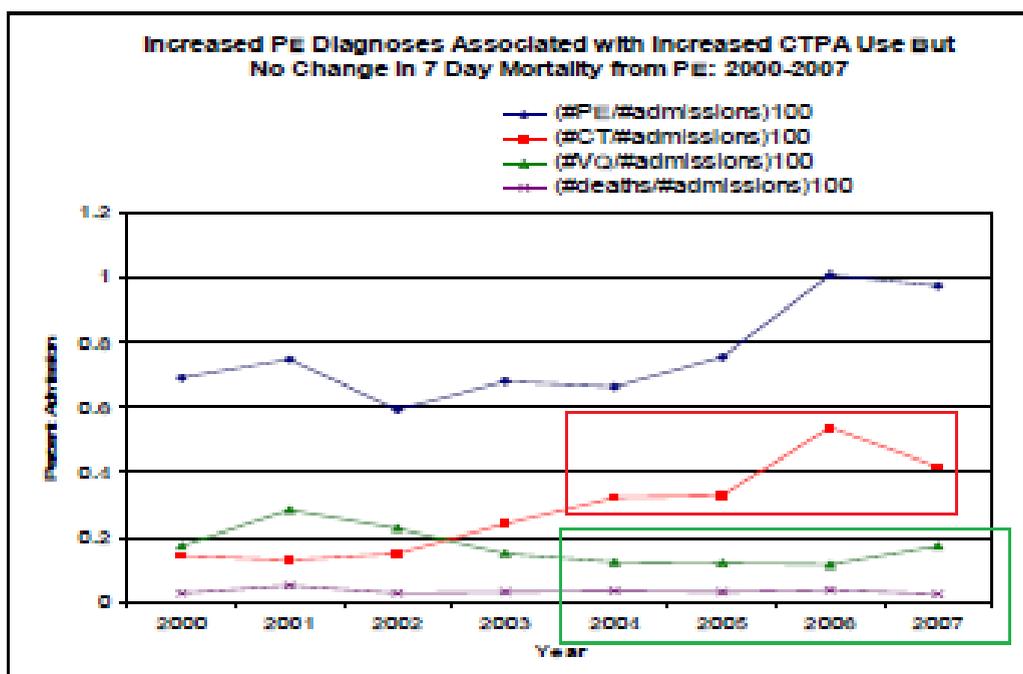
4.4.3 Scanner X versus scintigraphie

Dans l'étude d'Anderson, sur 1417 patients avec suspicion d'embolie pulmonaire, les patients ont été randomisés selon deux stratégies :

- Probabilité clinique, écho doppler, angioscanner thoracique
- Probabilité clinique, écho doppler, scintigraphie planaire

Le risque de récurrence à 3 mois n'était pas significativement différent : 0.4% pour l'angioscanner vs 1% pour la scintigraphie. En revanche il y avait une augmentation significative du diagnostic d'EP avec l'utilisation de l'angioscanner thoracique : 19.2% pour l'angioscanner thoracique versus 14.2% ($p < 0.001$), ce qui pose la question du sur-diagnostic. [4].

Burge et al. évoquent le sur-diagnostic de l'embolie pulmonaire lors de l'utilisation de l'angioscanner, mettant en évidence un nombre de diagnostic d'EP qui augmente significativement durant les onze années de l'étude sans pour autant diminuer la mortalité associée au cours de cette même période ($p > 0.20$). Le nombre de diagnostic d'EP par scintigraphie pulmonaire est resté stable (figure 8) [37]



- Diagnostic de l'EP par angioscanner thoracique X3 entre 2000 et 2006
- Stabilité de la mortalité associée à l'EP (trait du bas) et stabilité du diagnostic de l'EP par scintigraphie pulmonaire (trait du haut)

Figure 8. Diagnostic d'EP par angioscanner et scintigraphie et mortalité associée à l'EP entre 2000 et 2007. [38]

On peut donc considérer que pour la même mortalité associée à l'EP, trois fois plus de patients ont bénéficié du même type de traitement. Patients qui n'aurait peut-être pas dû bénéficier de ce meme. Il ne faut pas perdre de vue que la question fondamentale n'est pas tant EP ou pas EP, mais sommes nous en présence d'une EP demandant une anticoagulation ?

D'un point de vue de la dosimétrie, l'angioscanner thoracique est deux à six fois plus irradiante que la scintigraphie pulmonaire (6 mSv pour l'angioscanner thoracique versus 1.1 mSv pour la scintigraphie) en ce qui concerne le corps entier. [39] En ce qui concerne l'irradiation mammaire, l'angioscanner thoracique est en moyenne 30 fois plus irradiant que la scintigraphie pulmonaire (10 à 70 mGy pour l'angioscanner versus 1,5 mGy pour la scintigraphie) [39].

5. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Les différentes stratégies thérapeutiques sont présentées dans la figure suivante (figure 9) :

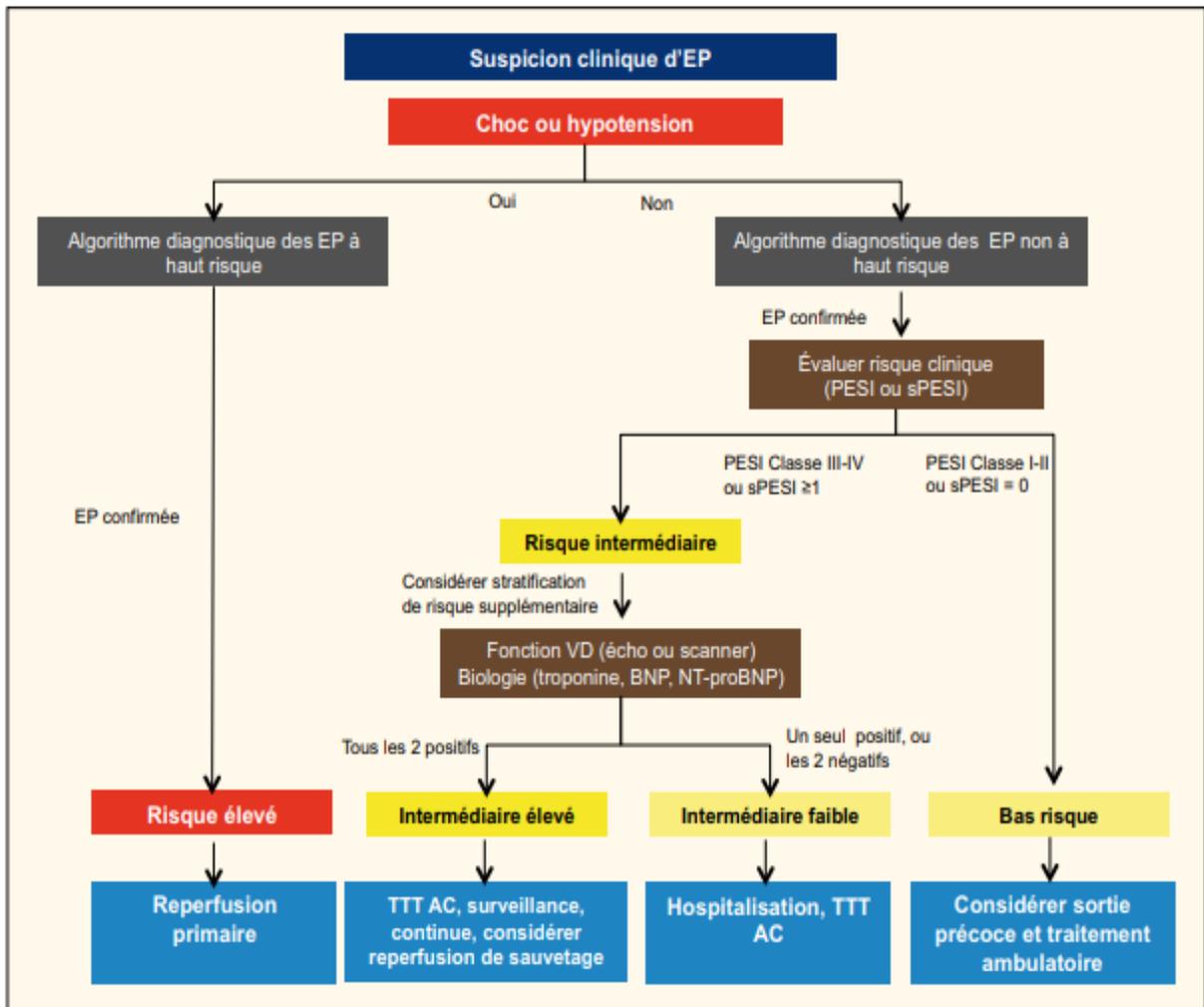


Figure 9. Stratégies thérapeutiques ESC. (N.Meneveau)

5.1 EP à haut risque

Le traitement thrombolytique est l'option à privilégier dans le cadre des EP à haut risque (grade IB) [39], associé à de l'héparine non fractionnée (ESC grade IC). Les contre-indications (du traitement thrombolytique) sont relatives dans ce contexte. Les différents protocoles sont présentés dans la figure 10.

Régimes de traitement thrombolytique approuvés dans l'EP	
Streptokinase	250 000 UI en dose de charge sur 30 minutes, suivi de 100 000 IU/h sur 12-24 heures
	Régime accéléré : 1,5 million UI sur 2 heures
Urokinase	4400 UI/kg en dose de charge sur 10 minutes, suivi de 4400 UI/kg par heure sur 12-24 heures
	Régime accéléré : 3 millions UI sur 2 heures
rtPA	100 mg sur 2 heures ; ou 0,6 mg/kg sur 15 minutes (dose maximale 50 mg)

Figure 10. Protocoles de thrombolyse validés dans le cadre des EP à haut risque. (N.Meneveau)

5.2 EP à risque intermédiaire et à bas risque

Les EP à risque intermédiaire et faible doivent recevoir un traitement anticoagulant par HBPM ou fondaparinux avant même la confirmation du diagnostic, si la fonction rénale le permet (*grade IA*). Pour les risques intermédiaires élevés, une surveillance continue est nécessaire (*grade IB*) et une thrombolyse envisageable seulement en cas de détérioration hémodynamique (*grade IIB*).

5.3 Durée de l'anticoagulation

La durée de l'anticoagulation doit être de :

- 3 mois en présence d'un facteur de risque réversible (chirurgie, traumatisme, immobilisation, grossesse, contraception...)
- 6 à 12 mois en cas d'EP idiopathique, voir au long cours si risque hémorragique faible
- A vie si récurrences d'événements thromboemboliques idiopathiques (*grade IB*)

5.4 Mesures associées

En plus de l'anticoagulation, pour les patients avec TVP, il est conseillé le port de chaussettes de contention en routine, afin de prévenir le SPT. (*grade 2B*)

PARTIE II : TRAITEMENTS ANTI-COAGULANTS

Le traitement et la prévention des événements thromboemboliques représentent un enjeu majeur de santé publique en raison :

- De la surmortalité et de la sévérité des séquelles fonctionnelles liées à ces événements
- Du nombre croissant de sujets atteints
- Des conséquences médicales, sociales et économiques.

Les anticoagulants sont des médicaments indispensables et incontournables dans de nombreuses situations cliniques, pour le traitement et/ou la prévention des événements thromboemboliques. Cependant, ces médicaments sont associés à un risque hémorragique élevé. Ce risque est inhérent à leur effet pharmacologique anticoagulant et majoré par la coexistence de facteurs de risques hémorragiques.

Ces médicaments sont les plus forts pourvoyeurs d'iatrogénie médicamenteuse, et les antivitamines K (AVK) en particulier sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves. La prévention et la prise en charge de ce risque iatrogène constitue un enjeu majeur de santé publique.

1. RAPPELS HISTORIQUES

L'héparine, découverte en 1916, a été utilisée dès les années 1940-50 comme anticoagulant. Puis, l'arsenal thérapeutique s'est progressivement enrichi de nouvelles molécules. Les premières utilisations thérapeutiques des anticoagulants oraux, représentés par les AVK, remontent aux années 1940. La fin des années 1980 et le début des années 1990 ont vu l'arrivée des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) qui ont significativement modifié le traitement anticoagulant hépatique et ont constitué une pratique nouvelle du fait des conditions d'utilisation différentes de celles de l'héparine non fractionnée.

Le fondaparinux et la bivalirudine ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2004.

Enfin, après l'échec du premier AOD, le mélagatran/ximélagatran (AMM octroyée en 2003 puis abrogée en 2006 en raison de son hépato toxicité), d'autres molécules ont fait leur apparition dès la fin des années 2000 : le dabigatran, le rivaroxaban (AMM en 2008), l'apixaban (en 2011) et l'edoxaban (AMM en 2016).

2. MECANISME D'ACTION

La figure 11 présente le mécanisme d'action des différents anticoagulants.

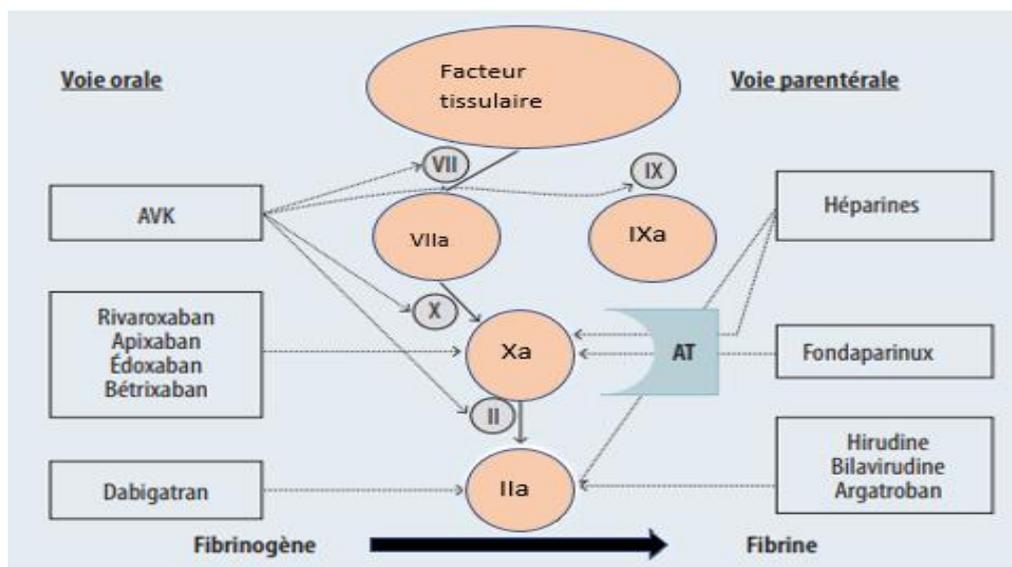


Figure 11. Mécanismes d'action des anticoagulants (X. Delavenne).

2.1 Héparines

Les héparines non fractionnées (HNF) combinent une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes. Les HBPM combinent une activité anti-Xa prédominante sur l'activité anti-IIa dans un rapport variable de 2 à 4 en fonction des molécules

Les HNF et HBPM sont indiquées dans :

- Le traitement curatif en phase aiguë des TVP, des EP, des IDM et angors instables ainsi que des embolies artérielles extra-cérébrales
- Le traitement préventif des accidents thromboemboliques veineux/artériels en milieu chirurgical et en cas de cardiopathies emboligènes

Pour les HNF, l'héparine sodique (Héparine choay® et Héparine sodique panpharma®) s'administre par voie intraveineuse. L'héparine calcique (calciparine®) s'administre par voie sous-cutanée. Elles sont indiquées dans :

Pour les HBPM, quatre molécules (nadroparine, daltéparine, enoxaparine et tinzaparine) sont commercialisées sous la forme de 5 produits différents (fraxiparine® et fraxodi®, fragmine®, lovenox®, et innohep®).

2.2 Fondaparinux

Le fondaparinux (arixtra®) est un inhibiteur sélectif du facteur Xa, commercialisé depuis 2002. Il s'administre sous forme injectable par voie sous-cutanée. Le fondaparinux est indiqué dans la prévention des MTEV, le traitement de l'angor instable, du SCA ST+, TVP.

2.3 Les anticoagulants oraux- Antivitamines K (AVK)

Les anticoagulants per os sont utilisés depuis de nombreuses années et ils ont montré leur utilité dans le traitement préventif et curatif de la maladie thromboembolique. Jusqu'à récemment, ces médicaments étaient limités à la seule classe pharmacologique des antagonistes de la vitamine K (AVK).

Les médicaments AVK commercialisés en France sous forme orale sont les coumariniques et les dérivés de l'indanedione, comme résumé dans le tableau 7.

Tableau 7. AVK commercialisés en France et leurs indications

Famille pharmacologique	DCI	Nom commercial	Indications
Coumarinique	Acénocoumarol	SINTROM® 4mg Comprimé quadri sécable	<ul style="list-style-type: none"> ➔ Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thromboemboliques ➔ Prévention des complications thromboemboliques des IDM compliqués (thrombus mural, dysfonction VG sévère...) En relai de l'héparine ➔ Traitement des TVP profonde et de l'EP ainsi que de la prévention de leurs aggravations, en relai de l'héparine
		MINI SINTROM® 1mg Comprimé sécable	
	Warfarine	COUMADINE® 2mg Comprimé sécable	
		COUMADINE® 5 mg Comprimé sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	PREVISCAN® 20 mg. Comprimé sécable	

Ils sont indiqués dans la prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes et des infarctus du myocarde (IDM) compliqués, le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), ainsi que dans la prévention de leurs récives.

Le test du temps de prothrombine (TP) a été utilisé pendant des décennies pour surveiller l'intensité de la thérapie [40]. Afin de normaliser les mesures de TP, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a, en 1983, recommandé que le TP soit ajusté selon les normes de thromboplastine afin de calculer « l'international normalized ratio » (INR). Le TP est converti en INR, en utilisant « indice de sensibilité internationale spécifique au réactif » (ISI) [41]. Cet ISI reflète l'efficacité de la thromboplastine pour réduire les facteurs de coagulation K-dépendant par rapport à la « principale référence internationale » (IRP) de l'OMS. [41]

2.4 Anticoagulants direct oraux

Les anticoagulants oraux d'action directe (AOD) inhibent, comme leur nom l'indique de façon directe, réversible et spécifique un facteur activé de la coagulation, à l'inverse des AVK qui exercent leur action indirectement en agissant sur la gamma-carboxylation nécessitant la vitamine K.

Deux cibles font l'objet d'une inhibition : la thrombine (facteur IIa) et le facteur X activé (Xa).

L'inhibition du facteur Xa ou de la thrombine interrompt les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de coagulation sanguine, empêchant la formation de fibrine et inhibant ainsi la formation et le développement du thrombus.

Tous les AOD sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère <30 mL/min et il est déconseillé d'associer d'autres anti-thrombotiques avec les AOD, devant l'augmentation significative du risque hémorragique.

Actuellement, les ADO comprennent deux sous-classes :

- Inhibiteur direct de la thrombine (anti IIa)

Le premier représentant de la classe, le ximélagatran, avait été retiré du marché en 2006, en raison du risque d'hépatite aigue grave. Le dabigatran est commercialisé sous le nom de pradaxa® depuis fin 2008. Comme le dabigatran ne peut pas être absorbé par les intestins en l'état, il est administré sous forme de dabigatran étextilate (DE) [42]. Le DE est une petite molécule sous forme de pro-médicament qui n'exerce aucune activité pharmacologique. Après administration orale le dabigatran étextilate a une biodisponibilité de 6-7%. Il est rapidement absorbé et converti en dabigatran par hydrolyse catalysée par des estérases dans le plasma et dans le foie. [43]

Son pic plasmatique intervient 2H après administration et sa demi-vie est de 14-17H. Le dabigatran est éliminé principalement par les reins (80%). [44]

- Inhibiteur direct du facteur Xa (anti Xa)

Le rivaroxaban (xarelto®), l'apixaban (eliquis®) et l'edoxaban (lixiana®) sont des inhibiteurs sélectifs du facteur Xa s'administrant par voie orale. Le rivaroxaban est commercialisé depuis 2009, l'apixaban depuis 2012. Le facteur Xa est généré par les deux voies de cascade de coagulation (extrinsèque et intrinsèque)

Contrairement au dabigatran, les « xabans » ne nécessitent pas de métabolisme hépatique pour être actifs, ils ne sont donc pas des pro-médicaments. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (donc non dialysables) alors que le dabigatran est très faiblement lié à la protéine plasmatique, donc dialysable.

Ils sont indiqués en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale (FA) non valvulaire et dans le traitement des TVP et EP. Le tableau 8 présente la posologie des ADO dans la MTEV.

Tableau 8. Posologie des ADO dans la MTEV

DCI	NOM COMMERCIAL	POSOLOGIE
TRAITEMENT DES TVP/EP ET PREVENTION DES RECIDIVES		
Edoxaban	LIXIANA®	15, 30 et 60 mg
Rivaroxaban	XARELTO®	15 et 20 mg
Apixaban	ELIQUIS®	2,5 mg
PREVENTION PRIMAIRE DES ETEV EN CHIRURGIE PROGRAMMEE (PTH, PTG)		
Dabigatran	PRADAXA®	110 et 250 mg
Rivaroxaban	XARELTO®	10 mg
Apixaban	ELIQUIS®	2,5 mg

Les ADO ne nécessitent pas de surveillance biologique régulière de leur activité anticoagulante. En cas d'hémorragie grave ou de nécessité de chirurgie urgente (chirurgie ne pouvant pas être reportée), des dosages spécifiques peuvent être réalisés :

- dabigatran : dosage de « l'hémoclot thrombin inhibitor »
- Inhibiteur du facteur Xa : dosage de l'activité anti-Xa spécifique des ADO

En cas d'intervention chirurgicale programmée, leur demi-vie relativement courte permet de réaliser une fenêtre thérapeutique (arrêt du traitement) de courte durée. Dans le cas d'hémorragies majeures ou d'interventions chirurgicales urgentes, une stratégie de réversion de l'effet anticoagulant, qu'elle soit spécifique (anticorps ou facteur X inactivable) ou non (facteurs de la coagulation activés ou inactifs : concentrés de complexes prothrombiniques ou facteur VII activé), reste indispensable.

Un grand débat a eu lieu lors de l'arrivée des AOD, concernant l'absence d'antidote spécifique. Nous avons aujourd'hui à disposition l'idarucizumab qui est l'antidote spécifique du dabigatran. L'andexanet alpha, antidote de tous les inhibiteurs du facteur Xa n'est pas encore disponible.

Tous les ADO sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère < 30 mL/min (formule de Cockroft)

3. ANTICOAGULANTS ORAUX VS ANCIENNE STRATEGIE D'ANTICOAGULATION DANS LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE

REVUE DE LA LITTERATURE

Les anticoagulants directs oraux ont changé le paysage du traitement de la maladie thromboembolique. Pendant plus de 50 ans, l'anticoagulation orale se limitait aux AVK, mais en 2009, les ADO ont émergés comme une alternative. Beaucoup de travaux comparant ces deux classes d'anticoagulants ont alors été menés, notamment dans la prise en charge des fibrillations auriculaires non valvulaire, indication historique.

Nous avons donc souhaités revoir l'intérêt de la prescription de ces ADO dans le cadre de la PEC de la MTEV

3.1 ADO et recommandations

The American college of Chest Physicians (ACCP) » [45] a récemment mis à jour ses recommandations.

- Pour les patients sans néoplasie, les ADO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban et edoxaban) sont recommandés par rapport à la warfarine pour le traitement l'évènement thromboembolique aigu (TVP et EP durant les trois premiers mois (grade 2B).
- Pour les patients non traités par ADO, il est recommandé les AVK plutôt que HBPM/HNF
- Lorsqu'il existe un cancer associé, il est recommandé d'utiliser les HBPM plutôt que les AVK (grade 2B) ou les ADO (grade 2C).
- Pour les patients nécessitant une durée de traitement supérieur à 3 mois, il est recommandé de ne pas changer l'anticoagulant utilisé pendant les trois premiers mois (grade 2C).

"The European Society of cardiology guidelines" recommande en 2014 [46]:

- Une initiation immédiate d'anticoagulation parentérale chez les patients avec une probabilité clinique intermédiaire ou élevée (grade IC). Pour la plupart des patients les HBPM ou fondaparinux étaient recommandés (Grade IA)

- En parallèle de l'anticoagulation parentérale, les AVK sont recommandés avec un INR cible de 2.5 (Grade IB). Une alternative au couple HBPM/AVK est le rivaroxaban (15mg deux fois par jour pendant 3 semaines plus 20 mg/jour) ou l'apixaban (10mg deux fois par jour pendant 7 jour puis 5mg deux fois par jour) (Grade IB)
- Après l'introduction de l'anticoagulation parentérale, le dabigatran (150 mg deux fois par jour) ou edoxaban (60 mg) sont recommandés en alternative aux AVK (Grade IB)
- Pour les patients insuffisants rénaux sévères, les ADO sont recommandés (Grade IIIA).

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), recommande [41]:

- HBPM ou fondaparinux chez les patients avec TVP ou EP, à l'exception des patients insuffisants rénaux, patients avec un risque accru de saignement ou hémodynamiquement instables
- Les AVK devraient être débutés 24H après de le diagnostic de MTEV et continués durant une durée déterminée en fonction de leur risque de récives (voir INTRO).
- Pour patients avec cancers actifs, la MTEV devrait être traitée par HBPM pendant au moins 6 mois.

3.2 Balance bénéfice-risque

Le rapport bénéfice-risque des ADO comparé à la warfarine (AVK le plus fréquemment prescrit) dans la MTEV a été étudié dans plusieurs essais cliniques de phase III de grande ampleur :

- Dabigatran : Etudes RE-COVER/RE-COVER II et RE-MEDY [47]
- Rivaroxaban : Etudes EINSTEIN-PE/EINSTEIN-TVP [48]
- Apixaban : Etude AMPLIFY [49]
- Edoxaban : Etude HOSUKAI-VTE [50]

Les critères de sécurité et d'efficacité ont été intégrés dans un terme plus large le « bénéfice clinique net » (BCN) qui confronte les avantages potentiels (risque réduit de TEV ou AVC en prévention, diminution de la récive de TVP/EP) à un danger potentiel (risque de saignement). Ainsi le BCN quantifie l'efficacité clinique et les « les résultats de sécurité »

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de ces essais cliniques était la récive de la MTEV, associée ou non à un décès.

Le critère d'évaluation principal de sécurité était l'apparition de saignements majeurs et mineurs. Il existait un composite BCN « strict » qui regroupait les hémorragies majeures et un indice BCN « large », intégrant les hémorragies mineures, non significative sur le plan clinique. Le classement des hémorragies en majeures ou mineures était basé sur les critères de la société sur l'hémostase de la thrombose [51]

Pour le dabigatran, les 3 études retrouvaient sur un total de 7963 patients (5107 pour les deux études RE-COVER et 2856 pour l'étude RE-MEDY) [47] :

- Lorsque le BCN était étroitement défini, il n'y avait pas de différence significative entre warfarine et DE (HR : 1.02 ; IC 95% : 0.75-1.46)
- Lorsque le BCN était largement défini, le BCN de DE était significativement supérieur à celui de la warfarine (RE-COVER/RE-COVER 2 : HR : 0.7 /IC 95% : 0.61-0.79) ; (RE-MEDY : HR : 0.73/IC 95% :0.59-0.91)

Pour le rivaroxaban : les 2 études EINTEIN-PE (embolie pulmonaire) et EINSTEIN-DVT (TVP aigüe) retrouvaient sur un total de 8282 patients : [48]

- Pas de différence significative pour le critère principal d'efficacité : 2.1% pour rivaroxaban et 2.3% pour AVK (RR : 0.89 ; IC 95 :0.66 - 1.19)
- Pas de différence significative pour le critère principal de sécurité : 9.4% pour rivaroxaban et 10% pour AVK (HR : 0.93 ; IC 95 : 0.81 - 1.06)
- Pour les saignements majeurs, il existait une différence significative en faveur du rivaroxaban : 40 évènements ; soit 0.96 % et AVK : 72 évènements soit 1,7%, avec p=0.02 (HR : 0.54 ; IC95 : 0.3 - 1.3%). Cette différence a été principalement déterminé par les saignements intra-crâniens (5 vs 13), rétro-péritonéaux (1 versus 8), gastro-intestinaux (10 versus 22).

Séparément, des sous-groupes de patients « fragiles » ont été réalisés, tels un âge > 75 ans, IR sévère avec une clairance de la créatinine <50 ml/min, un poids < 50kg, la présence d'une néoplasie, des thrombus étendus. Dans les sous-groupes de patients « fragiles », il n'y avait pas de différence significative entre les groupes AVK et ADO.

Pour l'apixaban, l'étude AMPLIFY retrouvait sur 5395 patients : [49]

- Pas de différence significative sur le critère de jugement principal avec 59 récurrences dans le groupe apixaban soit 2.3% et 71 dans le groupe « thérapie standard » soit 2.7% (RR : 0.84%, IC95 0.6 - 1.18).
- Il y avait une différence significative dans la survenue de saignements majeurs avec 0.6% d'évènements dans le groupe apixaban et 1.8% dans le groupe enoxaparine/warfarine soit $p < 0.001$ (RR : 0.31 ; IC95 : 0.17 - 0.55)
- Il y avait également une différence significative dans le critère de sécurité composite : saignements majeurs + saignements non majeurs avec 4.3% dans groupe apixaban et 9.7% dans le groupe AVK soit $p < 0.01$ (RR : 0.44 ; IC 95 : 0.36 - 0.55).

Pour l'edoxaban, l'étude Hokusai-VTE, sur 4921 patients, dont 3319 avec EP : [50]

- Pas de différence significative sur le critère d'efficacité principal avec 130 récurrences dans le groupe edoxaban soit 3.2% et 146 dans le groupe « thérapie standard » soit 3.5% (RR : 0.89% ; IC95 0.7 - 1.13).
- Pas de différence significative sur les saignements majeurs : 1.4% dans le groupe edoxaban et 1.6% dans le groupe (AVK) (HR : 0.35 ; IC95 : 0.59 - 1.21).
- Il y avait une différence significative dans le critère de sécurité composite avec 8.5% et 10.3 dans le groupe AVK, soit un $p < 0.004$ (HR : 0.81 ; IC 95 : 0.71 - 0.94).

Nous avons réalisé une méta-analyse sur ses 5 études fondamentales ADO vs HBPM/AVK, incluant ainsi 26 873 patients ; 13 431 patients traités par ADO et 13 442 par AVK + warfarine, dont les effectifs sont résumés dans les tableaux 9 et 10.

Nous avons comparé les récurrences létales et non létales, les saignements majeurs, mineurs en utilisant le test statistique « test exact de Fisher ». Le résultat de cette méta-analyse met en évidence :

- L'absence de différence significative sur les récurrences ($p=0.24$, OR : 0.9114, IC 95 0.78 à 1.06)
- Une différence significative sur les saignements en faveur des ADO, qu'ils soient :
 - ➔ Mineurs : ($p<0.0001$; OR : 0.76, IC 95 :0.70 à 0.82)
 - ➔ Majeurs : ($p<0.0001$; OR : 0.62, IC 95 : 0.50 à 0.77)
 - ➔ Saignements mineurs + majeurs : ($p<0.0001$; OR : 0.73 ; IC95 : 0.67 à 0.79)

Tableau 9. Résumé des effectifs de la méta-analyse reprenant les 5 grandes études phase III comparant ADO contre "thérapie standard" dans la MTEV

	RE-COVER I/II DABIGATRAN	EINSTEIN PE & DVT RIVAROXABAN	AMPLIFY APIXABAN	HOKUSAI EDOxabAN
Design	HBPM en prétraitement Dabigatran 300 mg/J	Rivaroxaban 30 mg/J pendant 3 semaines puis 20 mg/J	Apixaban 20 mg/J pendant 7 jours puis 10 mg/J	Edoxaban 60mg /J
Récurrences ADO AVK	60/2539 55/2554	86/4151 95/4131	59/2609 71/2635	130/4118 146/4122
Saignements ADO/AVK	405/562	388/412	118/264	349/423
Saignements mineurs ADO/AVK	370/516	348/340	103/215	293/357
Saignements majeurs ADO/AVK	35/46	40/72	15/49	56/66

Tableau 10. Evènements totaux de cette méta-analyse

	TOTAL	
	ADO (13 431)	AVK (13 442)
Récurrences	335	367
Saignements mineurs	1114	1428
Saignements majeurs	146	233
Saignements	1260	1661

3.3 Cancer et MTEV

La MTEV est la 2^{ème} cause de décès des patients suivis pour des pathologies malignes. [52] Chaque année, environ 15% des patients avec cancers développent une TVP ou EP [53]. De nombreuses études ont comparé l'efficacité des héparines contre les AVK. Les essais CLOT (dalteparine vs AVK) et CATCH (tinzaparine vs warfarine) avaient démontré une efficacité favorable des héparines de bas poids moléculaires. [54]

Une méta-analyse a repris des études contrôlées randomisées comparant les ADO et AVK afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité dans le traitement des TVP et EP chez patients avec cancer. Le nombre total de patients inclus dans la méta-analyse était de 1132. [55]

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative de récurrence d'évènements thromboemboliques, observée uniquement chez 23/ 595 patients, soit 3.9% des ACDO et 32/537, soit 6.0% dans le groupe AVK (OR=0.63 ; IC95 : 0.37-1.10). Idem pour les saignements majeurs (OR=0.77 ; IC95 :0.41-1.44).

En revanche nous n'avons pas retrouvé d'étude comparant ADO/HBPM.

3.4 Santé publique

Les AVK ont de nombreux inconvénients entraînant des surcoûts humains et financiers [56], notamment :

- Le début lent de l'action thérapeutique nécessitant une thérapie parentérale associée dans un premier temps
- Les fortes variabilités inter ou intra individuelles nécessitant une surveillance en laboratoire
- Les nombreuses interactions médicamenteuses potentielles

Les ADO rencontrent un intérêt croissant de la part des cliniciens (et des patients) du fait de leur pharmacocinétique connue et invariante, de l'absence de surveillance en laboratoire [57] et de la facilité d'administration.

Plusieurs études ont évalué la durée de séjour et le coût d'une hospitalisation dans la prise en charge de MTEV, chez des patients traités par ADO et thérapie anticoagulante standard :

Dans une étude comparant la durée de séjour et le cout de l'hospitalisation pour la PEC d' EP à bas risque entre traitement par rivaroxaban et héparine/warfarine dans le nord-Est des États-Unis entre 2012 et 2015, le rivaroxaban était significativement associé à une diminution du nombre de jours d'hospitalisation (2.1 à 4.3 jours) et une réduction significative des couts (3,835 \$ à 7,094 \$). [58]

Ainsi, il existe de nombreuses études évaluant l'efficacité et la tolérance purement clinique ou l'impact socio-économiques des ADO, mais à notre connaissance aucune étude n'a évalué l'efficacité fonctionnelle sur l'amélioration de la perfusion pulmonaire des ADO lors d'un premier épisode d'embolie pulmonaire par rapport aux anciens traitements anticoagulants (AVK, HBPM). L'objet de notre étude est donc l'évaluation par tomoscintigraphie pulmonaire d'éventuelles anomalies perfusionnelles pulmonaires résiduelles après 6 mois de traitement par ADO versus l'ancienne stratégie (AVK/HBPM).

PARTIE III

REEVALUATION A 6 MOIS DES EMBOLIES PULMONAIRES AIGUES PAR SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR AVK OU ANTI-COAGULANT DIRECT ORAUX : ETUDE REALISEE AU CHRU DE TOURS.

L'objet de cette étude est d'évaluer la persistance de défauts de perfusion en scintigraphie de perfusion/ventilation après 6 mois d'anticoagulation par AVK ou ADO, chez des patients ayant présenté un premier épisode d'embolie pulmonaire aigue.

1. PATIENTS ET METHODES

1.1 Patients

Cette étude observationnelle rétrospective, mono-centrique a été réalisée au CHRU de Tours. Au cours d'une période allant de janvier 2015 à février 2018, les patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus s'ils avaient présenté un premier épisode d'EP symptomatique, confirmé objectivement (par angioscanner thoracique ou TEMP-TDM pulmonaire) et bénéficié d'une TEMP-TDM pulmonaire de perfusion et ventilation de réévaluation à 6 mois +/- 1 mois. Les EP ont été confirmés par angioscanner thoracique multibarette, montrant au moins une EP sous-segmentaire ou, par TEMP-TDM pulmonaire selon une approche binaire dont le seuil retenu était au moins 1 segment ou 2 sous-segments pulmonaires perfusionnels déficitaires. La réévaluation devait avoir été faite par TEMP-TDM V/Q.

Les données cliniques suivantes collectées à l'inclusion ont été évidemment les données démographiques ainsi que la prise en charge thérapeutique initiale et à long terme.

Au final, 145 scintigraphies pulmonaires de perfusion/ventilation ont été réalisées dans le cadre d'une réévaluation à 6 mois d'un premier épisode d'embolie pulmonaire. L'âge moyen de ces patients était de 68 ans (allant de 20 à 96 ans).

Ces patients ont été repartis en sous-groupes selon le type de traitement anticoagulant de l'épisode d'embolie pulmonaire aiguë utilisé. Le traitement par AVK concernait 33 patients et le traitement par ADO (Eliquis® et Xarelto®) concernait 111 patients. 19 patients avec des antécédents d'EP ont été exclus.

Le tableau 12 représente les caractéristiques démographiques de la population ayant bénéficié d'un examen scintigraphie pulmonaire V/Q :

Tableau 11. Caractéristiques démographiques de la population ayant bénéficié d'un examen scintigraphique pulmonaire V/Q pour une réévaluation à 6 mois de son épisode aiguë.

Critère		AVK/HBPM	ADO (Xarelto/Eliquis)
n		34 (30/4)	111 (72/39)
Sexe (hommes/femmes)		14/20	60/51
Age moyen		74.3	66.3
Stratification du risque de l'embolie pulmonaire	Faible	7	48
	Intermédiaire (bas/haut)	23	57 (23/34)
	Haut	4	6

La population était homogène, il n'y avait pas de différence significative d'âge ou de genre entre les patients ayant reçu les AVK/HBPM ou les ADO.

Par contre, il y avait une différence significative de proportion d'embolie pulmonaire de faible risque entre les patients traités par ADO 48 vs 7 et ceux traités par AVK/HBPM ($p < 0.025$, OR : 0.3426 avec IC 95% [0.1159 ; 0.8945]). C'est pourquoi nous avons exclu les EP de faible risque de notre analyse statistique. La figure 12 représente le diagramme de flux de ces patients.

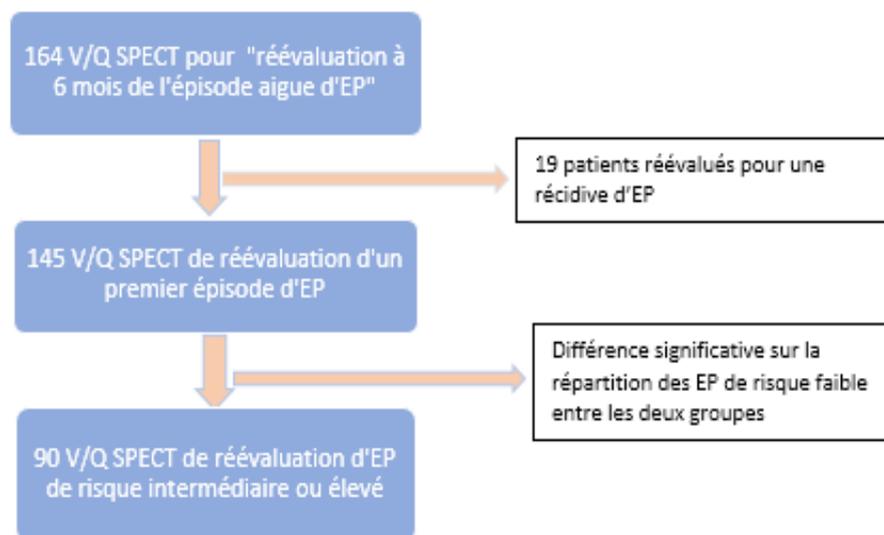


Figure 12. Diagramme de flux des patients de notre étude au CHU de TOURS

1.2 Acquisition V/Q TEMP-TDM

Les acquisitions TEMP-TDM pulmonaires ont été réalisées après injection de 148 MBq de pulmocis® marqué au ^{99m}Tc pour l'étude de la perfusion pulmonaire et inhalation de krypton-81m gazeux (^{81m}Kr) pour l'étude de la ventilation et acquisition d'une double tomoscintigraphie pulmonaire de perfusion et de ventilation couplée à un scanner thoracique.

Les acquisitions TDM ont été réalisées sans injection de produit de contraste, en coupes de 2 mm, avec des charges allant de 20 à 30 mAs et un voltage de 120 Kv.

Tous les examens TEMP-TDM pulmonaires ont été réalisés sur une gamma-caméra Siemens® (Symbia T2), installée en 2008. Les données ont été reconstruites par un algorithme itératif OSEM avec 4 itérations.

1.3 Analyse des résultats

Pour l'évaluation de l'obstruction vasculaire pulmonaire persistante, chaque image de perfusion a été comparée à son équivalent ventilatoire par un médecin nucléaire sénior. Nous avons simplifié la quantification des déficits. Au lieu d'attribuer un « poids perfusionnel » à chaque lobe, basé sur la distribution régionale des débits sanguins (lobe inférieur droit 25%, lobe moyen 12%, lobe droit supérieur 18%, lobe inférieur gauche 18% et lobe supérieur gauche 13%) nous avons considéré 5% par segment et 3% par sous-segment. Le score global a été déterminé en additionnant tous les déficits de perfusion retenus.

Un défaut perfusionnel résiduel a été défini comme une obstruction vasculaire pulmonaire de 5%. Donc une scintigraphie était positive si elle avait au moins 1 segment ou 2 sous-segments « mismatchés » avec une ventilation normale.

Les résultats statistiques ont été obtenus à l'aide du logiciel XLStat® grâce au test exact de Fisher. Les résultats ont été considérés comme significative si $p < 0,05$.

2. RESULTATS

Suite à l'exclusion de l'analyse statistique des patients classés « EP faible risque » du fait de la présence d'une différence significative dans la répartition des patients entre les deux groupes, 90 patients de « risque intermédiaire et haut » ont été retenus.

Le délai médian entre le diagnostic initial d'EP et la TEMP-TDM pulmonaire était de 6.2 mois (5.0-7.0). Vingt-sept patients (30 %) avaient bénéficié d'un traitement par AVK et 63 patients (70%) d'un traitement par ADO, 36 par xarelto (57 %) et 27 par eliquis (43 %). Un défaut perfusionnel persistant a été observé chez 24 patients (26.7%, IC 95% : 17.6 à 35.8%), les résultats des 90 examens TEMP/TDM V/Q sont repris dans le tableau 13.

Tableau 12. Résultats des TEMP/TDM V/Q de réévaluation à 6 mois

		AVK		Xarelto®/Eliquis®	
V/Q SPECT négatif	Intermédiaire Bas	6	20	16	36
	Intermédiaire Haut	8		16	
	Elevé	6		4	
V/Q SPECT positif	Intermédiaire Bas	0	7	7	27
	Intermédiaire Haut	5		18	
	Elevé	2		2	
		27		63	

Chez les 27 patients traités par AVK, 7 ont conservé des défauts de perfusion (26%, IC 95% : 9.5 à 42.5). Chez les 63 patients traités par ADO, 27 ont conservé des défauts de perfusion (43%, IC 95% : 30.8% à 55.2%).

Ces variables ont été comparées en utilisant le test exact de Fischer qui ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes AVK et xarelto®/eliquis® (p=0.16 ; OR : 2.13, IC95% : 0.73 à 6.84).

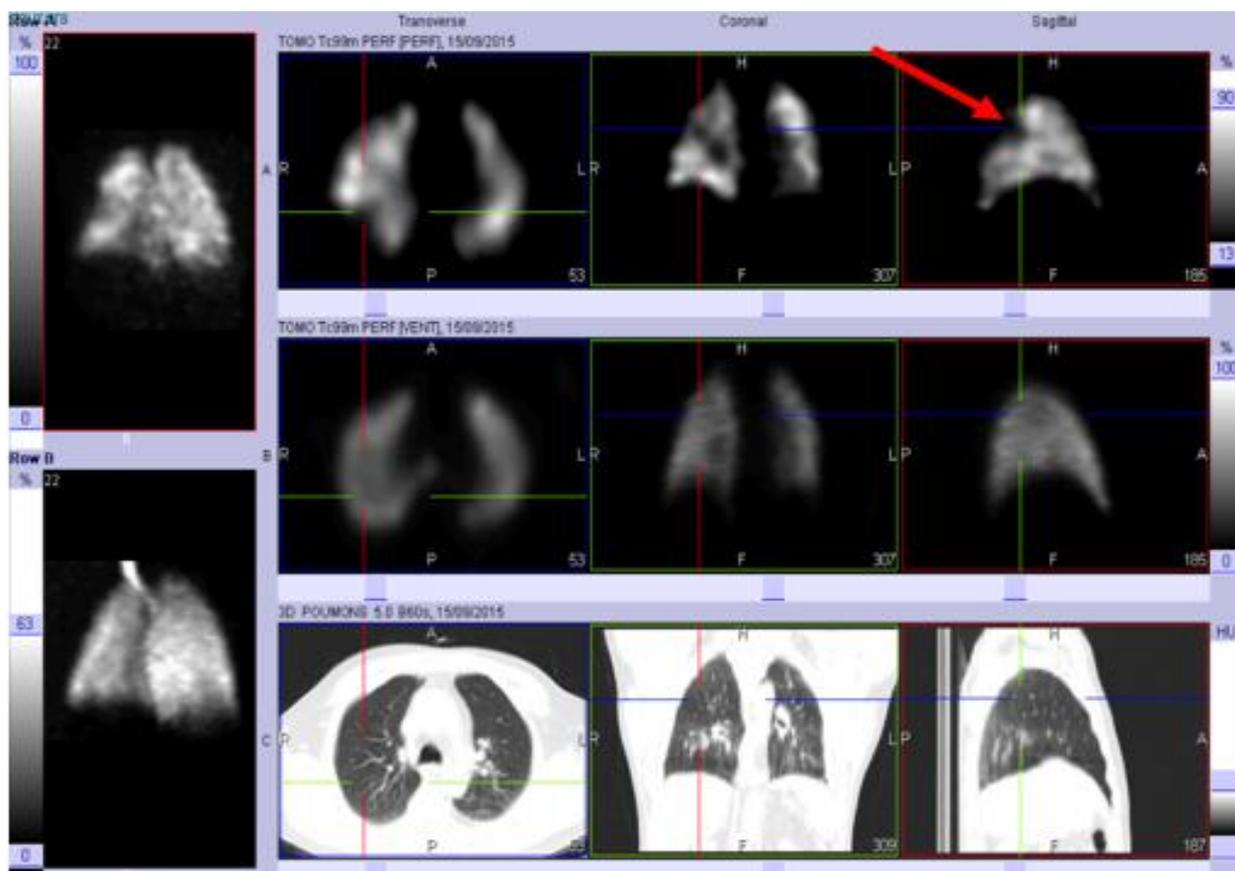


Figure 13. Exemple d'examen de TEMP-TDM pulmonaire positive.

Homme de 65 ans présentant un déficit perfusionnel pur segmentaire du segment postérieur du lobe supérieur droit (flèche rouge).
Haut : perfusion / milieu : ventilation / Bas : TDM

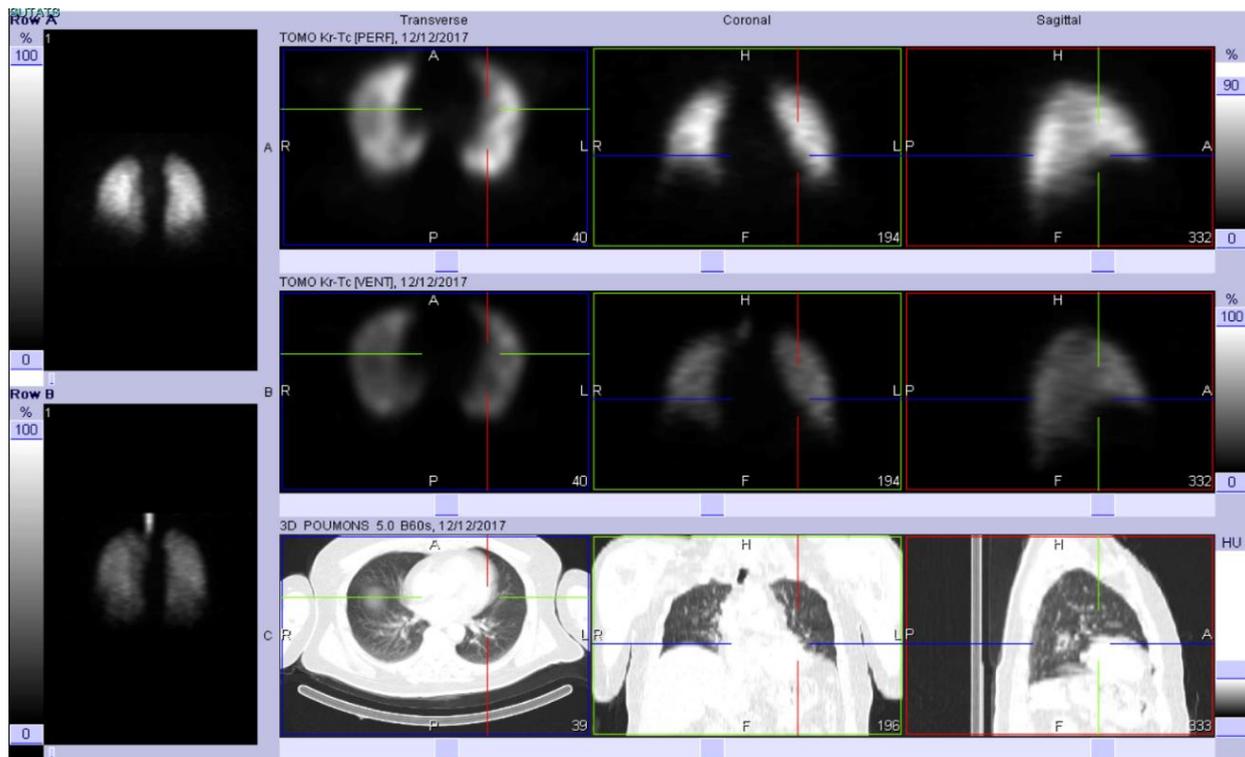


Figure 14. Exemple d'examen de TEMP-TDM pulmonaire normale.

Homme de 63 ans présentant une perfusion et une ventilation homogène sur l'ensemble de ses 2 héli-champs pulmonaires
Haut : perfusion / milieu : ventilation / Bas : TDM

3. DISCUSSION

La maladie thromboembolique veineuse incluant la TVP et l'EP est une pathologie fréquente, associée à un haut risque de récurrence, ainsi qu'à une morbidité et une mortalité importantes. La prescription d'anticoagulants oraux dans la prévention de la récurrence d'événements thromboemboliques est un enjeu de santé publique et financier majeur. En France, plus de 100 000 patients par an vont présenter une TVP ou EP. Autant de patients qui seront amenés à être traités par un ADO, avec les risques hémorragiques associés à cette classe de médicaments. Cela implique le recueil de données solides sur la sécurité et l'efficacité de ces nouvelles molécules.

L'objectif principal de notre étude était de démontrer la non-infériorité des ADO vs AVK en terme de séquelle perfusionnelle visible sur la scintigraphie pulmonaire de réévaluation a 6 mois chez des patients ayant un premier épisode d'EP.

Dans les grandes études comparant les ADO vs thérapie standard : REMEDY et RECOVERs I /II [47] pour le dabigatran, EINSTEIN DVT/PE [48] pour le rivaroxaban, AMPLIFY [49] pour l'apixaban et enfin HOKUSAI-VTE [50] pour edoxaban. Il a été démontré l'absence de non-infériorité dans les récives d'évènements thromboemboliques fatals ou non entre, thérapie standard et ADO.

Concernant les risques de saignements, il a été démontré une différence significative concernant les saignements majeurs pour le rivaroxaban, apixaban et edoxaban versus AVK et une différence significative concernant les saignements majeurs + non majeurs pour les quatre classes d'ADO versus AVK.

Notre méta-analyse a repris les études fondamentales sur les quatre comparaisons ADO vs thérapie standard et a confirmé les résultats.

Dans les études REMEDY/RECOVER et HOKUSAI, un traitement par HBPM a été initié pour tous les patients (ADO et AVK), contrairement aux études AMPLIFY et EINSTEIN. Il est probable que cette différence de protocoles n'ait pas eu d'impact puisque un traitement anticoagulant n'a pas de qualité fibrinolytique (processus physiologique) mais bien de prévention des récives, minorant l'impact sur les récives d'un traitement initial de quelques jours.

L'impact clinique négatif des ADO vs AVK dans la prise en charge des MTEV est quasi-inexistant. Il a été noté une augmentation non significative de syndrome coronaire pour le dabigatran (augmentation du risque relatif de 0.2%), largement compensée d'après les auteurs par la diminution significative des hémorragies intracérébrales et une petite augmentation des syndromes dyspeptiques (3%) dont le mécanisme n'était pas connu.

Il existe peu d'interactions médicamenteuses connues pour les ADO. Les auteurs de l'étude RECOVER [47] ont relevé sur leurs différentes analyses en sous-groupes une interaction entre le dabigatran et la glycoprotéine de perméabilité (P-gp), chargée du transport du dabigatran dans la lumière intestinale sans impact sur l'augmentation du risque d'hémorragies dans un sous-groupe de 100 patients traités par inhibiteur de la glycoprotéine de perméabilité .

De nombreuses études ont comparé la durée d'hospitalisation et le cout engendré par la MTEV, entre le traitement standard et ADO. Elles montraient une durée et des couts significativement diminués dans le groupe ADO. Ces études étaient pour la plupart réalisées sur le continent nord-américain, dont le système de santé et la facturation diffèrent de notre modèle.

De plus, les données ont été recueillies à partir de bases de données hospitalières et non à des fins de recherche clinique, ce qui a pu induire des biais de sélection (codage incomplet, dossiers clinique partiels, ect...).

Si beaucoup d'études ont comparé l'efficacité clinique, l'impact financier de la prise en charge de la MTEV par ADO, à notre connaissance aucune n'avait évalué la non-infériorité « paraclinique » des ADO comparativement aux AVK. La scintigraphie pulmonaire se prête particulièrement à cette évaluation, de par sa sensibilité et spécificité élevées dans l'appréciation des déficits perfusionnels séquellaires. En effet, l'angioscanner thoracique, dans la MTEV pulmonaire chronique, se base sur des signes sémiologiques aspécifiques, indirects tels que « l'hyper clarté parenchymateuse » ou la persistance d'un thrombus mural calcifié sans appréhender un éventuel impact sur la perfusion/ventilation.

La présente étude confirme qu'environ 25% des patients conservent une obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle (OVPR), toute étendue confondue. Un peu plus qu'une dernière étude réalisée récemment en France sur 320 patients par Planquette et al. (19%) mais qui prenait

comme seuil de positivité, une persistance de défaut de perfusion strictement supérieur à 10%. D'autres études datant des années 2006 retrouvaient plutôt 50% de patients avec des thrombi résiduels à 6 mois [59] [60]. Leur réévaluation était effectuée avec une gamma-caméra de génération plus ancienne et surtout par scintigraphie pulmonaire planaire, moins sensible que la SPECT-CT pulmonaire utilisée dans notre étude et celle de Planquette et al.

L'objectif principal de cette étude était de comparer la persistance d'une obstruction vasculaire pulmonaire, 6 mois après l'initiation du traitement anticoagulant entre les patients traités par ADO et ceux traités par AVK. Cependant nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les deux populations.

Plusieurs études antérieures ont fourni des résultats antagonistes sur le rôle des défauts de perfusion résiduels à 6 mois de l'initiation du traitement anticoagulant dans la récurrence de MTEV [61]. En effet, pour Poli et al. [62], la persistance de défauts de perfusion sur la scintigraphie n'était pas prédictive de récurrence, avec tout de même un petit p à la limite de la significativité estimé à 0.07.

Alors que dans d'autres études, l'OVPR était significativement associée à la récurrence de MTEV. Comme dans l'étude d'Alhadad et al. [63] qui retrouvait une association significative (0.0037), ou dans l'étude de Planquette et al, [61] réalisée en 2016 sur 310 patients ($p=0.026$ HR : 1.94 IC 95% 1.11 à 3.39).

Plus récemment, Pesavento [64] et al, dans une grande étude prospective, multicentrique, menée sur une large cohorte de 647 patients présentant un premier épisode d'EP suggérait également que la persistance d'une OVPR était un facteur prédictif indépendant de complication tardive comme la récurrence de MTEV et l'HTPPE. Cette équipe a démontré en plus que l'impact de l'OVPR augmentait en fonction des degrés de perfusion.

D'autres études basées sur une réévaluation par angioscanner pulmonaire ne trouvaient pas d'association significative entre OVPR et récurrence de MTEV. On peut penser que les défauts de perfusion scintigraphique ne reflètent pas simplement la persistance de phénomène thromboembolique. Ils sont probablement le fruit d'anomalies vasculaires fonctionnelles plus complexe [65] comme le laisse présager la physiopathologie de l'hypertension artérielle pulmonaire post embolique : vasoconstriction faisant suite à une dysfonction endothéliale, remodelage vasculaire de part une prolifération cellulaire anormale, inflammation et fibrose. De plus, l'HTP-TEC peut se développer chez des patients présentant une re-canalisation complète des artères pulmonaires.

Il est peu probable que l'angioscanner thoracique soit aussi sensible que la scintigraphie pulmonaire pour l'appréciation de ces mécanismes complexes dont la finalité est une altération fonctionnelle de la perfusion pulmonaire.

Bien que sa spécificité supérieure fasse de l'angioscanner un examen de référence pour le diagnostic de l'EP aiguë, la scintigraphie à 6 mois est la procédure de choix pour l'identification des patients à risque élevé de récurrences et de complication tel que l'HTP-TEC.

Finalement l'OVPR étant définie dans de nombreuses études comme prédictive de récurrence de MTEV, et les grandes cohortes fondamentales comparant AVK et ADO dans le traitement de l'EP ne trouvant pas de différence significative sur la récurrence, il est cohérent de ne pas trouver de différence significative sur l'OVPR en scintigraphie entre patients traités par AVK et patients traités par ADO.

Mais notre étude présente plusieurs limites dont la principale est sa conception rétrospective. Une autre limitation de l'étude est le rapport asymétrique entre la population traitée par AVK et la population traitée par ADO. Notamment pour les EP à faible risque, catégorie qui a été finalement exclue de l'analyse finale. Cependant, il est peu probable que l'exclusion de ces patients ait introduit un biais systématique et nous pensons que les résultats sont représentatifs de la population générale.

4. CONCLUSION

Nos résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative du nombre d'obstructions vasculaires pulmonaires résiduelles chez les patients traités par AVK et ADO.

Bien que sa spécificité supérieure rende l'angioscanner thoracique l'examen de référence pour le diagnostic de l'EP aigue, la TEMP-TDM V/Q de réévaluation à 6 mois après l'épisode aigue de l'EP est la procédure de choix pour l'identification des patients à risque élevé de récurrences et de complications tel que l'HTP-TEC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Goldhaber SZ. *Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem.* *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012 ; 25(3):235–42.
2. Oger E. *Incidence of venous thromboembolism: a community-based Study in Western France.* EPI - GETBO Study Group. Group d'Etude de la thrombose de Bretagne Occidentale. *Throm Haemost.* 2000 ; 83: 657- 660
3. A.Delluc, F.Le Ven, D.Mottier et al. *Epidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique.* *Revue des Maladies Respiratoires* (2012) 29, 254—266
4. Sorensen, Horvath-puho E, Pedersen L et al. *Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study.* *Lancet* 2007; Nov 24;370(9601):1773-9.
5. Kearon C. *Natural history of venous thromboembolism.* *Circulation.* 2003 ; 107(23 Suppl 1) :122–30
6. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. *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)
7. Sogaard KK, et al. *30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study.* *Circulation.* 2014;130(10):829–36.
8. Belohlavek J, Dytrych V, Linhart A. *Pulmonary embolism, part I : epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and non thrombotic pulmonary embolism.* *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):129-138.
9. Kearon C, et al. *Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH.* *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480–3.
10. Prandoni P, et al. *The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism.* A prospective cohort study in 1626 patients. *Haematologica.* 2007;92(2):199–205
11. Hanson PO, Sorbo J, Eriksson H. *Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis.* *Arch Intern Med* 2000 ;160:769—74
12. Tosetto A, et al. *External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study.* *J Thromb Haemost.* 2017;15(10):1963–70].

13. Bromley A, Plitt A. *A Review of the Role of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants in the Acute and Long-Term Treatment of Venous Thromboembolism*. *Cardiol Ther*. 2018 Jun; 7(1): 1–13.
14. Prandoni P, Kahn SR. *Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress*. *Br J Haematol*. 2009;145(3):286–95.
15. Kahn SR, et al. *Determinants and time course of the post thrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis*. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):698–707
16. Pengo V, et al. *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism*. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257–64.].
17. Klok FA, et al. *Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism*. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):121–8
18. Irene M, Lang M.D. *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. May 27, 2004 *N Engl J Med* 2004; 350:2236-2238
19. Kim NH, Delcroix M , Jenkins DP et al. *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D92-9
20. Beckman MG, et al. *Venous thromboembolism: a public health concern*. *Am J Prev Med*. 2010;38(4 Suppl):S495–501.]
21. Mabrouk B, Chaari A, Dammak H et al. *La Tunisie Médicale - 2014 ; Pulmonary Thromboembolism: Incidence, Physiopathology, diagnosis and treatment Vol 92 (n°07) : 435-447*
22. Armand-Perroux A, Barrelier M-T. *La thrombose veineuse : quoi de neuf ? Réanimation*. 2008 ; 17 : 736-744/ *La Tunisie Médicale - 2014 ; Vol 92 (n°07) : 435-447*
23. Pollack, Schreiber, Goldhaber, et al. *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 Real World Registry)*. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 57, no. 6, 700–6, Feb. 2011.
24. Thames, Alpert, and Dalen. *Syncope in patients with pulmonary embolism*. *JAMA*, vol. 238, no. 23, 2509–11, Dec. 1977
25. Musset D, Parent F, Meyer G, et al. *Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicenter outcome study*. *Lancet* 2002;360:1914–1920

26. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. *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;83:416–420.
27. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008 ; 99 : 229- 34.
28. Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. J Thromb Haemost 2007 ; 5:296–304.
29. Van Strijen MJ, de Monye W, Kieft GJ et al. *Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism : a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy.* J Thromb Haemost 2005 ; 3:17–25
30. Perrier A, Roy PM, Aujesky D et al. *Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study.* Am J Med 2004 ; 116:291–299.
31. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I et al. *Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis?* Radiology 2001 ;219:629–636
32. Roach P.J., Bailey D.L., Schembri G.P. et al. *Transition from planar to SPECT V/ Q scintigraphy: rationale, practicalities, and challenges* Semin. Nucl. Med. 40 (6) (2010) 397–407.
33. PIOPED Investigators. *Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis.* JAMA 1990 May 23-30; 263(20):2753-9.
34. Le Roux P.-Y., et al. *New developments and future challenges of nuclear medicine and molecular imaging for pulmonary embolism,* Thromb Res (2017)
35. Bajc M., Neilly J.B., Miniati M et al. *EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography.* Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 36 (8) (2009) 1356–1370.
36. Le Roux P.Y, Pelletier-Galarneau M., De Laroche R et al. *Pulmonary scintigraphy for the diagnosis of acute pulmonary embolism: a survey of current practices in Australia, Canada, and France.* J. Nucl. Med. 56 (8) (2015) 1212–1217.

37. Burge A.J, Freeman K.D., Klapper P.J et al. *Increased diagnosis of pulmonary embolism without a corresponding decline in mortality during the CT era*. April 2008 Volume 63, Issue 4, Pages 381–386
38. Sheh SH, Bellin E, D.Freeman K et al. *Pulmonary Embolism Diagnosis and Mortality with Pulmonary CT Angiography versus Ventilation-Perfusion Scintigraphy: Evidence of Overdiagnosis with CT?* June 2012, Volume 198, Number 6
39. Elliott P, Anastasakis A, Borger M et al. *2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology*. European Heart Journal, Volume 35, Issue 39, 14 October 2014, Pages 2733–2779
40. De Caterina, Husted, Wallentin, et al. *Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis--Task Force on Anticoagulants in Heart Disease*. Thromb. Haemost., vol. 110, no. 6, 1087–107, Dec. 2013.
41. Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing | Recommendations | Guidance and guidelines | NICE.”
42. Eriksson, Dahl, Büller, et al. *A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial*. J. Thromb. Haemost., vol. 3, no. 1, 103–11, Jan. 2005.
43. Härtter, Yamamura, Stangier, et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and Caucasian subjects after oral administration of dabigatran etexilate*. 46 Thromb. Haemost., vol. 107, no. 2, 260–9, Feb. 2012.
44. Stangier, Clemens. *Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor*. vol. 15 Suppl 1, no. dav, 9508125, 9S–16S, 2009
45. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al *Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report*. Chest 149(2) :315–352
46. Konstantinides, Torbicki, Agnelli, et al. *2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur. Heart J., vol. 35, no. 43, 3033–69,3069a–3069k, Nov. 2014

47. Schulman, Kakkar, Goldhaber, et al. *Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis*. *Circulation*, vol. 129, no. 7, 764–72, Mar. 2014]
48. Prins, Lensing, Bauersachs, et al. *Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies*. *Thromb. J.*, vol. 11, no. 1, 21, Jan. 2013
49. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. *Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism*. *N Engl J Med*. 2013; 369:799-808.
50. The Hokusai-VTE Investigators. *Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism*. *N Engl J Med*. 2013 ; 369:1406-1415.
51. Schulman S, Kearon C et al. *Definition of major bleeding in clinical investigations of anti hemostatic medicinal products in non-surgical patients*. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3(04):692–694].
52. Blom, Doggen, Osanto, et al. *Malignancies, pro thrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis*. *JAMA*, vol. 293, no. 6, 715–22, Feb. 2005
53. Deitcher, *Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies*. *Semin. Thromb. Hemost.*, vol. 29, no. 3, 247–58, Jun. 2003
54. Lee, Kamphuisen, Meyer, et al. *Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, vol. 314, no. 7, 677–86, Aug. 2015
55. Vedovati, Germini, Agnelli, et al. *Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: à systematic review and meta-analysis*. *Chest*, vol. 147, no. 2, 475–83, Feb. 2015.
56. Voukalis C., Lip G., Shantsila E. *Non-vitamin Koral anticoagulants versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolicdisease*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2016
57. Basto A.N., Fewel N.P., Vo K., et al. *Initiation of direct oral anticoagulants versus warfarin for venous thromboembolism: impact on time to hospital discharge*
58. Weeda E.R., Kohn C.G., Peacock W.F et al, *Shorter hospital stays and lower costs for rivaroxaban compared with warfarin for venous thrombosis admissions*. *J Am Heart Assoc*, 2016

59. Nijkeuter M., Hovens M.M.C., Davidson B.L et al. *Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review*, Chest 129 (1) (Jan. 2006) 192–197
60. Miniati M., Monti S., Bottai M et al. *Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism*. Medicine (Baltimore) 85 (5) (Sep. 2006) 253–262
61. Planquette B, Ferre A, Peron J, Vial-Dupuy A et al. *Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism*. A single center cohort study. Thromb Res 2016 ; 148:70–75.
62. Poli D., Cenci C., Antonucci E et al. *Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy*, Thromb. Haemost. 109 (2) (Feb. 2013) 181–186
63. Alhadad A., Miniati M., Alhadad H. et al. *The value of tomographic ventilation/perfusion scintigraphy (V/PSPECT) for follow-up and prediction of recurrence in pulmonary embolism*, Thromb. Res. 130 (6) (Dec. 2012) 877–881.
64. Pesavento R, Filippi L, Palla A et al. *Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism*. Eur Respir J 2017; 49: DOI: 10.1183/13993003.01980-2016
65. Carrier M., Rodger M.A., Wells P.S., Righini M et al. *Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis*, J. Thromb. Haemost. 9 (6) (Jun. 2011) 1119–1125.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

LEMASLE Hugo

73 pages – 12 tableau – 14 figures

Résumé :

Objectif : Evaluer l'obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle (OVPR) par TEMP-TDM pulmonaire à 6 mois de thérapie d'anticoagulation entre les patients traités pour une première embolie pulmonaire (EP) par anti-vitamine K (AVK) ou héparine bas poids moléculaire (HBPM) et les patients traités par anticoagulant direct oraux (ADO).

Matériels et méthodes : Etude rétrospective, mono-centrique réalisée au CHU de Tours entre 2015 et 2018, sur 145 patients consécutifs, majeurs, ayant bénéficié d'une TEMP-TDM pulmonaire de réévaluation à 6 mois. Le critère de référence pour estimer une OVPR était la persistance de 1 segment ou 2 sous-segments hypo perfusés visibles sur la TEMP-TDM de réévaluation. Nous avons exclu de l'analyse statistique finale le risque faible d'EP du fait d'une différence significative entre le nombre de sujets entre les 2 groupes.

Résultats : Il n'existait pas de différence significative d'OVPR entre le groupe traité par AVK et le groupe traité par ADO ($p=0.16$; OR : 2.13, IC95% : 0.73 à 6.84). De plus nous avons retrouvé une OVPR chez 26,7% de l'ensemble des patients (IC 95% : 17.6 à 35.8%).

Conclusion : Nos résultats suggèrent qu'il n'y a pas de différence significative d'obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle chez les patients traités par AVK et ADO et que la TEMP-TDM pulmonaire de réévaluation à 6 mois reste la procédure de choix pour l'identification des patients à risque élevé de récives et de complication tel que l'HTP-TEC

Mots clés : Embolie pulmonaire, scintigraphie pulmonaire, obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle

Jury :

Président du Jury : Professeur Maria SANTIAGO - RIBEIRO

Directeur de thèse : Docteur Benoit ERRA

Membres du Jury : Professeur Denis ANGOULVANT
Professeur Laurent PLANTIER
Docteur Thibaud GENET

Date de soutenance : 26/10/2018

