



HAL
open science

La maladie thrombo-embolique au centre hospitalier de Grenoble : description et étude du risque d'embolie pulmonaire des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs

Jean Luc Bosson

► To cite this version:

Jean Luc Bosson. La maladie thrombo-embolique au centre hospitalier de Grenoble : description et étude du risque d'embolie pulmonaire des thromboses veineuses profondes des membres inférieurs. Médecine humaine et pathologie. 1991. dumas-01451574

HAL Id: dumas-01451574

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01451574>

Submitted on 1 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

2^e ede en plani

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE : 1991

N° D'ORDRE : 5030

**LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE
AU CENTRE HOSPITALIER DE GRENOBLE :**
Description et étude du risque d'Embolie Pulmonaire des
Thromboses Veineuses Profondes des membres inférieurs

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

BOSSON Jean-Luc

[Données à caractère personnel]

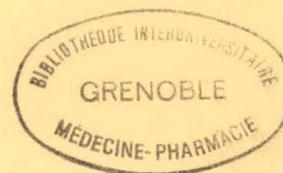
THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09 AVRIL 1991 à 16 heures

devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur

SARRAZIN Roger
CARPENTIER Patrick
DEMONGEOT Jacques
FRANCO Alain
GUIDICELLI Henri

Président de jury



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE : 1991

N° D'ORDRE :

**LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE
AU CENTRE HOSPITALIER DE GRENOBLE :**
Description et étude du risque d'Embolie Pulmonaire des
Thromboses Veineuses Profondes des membres inférieurs

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

BOSSON Jean-Luc

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09 AVRIL 1991 à 16 heures

devant le jury composé de :



115 012193 4

Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Professeur

SARRAZIN Roger
CARPENTIER Patrick
DEMONGEOT Jacques
FRANCO Alain
GUIDICELLI Henri

Président de jury



A mon père,
A ma famille,
A mes amis.

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur R.SARRAZIN

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance
et de mon respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur P.Carpentier

Monsieur le Professeur J.Demongeot

Monsieur le Professeur A.Franco

Monsieur le Professeur H.Guidicelli

Je les remercie

Pour leur enseignement,

Pour l'honneur qu'ils me font de juger ce travail.

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
Assesseurs du DoyenM. le Professeur C. VROUSOS
M. le Professeur R. LATREILLE
M. le Professeur A. FRANCO
M. le Professeur M. COMET

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.					
AMBLARD	Pierre	Dermatologie	HALIMI	Serge	Endocrinologie et
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie			Maladies Métaboliques
BACHELOT	Yvan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	HOLLARD	Daniel	Hématologie
			HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro- Entérologie
BARGE	Michel	Neurochirurgie			Médecine Interne
BARRET	Luc	Médecine Légale	HUGONOT	Robert	Génétique
BAUDAIN	Philippe	Radiologie	JALBERT	Pierre	O.R.L.
BEAUDOING	André	Pédiatrie	JUNIEN-LAVILLAULOY	Claude	Hématologie
BENABID	Alim-Louis	Biophysique	KOLODIE	Lucien	Chirurgie Thoracique et
BENSA	J. Claude	Immunologie	LATREILLE	René	Cardio-Vasculaire.
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique			Génie Biol. et Méd. (Biophysique)
BESSARD	Germain	Pharmacologie Fondamentale	LEBAS	François	Stomatologie et
					Chirurgie Maxillo-faciale
BEZES	Henri	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	LEBEAU	Jacques	Bactériologie et Virologie
					Chirurgie Générale
BOLLA	Michel	Radiothérapie	LE NOC	Pierre	Thérapeutique
BOST	Michel	Pédiatrie	LETOUBLON	Christian	Cardiologie et Maladies Vasculaires
BOUCHARLAT	Jacques	Psychiatrie Adultes	LEVERVE	Xavier	Epidémiologie
BOUCHET	Yves	Anatomie	MACHECOURT	Jacques	Gynécologie et Obstétrique
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie			Médecine du Travail
BUTEL	Jean	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	MAGNIN	Robert	Médecine Interne
			MALINAS	Yves	Maladies Infectieuses
CHAMBAZ	Edmond	Biochimie	MALLION	J. Michel	Ophtalmologie
CHAMPETIER	Jean	Anatomie	MASSOT	Christian	Pneumologie
CHARACHON	Robert	O.R.L.	MICLOUD	Max	Neurologie
CHIROSSSEL	J. Paul	Anatomie	MOUILLON	Michel	Neurologie
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PARAMELLE	Bernard	Rhumatologie
COLOMB	Maurice	Immunologie	PELLAT	Jacques	Hépto-Gastro- Entérologie
COMET	Michel	Biophysique	PERRET	Jean	Gynécologie-Obstétrique
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PHELIP	Xavier	Pédiatrie
COUDERC	Pierre	Anatomie Pathologique	RACHAIL	Michel	Urologie
COULOMB	Max	Radiologie			Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
CROUZET	Guy	Radiologie	RACINET	Claude	Ophtalmologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	RAMBAUD	Pierre	Neurochirurgie
DELORMAS	Pierre	Pneumologie	RAMBEAUD	J. Jacques	Chirurgie Générale
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale	RAPHAEL	Bernard	Cancérologie
					Histologie
DENIS	Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires	ROMANET	J. Paul	Bactériologie-Virologie
			DE ROUGEMONT	Jacques	Biologie du Développement et de la Reproduction
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	SARRAZIN	Roger	Hématologie
DYON	J. François	Chirurgie Infantile	SCHAERER	René	Maladies Infectieuses
ETERRADOSSI (Mme)	Jacqueline	Physiologie	SEIGNEURIN	Daniel	Anesthésiologie et Réanimation
FAURE	Claude	Anatomie	SEIGNEURIN	J. Marie	Anatomie Pathologique
FAURE	Gilbert	Urologie	SELE	Bernard	Physiologie
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro- Entérologie			Néphrologie
			SOTTO	J. Jacques	Biochimie
FRANCO	Alain	Médecine Interne	STAHL	J. Paul	Radiothérapie
GAVEND	Michel	Pharmacologie Fondamentale	STIEGLITZ	Paul	
GIRARDET	Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurg.	STOEBNER	Pierre	
			TANCHE	Maurice	
GOULLIER (Mme)	Andrée	Parasitologie	VIALTEL	Paul	
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	VIGNAIS	Pierre	
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale	VROUSOS	Constantin	
HADJIAN	Arthur	Biochimie			

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE	2
I) DEFINITION.....	2
II) EPIDEMIOLOGIE.....	2
1) LA PREVALENCE.....	2
2) LES FACTEURS DE RISQUE DES TVP.	3
3) LES FACTEURS DE RISQUE D'EP.....	6
III) ELEMENTS DIAGNOSTIQUES.....	8
1) LE DIAGNOSTIC DES TVP.	8
2) LE DIAGNOSTIC DE L'EP.....	10
IV) CONCLUSION.	12
MATERIEL ET METHODE	13
I) MATERIEL.....	13
1) LA POPULATION.....	13
1.1) L'origine des données.....	13
1.2) Le fichier MTE.....	13
1.3) Les règles de fonctionnement.....	13
2) LES OUTILS STATISTIQUES.....	14
II) METHODE.....	15
1) L'ETUDE DESCRIPTIVE.....	15
2) L'ETUDE DU RISQUE D'EP DES TVP.....	16
RESULTATS	19
I) ETUDE DESCRIPTIVE.....	19
1) Le fichier d'origine.....	19
2) Les populations non prises en compte.....	20
2.1) Les TVP des membres supérieurs.....	20
2.2) Les sujets sans phlébographie.....	20
2.3) Les sujets à phlébographie normale.....	20
3) Notre population.....	21
3.1) L'étude univariée.....	21
3.2) L'étude multivariée.....	25
II) LES FACTEURS DE RISQUE D'EMBOLIE PULMONAIRE	33
1) ETUDE UNIVARIEE.....	33
1.1) Variables générales.....	33
1.2) La topographie de la TVP.....	36
1.3) L'hémodynamique veineuse.....	42
2) ANALYSES DISCRIMINANTES.....	43
3) INDUCTION.....	47

III) LA MTE EN 1990.....	50
1) EVOLUTION DE L'ACTIVITE.....	50
2) CARACTERISTIQUES DES TVP EN 1990.....	53
3) LES FOYERS EMBOLIGENES INHABITUELS	57
3.1) Les thromboses des veines jumelles	57
3.2) Les thromboses des veines fémorales profondes.....	57
3.3) Les thromboses sur veines dédoublées.....	58
3.4) Les thromboses veineuses saphènes internes.....	59
4) LA PLACE DE L'ECHOGRAPHIE	64
5) ETUDE DES INDICATIONS D'IPVCI.....	65
5.1) Stabilité des indications.....	65
5.2) Evolution du nombre et du type d'IPVCI.....	67
DISCUSSION.....	69
I) LA QUALITE DES DONNEES	69
II) ETUDE DESCRIPTIVE DES TVP	72
III) ETUDE DU RISQUE D'EP DES TVP.....	74
IV) LA MTE EN 1990	77
1) LES FOYERS EMBOLIGENES INHABITUELS	77
2) LA PLACE DE L'ECHOGRAPHIE	79
3) LES INTERRUPTIONS CAVES.....	82
V) QUELQUES REFLEXIONS.....	84
1) LA GESTION DE LA MTE CHEZ LE SUJET AGE.....	84
2) VERS UN SYSTEME EXPERT.....	85
2.1) Justification.....	85
2.2) Objectifs et méthodologie.....	85
3) PROSPECTIVES.....	87
CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	91
I) LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE.....	91
II) INFORMATIQUE ET STATISTIQUE.....	100

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le service d'Angiologie d'Urgence créé en 1975 à l'initiative du Pr R.SARRAZIN sous la responsabilité du Pr A.FRANCO a développé, en plus d'un savoir-faire technique dans le diagnostic des Thromboses Veineuses Profondes (TVP), une véritable politique de gestion globale de la Maladie Thrombo-Embolique (MTE). Les différents aspects de cette activité sont d'ordre diagnostique (diagnostic des TVP et conseil dans la démarche étiologique) et thérapeutique (avis thérapeutique; mise en place, en collaboration avec le service de chirurgie vasculaire, des Interruptions Partielles de la Veine Cave Inférieure (IPVCI) par filtre endocave et suivi des patients). Le registre informatique de la MTE, créé en 1982, est un véritable témoin de l'expérience considérable accumulée dans ce domaine.

Il est à l'origine de notre travail dont la première partie est consacrée à l'analyse statistique de ce fichier. L'objectif est de formaliser l'expérience et le savoir-faire des angiologues par la description aussi précise que possible des TVP des membres inférieurs et par l'étude du risque d'Embolie Pulmonaire (EP) de ces TVP, concepts indispensables pour une décision thérapeutique adaptée.

Dans la deuxième partie de ce travail nous étudions l'évolution du service marquée par la maîtrise de l'échographie veineuse. Les conséquences de cette évolution technique dans la gestion de la MTE sont envisagées. Puis, compte tenu de l'acquis de ces dix années d'expérience, nous discutons de l'intérêt et de la faisabilité d'un système expert d'aide à la décision en pathologie thrombo-embolique.

LA MALADIE
THROMBO-EMBOLIQUE

LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

I) DEFINITION

La notion de Maladie Thrombo-Embolique (MTE) recouvre deux entités : la thrombose veineuse initiale et/ou sa conséquence l'Embolie Pulmonaire (EP). Une thrombose veineuse est la formation d'un caillot fibrino-cruorique obstruant la lumière d'une veine. On oppose les Thromboses Veineuses Profondes (TVP) aux thromboses veineuses superficielles du réseau veineux sous-cutané. L'EP résulte de la migration de substances qui viennent obstruer une partie du lit artériel pulmonaire. Notre étude se limite aux TVP des membres inférieurs qui représentent 85% à 90% des causes d'EP [86]. Les autres étiologies de l'EP (caillots fibrino-cruoriques d'autres origines, embolie graisseuse, embolie gazeuse et exceptionnelle embolie de tissu néoplasique) constituent des exceptions, dont la prise en charge ne sera pas envisagée ici. Nous parlerons donc de MTE dans un sens restreint : TVP des membres inférieurs avec ou sans EP.

II) EPIDEMIOLOGIE

1) LA PREVALENCE

On estime qu'il y a aux Etats-Unis 600 000 cas annuels d'EP, dont 30% entraînent un décès, et 250 000 TVP reconnues cliniquement [35] [20]. La plupart des publications citent ces chiffres en faisant référence à l'article de COON [20]. En fait l'auteur décrit les difficultés méthodologiques rencontrées dans l'étude de la MTE. L'insuffisance de la clinique est rappelée aussi bien pour le diagnostic d'EP que celui de TVP. Les certificats de décès ne semblent pas plus satisfaisants puisque ROSSMAN [78] ne retrouve qu'une EP sur six correctement codée en référence à la classification internationale des maladies (OMS). Seules les études autopsiques sont fiables. Elles posent cependant deux problèmes : la fréquence d'EP varie du simple au double selon les techniques [84] et toutes les EP diagnostiquées à l'autopsie n'ont pas la même signification clinique. Il existe donc une part de subjectivité même après autopsie. Le chiffre de 200 000 EP mortelles par an aux Etats-Unis est une extrapolation à la population générale à partir de données autopsiques. C'est donc plus un ordre de grandeur qu'une estimation précise de prévalence. La conférence de consensus du NIH en 1986 [14] retient les chiffres de 300 à 600 000 cas de MTE par an responsables d'au minimum 50 000 décès. Par analogie avec ces estimations on évalue, en France, l'incidence annuelle d'EP entre 50 et 100 000 cas responsables de 5 à 10 000 décès [64]. Les EP surviennent dans 50% des cas chez

des patients dont l'espérance de vie est limitée (inférieure à quelques mois) [68] [19] [62]. A l'inverse, la MTE est une cause de décès "injustifié" dans 50% des cas. La mortalité de la MTE est de 30% sans traitement contre 8% avec [35]. La fréquence de la MTE varie considérablement selon le critère de jugement utilisé (autopsie, clinique, examens complémentaires) et l'origine des patients (service de médecine, d'obstétrique ou de chirurgie) [22], [51], [61], [82]. Nous allons donc préciser les différents facteurs de risque et les circonstances déclenchantes liées à la MTE.

2) LES FACTEURS DE RISQUE DES TVP

Ce panorama des différents facteurs de risque et des circonstances favorisant les TVP fait référence à plusieurs articles [50] [67] [20]. Le plus complet est celui de COON. La triade de Virchow résume ces différents facteurs : stase, troubles de la coagulation et altération de l'endothélium veineux.

Les principaux facteurs de risque sont :

L'âge qui est un facteur de risque de TVP admis par tous. La MTE est exceptionnelle chez l'enfant (1,2 cas pour 10 000 admissions dans un hôpital pédiatrique). Le risque de MTE apparaît chez l'adulte jeune particulièrement chez la femme du fait des TVP liées aux grossesses. Il augmente significativement après 40 ans mais semble stable ensuite si l'on tient compte des pathologies associées (en particulier cancer dont l'incidence augmente avec l'âge favorisant les TVP). Par contre l'âge semble jouer un rôle majeur pour les TVP survenant en post-opératoire puisque HIRSH [46] et COON [18] retrouvent une fréquence de TVP isotopiques multipliée par deux chez les sujets de plus de 60 ans en période post-opératoire.

Les antécédents de MTE constituent un facteur de risque majeur de TVP avec un risque relatif proche de 2,5. **La présence de varices** joue également un rôle prédisposant peut-être par leur origine post TVP fréquente.

L'immobilisation et la stase veineuse jouent un rôle important dans la survenue d'une MTE comme le montre la fréquence élevée des TVP sur un membre paralysé ou les TVP survenant après une station assise prolongée (voiture, avion...).

L'obésité multiplie le risque de MTE par l'immobilisation relative qu'elle entraîne et peut-être par une diminution de la fibrinolyse physiologique.

Les patients avec un groupe sanguin A auraient un risque de MTE plus élevé.

Les oestrogènes multiplient le risque de MTE par 4 ou 5. Ils agissent directement sur les facteurs de la coagulation (dont l'antithrombine III) mais aussi

en augmentant la distensibilité veineuse. On a pu montrer un effet dose. Les oestrogènes faiblement dosés sont donc à risque de MTE plus faible.

Le tabac a un rôle difficile à apprécier puisqu'il favorise les TVP pour LOWE [59] alors qu'il joue un rôle protecteur pour PRESCOTT [74].

L'influence de la météorologie est souvent évoquée; les différentes études, malgré une méthodologie complexe, ne permettent pas de conclure [73].

En milieu chirurgical le risque est fonction du type de chirurgie mais les différents facteurs généraux déjà cités ont un effet cumulatif.

La chirurgie orthopédique est la chirurgie à plus haut risque de MTE. Il s'agit surtout des prothèses de hanche ou de genou, mais aussi de la fracture du col fémoral chez le sujet âgé et des immobilisations plâtrées. La fréquence de TVP hors prévention est de l'ordre de 50% allant jusqu'à 80% [31] pour les prothèses de genou. La prévention laisse un taux de TVP "incompressible" de l'ordre de 10 %.

La neurochirurgie est également une chirurgie à haut risque de TVP.

La chirurgie gynécologique et urologique présente un risque élevé de TVP pour certains gestes comme les prostatectomies par voie trans-vésicale.

En traumatologie il y a 20% de TVP chez les polytraumatisés et 40% en cas de traumatisme crânien et/ou paraplégie associée.

En chirurgie générale on observe 15% de TVP avec 7% de TVP proximales et 1% d'EP mortelles. La chirurgie thoracique et la chirurgie vasculaire ont le même risque de MTE que la chirurgie générale.

En obstétrique le risque de MTE est multiplié par 5 durant la grossesse, surtout après 28 semaines d'aménorrhée. La MTE est une complication classique du post-partum.

En milieu médical.

Le cancer. La relation MTE et cancer est établie depuis les travaux de TROUSSEAU en 1872 [91]. De nombreux auteurs ont confirmé la fréquence élevée des TVP chez les patients atteints de pathologie néoplasique de localisations très diverses (pancréas, poumons, sein, prostate, estomac, utérus...) [85], [29], [18]. Ce risque de MTE est rapporté à des troubles de la coagulation qui sont pourtant peu spécifiques des cancers [76]. Parmi les patients avec MTE on retrouve de 10 à 15% de patients présentant un cancer connu au moment de l'épisode de MTE [41], [1], [39], [40], [42]. Par contre le risque de survenue ultérieure d'un cancer après un épisode de MTE est évalué différemment selon les auteurs. Ce risque est significativement élevé pour GORE qui trouve 15% de cancers 2 ans après un épisode de MTE [41]. ADERKA en trouve 34% chez des patients avec

MTE sans étiologie évidente [1], GOLBERG 6,3% avec un suivi médian de 5 ans [39]. Par contre GRIFFIN ne retrouve pas plus de cancers ultérieurs dans la population avec MTE que dans la population hospitalière de référence [42].

Les pathologies cardiaques augmentent considérablement le risque de MTE puisque l'on retient le chiffre de 70% de MTE en cas d'insuffisance cardiaque congestive et 30% dans les suites d'un infarctus du myocarde. Ces chiffres sont complètement modifiés par l'héparinothérapie devenue très fréquente dans ce type de pathologie.

En neurologie les hémiplésies se compliquent dans plus de 50% des cas de TVP du côté du membre paralysé.

Les pathologies inflammatoires du colon, la maladie de Behcet, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome des anti-phospholipides, la maladie de Buerger se compliquent fréquemment de TVP du fait de lésions inflammatoires de la paroi veineuse et surtout par les anomalies de la coagulation associées telles que la présence d'un anticoagulant circulant.

Une carence martiale est souvent associée aux TVP.

Les troubles de la coagulation concernent des déficits quantitatifs ou qualitatifs en antithrombine III (2 à 5% des TVP isolées), en protéine C (8% des TVP isolées) et en protéine S (8% des TVP isolées). Il peut s'agir de déficits familiaux ou acquis (Ex: syndrome néphrotique et déficit en AT III). Les déficits peuvent concerner le système de la fibrinolyse. L'investigation et la prise en charge de ces états de thrombophilie sont précisées dans une publication du Comité Britannique pour une standardisation en hématologie [9]. La liste des états d'hypercoagulabilité primaire ou secondaire est détaillée par THOMAS [89].

L'homocystinurie et l'hémoglobinurie paroxystique font partie de ces affections rarissimes se compliquant de TVP dans plus de 75% des cas. L'insuffisance respiratoire chronique, le diabète, les états infectieux augmentent également le risque de TVP de manière beaucoup moins importante.

Les causes locales expliquent les thromboses d'effort par compression extrinsèque (syndrome du défilé thoraco-brachial). Le **syndrome de Cockett** est dû à une compression de la veine iliaque gauche par l'artère iliaque droite. Il se traduit par une gêne à l'effort liée à un obstacle au retour veineux et souvent par des TVP à répétition entraînant le développement d'une circulation veineuse collatérale. Les traumatismes veineux liés aux manoeuvres endovasculaires (ponctions, cathéters...) sont une cause de plus en plus fréquente de thrombose veineuse. Les plaies chirurgicales ou accidentelles sont parfois à l'origine de TVP.

La multiplication de ces facteurs de risque a conduit de nombreux auteurs à proposer des scores prédictifs de TVP dans telle ou telle circonstance favorisante.

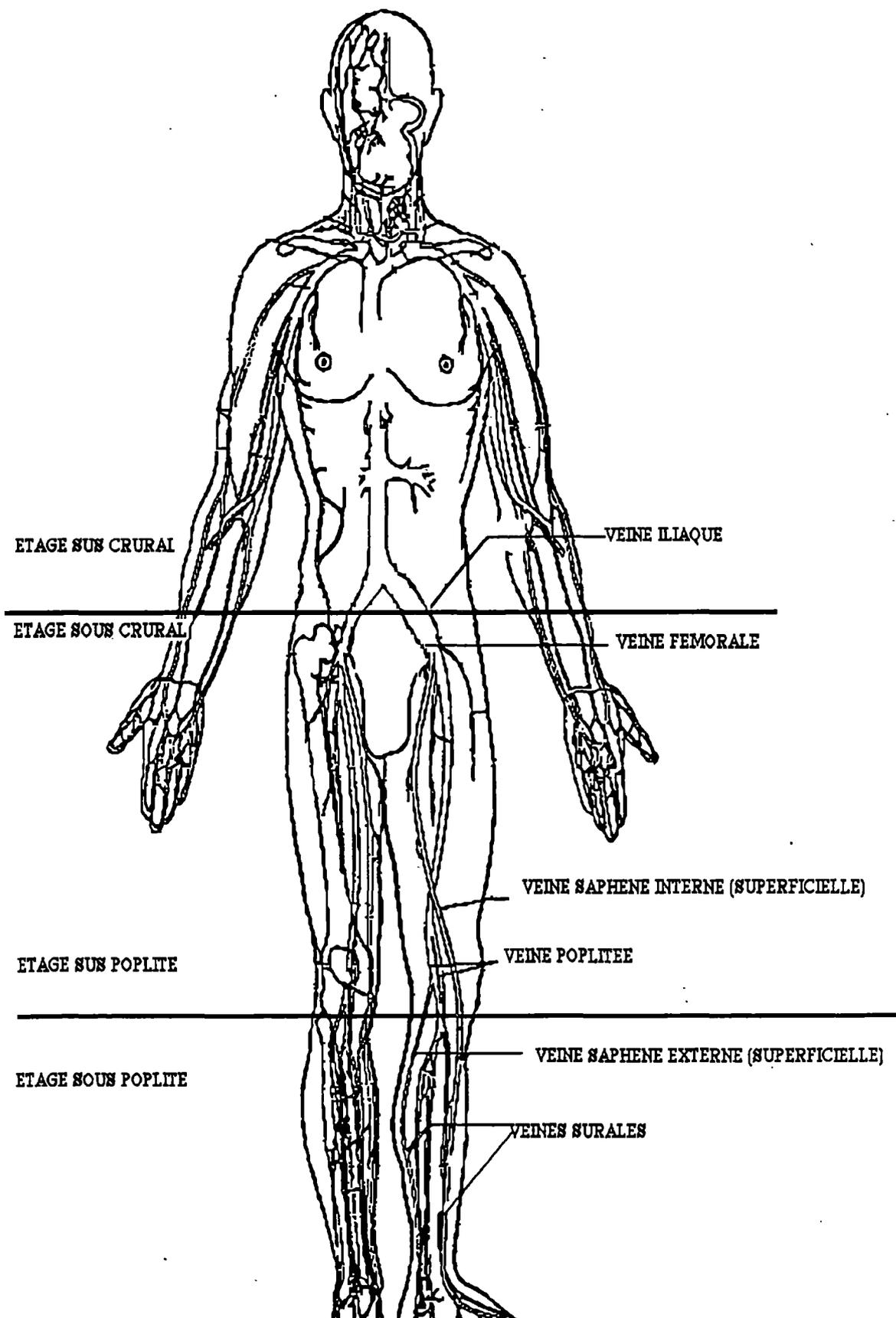
Ces index prédictifs sont calculés à partir d'analyses discriminantes portant sur différentes variables. LOWE propose un index prédictif du risque de TVP en chirurgie digestive basé sur l'âge, le poids, le sexe, la présence de varices et le tabagisme. Les résultats semblent intéressants mais la méthode de validation n'est pas convainquante (comparaison historique) [59]. CLAYTON propose un index avec trois variables cliniques (âge, varices, poids) et deux variables biologiques (temps de lyse des euglobulines et taux de fibrinogène) [11]. L'équation obtenue permet de détecter 95% des patients qui ont fait une TVP post-opératoire tout en n'ayant que 28% de faux positifs. Malheureusement cette validation a été faite sur l'échantillon d'apprentissage et pas sur un échantillon test ce qui doit rendre prudent quant à la généralisation de ces résultats. D'autres index ont été proposés [88].

3) LES FACTEURS DE RISQUE D'EP

La fréquence d'EP en présence d'une TVP des membres inférieurs, est estimée le plus souvent entre 40% et 60% [50], [70], [20]. Au Centre Hospitalier de GRENOBLE il y avait, en 1982 et 1983, 25 MTE pour 1000 hospitalisations, soit environ 700 cas par an [68]. Il est difficile d'isoler chez les sujets présentant une TVP des facteurs influençant la survenue d'une EP. Le facteur de risque le plus étudié est la topographie de la thrombose. Le schéma N°1 rappelle la disposition anatomique du réseau veineux profond. Le niveau sural (ou sous-poplité) se caractérise par la présence de plusieurs veines alors qu'en sus-poplité il existe un tronc collecteur principal. Le risque relatif d'une thrombose sus-poplitée par rapport à une thrombose sous-poplitée est estimé à 1,5 [70]. MOSER dans une étude prospective (dépistage systématique de la TVP et de l'EP dans une population à haut risque de MTE) ne retrouve pas d'EP en présence de TVP surale contre 48% d'EP avec une TVP sus-poplitée. Il propose en conséquence de ne pas traiter les TVP surales asymptomatiques [63]. Il est également admis que les phlébites sus-crurales sont plus emboligènes que les phlébites sous-crurales, et plus généralement encore, que le risque d'EP augmente avec la hauteur de la tête du caillot. Nous n'avons pu toutefois retrouver d'études confirmatives. Par contre les TVP caves sont reconnues comme étant à haut risque. L'aspect du caillot (caillot flottant) est également un facteur de risque probable (77% EP si caillot cave flottant contre 30% sinon [75]. On a pu montrer que le décès par EP est plus souvent le fait d'EP successives que celui d'une EP massive [66]. Toutes ces études portent sur un petit nombre de cas, généralement sélectionnés (par exemple les patients d'un service d'orthopédie). Elles sont toutes confrontées au problème de la chronologie des examens par rapport à la date de survenue de l'EP. On étudie le plus souvent le caillot résiduel post-EP. Dans quelle mesure la migration de la tête du caillot le modifie-t-il?

RESEAU VEINEUX

(SCHEMA N°1)



III) ELEMENTS DIAGNOSTIQUES

1) LE DIAGNOSTIC DES TVP

Les **signes cliniques** ne sont pas fiables, entraînant autant de diagnostics par excès que par défaut (Se et Sp inférieures à 50%) [15], [17]. Ceci amène certains auteurs à proposer des explorations systématiques dans les contextes à haut risque (chirurgie du genou par exemple) [87].

Parmi les **examens biologiques** seul le dosage du **D-Dimère** et des complexes Thrombine-Antithrombine (TAT) ont un intérêt. Ce sont des tests sensibles mais très peu spécifiques. Ils n'ont d'intérêt que négatifs permettant d'éliminer une MTE du fait d'une très bonne valeur prédictive négative. Ceci ne concerne malheureusement que très peu de patients hospitalisés chez qui les taux de D-dimère ou de TAT sont très souvent élevés. Le moins mauvais de ces tests est le dosage des D-dimères par méthode ELISA [13], [8].

Parmi les explorations non-invasives, nous citerons la **Rhéopléthysmographie Occlusive (RPO)** [34]. Utilisant les propriétés de conduction électrique du sang, on mesure la résistance au passage d'un courant électrique de faible intensité au travers d'un membre. On peut ainsi étudier les variations de volume veineux (lié au débit sanguin) en réalisant une occlusion (par un brassard à la racine de la cuisse) puis une vidange. On obtient un indice de vidange (IV) fonction de la capacité veineuse totale et un indice de débit de vidange (IDV) qui diminue en cas d'obstacle à l'écoulement veineux. Par rapport à la phlébographie, la RPO a une sensibilité de 93% et une spécificité de 97%. Les résultats sont moins bons à l'étage sural (Se=66%) [75]. Elle apporte une information sur le caractère fonctionnel du réseau veineux.

Les méthodes isotopiques sont représentées par le **test au fibrinogène marqué**. Il s'agit d'un test de réalisation relativement complexe avec injection de produit d'origine humaine et manipulation de produits radioactifs. Ce test a une bonne sensibilité sauf au niveau sus-crural, il est peu spécifique. De nouvelles techniques sont en cours de développement (anticorps antifibrine, antiplaquettes). Ces techniques ont une place de choix dans le dépistage des TVP après chirurgie programmée notamment en orthopédie [79].

Le Doppler veineux obtient de très bons résultats entre des mains expérimentées. Il apporte une information topographique sommaire. Par définition, il ne peut diagnostiquer les TVP sans retentissement hémodynamique (caillot flottant). Il est très utile pour l'étude du caractère fonctionnel de la circulation collatérale. Il reste l'examen privilégié de l'étude des reflux veineux profonds ou superficiels.

L'échographie veineuse en mode B (analyse de l'amplitude des ondes ultrasonores permettant la reconstitution d'une image) peut être associée avec le doppler pulsé (avec analyse de fréquence et éventuellement codage couleur) permettant ainsi d'obtenir des informations topographiques et hémodynamiques [21], [30]. Les résultats de l'échographie sont excellents pour ELIAS avec une sensibilité de 98% et spécificité de 95% (étude comparative de 297 patients). Les résultats sont moins bons au niveau sural avec une sensibilité de 90% [26]. D'autres auteurs retrouvent des résultats identiques [24], [43]. Dans la série rapportée par ELIAS les patients étaient adressés dans 80% des cas pour suspicion de TVP. Dans ces conditions le diagnostic échographique est plus facile que lors de bilans d'EP. Ceci explique en partie les résultats médiocres de J. de LAVEAUCOUPET qui retrouve une sensibilité de 69%. Il s'agit toutefois d'une petite série; en calculant l'intervalle de confiance de cette sensibilité on s'aperçoit qu'il varie entre 55 et 85 %. La limite supérieure de cet intervalle de confiance est donc proche des résultats habituels [56]. Il est néanmoins certain que les résultats de ces techniques ultra-sonores sont examinateurs dépendants [28].

La phlébographie reste l'examen de référence. Outre la topographie de la TVP, on peut sur la phlébographie étudier l'aspect du caillot (frais, ancien, flottant), le développement de la circulation collatérale...Mais il s'agit d'un examen invasif pas toujours réalisable (allergie à l'iode, insuffisance rénale, difficulté de ponction veineuse...). Nous n'avons pas pu chiffrer le nombre de cas où la phlébographie n'a pu être pratiquée, par contre sur plusieurs études cliniques on note le chiffre de 10% de phlébographies faites mais ininterprétables [16]. Un à cinq pour cent des phlébographies normales se compliquent de TVP mais ce chiffre est probablement moindre depuis l'emploi de produits de contraste plus dilués [5]. Les accidents les plus graves sont le choc allergique à l'iode et la nécrose tissulaire par extravasation de produit de contraste.

L'angioscopie veineuse n'a pas encore sa place dans le diagnostic des TVP.

2) LE DIAGNOSTIC DE L'EP

Les signes cliniques ne sont pas fiables mais ils doivent faire évoquer le diagnostic d'EP dans un contexte à risque. On rappellera les formes paucisymptomatiques des EP massives quand elles surviennent chez des sujets jeunes. A l'inverse toute décompensation respiratoire peut être due à une EP chez un sujet fragile.

Les examens biologiques sont utiles pour le diagnostic différentiel, seule l'association hypoxie-hypocapnie est évocatrice d'EP. L'étude du gradient alvéolo-capillaire de Co₂ apporte des précisions supplémentaires.

L'électrocardiogramme et la radio pulmonaire sont indispensables surtout pour le diagnostic différentiel.

La scintigraphie pulmonaire de perfusion est l'enregistrement par une gamma-caméra du champ pulmonaire après injection intraveineuse de macroagregats d'albumine marquée au technetium 99. Le territoire embolisé apparaît comme une lacune (ou défaut) sur les images de perfusion. Une scintigraphie normale élimine pratiquement le diagnostic d'EP [70]. Par contre il existe des faux-positifs notamment en cas de bronchopathies chroniques. L'étude couplée de la perfusion et de la ventilation donne une meilleure spécificité à la scintigraphie. Mais l'examen est alors plus long et nécessite une bonne coopération du patient. La scintigraphie est donc un examen imparfait mais qui ne connaît ni contre-indication ni effets secondaires, la seule limite à son utilisation étant l'accès à la gamma-caméra. La difficulté de porter un diagnostic positif d'EP sur une scintigraphie pulmonaire a fait proposer des critères diagnostiques précis permettant de classer les patients en quatre classes de probabilité d'EP croissante. Ces critères sont résumés tableau N°1. Un mismatch est un défaut de perfusion sans défaut de ventilation; un petit défaut affecte moins de 25% d'un segment pulmonaire, un défaut moyen affecte entre 25 et 75% d'un segment et un grand défaut plus de 75% [92], [60], [7], [71].

CRITERES SCINTIGRAPHIQUES DU DIAGNOSTIC D'EP

CATEGORIE	McNEIL	BIELLO	PIOPED
ABSENCE D'EMBOLIE PULMONAIRE	1) Perfusion normale.	1) Perfusion normale.	1) Perfusion normale. 2) 1 à 3 petits défauts Rx normale ventilation impossible.
PROBABILITE D'EMBOLIE PULMONAIRE FAIBLE	2) Mismatch isolé segmentaire ou sous segmentaire Rx normale. 3) Défect isolé ventilation et perfusion. 4) Multiples mismatches sous-segment Rx normale.	2) petits mismatches. 3) défauts ventilation perfusion sans image Rx. 4) Défect perfusion plus petit que l'image Rx.	3) défauts sous segmentaires. 4) défaut perfusion modéré Rx normale ventilation impossible. 5) tous défauts de perfusion plus petits que l'image Rx ventilation impossible. 6) défauts perfusion et ventilation inf à 50% d'un poumon incluant moins de 75% d'un lobe Rx normale 7) Plus de 3 petits défauts. 8) 3 ou 4 petits défauts avec images Rx.
PROBABILITE D'EMBOLIE PULMONAIRE INTERMEDIAIRE ou INDETERMINEE	5) Mélange de défauts ventilation perfusion et de mismatches. 6) Défauts perfusions avec images Rx.	5) Défauts perfusion avec BPCO 6) Défauts perfusion même taille que images Rx. 7) mismatch moyen	9) toutes anomalies non définies par les autres critères.
PROBABILITE D'EMBOLIE PULMONAIRE ELEVEE	7) Mismatch isolé lobaire ou plus Rx normale. 8) Multiples mismatches segmentaires ou plus Rx normale.	8) Grand mismatch 9) Défaut >> image Rx 10) Multiples mismatches moyens ou grands sans images Rx.	10) grands défauts perfusions >=2 ventilation et Rx normale 11) grands défauts perfusions >=2 >> défauts perfusion ou Rx. 12) grand défaut + 2 ou plus défauts moyens ventilation et Rx normale. 13) défauts moyens 4 ou plus ventilation et Rx normale.

TABLEAU N°1

L'échographie cardiaque éventuellement par voie trans-oesophagienne permet la recherche de caillots dans les cavités cardiaques droites, d'une dilatation de ces cavités et l'étude des pressions intracardiaques. Cet examen nous paraît indispensable en cas de suspicion de cœur pulmonaire chronique et avant pose d'une IPVCI par voie jugulaire.

L'angiographie pulmonaire par cathétérisme des cavités cardiaques droites est l'examen de référence. Il s'agit d'une investigation lourde, nécessitant des équipes expérimentées. On estime à 4% la fréquence des complications mettant en jeu le pronostic vital (troubles du rythme cardiaque...) [86].

Il existe différentes stratégies diagnostiques combinant ces examens complémentaires, mais celles-ci ne font pas actuellement l'objet d'un consensus [86], [66], [4], [53].

IV) CONCLUSION

Ce qui caractérise la MTE c'est sa gravité, sa fréquence et sa présence dans tous les domaines de la médecine responsable parfois d'une certaine dispersion des responsabilités (maladie orpheline?). Les difficultés de son diagnostic ont pour corollaire un manque d'information concernant ses facteurs de risque. C'est une pathologie mettant en jeu le pronostic vital par sa complication immédiate l'EP, et responsable à plus long terme d'une pathologie invalidante l'insuffisance veineuse chronique. On dispose de moyens thérapeutiques efficaces, mais qui comportent tous un risque proportionnel à cette efficacité. En urgence, c'est l'estimation du risque d'EP (primo embolie ou risque de récurrence) qui conditionne les modalités de la prise en charge.

MATERIEL ET METHODE

MATERIEL ET METHODE

I) MATERIEL

1) LA POPULATION

1.1) L'origine des données

Lors de la création du laboratoire d'explorations fonctionnelles veineuses s'est posé le problème de la dispersion de l'information concernant des patients pris en charge par une équipe multidisciplinaire (médecins du service d'origine, radiologues, angiologues et chirurgiens vasculaires). Il a alors été décidé de centraliser un minimum d'informations nécessaire à une bonne gestion de ces patients, au laboratoire d'angiologie, sous forme d'un dossier informatisé. Ce fichier a été créé en 1982 par le Pr FRANCO et le Dr DUBOIS sur micro-ordinateur APPLE II. Les données enregistrées le sont donc dans un but d'exploitation immédiate, et leur éventuelle exploitation statistique n'a pas été prise en compte prioritairement dans le choix des items retenus.

1.2) Le fichier MTE

Nous détaillerons la première version utilisée de mi-1982 à 1984 (fichier MTE-1 avec 1466 enregistrements), puis nous signalerons les principales modifications de la deuxième version (fichier MTE-2 avec 518 enregistrements) utilisée jusqu'en 1985. Au total, il y a 1984 enregistrements couvrant, sans discontinuité, une période de trois ans. Les principales rubriques concernent le patient (identification par un N° de dossier, date de naissance, sexe, service d'origine, date d'examen); la thrombose (signes cliniques; indices rhéographiques; neuf variables décrivant l'aspect phlébographique au niveau sural, poplité, fémoral, iliaque et cave, avec trois modalités: aspect normal, caillot frais, caillot ancien); l'embolie pulmonaire (signes cliniques, signes radiologiques, signes scintigraphiques); le traitement (héparine oui ou non, fibrinolytiques avec leur type, thrombectomie, IPVCI avec éventuellement son type et son indication). D'autres items concernent l'évolution à long terme, la conformité de la prise en charge médicale (par rapport aux règles fixées par les angiologues), l'intérêt de l'observation et un texte de commentaire libre.

1.3) Les règles de fonctionnement

a) Dans la prise en charge des patients.

Même si le recueil des données n'a pas été fait dans le cadre d'un protocole strict, il existe quelques règles de fonctionnement permettant d'envisager une exploitation statistique : la rhéographie est systématique; toute suspicion de phlébite sus-poplité est une indication de phlébographie; toute phlébite prouvée en phlébographie conduit

à pratiquer un bilan d'embolie pulmonaire; toute suspicion d'embolie pulmonaire est une indication de phlébographie. L'absence de l'un de ces examens, sauf pour les phlébites surales, s'explique par des raisons médicales ou techniques indépendantes de la pathologie veineuse. Cette homogénéité dans la prise en charge est renforcée par la stabilité de l'équipe médicale durant cette période.

b) Dans le recueil des données.

Sont enregistrés tous les patients adressés au laboratoire d'angiologie et présentant une pathologie angiologique quelle qu'elle soit :TVP des membres inférieurs mais aussi EP isolées, phlébites des membres supérieurs. Les patients ayant des explorations fonctionnelles veineuses négatives ne figurent pas sur ce fichier. Le recrutement se fait essentiellement à l'intérieur du CHU, au besoin au lit du malade (réanimation,chirurgie...). De plus, en 1982, le laboratoire existait depuis 7 ans et il centralisait bien toutes les suspicions de MTE. A la première consultation on ouvre un dossier qui est complété lors d'une réunion multidisciplinaire. On dispose ainsi d'informations postérieures à la première consultation (notamment en cas d'EP survenue dans les premiers jours suivant le diagnostic). C'est également à ce moment que le diagnostic final est retenu pour la TVP, mais surtout pour l'EP. Cette décision fait l'objet d'une concertation entre les différents intervenants au vu d'informations ne figurant pas toujours sur le fichier (biologie, scintigraphie antérieure ou de ventilation...). Par contre, le suivi à long terme s'est avéré impossible et ces données ne seront donc pas exploitées,car trop parcellaires.

2) LES OUTILS STATISTIQUES

Nous avons dû transférer les données de l'APPLE II vers des machines supportant les logiciels statistiques nécessaires. Nous avons utilisé un programme écrit par Mr H.ROTH (service de réanimation médicale) qui permet la lecture séquentielle de chaque enregistrement puis le transfert vers un MAC PLUS (base de données créée sous 4 D). Ce programme est utile pour le transfert de données stockées sur des APPLE II fonctionnant en format DOS 3.3 (les MAC INTOSH équipés d'un lecteur type superdrive comme le Mac Classic peuvent lire les disquettes en format PRO-DOS). Nous avons utilisé pour les tests du chi-deux, les test t de Student, les analyses de variance et l'analyse en composantes principales, le logiciel STATVIEW sur MAC II. Les analyses discriminantes ont été effectuées sur le logiciel SPADN*,implanté sur OLIVETTI M 24. Nous avons utilisé au préalable les logiciels SICAD et PARAD, qui permettent respectivement de décrire les données en format lisible par SPADN et d'écrire automatiquement les programmes de commande,dont on peut modifier très facilement les paramètres. L'arbre de décision a été créé par le logiciel ARBRE [101].

II) METHODE

Nous avons créé un fichier par unification des deux fichiers MTE1 et MTE2; puis nous avons vérifié l'homogénéité de ces deux fichiers par l'étude comparative des variables les plus importantes (âge, sexe, type de TVP, diagnostic d'EP...). La seule différence observée concerne l'indication de phlébographie puisque, du fait du développement de l'échographie, seuls 50% des sujets enregistrés sur MTE2 ont eu une phlébographie contre 75 % sur MTE1. A partir de ce nouveau fichier, nous avons créé un fichier de travail ne comprenant que les sujets présentant une MTE avec TVP des membres inférieurs prouvée en phlébographie.

1) L'ETUDE DESCRIPTIVE

Elle comprend une étude classique variable par variable (analyse univariée). Puis pour donner une image plus synthétique de cette description nous avons utilisé une analyse en composantes principales. Ces techniques d'analyses des données ont été développées pour faciliter la lecture de tableaux complexes en créant des tableaux simplifiés avec une perte d'information minimum. Dans notre cas le fichier de travail comporte plus de 1000 sujets décrits par 19 variables. Il s'agit de prendre en compte en même temps l'ensemble des variables dont nous disposons pour définir des formes anatomo-cliniques de TVP. Chaque TVP est décrite par 19 variables, l'ensemble des patients peut donc se représenter comme un nuage de points dans un espace à 19 dimensions, concept mathématique que l'esprit humain ne peut appréhender. Le principe des analyses multivariées est de ramener cet espace de n dimensions à un espace de 1, 2 ou 3 dimensions en perdant le moins d'information possible. On calcule ainsi de nouvelles variables qui sont des combinaisons linéaires des variables initiales. Les coefficients de ces combinaisons linéaires sont choisis de manière à synthétiser au maximum l'information contenue dans l'ensemble du fichier. Une première variable est ainsi définie (premier axe), c'est celle qui contient le plus d'information. Connaissant cette variable on cherche la combinaison linéaire (deuxième axe) qui, en complément de la première, va apporter de nouveau le plus d'information. On continue ainsi jusqu'à ce que l'information perdue paraisse négligeable. La quantité d'information et donc l'importance d'un axe s'exprime en pourcentage d'inertie (ou de variance) absorbé. L'interprétation de ces analyses repose sur l'étude de la corrélation entre ces axes nouvellement définis et les variables d'origine. On étudie également les sujets caractéristiques de chaque extrémité de l'axe. On arrive ainsi, avec une part de subjectivité, à donner un sens à chacun de ces axes, dégagant de la sorte les grandes tendances contenues dans le

fichier. Il s'agit de méthodes strictement descriptives ne nécessitant aucune hypothèse particulière sur la distribution des variables.

Nous donnerons donc pour chaque axe retenu le pourcentage d'inertie absorbé, une interprétation sémantique et un exemple du type de TVP ainsi défini. Ces résultats sont illustrés par le cercle des corrélations qui représente la projection sur chacun des axes des variables initiales en fonction de la corrélation entre ces variables et l'axe. Chaque axe peut être considéré comme un score; nous avons étudié dans un deuxième temps le lien entre ces nouvelles variables et le service d'origine du patient. De la même manière nous avons étudié le lien entre les variables issues de l'analyse en composante principale et les caractéristiques des sujets âge et sexe. [98], [100].

2) L'ETUDE DU RISQUE D'EP DES TVP

Elle comportent trois approches : une analyse statistique classique, des analyses discriminantes et l'utilisation d'un logiciel basé sur la théorie de l'induction. Toutes ces techniques ont pour objectif commun l'extraction de connaissance à partir d'un fichier de données important reflétant le savoir d'experts médicaux.

La première approche utilise des tests inférentiels classiques portant sur la variable décrivant la présence ou non d'une embolie pulmonaire : test du chi-deux (parfois après ajustement selon la méthode de Mantel-Hanzel) [105]; des tests de comparaison de moyenne et des analyses de variance. Nous donnons une estimation du risque relatif, avec un intervalle de confiance (risque $\alpha=5\%$) calculé selon la formule de MIETTINEN qui utilise la valeur du χ^2 du test d'association [108]:

$$RR \left(1 \pm \frac{\epsilon_{\alpha}}{\sqrt{\chi^2}}\right)$$

La deuxième approche utilise des analyses discriminantes afin de calculer les équations de nouvelles variables synthétisant les possibilités diagnostiques de groupes de variables. Comme pour une analyse en composantes principales il s'agit de définir une nouvelle variable, combinaison linéaire des variables initiales. On peut ainsi espérer augmenter le pouvoir discriminant de l'information par la prise en compte simultanée de toutes les variables (analyse multivariée) se rapprochant ainsi du raisonnement humain. A la différence d'une analyse en composantes principales les coefficients de la combinaison linéaire sont calculés de manière à distinguer au mieux les différents groupes de sujets (avec ou sans EP). Toutes les analyses ont été effectuées sur le fichier de travail. Ne sont pris en compte ni les sujets avec IPVCI préventives, ni les sujets avec un diagnostic d'EP incertain. Nous avons testé plusieurs modèles différents selon les variables incluses. La qualité discriminante de ces nouvelles variables est étudiée par le pourcentage de sujets bien classés sur un

échantillon test représentant 30% de la population initiale. Une fonction discriminante est une variable continue. Le choix d'un seuil approprié permet de classer les sujets dans les 2 groupes avec ou sans EP. En comparant avec la réalité on obtient un pourcentage de sujets bien classés, reflet de la qualité de la discrimination obtenue. Ce pourcentage de sujets bien classés est donné sur l'échantillon d'apprentissage (les cas ayant servi au calcul) mais aussi sur un échantillon test de sujets tirés au sort. Un bon résultat est correct sur l'échantillon d'apprentissage et reste bon (stabilité des résultats) sur l'échantillon test. La variation du seuil de décision permet une étude de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative. Des courbes ROC [109] et une représentation graphique de l'évolution des valeurs prédictives positives et négatives en fonction du seuil, sont présentées à titre illustratif. Nous avons utilisé des analyses factorielles discriminantes basées sur la méthode de FISHER dont la fonction linéaire discriminante maximise le rapport de la variance inter-groupes et de la variance totale. Le critère d'affectation est basé sur un seuil donné par la formule (où l'on suppose $m_1 > m_2$):

$$\alpha = \frac{m_1 + m_2}{2} + \frac{\sigma^2}{m_1 - m_2} \log \frac{p_2}{p_1}$$

qui comporte un terme de pénalisation en $\log (P_1 / P_2)$, P_1 et P_2 étant les probabilités a priori, et m_1 et m_2 les moyennes du score dans les groupes 1 (malades) et 2 (non-malades), s^2 étant la variance intra-classe [106]. La méthode de FISHER est particulièrement efficace si les deux groupes ont des distributions normales et même matrice de covariance. Les variables utilisées dans les différents modèles sont de type quantitatif (âge et indices RPO), ou de type qualitatif ordinal comme les variables construites à partir des données de la phlébographie ("score" phlébographique reflétant les a priori sur le risque embolique). Les variables de type qualitatif, non ordinales (origine médicale ou chirurgicale par exemple), ne sont pas introduites dans le modèle sous forme de variables dichotomiques. Nous avons préféré, comme la taille du fichier le permettait, scinder la population en sous-populations et calculer une fonction discriminante sur chacune d'elles, ce qui permet d'affiner le classement.

La troisième méthode utilisée pour étudier les caractéristiques des TVP emboligènes repose sur la notion d'induction automatique de règles à partir d'une base d'exemples. Nous avons étudié, lors de notre Diplôme d'Etudes Approfondies de Génie Biologique et Médical, l'apport d'un logiciel basé sur la théorie de l'induction dans l'extraction du savoir médical [97]. Compte tenu de la qualité du fichier à notre disposition et des difficultés rencontrées pour individualiser des facteurs de risque d'EP chez les sujets avec une TVP, nous avons appliqué ces techniques à la MTE.

On distingue deux modes de raisonnement, le raisonnement déductif et le raisonnement inductif. Le raisonnement déductif a été décrit par ARISTOTE (in : *Analytica posteriora*). C'est une approche descendante, utilisant des règles générales pour, à partir de faits, tirer des conclusions concernant un cas particulier. Les bases du raisonnement inductif ont été décrites par Francis BACON au XVI^{ème} siècle in *Novum Organum*. C'est une approche ascendante utilisant un ensemble d'exemples pour proposer des règles d'application générale. La validité des règles induites dépend de la qualité du jeu d'exemples. Elles ne sont complètes que si l'on dispose d'un jeu d'exemples exhaustifs concernant le domaine étudié.

Induire des règles par ordinateur peut être assimilé à la création d'un arbre de décision par un algorithme inductif. Il s'agit d'une méthode d'apprentissage automatique particulièrement intéressante quand on connaît les difficultés de la phase d'extraction de la connaissance pour la construction d'un système expert [99],[104]. Les exemples sont décrits par un certain nombre d'attributs. L'algorithme doit choisir pour chaque noeud de l'arbre un de ces attributs. Un attribut va diviser l'ensemble d'exemples en autant de sous-ensembles qu'il peut prendre de valeurs. A chaque noeud de l'arbre, l'algorithme choisira l'attribut entraînant la plus forte diminution d'entropie (critère d'information). La qualité des règles ainsi induites dépend non seulement de la pertinence du jeu d'exemples mais aussi de la qualité de l'algorithme inductif. Ce type d'induction concerne essentiellement des domaines où il n'y a pas d'incertitude (induction logique). Les exemples les plus classiques d'applications de la théorie de l'induction concernent les jeux d'échecs [112]. Un système expert basé sur l'induction donne de bons résultats concernant l'aide au diagnostic des maladies du maïs [107]. Nous avons essayé d'appliquer ces principes en milieu incertain : la médecine. Un logiciel capable de construire automatiquement des arbres de décision, basé sur la théorie de l'induction a été développé par Bruno CREMILLEUX (Laboratoire d'Informatique Médicale Pr Demongeot CHU GRENOBLE) dans le cadre de sa thèse de sciences [101]. C'est le critère du gain d'information qui est utilisé. Le logiciel arrête la segmentation (la création de nouvelles branches) si à l'intérieur d'un sous-arbre tous les cas appartiennent au même groupe ou s'il n'y a plus assez de cas ($N < 10$). L'arbre de décision a été simplifié par un élagage manuel (regroupement et suppression de certaines branches n'apportant aucune information par l'expert médical). C'est ainsi que la variable sexe n'apparaît plus. Il a été défini un indice de qualité basé sur une fonction d'imprévisibilité. Cet indice varie de 100 (toute l'imprévisibilité initiale est expliquée) à 0 (aucune imprévisibilité n'est expliquée).

RESULTATS

RESULTATS

I) ETUDE DESCRIPTIVE

Nous donnons tout d'abord les résultats portant sur l'ensemble du registre de la MTE. Puis nous précisons les populations non prises en compte dans notre étude avant de donner nos résultats.

1) LE FICHER D'ORIGINE

Après élimination des enregistrements en double, il reste 1945 sujets soit 899 hommes (46,2%) et 1042 femmes (53,6%). A noter 4 données manquantes.

L'âge moyen est de 63 ans (minimum 10 ans; maximum 100 ans).

Le service d'origine est dans 71% des cas un service de médecine, dans 22% un service de chirurgie du CHU. Les consultants externes et les patients adressés par des centres hospitaliers périphériques représentent 7% des sujets.

Des signes cliniques de TVP étaient présents chez 71% des patients, 43% présentaient des signes d'EP (sans signe clinique de TVP pour 21% des patients). 6% des patients ne présentaient ni signe de TVP ni signe d'EP, il s'agissait de bilan systématique dans certains contextes à haut risque de MTE ou de bilan de fièvre au long cours...

Les diagnostics retenus sont:

- 1707 TVP des membres inférieurs dont 637 droites, 802 gauches et 268 bilatérales.
- 140 TVP des membres supérieurs.
- 799 EP.

Le diagnostic d'EP est négatif dans 52,4% des cas et il reste incertain pour 6,4% des sujets.

Cela représente 1690 rhéographies, 1429 scintigraphies pulmonaires de perfusion et 1276 phlébocavographies complètes.

Sur le plan thérapeutique 1797 patients ont été traités par héparine (122 soit 6% présentaient une contre-indication aux anticoagulants); 65 par fibrinolytiques (3,5%); 352 patients ont bénéficié d'une IPVCI, dont 119 à titre préventif c'est-à-dire sans EP au moment du geste thérapeutique; 57 thrombectomies ont été effectuées associées dans 70% des cas à une IPVCI.

2) LES POPULATIONS NON PRISES EN COMPTE

2.1) Les TVP des membres supérieurs

Elles concernent 140 sujets. Il s'agit d'une pathologie particulière (pathologies inflammatoires ou malades de réanimation équipés de cathéters veineux...), sortant du cadre de notre étude. On remarquera simplement l'apport considérable de l'échographie pour le diagnostic des thromboses des veines jugulaires.

2.2) Les sujets sans phlébographie

Les 515 sujets n'ayant pas eu de phlébographie, ou pour lesquels la phlébographie était incomplète, ne seront pas retenus dans le fichier de travail puisque nous ne disposons pas d'éléments topographiques dans la description de la TVP. Il s'agit de sujets pour lesquels il n'existait pas d'indication de phlébographie (TVP surale) ou présentant une contre-indication à la phlébographie. Cette population ne diffère de la population avec phlébographie ni par l'âge ni par la répartition selon le sexe ou le service d'origine. La prise en charge est cependant différente puisque seuls 40% d'entre eux ont eu une scintigraphie pulmonaire contre 81% dans la population avec phlébographie ($p=0,001$). Finalement 163 EP ont été retenues dans cette population. Compte tenu de l'indication de phlébographie systématique en cas d'EP, il s'agit d'un chiffre minimum de patients avec contre-indication à la phlébographie (11,3%)

2.3) Les sujets à phlébographie normale

Les 98 sujets présentant une phlébographie normale ont également été éliminés de l'étude descriptive. Il s'agit d'exams pratiqués dans le cadre de bilan d'embolie pulmonaire, puisque 87 sujets présentaient des signes cliniques d'EP et seulement 18 des signes cliniques de TVP; 80 EP ont été retenues dans cette population. Ces patients ont en moyenne 58 ans contre 63 ans si la phlébographie est anormale ($p=0,05$). Il s'agit en fait d'EP d'autres origines (phlébites du petit bassin...). Les patients avec EP sans foyer emboligène décelable en phlébographie représentent donc 12% de notre population.

A ces 98 sujets il convient d'ajouter 26 patients avec EP et ne présentant en phlébographie que des séquelles de phlébite. Pour ces 26 patients le diagnostic de TVP n'a pas été retenu.

3) Notre population

3.1) L'étude univariée

3.1.1) Les caractéristiques de la population

Le fichier de travail comporte 1166 sujets.

Il y a 48,5% d'hommes et 51,5% de femmes.

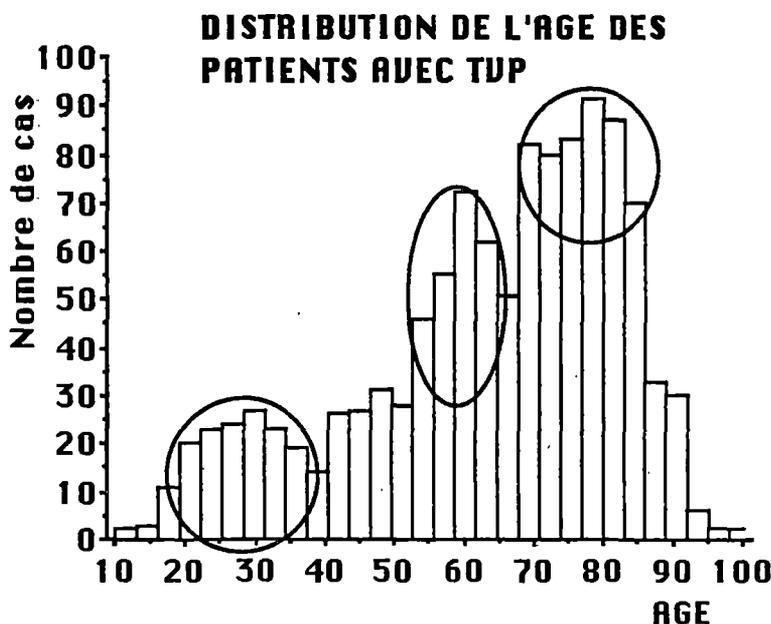
L'âge moyen est de 63 ans. L'étude de l'histogramme représentant l'âge (schéma N°2), suggère l'existence de trois sous-populations que l'on peut décrire ainsi :

-la première population, entre 20 et 40 ans, comporte autant d'hommes que de femmes. Il s'agit pour les femmes de MTE liées à la maternité (post-partum), et peut-être pour les hommes de MTE liées à la forte incidence des accidents de la voie publique dans cette tranche d'âge.

-la deuxième population, entre 40 et 65 ans, est composée majoritairement d'hommes. Ceci est à rapprocher des pathologies cardiaques et néoplasiques, facteurs de risque de MTE touchant préférentiellement les hommes dans cette tranche d'âge.

-la troisième population, au-delà de 65 ans, est essentiellement féminine. Les femmes, dont la durée de vie est plus longue, représentent une grande partie des malades de gériatrie, malades exposés au risque de MTE du fait notamment de l'alitement prolongé.

Cette forte représentation des femmes dans les tranches d'âge élevé (60% des 581 sujets de plus de 65 ans) explique la légère prédominance féminine sur l'ensemble de la population. La moyenne d'âge est de 66 ans pour les femmes contre 60 ans pour les hommes ($p < 0,001$)



SCHEMA N°2

3.1.2) La fréquence d'embolie pulmonaire

Les diagnostics d'EP se répartissent en 50,7% EP (49,7% si l'on inclut les 91 IPVCI préventives), 6,2% EP incertaines et 43,1% patients sans EP (schéma N°2 bis).

Une scintigraphie pulmonaire a été pratiquée chez 81% des patients avec une TVP. On remarque que 98% des EP retenues ont eu une scintigraphie contre seulement 60% des non-embolies. Par ailleurs, quand la scintigraphie est positive le diagnostic d'EP est retenu dans 94% des cas (ceci ne prenant pas en compte les scintigraphies avec des images incertaines). L'embolie pulmonaire n'a pas été retenue pour 99% des patients présentant une scintigraphie négative.

FREQUENCE D'EMBOLIE PULMONAIRE

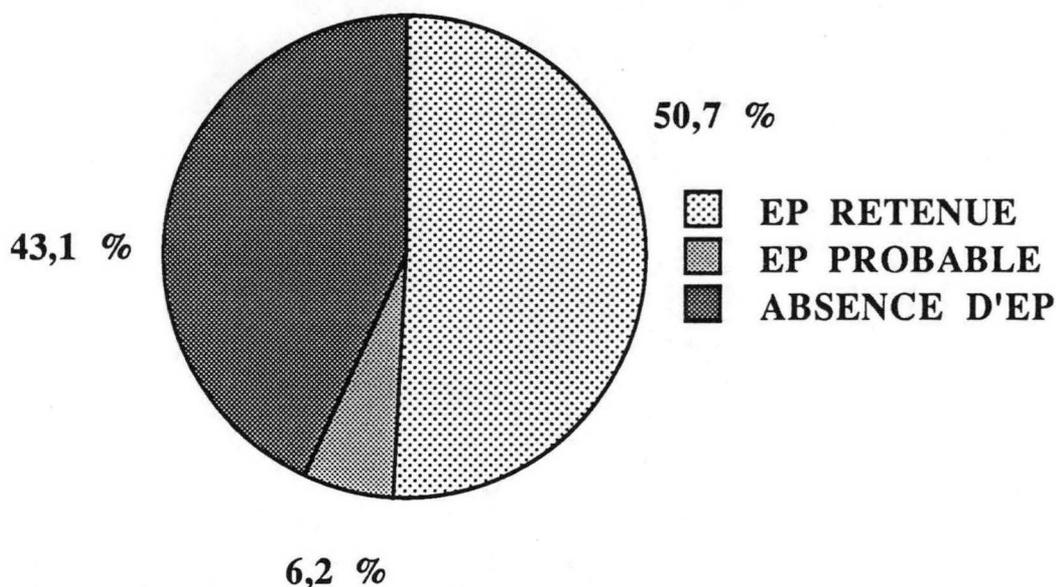
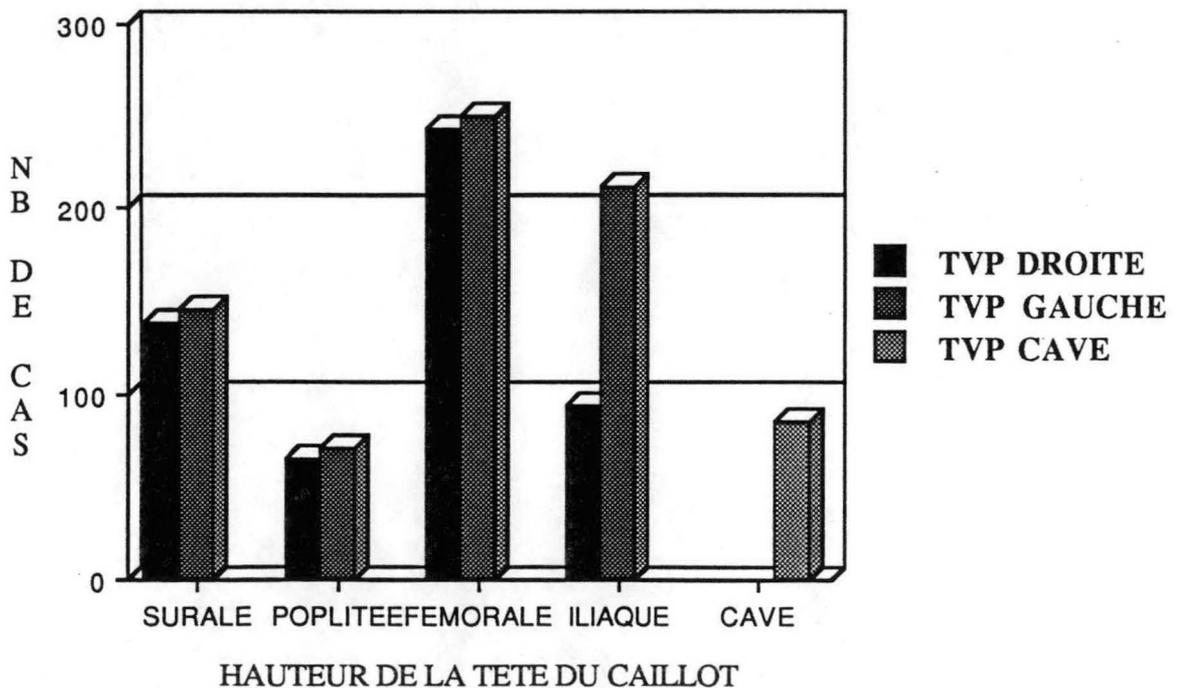


Schéma N° 2 bis

3.1.3) Les caractéristiques des TVP

Les TVP sont caractérisées par la hauteur de la tête du caillot. En cas de TVP bilatérale c'est le niveau du caillot le plus proximal qui est pris en compte (une TVP iliaque droite avec atteinte surale gauche sera qualifiée de TVP iliaque bilatérale). Le schéma N°3 illustre la différence de répartition des types de TVP entre le membre inférieur droit et le membre inférieur gauche. On constate une répartition identique entre les membres inférieurs droit et gauche au niveau sural, poplité et fémoral. Au niveau des veines iliaques il existe une nette prédominance gauche des TVP, 63% des TVP iliaques intéressent la veine iliaque gauche. C'est cette surreprésentation des TVP iliaques gauches qui explique le plus grand nombre de TVP gauches constaté sur l'ensemble des TVP. L'excédent de TVP gauches est de 136 sur l'ensemble des TVP et de 116 au niveau iliaque. Si l'on étudie le nombre d'aspects pathologiques, segment veineux par segment veineux, on constate que cette différence se répercute à tous les niveaux tout en s'atténuant progressivement. Elle est de 116 en iliaque, de 106 en fémoral, de 87 en poplité et 65 en sural. Ceci montre que cet excédent de thrombose naît en iliaque gauche et s'étend plus ou moins vers les veines distales.

TYPE DE THROMBOSE ET LATERALITE



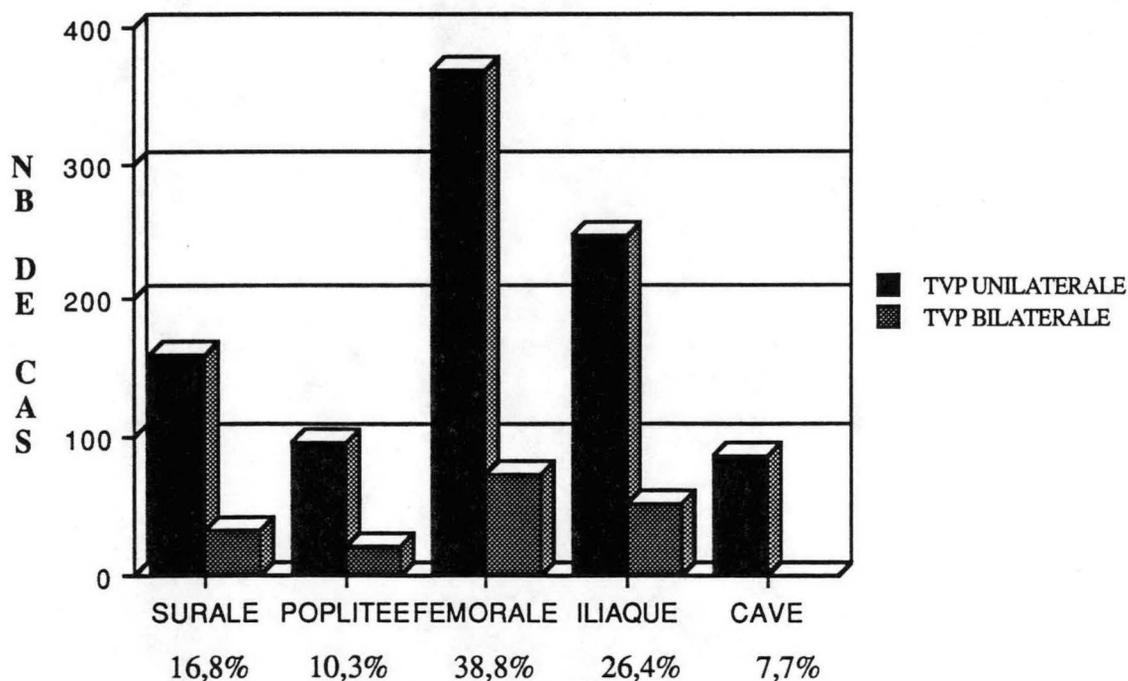
SCHEMA N° 3

Les sujets présentant une TVP iliaque gauche sont plus jeunes (60 ans contre 66 ans à droite, $p=0,02$), ils présentent moins d'extension cave (12% contre 23% à droite et 48% en cas d'atteinte iliaque bilatérale) et moins d'atteintes controlatérales (18,2% contre 29,5% à droite).

Le schéma N°4 représente le type de phlébite en tenant compte de la bilatéralité. On constate à chaque niveau 17% de thromboses controlatérales. Ce chiffre est stable quelle que soit la hauteur de la tête du caillot.

REPARTITION DES TVP SELON LA HAUTEUR DE LA TETE DU CAILLOT

Période 82-85



SCHEMA N°4

3.2) L'étude multivariée

3.2.1) Les variables

L'analyse porte sur 19 variables dont le lecteur trouvera la liste et les abréviations utilisées pour la représentation graphique au tableau N°2. Neuf variables décrivent la phlébographie segment veineux par segment veineux en trois classes : normale, séquelles de TVP ou thrombose aigue. La hauteur de la tête du caillot est résumée par deux variables dichotomiques : TVP surale oui/non et TVP sus-crurale oui/non. Les thromboses médiales sont donc décrites par défaut. La bilatéralité et la présence de signes cliniques sont des variables dichotomiques oui/non. Le nombre de segments veineux atteints et les indices rhéographiques sont des variables quantitatives.

VARIABLES	TYPE	ABREVIATION
thrombose segment sural droit	qualitatif 3 classes	sud
thrombose segment poplité droit	qualitatif 3 classes	pop
thrombose segment fémoral droit	qualitatif 3 classes	fed
thrombose segment iliaque droit	qualitatif 3 classes	ild
thrombose segment sural gauche	qualitatif 3 classes	sug
thrombose segment poplitégauche	qualitatif 3 classes	pog
thrombose segment fémoralgauche	qualitatif 3 classes	feg
thrombose segment iliaquegauche	qualitatif 3 classes	ilg
thrombose segment cave	qualitatif 3 classes	cav
nombre d'étage veineux atteint	quantitatif	nb-etage
thrombose bilatérale	qualitatif 2 classes	tvb-bilat
signes cliniques de thrombose	qualitatif 2 classes	clin
tête du caillot surale	qualitatif 2 classes	tvb-surale
tête du caillot sus-crurale	qualitatif 2 classes	tvb-iliaque
indice débit de vidange droit	quantitatif	idv-d
indice de vidange droit	quantitatif	iv-d
indice débit de vidange gauche	quantitatif	idv-g
indice de vidange gauche	quantitatif	iv-g
séquelles radiologiques de TVP	qualitatif 2 classes	seq

TABLEAU N°2

Le tableau N°3 résume le pourcentage d'inertie ou de variance expliquée ("la quantité d'information") par chacun des axes principaux. Une analyse en composantes principales permet ainsi de synthétiser l'information d'un tableau complexe en classant les axes par importance décroissante. Les trois premiers axes expliquent plus de la moitié de l'information. Ces résultats sont satisfaisants pour une analyse en composantes principales portant sur 19 variables et plus de mille sujets. Au total 7 variables issues de l'analyse en composantes principales expliquent 75 % de l'information globale.

PROPORTION D'INERTIE SELON LES AXES PRINCIPAUX

AXE	INERTIE
UN	23%
DEUX	19%
TROIS	10%
QUATRE	7,7%
CINQ	6,2%
SIX	5,4%
SEPT	5%

TABLEAU N°3

3.2.2) Les résultats

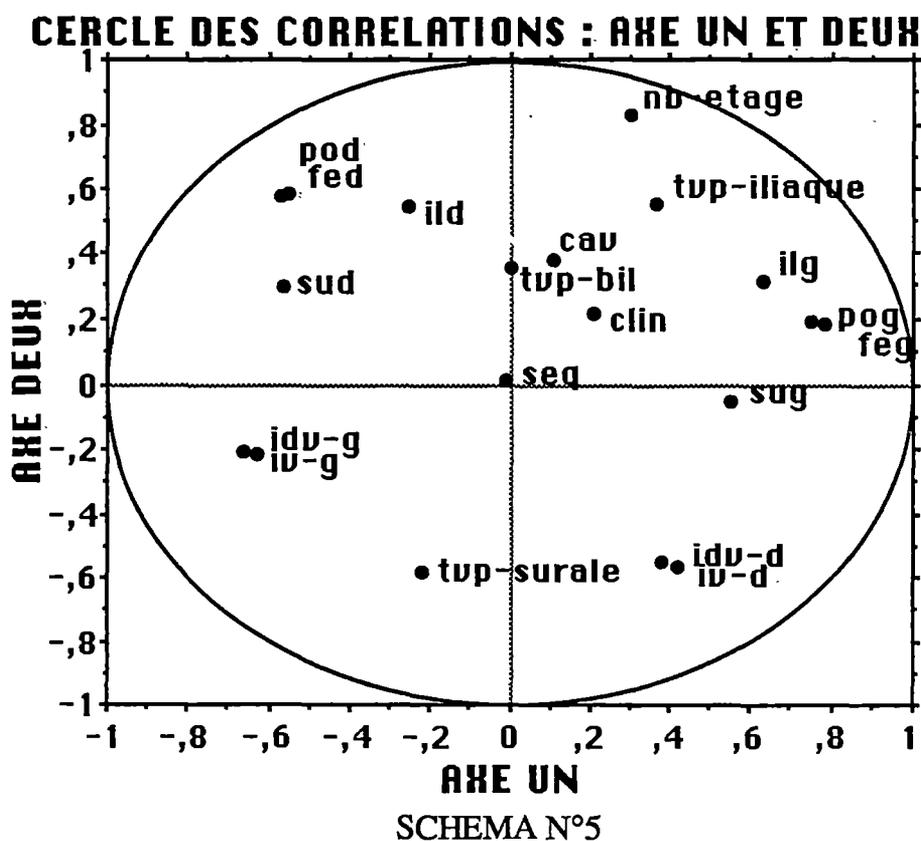
Le premier axe absorbe 23 % de la variance totale. Cet axe représente la latéralité des thromboses avec un score négatif pour les TVP droites et un score positif pour les TVP gauches. Les TVP caractéristiques du membre inférieur droit sont des TVP suro-poplité-fémorales. Elles se rencontrent préférentiellement dans les services de réanimation et de cardiologie. Les TVP caractéristiques du membre inférieur gauche sont différentes puisqu'il s'agit de TVP suro-poplité-fémoro-iliaques entraînant un syndrome obstructif franc avec des signes cliniques de TVP souvent présents. Ces TVP sont particulièrement fréquentes en neuro-chirurgie et en neurologie. L'atteinte iliaque est spécifique de ce type de TVP ce qui suggère que l'alitement prolongé et l'immobilité sont des conditions suffisantes pour que l'artère iliaque droite viennent comprimer la veine iliaque gauche et entraîner une thrombose. Ni le sexe ni l'âge ne sont liés significativement à la latéralité.

Le deuxième axe absorbe 19 % de la variance globale. Il est corrélé très fortement avec le nombre de segments veineux atteints. C'est l'axe de l'étendue de la thrombose. Il oppose schématiquement une thrombose débutante au niveau sural à une thrombose complète des deux membres inférieurs remontant jusqu'à la veine cave inférieure. Ces thromboses étendues sont caractéristiques des sujets âgés,

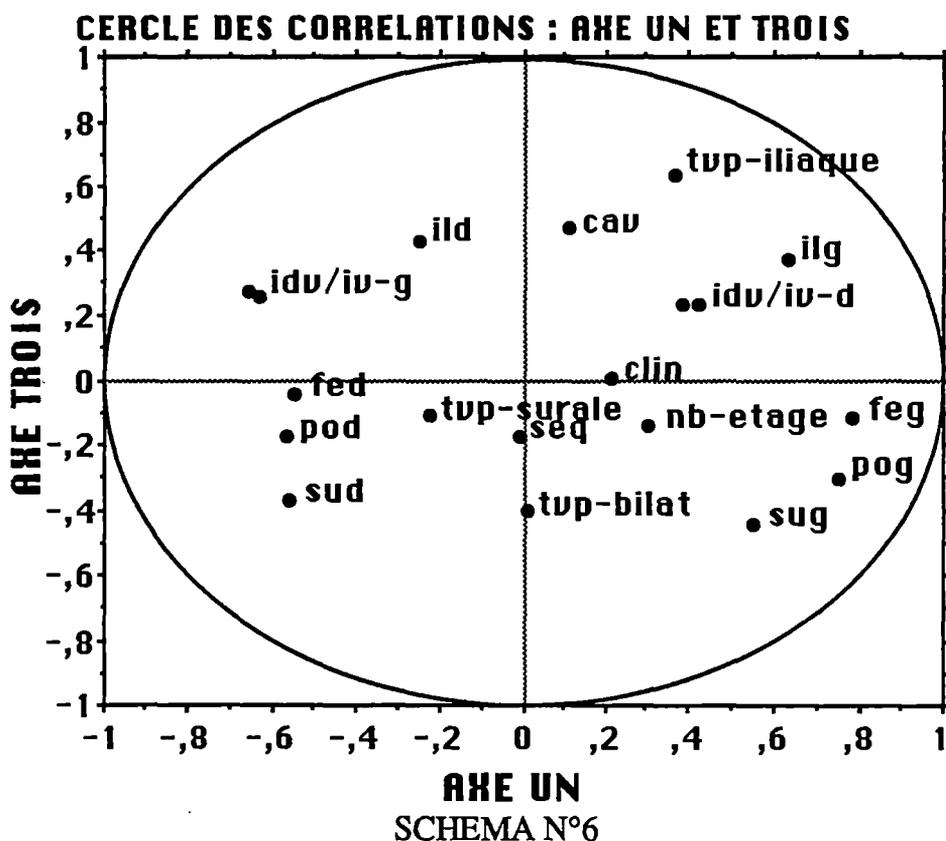
surtout des femmes et se rencontrent donc plus fréquemment dans les services de gériatrie.

L'axe un est représenté horizontalement sur le schéma N°5. On constate que les segments veineux gauches ont tous une corrélation positive sur cet axe; par exemple la variable feg se projette en 0,8 sur l'axe horizontal donc corrélation positive très forte (corrélation maximale = 1). Les segments veineux droits ont tous une corrélation négative. C'est bien l'axe de la latéralité.

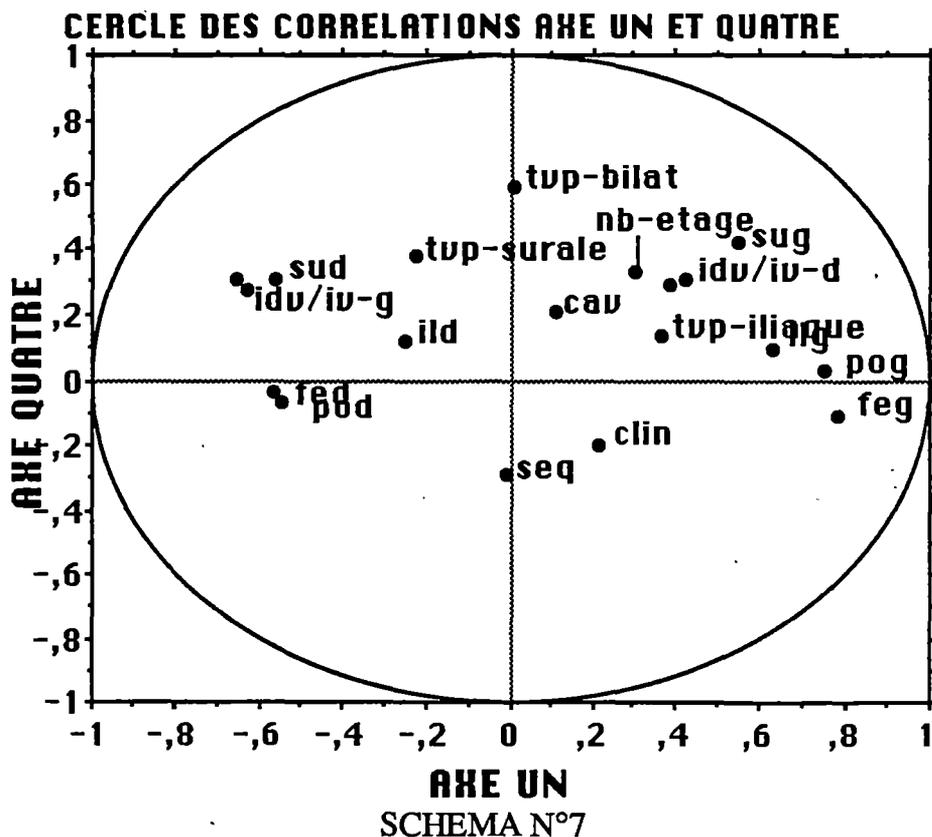
Il faut remarquer la corrélation positive de la variable tvp-iliaque. On retrouve ainsi la prédominance gauche des TVP iliaques. De même, la variable nb-étage est corrélé positivement avec l'axe un, les TVP gauches sont donc plus étendues que les TVP droites. Enfin on remarquera que les segments veineux poplités et fémoraux sont toujours étroitement liés. Ceci conduirait à amalgamer les TVP poplitées et fémorales. Il s'agit dans tous les cas de thromboses du tronc collecteur et c'est la notion la plus importante. Cet amalgame s'explique en partie par les difficultés d'interprétation entre une TVP poplitée haute et une TVP fémorale superficielle. On rappelle que la veine poplitée anatomiquement remonte jusqu'à l'arcade du troisième adducteur. L'axe deux est vertical sur le schéma N°5. On constate la forte corrélation positive de la variable nombre d'étages atteints. Une TVP aura un score d'autant plus élevé sur cet axe qu'elle sera plus étendue. On peut penser que cet axe représente la notion d'évolution des TVP dans le temps.



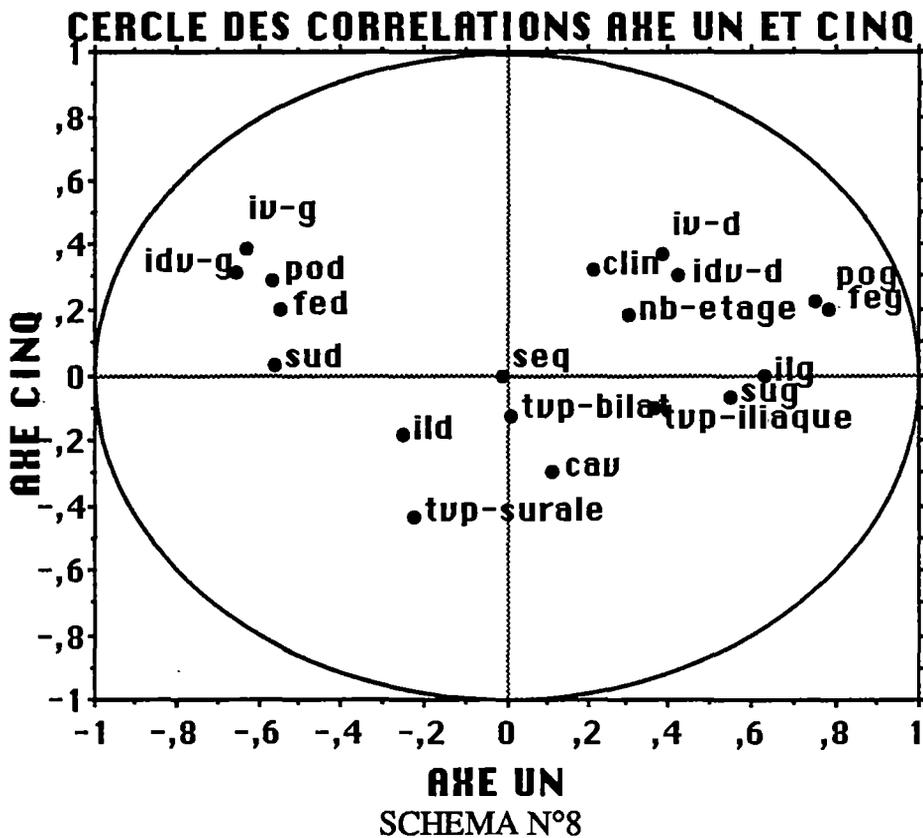
Le troisième axe absorbe 10 % d'inertie totale. Il représente l'origine de la TVP en-dessus ou en-dessous de l'arcade crurale avec d'une part les TVP d'origine sous-crurale plus ou moins étendue (TVP surales, suro-poplitées ou suro-poplité-fémorales) et d'autre part les TVP sus-crurales (iliaques ou ilio-caves) sans atteinte du réseau veineux du membre inférieur. Les patients avec ce type de TVP sus-crurales sont plus jeunes. Cet axe n'est corrélé ni avec le service d'origine ni avec le sexe des patients. On voit sur le schéma N°6 que les segments iliaques droits, iliaques gauches et caves sont corrélés positivement à cet axe, alors que les segments suraux, poplités et fémoraux droits et gauches sont en négatif. Cet axe différencie bien les TVP sus et sous-crurales non pas en terme d'extension mais en terme d'origine de la TVP. Une thrombose suro-poplitée aura un score négatif et une thrombose ilio-cave un score très positif.



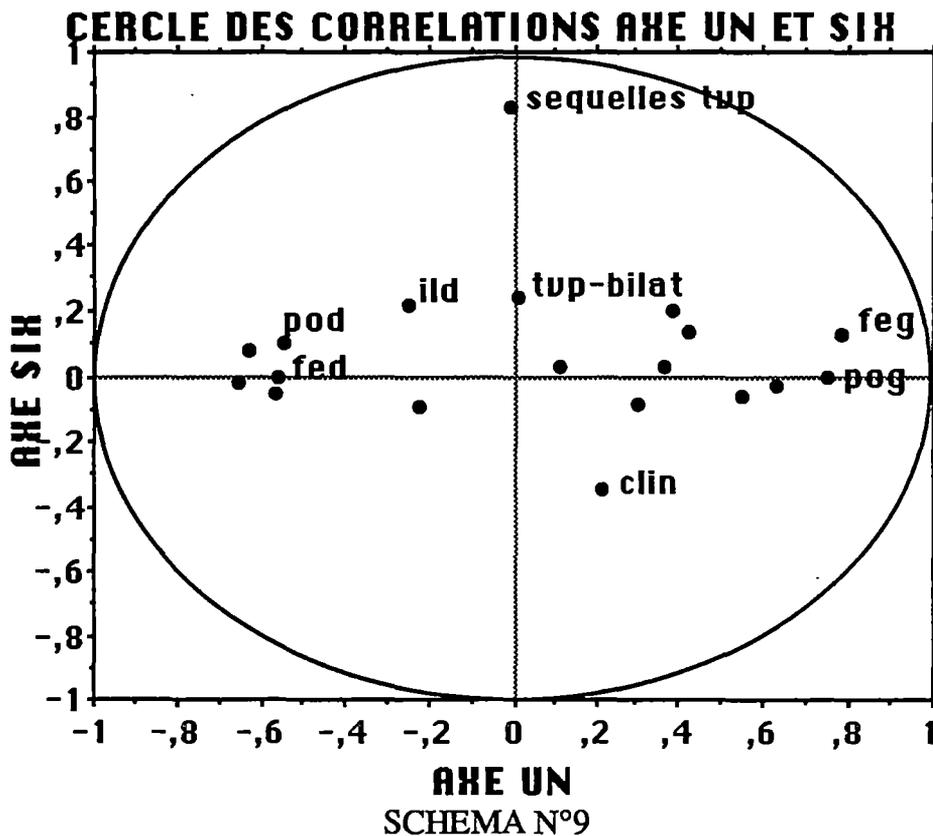
Le quatrième axe absorbe 7,7% d'inertie. Il caractérise les thromboses multiples avec d'un côté des thromboses bilatérales quelle que soit la hauteur de la tête du caillot. Il s'agit par exemple d'une TVP suro-poplitée droite et surale gauche. Ces TVP semblent liées à un polytraumatisme puisqu'elles sont typiques des services d'orthopédie et de neurochirurgie. A l'opposé sur cet axe, on trouve des TVP segmentaires du tronc collecteur dont la caractéristique est de survenir sur des veines présentant en phlébographie de nombreuses séquelles de phlébite. Il s'agit de réactivation de thromboses anciennes. Ces thromboses peuvent être de diagnostic difficile en phlébographie, le produit de contraste ne pouvant opacifier correctement le thrombus frais du fait d'éventuelles séquelles veineuses distales. Il n'existe de lien ni avec l'âge ni avec le sexe. Sur l'axe quatre (cf schéma N°7) la variable tvp-bilatérale est la plus fortement corrélée ($r=0,6$). Cet axe reflète donc l'état veineux antérieur à la thrombose avec des thromboses dues à des séquelles de TVP d'une part (score négatif) et des thromboses multiples sur veines saines liées à une cause générale responsable d'une situation de "thrombophilie" comme un traumatisme avec immobilisation.



Le cinquième axe absorbe 6,2% d'inertie; il représente les TVP médianes du tronc collecteur (TVP poplitées et/ou fémorales). Ces TVP sont caractéristiques des hommes et sont plus fréquemment rencontrées en chirurgie dans le cadre de bilan d'embolie pulmonaire. Il s'agit de thromboses veineuses récentes venant compliquer un geste chirurgical. Elles sont peu obstructives comme le montre la place des indices de rhéophléthysmographie sur le schéma N°8. La variable tête du caillot surale est corrélée négativement à cet axe. Par contre les variables décrivant la phlébographie aux niveaux sural droit (sud) et sural gauche (sug) ne sont pas corrélées à cet axe puisque les TVP caractéristiques d'un extrême (TVP surale isolée) comme les TVP caractéristiques de l'autre extrême (TVP suro-poplité-fémorale) comporte une atteinte de ces segments veineux.

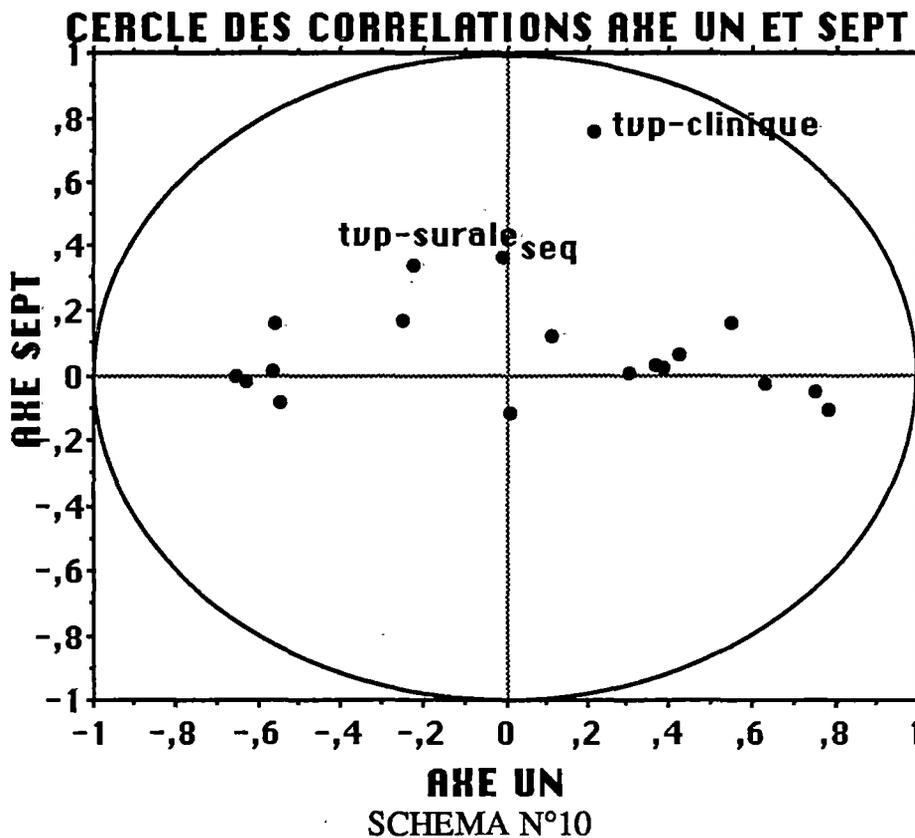


Le sixième axe absorbe 5,4% d'inertie. Il est très fortement corrélé à la variable séquelle de TVP (aspect phlébographique en faveur de séquelles de TVP) avec une corrélation supérieure à 0,8 (cf schéma N°9). A l'opposé de l'axe quatre qui représente les TVP de causes extérieures à l'état veineux (causes générales) cet axe représente les TVP liées à un mauvais état veineux local. Les TVP sur veines pathologiques sont caractéristiques des sujets âgés en milieu orthopédique ou gériatrique. Ces patients mis en situation thrombogène vont faire une TVP là où le réseau veineux est déjà lésé. Un examen échographique pré-opératoire ou en début d'hospitalisation en gériatrie permettrait, en visualisant ces séquelles de TVP, la définition de sujets à très haut risque de TVP et l'adaptation du traitement préventif de la MTE.



Le septième axe absorbe 5% d'inertie. Il représente l'expression clinique plus ou moins importante des TVP (cf schéma N°10). D'un côté il y a les TVP surales douloureuses caractéristiques des sujets jeunes (TVP survenues en ambulatoire ou immobilisation plâtrée). A l'opposé on trouve les TVP asymptomatiques des services de réanimation (médicale, chirurgicale et neurochirurgie).

Une seule variable est corrélée à l'axe six comme à l'axe sept. Ces axes n'apportent donc pas d'informations nouvelles mais leur présence souligne l'importance relative de ces deux variables.



II) LES FACTEURS DE RISQUE D'EMBOLE PULMONAIRE

Les 91 patients avec une IPVCI préventive c'est-à-dire sans embolie au moment du diagnostic ont fait l'objet d'un traitement statistique particulier. Pour 71 patients il s'agit de TVP sus-crurales notamment caves (22 cas). Parmi ces 71 patients, 16 ont bénéficié d'une thrombectomie et 19 présentaient une contre-indication à l'héparine. Parmi les 20 sujets avec TVP sous-crurales, 3 ont eu une thrombectomie et 11 une contre-indication à l'héparine. Au total, il s'agit de patients à très haut risque d'EP ayant fait l'objet d'une prise en charge thérapeutique particulière. Nous les avons systématiquement exclus de l'étude des facteurs de risque d'EP mais nous donnons les résultats également sous l'hypothèse du biais maximum (les 91 sujets étant pris en compte comme s'ils avaient tous embolisé).

1) ETUDE UNIVARIEE

1.1) Variables générales

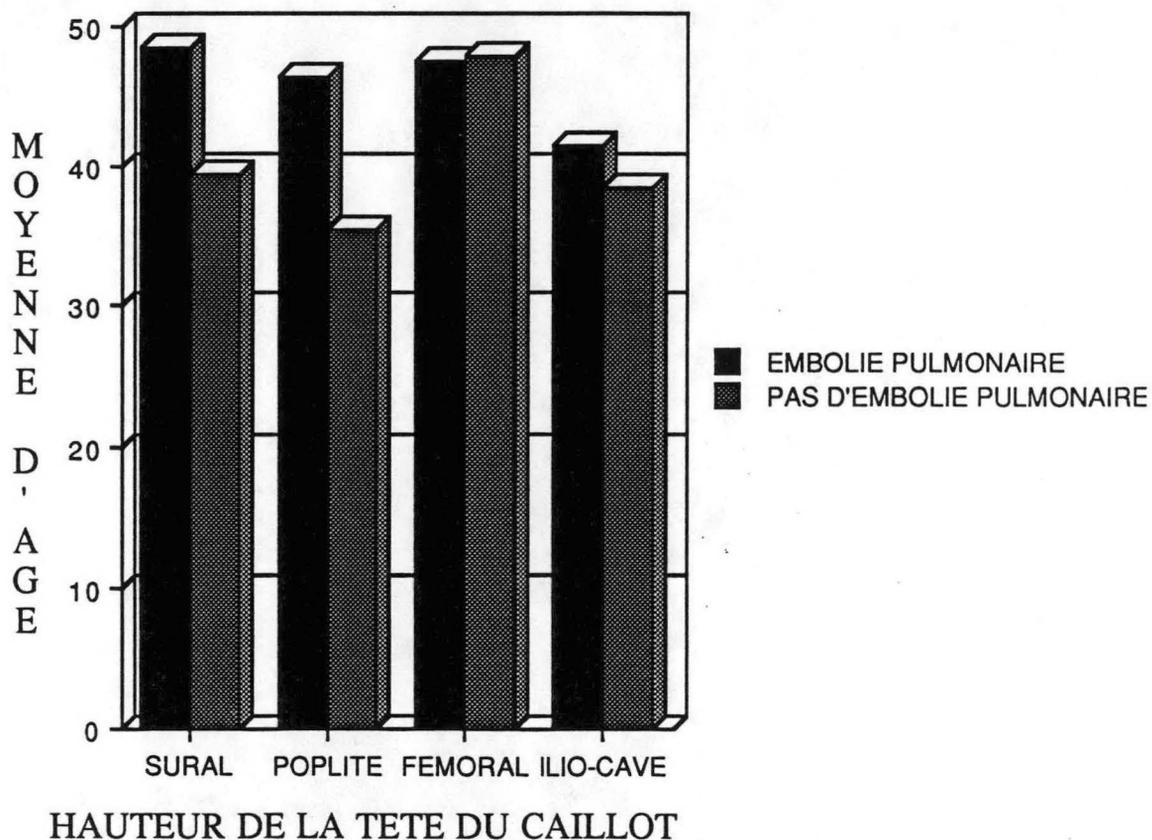
1.1.1) L'âge

En moyenne les sujets avec EP sont plus âgés, 65 ans en cas d'EP contre 60 ans en l'absence d'EP ($p=0,01$). Pour tenir compte du type de TVP en fonction de l'âge nous avons effectué une analyse de variance à deux facteurs EP et type de TVP. Il existe une interaction significative ($p=0,001$); l'âge ne joue donc pas le même rôle selon le type de TVP. Nous avons alors étudié l'effet de l'âge par sous-groupes définis par la hauteur de la tête du caillot. Au niveau sural la différence est très nette: 67 ans si EP contre 52 ans sans EP ($p=0,0001$). Pour les TVP poplitées il existe également une différence d'âge importante : 63 ans si EP contre 53 ans sans EP ($p=0,008$). En fémoral il n'y a plus de différence d'âge : 66,7 ans avec EP contre 66,5 ans sans EP (NS); mais l'âge moyen est plus élevé. Au niveau ilio-cave on retrouve de nouveau une moyenne d'âge plus élevée en présence d'EP : 63,4 ans contre 59 ans ($p=0,06$).

En raison des différences d'âge selon le sexe, nous avons étudié l'âge en tenant compte du sexe par une analyse de variance à deux facteurs EP et sexe. La différence d'âge selon EP ou pas reste significative, il n'y a pas d'interaction significative. L'effet de l'âge est particulièrement net en sural alors qu'à ce niveau l'indication de phlébographie n'était pas systématique. On peut craindre que les sujets âgés aient eu une phlébographie surtout s'ils présentaient une EP.

Nous avons donc étudié l'effet de l'âge chez les sujets de moins de 60 ans (schéma N° 11), estimant qu'il n'y a plus lieu de craindre de biais de recrutement dans cette population. On retrouve l'existence d'une interaction entre le diagnostic d'EP et le type de phlébite. Par niveau, les résultats sont superposables à ceux observés sur l'ensemble de la population : en sural l'âge moyen est de 48,5 ans en cas d'EP contre 39,5 ans en l'absence d'EP; en poplite de 46,5 ans contre 35,5 ans; en fémoral 47,5 ans contre 48 ans et en ilio-cave 41,5 ans contre 38,5. Globalement la différence est de 45,3 contre 40,9 (p=0,01).

RELATION AGE ET EMBOLIE PULMONAIRE EN FONCTION DU TYPE DE TVP (sujets de moins de 60 ans)



SCHEMA N°11

Nous avons étudié la relation âge et embolie pulmonaire en tenant compte de la gravité de celle-ci par une variable à 4 modalités de niveau croissant de gravité : absence d'EP, EP silencieuse c'est-à-dire une EP sans signe clinique mais diagnostiquée sur une scintigraphie de perfusion, EP clinique et EP grave c'est-à-dire une EP avec une amputation de plus de 50% du champ pulmonaire en scintigraphie). L'analyse de variance montre globalement une différence d'âge significative entre ces 4 niveaux d'EP ($p < 0,001$). Le tableau N°3 résume ces résultats. L'étude des comparaisons deux à deux ne retrouve de différence significative qu'entre le groupe sans EP et les groupes avec EP clinique ou grave (le test de SCHEFFE utilisé est très peu sensible mais fiable).

CATEGORIE	NB DE CAS	AGE MOYEN
pas d'EP	462	60,1 ans
EP silencieuse	65	63,1 ans
EP clinique	402	65,5 ans
EP grave	75	66,6 ans

TABLEAU N°3

On remarque que l'âge augmente régulièrement avec le niveau de gravité croissant d'embolie pulmonaire. La différence observée entre le groupe sans EP et le groupe avec EP silencieuse ne peut évidemment pas résulter d'un biais de sélection basé sur la présence supposée d'une EP, puisque le diagnostic est ici indépendant de la clinique. Cette différence est non significative statistiquement en partie à cause du faible effectif du groupe avec EP silencieuse et du fait du caractère très peu sensible du test utilisé pour les comparaisons deux à deux. Il est probable que les sujets âgés, plus fragiles, présenteront plus souvent des signes cliniques pour un pourcentage de territoire pulmonaire embolisé égal. En l'absence de signes cliniques il sera plus difficile, chez des sujets âgés aux pathologies multiples, de retenir le diagnostic d'EP sur un petit défaut en scintigraphie, ici images lacunaires parmi d'autres. A l'inverse sur poumon sain chez un sujet jeune, ce même petit défaut attirera l'attention. Faut-il dans ces conditions rechercher une EP silencieuse par une scintigraphie systématique chez des patients âgés présentant des antécédents de pathologies pulmonaires, même si ces EP silencieuses semblent plus fréquentes ? La différence minimale entre EP clinique et EP grave n'est pas significative.

Si l'on tient compte de l'origine des patients on constate que cet effet de l'âge est plus net en chirurgie (67 ans si EP contre 53 ans sans EP) qu'en médecine (63,5 si EP contre 59,5 sans EP). La MTE est découverte en post-opératoire chez le sujet âgé par sa complication majeure l'embolie pulmonaire. Par contre chez les sujets plus jeunes les signes cliniques de TVP permettront un diagnostic plus précoce

justifiant un traitement qui empêchera la survenue d'une migration embolique. Il faut donc améliorer le dépistage de thromboses débutantes chez les sujets âgés opérés.

1.1.2) Le sexe

On trouve 55,4% d'EP chez les femmes et 52,4% chez les hommes; cette différence est non significative. La prise en compte de l'âge ne modifie pas ce résultat.

1.1.3) Le service d'origine

Il y a moins d'EP en chirurgie (50% contre 57% en médecine, $\chi^2=4,07$, $p=0,04$). Pourtant il existe plus de contre-indications à l'héparine (8% contre 3,5%). Les patients ont en moyenne 55 ans en chirurgie contre 65 ans en médecine ($p=0,001$). La répartition des types de TVP est identique mais les TVP surales chez les sujets jeunes sont rarement responsables d'EP en chirurgie.

1.2) La topographie de la TVP

Il s'agit du type de phlébite défini par la hauteur de la tête du caillot. Nous donnons les résultats en terme de risque relatif par rapport au type de thrombose réputé le moins emboligène. Nous précisons l'intervalle de confiance avec un risque α de 0,05% , en abréviation IC_{0,05%}.

1.2.1) TVP sus ou sous-poplitée

Sur notre échantillon nous retrouvons 49% d'EP en sous-poplité contre 55% en sus-poplité ($\chi^2=1,95$, $p=0,16$). Le risque relatif d'EP d'une TVP sus-poplité par rapport à une TVP sous-poplité est de 1,12; IC_{0,05%}=[0.96,1.31]. La liaison est plus faible que prévu, sans que cela remette en cause cette notion; en effet dans notre échantillon, compte tenu du mode de recrutement, il est probable que la fréquence d'EP est surestimée au niveau des TVP surales. C'est particulièrement probable chez les sujets âgés, qui présentent plus fréquemment des contre-indications relatives à la phlébographie. Ainsi en tenant compte de l'âge on obtient un risque relatif à 1,37 ($p=0,05$) (IC_{0,05%}=[1.06,1.77]) chez les moins de 65 ans et un risque relatif à 0,90 (NS) chez les plus de 65 ans. Ce chiffre de 1,37 est probablement plus proche de la réalité.

Si l'on fait l'hypothèse du biais maximum (les IPVCI préventives ne concernant que des TVP sus-poplitées), on obtient un risque relatif à 1,18 (IC_{0,05%} =[1.02;1.37]

1.2.2) TVP sus ou sous-crurale

On observe 53,7% d'EP en sous-crurale et 54,6% en sus-crurale; cette différence est non significative. Si l'on tient compte de la latéralité, le risque relatif vaut 0,99 à gauche et 1,15 à droite (IC_{0,05%} =[0.92;1.45], $p=0,20$). Sous l'hypothèse du biais maximum concernant les TVP avec IPVCI préventive on a un risque relatif à 1,12

($IC_{0,05\%} = [1.01; 1.23]$, $p=0,03$). Il existe probablement un risque d'EP plus important en sus-crural surtout en ce qui concerne les TVP droites. Globalement le risque relatif est diminué par la surestimation de la fréquence d'EP en sural et par la politique d'IPVCI préventive dont l'objectif est de diminuer la fréquence d'EP des TVP sus-crurales.

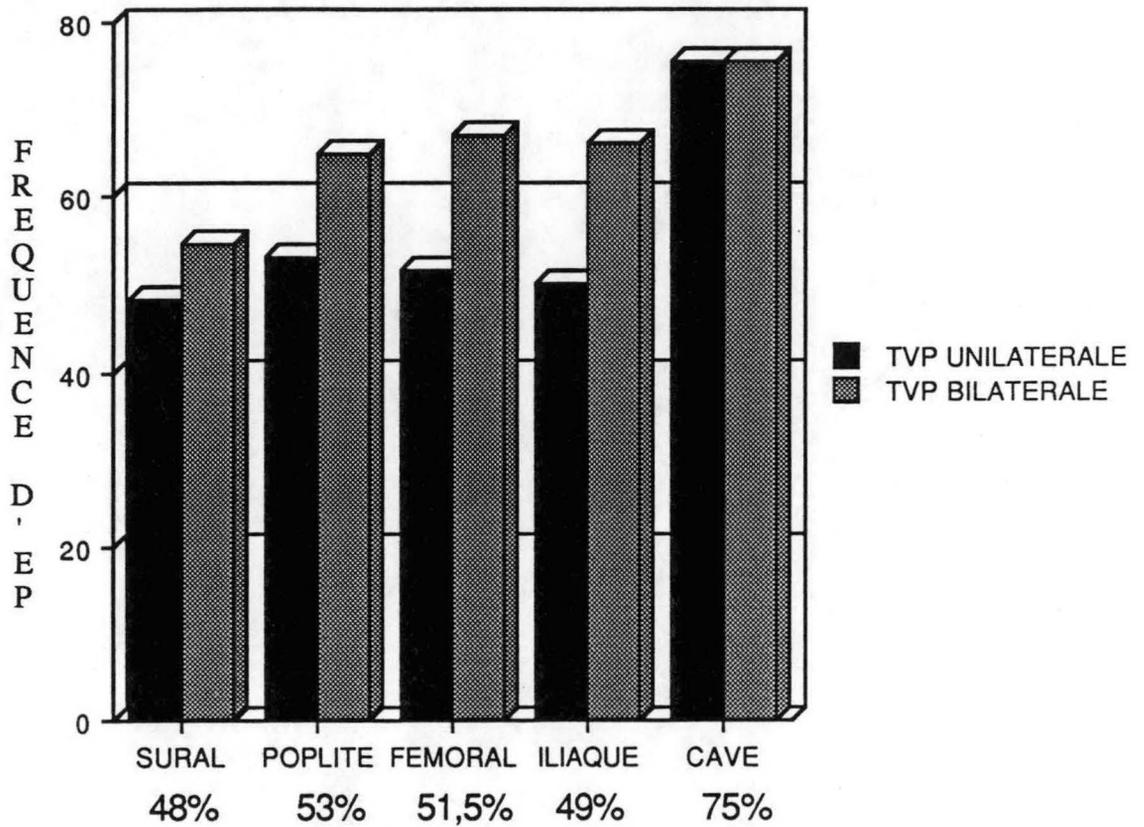
1.2.3) TVP cave

Nous avons étudié une limite définie par l'atteinte ou non de la veine cave inférieure. Il s'agit d'extension au niveau cave de TVP iliaques, puisqu'il n'y a qu'une seule TVP cave isolée. On observe 75,5% d'EP contre 52,8% pour les autres TVP, soit un risque relatif de 1,45 ($IC_{0,05\%} = [1.24; 1.79]$, $p=0,001$). Le risque relatif est le même sous l'hypothèse du biais maximum.

1.2.4) Niveau de la tête du caillot

Nous avons étudié l'hypothèse d'une augmentation croissante du risque d'EP en fonction de la hauteur de la tête du caillot. La variable étudiée est le type de phlébite défini par la hauteur de la tête du caillot en tenant compte de la bilatéralité. Le schéma N°12 donne le pourcentage d'EP en fonction du type de TVP. Nous avons testé l'hypothèse d'un risque croissant avec la hauteur de la tête du caillot par le calcul d'un test de tendance selon la formule proposée par Armitage [94]. Le test porte sur les TVP unilatérales. Les niveaux d'exposition sont les étages, ordonnés de 1 pour sural à 5 pour cave. On obtient une valeur de test de 2,52 non significative, cette statistique suivant une loi du χ^2 à 1 degré de liberté. Il existe bien une différence de risque embolique selon le type de TVP, mais on ne met pas en évidence de relation linéaire entre ce risque et la hauteur de la tête du caillot.

FREQUENCE D'EMBOLIE PULMONAIRE SELON LE TYPE DE TVP



SCHEMA N°12

1.2.5) TVP droite ou gauche

On observe 55,35% d'EP à droite contre 48,13% à gauche ($\chi^2 = 3,9$, $p=0,05$). Le risque relatif vaut 1,15 ($IC_{0,05\%} = [1;1.32]$).

La seule différence entre TVP droite ou gauche portant sur le nombre de TVP iliaques, nous avons étudié spécifiquement à ce niveau le rôle de la latéralité; cette étude inclut les TVP iliaques avec extension cave. Les TVP iliaques droites concernent des sujets en moyenne plus âgés, elles comportent plus d'extension cave et plus d'atteinte contro-latérale. Globalement on observe 63,2% d'EP pour les TVP avec atteinte iliaque droite et 50,7% d'EP pour les TVP avec atteinte iliaque gauche ($\chi^2=4,14$, $p=0,04$). Le risque relatif vaut 1,25 ($IC_{0,05\%}=[1.01;1.55]$). On retrouve également plus d'EP graves (8,42%) en cas de thrombose iliaque droite qu'en cas de thrombose iliaque gauche (3,69%). Le tableau N°4 résume ces résultats.

FREQUENCE D'EMBOLE PULMONAIRE TVP ILIAQUE DROITE OU GAUCHE

TVP	PAS D'EP	EP CLINIQUE	EP GRAVE
ILIAQUE DROITE	36,8 %	54,8 %	8,4 %
ILIAQUE GAUCHE	49,3 %	47 %	3,7 %

TABLEAU N°4

Si l'on compare la fréquence d'EP à droite et à gauche en tenant compte par un ajustement de la notion d'extension cave le χ^2 vaut 0,99 (NS); la plus grande fréquence d'EP disparaît. L'extension cave plus fréquente des TVP iliaques droites expliquent donc la plus grande fréquence d'EP observée en présence d'une TVP avec atteinte iliaque droite. L'artère iliaque droite, si elle augmente le nombre de TVP en iliaque gauche, joue un rôle protecteur en diminuant la fréquence d'extension de la thrombose en veine cave et de ce fait diminue le risque embolique des TVP iliaques gauches.

1.2.6) TVP bilatérales

Le rôle d'une atteinte contro-latérale est fortement suggéré par l'étude du schéma N°12. Il y a 773 TVP unilatérales avec 51,1% d'EP et 239 bilatérales avec 63,6% d'EP ($\chi^2=11.4$, $p=0.001$). Le risque relatif est 1,25 ($IC_{0,05\%} = [1.13;1.41]$). On retrouve cette différence au niveau de la gravité de l'EP (10,88% d'EP graves associées aux TVP bilatérales contre 6,34% pour les TVP unilatérales). Ces résultats sont résumés tableau N°5.

**FREQUENCE D'EMBOLIE PULMONAIRE
TVP UNI OU BILATERALE**

TVP	PAS D'EP	EP CLINIQUE	EP GRAVE
ILIAQUE DROITE	48,9%	44,8%	6,3%
ILIAQUE GAUCHE	36,4%	52,7%	10,9%

TABLEAU N°5

Cette différence persiste si l'on tient compte par un ajustement de la hauteur de la tête du caillot et de l'âge. Faire l'hypothèse du biais maximum ne modifie pas ce résultat .

1.2.7) Le nombre d'étages atteints

Cette étude porte uniquement sur les TVP unilatérales et tient compte du niveau de la tête du caillot afin qu'à un nombre donné d'étages atteints corresponde un seul type de phlébite, pour ne pas mélanger, par exemple, les TVP iliaques suspendues et les TVP surales.

Nous donnons les fréquence d'EP selon le nombre d'étages atteints en précisant le type de TVP concerné. Nous donnons également le risque relatif, pour une même hauteur de la tête du caillot, de la TVP segmentaire par rapport à la TVP la plus étendue.

Au niveau ILIAQUE :

Il y a 266 TVP iliaques unilatérales étudiées. Le tableau N°6 résume les résultats. Le risque relatif d'embolie pulmonaire d'une TVP iliaque suspendue par rapport à une TVP suro-poplité-fémoro-iliaque est de 1,54 ($IC_{0,05\%} = [1.1; 2.17]$).

**FREQUENCE D'EMBOLIE PULMONAIRE
SELON LE NOMBRE D'ETAGES ATTEINTS
TVP ILIAQUE (N=266)**

NB D'ETAGES ATTEINTS	% EP
UN (TVP iliaque suspendue)	70,4 %
DEUX (TVP fémoro-iliaque)	47,7 %
TROIS (poplité-fémoro-iliaque)	30 %
QUATRE(suro-pop-fémoro-iliaque)	45,6 %

TABLEAU N°6

Au niveau FEMORAL nous avons étudié 330 TVP (cf tableau N°7). Le risque relatif d'embolie pulmonaire d'une TVP fémorale suspendue par rapport à une TVP suro-poplité-fémorale est de 1.37 ($IC_{0,05\%} = [1.06; 1.76]$)

**FREQUENCE D'EMBOLE PULMONAIRE
SELON LE NOMBRE D'ETAGES ATTEINTS
TVP FEMORALE (N=330)**

NB D'ETAGES ATTEINTS	% EP
UN (TVP fémorale suspendue)	63,6 %
DEUX (TVP poplité-fémorale)	52,2 %
TROIS (suro-poplité-fémorale)	46,5 %

TABLEAU N°7

Au niveau POPLITE il y a 85 TVP. Les TVP poplitées suspendues sont associées à une EP dans 83,3 % des cas contre 44,4 % d'EP pour les TVP suro-poplitées. Le risque relatif est de 1,88 ($IC_{0,05\%} = [1.23; 2.86]$). Les faibles effectifs étudiés donnent une grande imprécision à ce risque relatif (sa valeur exacte est comprise entre 1,23 et 2,86)

Les TVP "suspendues" seraient donc plus dangereuses que les TVP touchant une veine sur toute sa longueur, alors qu'une TVP diffuse est plus "impressionnante" en phlébographie. Une veine qui ne serait que partiellement obstruée conserve un débit sanguin suffisamment puissant pour entraîner une partie du thrombus. Ce type de TVP deviendrait ainsi plus emboligène.

1.2.8) TVP avec atteinte surale

Nous avons considéré les TVP avec atteinte surale ou non, indépendamment du niveau de la tête du caillot. Il y a 779 TVP avec atteinte surale avec 51,9% d'EP et 292 TVP n'intéressant que les troncs collecteurs sus-poplités avec 59,7% d'EP.

Le risque relatif est de 1,15 ($IC_{0,05\%} = [1.01; 1.3], p=0,02$).

Pourtant, les TVP comportant une thrombose des veines surales concernent des sujets plus âgés (64 ans contre 61 ans; $p=0,01$) et sont plus souvent bilatérales ce qui devrait les rendre plus emboligènes. Ce risque relatif de 1,15 est donc un chiffre minimum. Le niveau le plus distal du caillot a donc une importance dans l'évaluation du risque d'EP, au même titre que la hauteur de la tête du caillot.

1.3) L'hémodynamique veineuse

Si l'on admet que les TVP sont d'autant plus emboligènes que la veine garde un caractère fonctionnel, les indices RPO devraient être utiles dans la prévision du risque d'EP.

Puisque de nombreux sujets ont fait une EP avant d'avoir une RPO, nous avons auparavant étudié l'impact du retentissement hémodynamique d'une EP. Ce retentissement sur le retour veineux devrait être d'autant plus net que l'EP est grave. Nous avons dans un premier temps étudié 83 sujets avec phlébographie normale. On obtient :

INDICE	SANS EP (N=15)	AVEC EP (N=68)	
idv droit	118,4	111,9	p=0,75
iv droit	100,2	96,9	p=0,79
idv gauche	117	111,9	p=0,79
iv gauche	99,8	91,5	p=0,55

Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse d'absence de retentissement d'une EP sur les indices RPO. Cet échantillon est toutefois de petite taille et il représente une population très particulière (notamment les sujets sans EP ni TVP), ce qui limite la portée de cette conclusion. Nous avons étudié chaque indice sur une population limitée aux patients avec TVP unilatérales et sans atteinte cave, ce qui facilite l'interprétation des résultats. Nous ne donnons que les résultats concernant l'indice de débit de vidange qui évalue la présence d'un syndrome obstructif. Les résultats concernant l'indice de vidange sont identiques, la corrélation entre ces deux indices étant très forte. Nous avons effectué une analyse de variance à deux facteurs : EP oui ou non et TVP droite ou gauche. Nous avons effectué une transformation logarithmique, la distribution des valeurs des indices étant log-normale. On constate alors que pour une TVP droite l'IDV droit est en moyenne plus haut chez les sujets avec embolie que chez les sujets sans embolie (54,3 contre 40,2, $p < 0,05$). A l'inverse l'IDV gauche (membre contro-latéral sans TVP) est légèrement plus bas en présence d'une EP (107 si EP contre 125 sans EP $p < 0,05$). On retrouve les mêmes résultats concernant les TVP gauches. Il existe donc des indices de rhéographie plus élevés du côté de la thrombose (donc un syndrome obstructif moins important) en présence d'une EP. Il existe à l'inverse une diminution des indices rhéographiques en cas d'EP du côté opposé à la TVP. Cette diminution des indices RPO, lorsqu'ils sont mesurés du côté sans TVP, pourrait s'expliquer par le retentissement

hémodynamique de l'EP. On sait depuis les travaux d' EIRICKSON [25] qu'il existe un phlébo-spasme contro-latéral à la TVP, détectable en RPO. Nos résultats pourraient s'expliquer en partie par une accentuation de ce phlébo-spasme lorsque la TVP est emboligène. La diminution des indices du côté de la TVP s'explique plus simplement par le caractère plus fonctionnel des TVP emboligènes. Cette notion rejoint les résultats concernant l'étude du nombre d'étages atteints. L'IDV est d'autant plus bas qu'il y a plus d'étages atteints. Les TVP segmentaires ont des indices RPO plus hauts, témoins d'une hémodynamique veineuse conservée et sont fréquemment associées à une EP. Les TVP étendues ont des indices RPO très bas témoins d'un syndrome obstructif important et sont moins souvent associées à une EP. Le tableau N°8 montre la valeur moyenne de l'IDV et la fréquence d'EP en fonction du nombre d'étages atteints, pour les TVP sus-poplitées unilatérales.

NB D'ETAGES	IDV MOYEN	EP
1	69	68,5%
2	42	48,3%
3	33	44,2%
4	28	45,6%

TABLEAU N°8

2) ANALYSES DISCRIMINANTES

Compte tenu des résultats précédents et dans l'optique de la construction d'un système expert d'aide à la gestion de la MTE nous avons recherché à discriminer les patients avec et sans EP.

Le premier modèle testé comporte une variable construite, à partir des données de la phlébographie, de manière à refléter le savoir a priori : augmentation du risque en fonction de la hauteur de la tête du caillot et moindre risque des TVP avec aspects anciens en phlébographie. Pour construire ce score, on définit une distance par rapport à la veine cave ($d_i=1$ en cave, 2 en iliaque, 3 en fémoral, 4 en poplitée et 5 en sural); puis on somme l'inverse du carré de cette distance pour chaque niveau pathologique ($a_i=1$ si pathologique; 0 sinon). Si l'aspect du caillot est ancien à un niveau, le numérateur est augmenté de 1 ($b_i=1$ si caillot ancien, 0 sinon). Soit la formule :

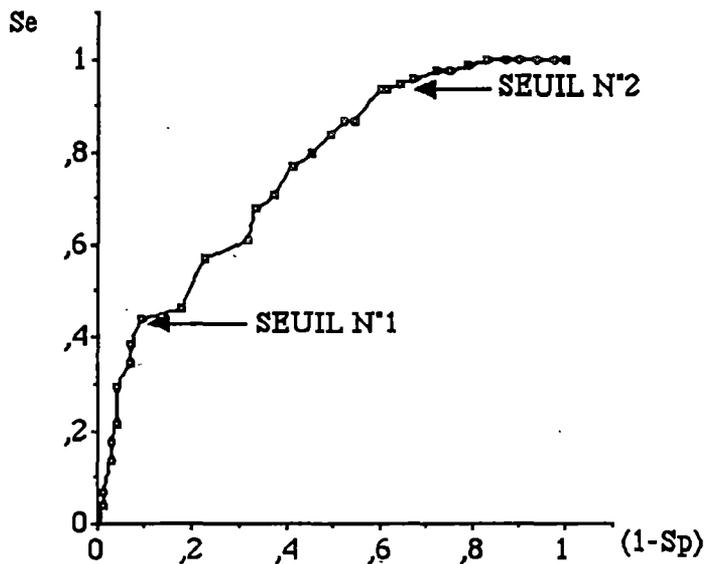
$$\text{score} = \sum_{i=1}^{i=5} \frac{\alpha_i}{(d_i + b_i)^2}$$

On obtient avec ce modèle (score phlébographique plus âge et indices RPO) appliqué à l'ensemble de la population, un pourcentage de sujets bien classés de 57%, proche de la probabilité a priori dans ce groupe (51%); ce résultat est médiocre. La fréquence d'EP étant de 51 % on a une chance sur deux d'avoir raison

en disant au hasard que tel patient présente une EP. L'utilisation de la fonction discriminante nous permet d'avoir raison dans 57 % des cas, le gain est faible pour un calcul compliqué! L'application de ce modèle à des sous-populations (séparées selon l'origine des sujets, la bilatéralité, la latéralité...) ne modifie pas ce résultat. Le score phlébographique n'est jamais corrélé à la fonction discriminante. L'étude des sujets mal classés montre que les TVP avec atteinte de la plus grande partie du membre inférieur, sont souvent classées à tort dans le groupe avec EP. On a donc construit un autre score phlébographique n'augmentant plus de manière linéaire avec la hauteur de la tête du caillot mais de manière discontinue, avec des augmentations plus importantes au niveau poplité et cave. On divise ensuite par le nombre d'étages atteints, afin par exemple, qu'une TVP fémorale seule ait un score plus élevé qu'une TVP suro-poplité-fémorale. On obtient avec ce deuxième modèle des résultats plus encourageants, notamment dans certains sous-groupes. Ainsi chez les 180 sujets de moins de 60 ans et d'origine médicale, on obtient 70% de bien classés sur l'échantillon d'apprentissage et 67% sur l'échantillon test (la fréquence d'EP dans ce groupe étant de 55%). Les résultats dans le groupe des 232 patients d'origine chirurgicale sont du même ordre de grandeur, l'âge étant alors fortement corrélé à la fonction discriminante. Dans les autres populations étudiées, le pourcentage de sujets bien classés est toujours proche de la probabilité d'EP a priori. Ainsi, parmi les TVP bilatérales sus-poplitées, on obtient 83 % de sujets bien classés, mais la fréquence de l'EP dans ce groupe est déjà de 78%. La fonction discriminante n'apporte pas d'information supplémentaire. Ces résultats fractionnaires nous paraissent insuffisants pour retenir des nouvelles variables à partir de ces analyses discriminantes. Même si le deuxième est meilleur, les différents scores phlébographiques sont très peu discriminants, nous avons donc appliqué un modèle simple (âge et indices RPO), à des sous-populations définies par le type de TVP (par exemple: TVP sous-poplitées). Les résultats sont intéressants pour les TVP distales: 70% de bien classés sur les 272 TVP suro-poplitées, avec une fréquence d'EP de 49%. La fonction discriminante s'écrit: $-0,929 + 0,032 * AGE - 0,008 * IDV - 0,0137 * IV$. L'âge est corrélé positivement avec la fonction discriminante ($r=0,32$), les indices RPO (IDV et IV) sont corrélés négativement ($r=-0,33$ et $r=-0,27$). Ces corrélations sont significativement différentes de zéro. Il y a 7 données manquantes dans chaque groupe. On obtient sur l'échantillon d'apprentissage 69% de bien classés (81/118), avec 16 mal classés dans le groupe (d'origine) EP, et 21 mal classés dans le groupe non-EP. Sur l'échantillon test on obtient 73% de bien classés (37/51). Parmi les individus mal classés il y a 4 faux négatifs (sujets avec EP classés dans le groupe sans EP), et 10 faux positifs (sujets sans EP classés dans le groupe EP).

La courbe ROC (schéma N°13) illustrant la variation de la sensibilité et de la spécificité en fonction du seuil de décision choisi a été calculée sur l'ensemble de cette sous-population. On remarque que ce score n'a d'intérêt pratique que pour des seuils extrêmes. La première partie de cette courbe (en dessous du seuil N°1) montre une augmentation rapide de la sensibilité sans diminution notable de la spécificité. Alors que sur la dernière partie de la courbe (après seuil N°2), il n'y a plus de gain de sensibilité et la spécificité diminue rapidement.

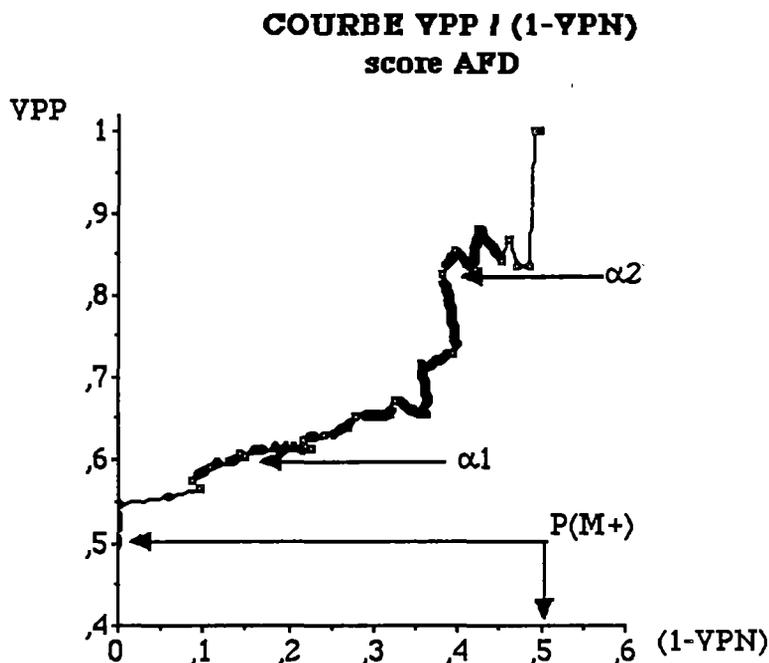
COURBE ROC (Prévisions du risque embolique à partir du score AFD)



SCHEMA N°13

Ce score ne peut pas être utilisé tel quel dans un système expert, il permettra de définir deux populations: l'une à faible risque d'EP (score inférieur à un seuil α_1 à définir), l'autre à haut risque d'EP (score supérieur à α_2). Entre ces deux seuils le score sera considéré comme non informatif. On cherche donc à définir deux sous-populations dans lesquelles les valeurs prédictives, respectivement positives et négatives, seront proches de 100%. Pour faciliter le choix de ces deux seuils, nous avons tracé la courbe représentant la valeur prédictive positive (VPP) en fonction de (1-valeur prédictive négative (VPN)) (schéma N°14).

Sur ce schéma, le tracé de la courbe figure en trait gras tant que les effectifs dépassent 25 sujets, au-delà la courbe est tracée en trait fin pour illustrer l'imprécision de cette courbe lorsque les calculs portent sur un si petit nombre de sujets.



Au vu de ces courbes, on choisit comme seuil $\alpha_1 = -0,77$, et $\alpha_2 = 0,9$. Sur 150 patients, on observe en utilisant ces seuils :

- 36 patients avec un score inférieur à α_1 , avec 5 faux négatifs (VPN=85%); parmi ces 5 patients avec EP, 2 avaient une image douteuse en scintigraphie et 1 une EP silencieuse.

- 34 patients avec un score supérieur à α_2 , avec 4 faux positifs (VPP=85%); parmi ces 4 patients sans EP, 2 avaient une image douteuse en scintigraphie (patients de 87 et 89 ans) et 1 n'avait pas eu de scintigraphie (84 ans).

A partir de ce seuil α_2 , on définit la règle de décision: SI score $> \alpha_2$ ALORS risque d'EP élevé. On définit ainsi un groupe à haut risque d'EP parmi les patients avec TVP surales. A l'inverse : SI score $< \alpha_1$ ALORS risque d'EP minime. On définit un autre sous-groupe à très faible risque embolique parmi les patients avec TVP surales.

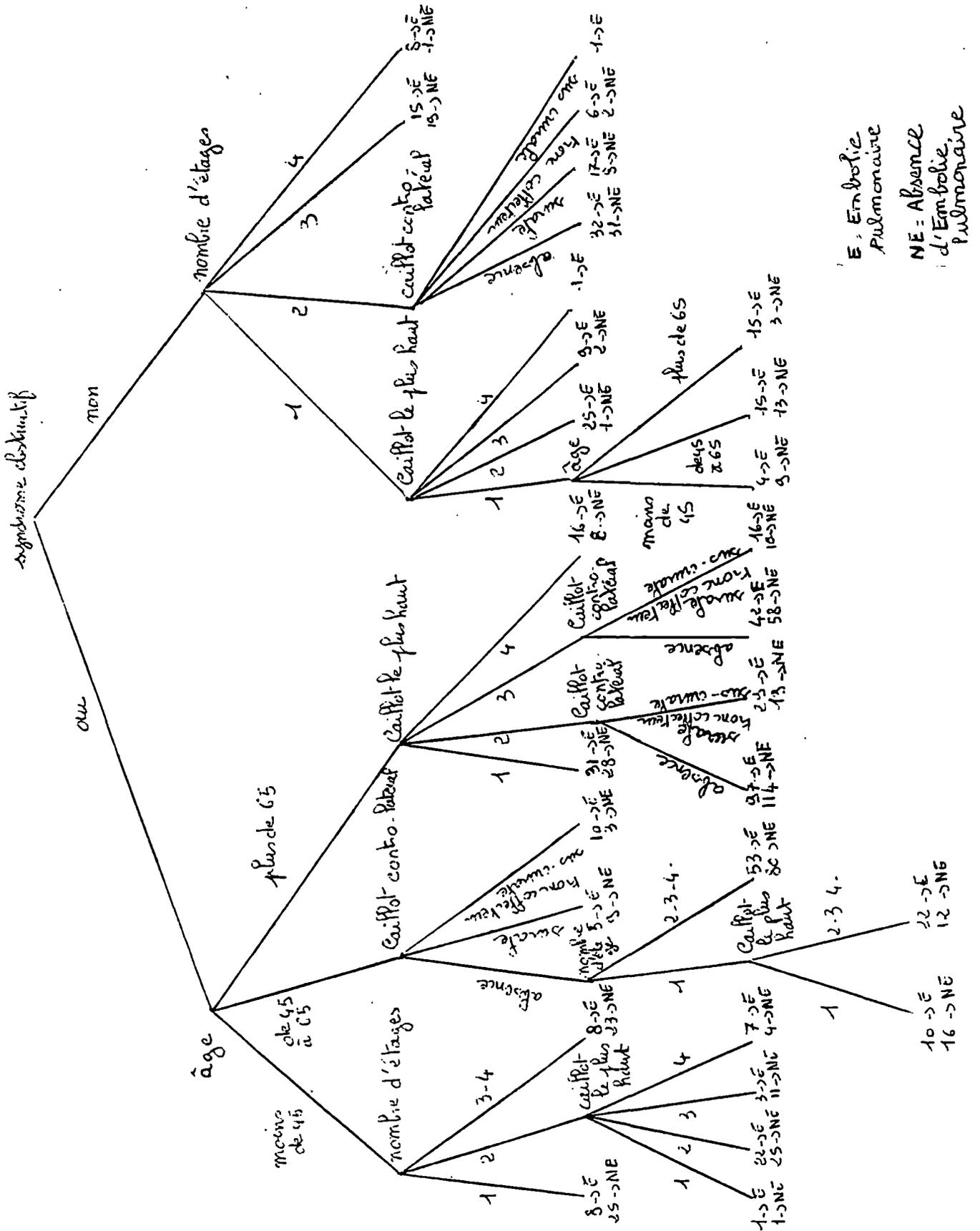
Ces deux règles permettent le classement de la moitié des patients avec une TVP surale (70 / 150). En pratique, on souhaite les utiliser pour définir une stratégie diagnostique chez les sujets ne présentant qu'une TVP surale. Une éventuelle utilisation de ces scores ne se conçoit que dans le cadre d'un système expert, certaines règles de la base de connaissance pouvant être ainsi issues d'une analyse statistique [111].

3) INDUCTION

Nous avons utilisé le logiciel ARBRE [101] pour générer un arbre de décision automatiquement à partir de notre base de cas. L'objectif reste toujours de classer les patients selon qu'ils ont ou non présenté une EP. Pour des raisons de simplification les variables ont été partiellement recodées. Les indices RPO sont résumés par une variable syndrome obstructif oui/non. L'âge a été recodé en trois classes (<45 ans, entre 45 et 65 ans, >65 ans). Le nombre d'étages atteints a été recodé en 4 classes (1, 2-3, 4-5, plus de 5). La hauteur de la tête du caillot est codée en 4 classes (1=surale, 2=poplitée ou fémorale, 3=iliaque et 4=TVP cave). La notion d'atteinte bilatérale est précisée en donnant la hauteur de la tête du caillot controlatérale. Nous présentons l'arbre de décision obtenu après élagage manuel (schéma N°15). Deux aspects de cette analyse sont intéressants : le mode de raisonnement et l'apparition de groupes de sujets homogènes faisant ressortir l'intérêt de certaines combinaisons de variables qui arrivent à classer correctement des sujets là où les variables prises isolément n'ont qu'un faible pouvoir discriminant.

Le raisonnement proposé par l'induction peut être analysé en tenant compte de la place des variables dans l'arbre. Par définition la première variable au sommet de l'arbre est celle qui a le plus d'importance; plus les variables apparaissent bas dans l'arbre moins elles sont utiles. De plus, en suivant un chemin descendant à travers les différents noeuds de l'arbre, on schématise un mode de raisonnement pouvant se formaliser par des règles de décision. La première variable choisie est la notion d'un syndrome obstructif ou non accordant ainsi une place importante aux données de l'hémodynamique veineuse. En l'absence de syndrome obstructif c'est le nombre d'étages atteints qui poursuit la segmentation de l'arbre. La notion de hauteur de la tête du caillot pourtant la plus habituelle n'apparaît qu'au troisième niveau. On remarquera la variable âge qui en cas de TVP surale dans cette partie de l'arbre vient discriminer très efficacement un groupe à faible risque d'EP (4 EP sur 13 patients de moins de 45 ans), un groupe intermédiaire (15 EP sur 28 patients entre 45 et 65 ans) et un groupe à haut risque d'EP (15 EP sur 18 patients de plus de 65 ans). Cette partie de l'arbre peut se formaliser ainsi : en l'absence de syndrome obstructif, avec une TVP segmentaire autre que surale, le risque d'EP est majeur (35 EP sur 41 sujets soit 85 % d'EP dans ce groupe). S'il s'agit d'une TVP surale l'âge du patient permet de préciser le risque d'EP. Cette branche sans syndrome obstructif avec un étage atteint constitue un sous-arbre de très bonne qualité discriminante permettant de classer 100 patients. Lorsqu'il y a deux ou trois étages atteints on doit tenir compte de l'existence d'une TVP contro-latérale.

ARBRE DE DECISION -SCHEMA N°15



E = Embolie Pulmonaire
 NE = Absence d'Embolie Pulmonaire

Une TVP avec deux étages atteints, sans syndrome obstructif et sans TVP controlatérale est à risque moyen d'EP (32 EP sur 63 patients). La présence d'une TVP controlatérale pour le même type de TVP définit un groupe à haut risque d'EP (24 EP sur 34 patients soit 71 %). Pour les TVP non obstructives avec plus de trois étages atteints le risque d'EP est très important s'il s'agit de TVP caves (8 EP sur 9 patients).

L'autre partie de l'arbre avec syndrome obstructif est moins discriminant. L'âge intervient au deuxième niveau de l'arbre. Chez les sujets de moins de 45 ans on retrouve des notions classiques avec des TVP surales peu emboligènes (9 EP sur 35 patients soit 36 %), des TVP du tronc collecteur compliquées d'EP une fois sur deux (22 EP sur 47), des TVP caves à haut risque (7 EP sur 11 sujets). Moins classique est l'apparition de deux sous-groupes à faible risque d'EP avec d'une part les TVP étendues non caves (plus de 4 étages atteints) où l'on retrouve 8 EP pour 31 sujets et d'autre part un groupe de 14 patients de moins de 45 ans avec TVP iliaques obstructives qui n'ont présenté que 3 EP (21 %). Il s'agit de TVP iliaques gauches.

Chez les sujets entre 45 et 65 ans avec TVP obstructives en l'absence de TVP controlatérale, il faut distinguer les TVP surales avec 10 EP pour 26 sujets (38 %) des TVP sus-poplitées avec 22 EP sur 36 (61 %). En présence d'une TVP controlatérale il faut distinguer les thrombii suraux avec un risque d'EP moyen des atteintes controlatérales sus-poplitées avec 10 EP sur 13 patients (77 %).

Chez les patients de plus de 65 ans avec un syndrome obstructif c'est la hauteur de la tête du caillot qui compte, permettant de distinguer les TVP surales avec une fréquence d'embolie relativement élevée (50%) et les TVP caves toujours associées à de nombreuses EP (16 EP sur 24 soit 67 %). Pour les TVP poplitées, fémorales ou iliaques c'est l'existence d'une TVP controlatérale qui permet de distinguer un groupe à risque d'EP moyen sans TVP controlatérale (119 EP sur 311 patients soit 45 %) et un groupe à risque d'EP plus important avec TVP controlatérale (45 EP pour 68 patients soit 67 %).

III) LA MTE EN 1990

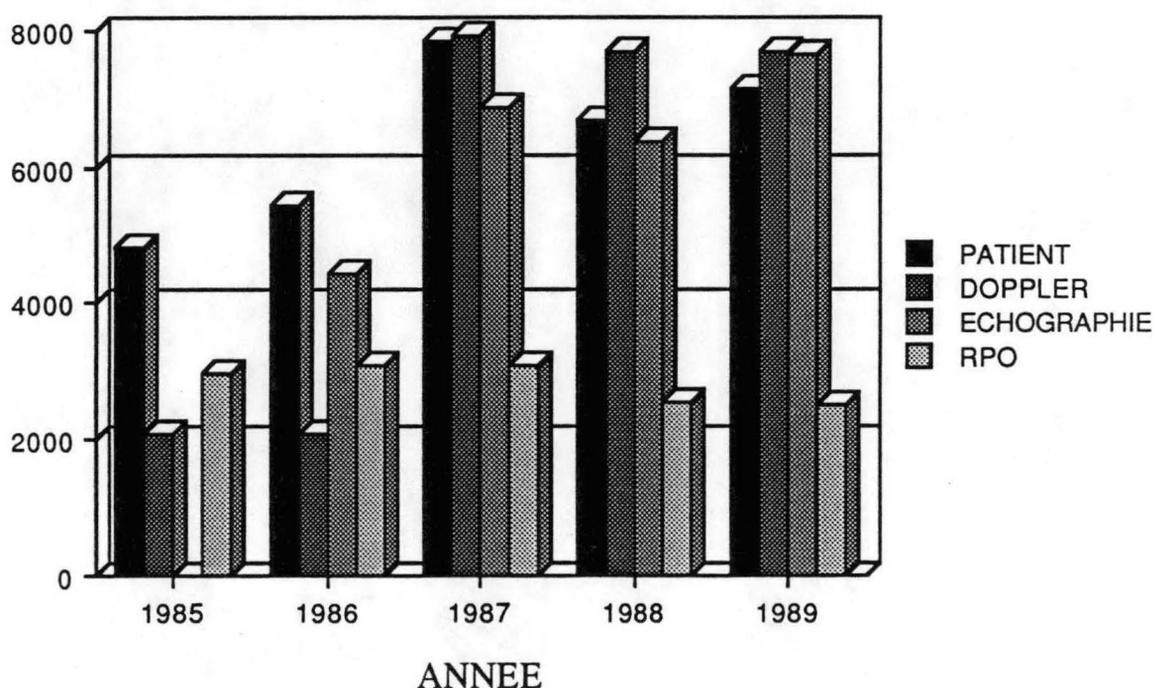
L'année 1986 a vu l'utilisation de l'échographie veineuse devenir un examen de routine dans le diagnostic des TVP permettant une étude topographique complémentaire des explorations fonctionnelles veineuses (RPO et Doppler). Nous avons étudié l'impact de cette nouvelle technique sur l'activité du service en utilisant des indicateurs globaux d'activité. Puis nous avons étudié les cas de MTE diagnostiqués dans la période de Juin 1989 à Juin 1990 afin de préciser les différences apparues depuis la période 1982-1985. Nous consacrons un chapitre particulier à l'étude des foyers emboligènes inhabituels mis en évidence par l'échographie. Afin de préciser la place respective de l'échographie et de la phlébographie nous étudions 294 patients ayant eu les deux examens dans cette période. Puis nous précisons l'évolution du nombre, des indications et du type d'interruption partielle de la veine cave inférieure chez les patients pris en charge par le service.

1) EVOLUTION DE L'ACTIVITE

Nous donnons des chiffres incluant l'ensemble de l'activité du service, pathologie artérielle comprise, pour la période 1985 à 1989. Il existe une très forte croissance du nombre de consultations et plus encore du nombre d'examens pratiqués chaque patient pouvant avoir plusieurs examens (écho-doppler RPO pour une suspicion de TVP). Cette croissance ne concerne que l'échographie et le doppler. Le nombre de RPO est stable sur cette période, il en est de même pour l'irrigraphie. En ce qui concerne la pathologie veineuse, les patients avec TVP ont une première consultation de contrôle à J+10 en angiologie d'urgence puis une deuxième consultation à J+30 dans le service de médecine interne et angiologie. Ces chiffres ne concernent pas l'activité de consultation de ce service. Le tableau N°9 résume l'ensemble de ces chiffres illustré par le schéma N°16. On constate une augmentation relativement brutale en 1987 du nombre de patients ayant consulté et depuis une stabilité. Cette augmentation d'activité se traduit par un nombre de TVP diagnostiqué plus important (cf schéma N°17). Cette augmentation du nombre de TVP est très nette en 1987 parallèle à l'augmentation du nombre de patients. La mise à la disposition des médecins d'une nouvelle technique a entraîné des demandes supplémentaires d'examens; examens justifiés puisqu'ils se traduisent par un plus grand nombre de cas pathologiques. La stabilité notée en 1988 et 1989 s'explique probablement en partie par la saturation du service qui, dans l'état actuel, ne peut pas recevoir plus de patients. Par contre la demande d'examens au lit du malade a considérablement augmenté de la part des services de réanimation pour atteindre le

chiffre de 650 consultations en 1989 (9% de l'activité). Cette activité encore modeste se développera rapidement tant est grand l'avantage pour les réanimateurs de disposer d'examens fiables au lit du patient. Il faut noter que sur 100 demandes d'examens 75 seront négatifs. Cette proportion semble stable dans le temps. Il n'est pas souhaitable de la faire diminuer puisque c'est par ce "dépistage" sur des notions de facteurs de risque plus que sur des signes cliniques que nous pouvons espérer diminuer la morbidité et la mortalité de la MTE.

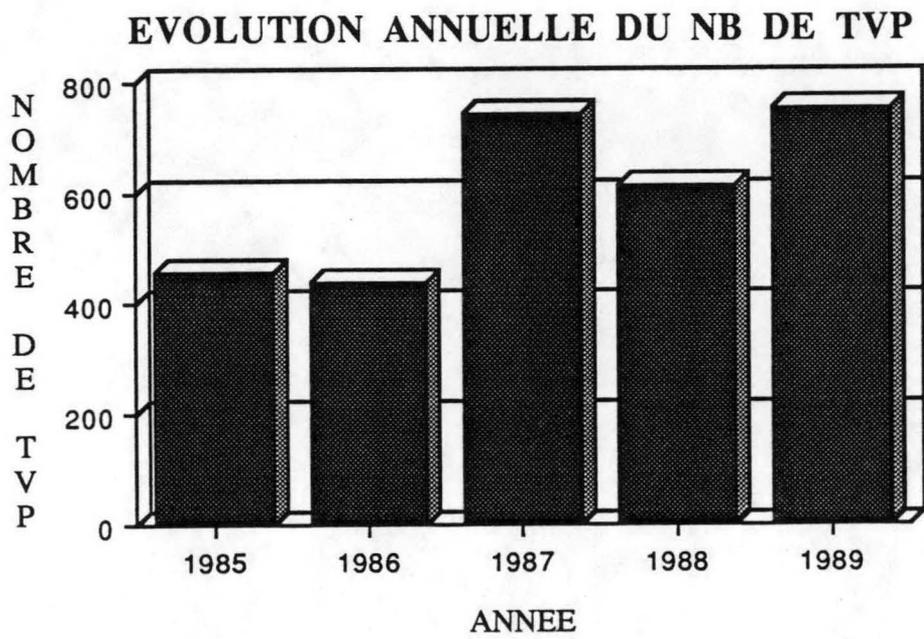
ACTIVITE-EVOLUTION DE 85 A 89



SCHEMA N°16

ANNEE	PATIENT	DOPPLER	ECHOGRAPHIE	TOTAL EXAMEN
1985	4850	2090	NON COMPTABILISE	6465
1986	5460	2089	4433	10707
1987	7862	7911	6861	19197
1988	6694	7690	6382	17292
1989	7155	7690	7661	18457

TABLEAU N°9



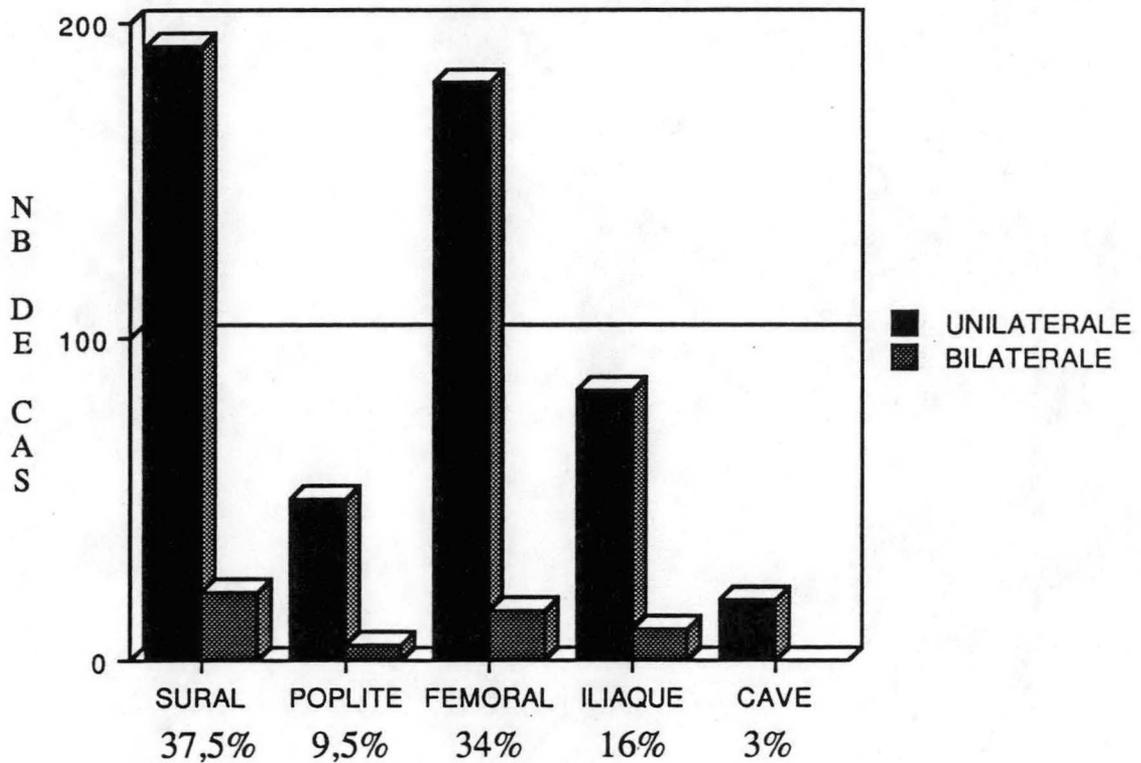
SCHEMA N°17

2) CARACTERISTIQUES DES TVP EN 1990

Nous avons étudié 572 dossiers de patients ayant présenté une MTE durant la période de Juin 1989 à Juin 1990. Les thromboses du membre supérieur ne sont pas étudiées. Certains dossiers n'ont pas été retrouvés, d'autres étaient incomplets ne comportant pas de description précise de la TVP ce qui explique le nombre de cas inférieur à 750. Nous avons étudié le type de TVP et la fréquence d'embolie pulmonaire afin de pouvoir comparer avec les résultats de la période 1982-1985.

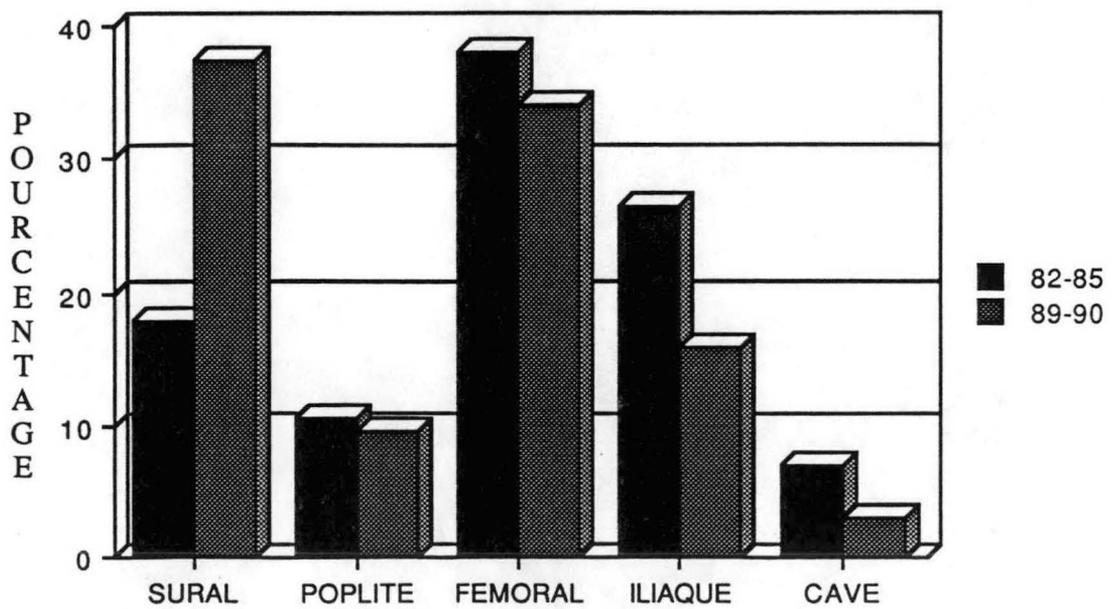
Les TVP sont décrites simplement par la hauteur de la tête du thrombus; les résultats sont représentés schéma N°18. On remarque par rapport à la période 82-85 une très forte augmentation du nombre de TVP surales (fréquence de 37,5% contre 18 %). La différence de répartition (cf schéma N°19) entre ces deux périodes est significative ($p < 0,001$). Il est très probable que parmi les patients n'ayant pas eu de phlébographie en 82-85 figurent de nombreuses TVP surales; le chiffre de 18% est donc une sous-estimation de la réalité. C'est pourquoi nous avons étudié la répartition des TVP en sus-poplité entre ces deux périodes. La règle étant de faire une phlébographie systématiquement en cas de TVP sus-poplitée, il n'y a plus de biais d'indication à craindre. On constate alors une différence qui reste significative avec une plus grande fréquence de TVP sous-crurales en 1989-1990 et moins de TVP ilio-caves. On retrouve en 89-90 seulement 9% de TVP bilatérales contre 17% en 82-85 ($p < 0,05$). Cette fréquence de 9% de TVP controlatérales est stable quelle que soit la hauteur de la tête du caillot. Il semble donc qu'il y ait une évolution dans le type de TVP rencontré. On peut penser que les TVP sont diagnostiquées plus précocement, à un stade moins étendu, avec moins de TVP controlatérales et in fine proportionnellement moins d'embolies pulmonaires. La fréquence d'EP a diminué pour atteindre 37% d'EP retenues en 1990 contre 42% sur l'ensemble du fichier en 82-85. Bien que les comparaisons historiques soient toujours très difficiles, il y a augmentation du nombre de TVP prises en charge sans que cela augmente proportionnellement le nombre d'EP. Cette diminution est encore plus nette si l'on restreint l'étude aux TVP sus-poplitées: on ne retrouve que 40% d'EP en 89-90 contre 51% en 82-85 ($p < 0,05$). Les cas supplémentaires de MTE sont des TVP plutôt distales sous-crurales moins fréquemment compliquées d'une migration embolique. L'accès facile à des moyens diagnostiques fiables et non agressifs permet le diagnostic de TVP avant qu'elles n'aient un retentissement hémodynamique ou embolique.

REPARTITION DES TVP 1989-1990



SCHEMA N°18

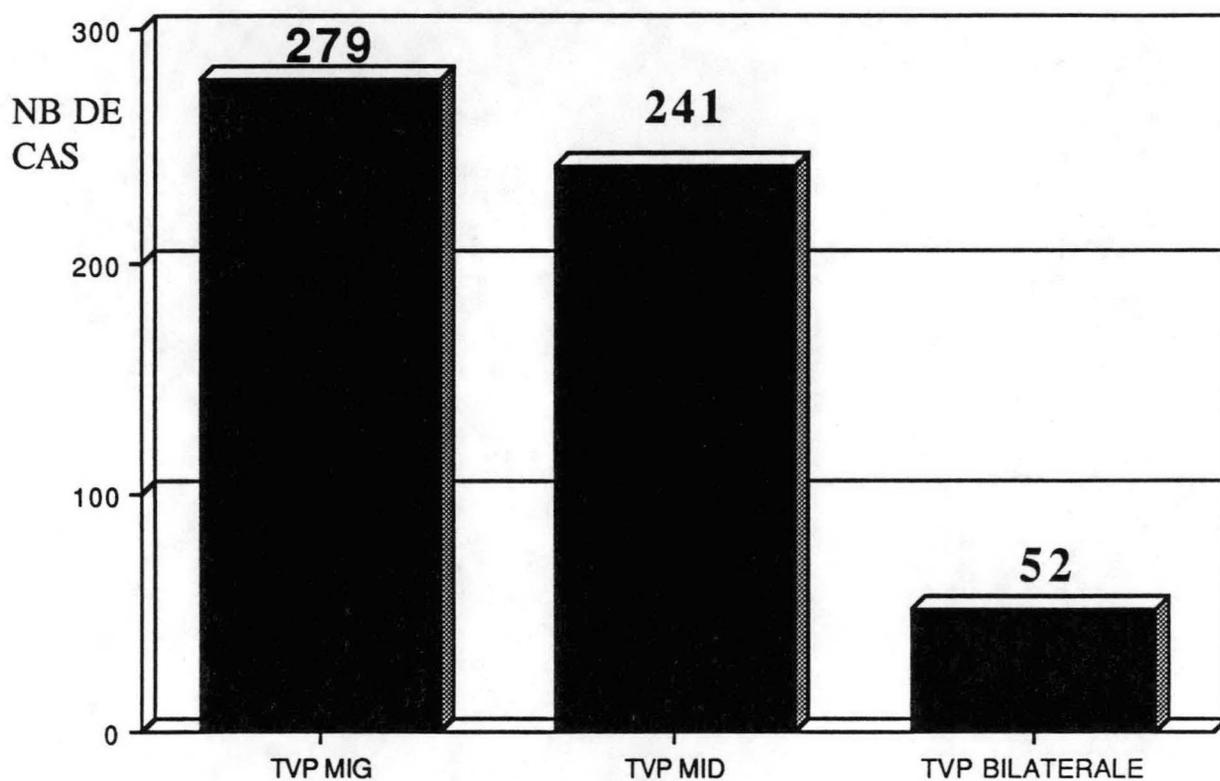
TYPE DE TVP 82/85 ET 89/90



TYPE DE TVP
SCHEMA N°19

Par ailleurs on retrouve sur ces 572 cas les mêmes résultats que sur le fichier 82-85. On note ainsi toujours la même proportion prédominante de TVP gauches avec globalement 279 TVP du membre inférieur gauche (48,8%); 241 TVP du membre inférieur droit (42,1%) et 52 TVP bilatérales (9,1%) (cf schéma N°20). Ces proportions sont identiques à celles de 82-85. L'explication est toujours la prédominance gauche des TVP iliaques avec 62% de TVP iliaques localisées à gauche.

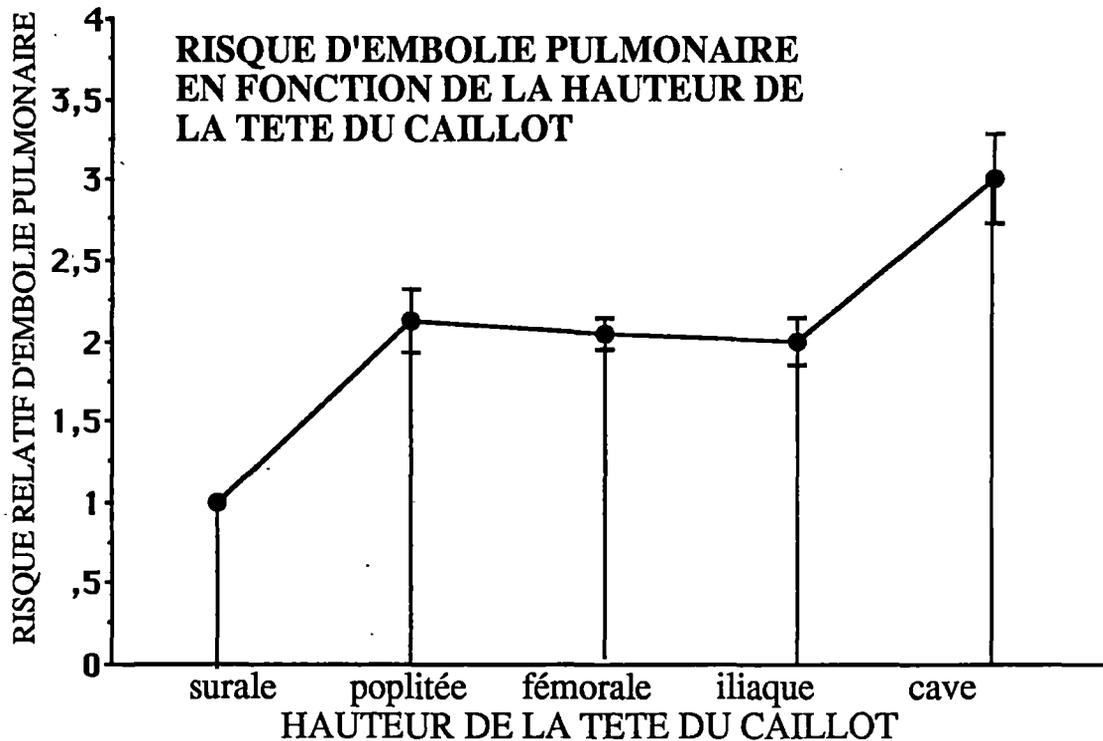
REPARTITION DROITE/GAUCHE DES TVP PERIODE 89-90



SCHEMA N°20

En ce qui concerne l'étude du risque d'embolie pulmonaire nous retiendrons la fréquence de 18% d'EP sur les 224 TVP surales. Ce chiffre est une estimation minimale puisque 20% des patients avec TVP surales n'ont pas eu de scintigraphie pulmonaire. Il est beaucoup plus proche de la réalité que le chiffre biaisé de 48% d'EP retrouvé en 82-85. Nous avons recalculé les risques relatifs d'EP en fonction de la hauteur de la tête du caillot en prenant pour référence une fréquence d'EP de 25% en surale. Ce risque relatif vaut par définition 1 pour les TVP surales, puis on obtient un risque multiplié par 2 au niveau poplitée, fémorale et iliaque, le risque augmentant de nouveau significativement au niveau cave où il vaut 3. Un patient avec une thrombose cave a trois fois plus de risque de faire une EP qu'un patient avec une thrombose surale.

Le schéma N°21 illustre l'existence de ces deux paliers de risque.



SCHEMA N°21

3) LES FOYERS EMBOLIGENES INHABITUELS

Le développement de l'échographie veineuse a mis en évidence certaines thromboses de localisation inhabituelle pouvant être à l'origine d'EP [69]. Toutes ces thromboses sont de diagnostic difficile par la phlébographie qui sous-estime donc leur fréquence. Ce sont les thromboses des veines jumelles (veines musculaires du réseau sural), les thromboses des veines fémorales profondes, les thromboses sur veines poplitées ou fémorales dédoublées et au niveau du réseau veineux superficiel les thromboses atteignant les crosses des veines saphènes internes plus rarement veines saphènes externes ou veines saphènes antérieures.

3.1) Les thromboses des veines jumelles

Les veines jumelles sont des veines musculaires du mollet drainant le sang veineux des loges des muscles jumeaux interne et externe [10]. De ce fait elles sont rarement opacifiées par une phlébographie conventionnelle. Il existe souvent un facteur déclenchant mécanique (position assise prolongée) [58]. Leur expression clinique est sans particularité sémiologique par rapport aux TVP surales. Elles présentent pourtant un risque emboligène non négligeable en cas d'extension à la veine poplitée. Le diagnostic de thrombose des veines jumelles ne pose pas de difficultés particulières en échographie. Comme pour les TVP surales, il est indispensable de faire l'examen jambes pendantes afin de mieux visualiser l'ensemble du réseau sural. L'échographie veineuse couleur apporte également à ce niveau une plus grande facilité d'examen et donc une meilleure sensibilité. Nous avons observé personnellement 5 cas de thrombose des veines jumelles dont deux cas après sclérose de varices. La thrombose des veines jumelles pourrait être une complication spécifique de la sclérothérapie. Certaines thromboses surales venant compliquer une phlébographie normale ne sont peut-être que des thromboses de veines accessoires du mollet non visualisées par la phlébographie et s'étendant naturellement vers les troncs suraux sans que l'injection de produit de contraste ne soit responsable de cette TVP.

3.2) Les thromboses des veines fémorales profondes

La veine fémorale profonde, satellite de l'artère du même nom, draine le sang veineux de la cuisse. Elle forme, par confluence avec la veine fémorale superficielle, la veine fémorale commune. Son opacification est aléatoire lors d'une phlébographie en fonction des flux préférentiels de drainage du membre inférieur. Son étude en échographie veineuse est également difficile et le plus souvent limitée aux 2 ou 3 derniers centimètres avant la jonction avec la veine fémorale superficielle. Cette étude semble grandement facilitée par l'écho-doppler couleur. Ce type de thrombose

se diagnostique le plus souvent lorsqu'il existe une extension à la veine fémorale commune. L'intérêt de l'échographie est alors simplement d'identifier l'origine du thrombus et donc de mieux faire connaître l'histoire naturelle des TVP. L'extension de la thrombose fémorale profonde à la veine fémorale commune se fait sous forme d'un thrombus le plus souvent non-adhérent à la paroi veineuse. Le flux veineux sous-jacent issu de la veine fémorale superficielle lave alors le thrombus expliquant le haut risque embolique de ce type de thrombose. Cette situation nous est apparue particulièrement fréquente en milieu orthopédique (prothèse totale de hanche). En conséquence, chez les patients suspects de MTE après chirurgie orthopédique, il faut être très attentif lors de l'examen de la veine fémorale profonde qu'il est indispensable d'avoir visualisée avant de parler d'absence de TVP. Plus rarement l'examen retrouve un thrombus résiduel post-embolie pulmonaire limité à la veine fémorale profonde alors que la phlébographie était considérée comme normale. En 1990 nous avons répertorié 9 cas de thromboses fémorales profondes isolées dont 7 embolies pulmonaires graves. Les neuf patients étaient en période post opératoire, dans 3 cas il existait une thrombose surale homolatérale associée. Par ailleurs 52 patients présentaient une TVP de la veine fémorale profonde avec extension en fémorale commune ou plus.

Au total l'examen de la veine fémorale profonde bien que difficile doit être systématique. Il est particulièrement important chez les patients avec suspicion de MTE en période post-opératoire (orthopédie +++) ou en cas d'embolie pulmonaire avec une phlébographie dite normale sans que la veine fémorale profonde soit opacifiée particulièrement si cette absence d'opacification est unilatérale.

3.3) Les thromboses sur veines dédoublées

Les veines poplitées ou fémorales superficielles sont l'objet de dédoublement chez 15 à 20 % des sujets. Nous avons observé quelques cas de thrombose d'une de ces deux branches. Dans tous les cas la RPO était normale ainsi que la phlébographie, le produit de contraste passant préférentiellement par la deuxième branche non thrombosée. Il s'agit donc d'un piège diagnostique rare mais facilement identifié par l'échographie. On peut rapprocher de tels cas les thromboses de veine sciatique persistante, autre anomalie veineuse se traduisant par la présence d'une veine dans la loge postérieure de la cuisse. Nous avons retrouvé une thrombose de veine sciatique persistante responsable d'une embolie pulmonaire chez un patient de 22 ans présentant un déficit en protéine C avec syndrome de BUDD-CHIARI associé à un dysmorphisme .

3.4) Les thromboses veineuses saphènes internes

La veine saphène interne (VSI) est l'une des principales veines du réseau veineux superficiel du membre inférieur [52]. Elle est fréquemment le siège de thrombose surtout en cas de varicose. Les thromboses atteignant la partie proximale de la VSI constituent un groupe particulier de thromboses superficielles du fait du risque d'embolie pulmonaire. Nous étudions 37 observations de thrombose de la crosse de la VSI.

3.4.1) La population

Cette étude rétrospective concerne tous les cas de thrombose de crosse saphène interne diagnostiqués chez les consultants du service d'Angiologie d'Urgence entre Janvier 1989 et Juin 1990. Plus précisément, nous avons inclus tous les patients présentant une thrombose de la veine saphène interne atteignant au moins les dix derniers cms avant la jonction saphéno-fémorale. Les patients avec thrombose extensive de tout l'axe veineux du membre inférieur y compris une thrombose saphène (atteinte du tronc collecteur en amont de la jonction saphéno-fémorale) n'ont pas été retenus dans cette étude.

Nous avons répertorié 37 patients avec une très nette prédominance féminine : 28 femmes (76%) et 9 hommes (24%). L'âge moyen est de 69 ans avec des extrêmes de 47 à 87 ans.

Les motifs de consultation étaient pour 24 sujets (65%) des signes cliniques évocateurs de thrombose veineuse à savoir la présence d'un cordon induré, douloureux et inflammatoire à la face interne de la cuisse ou de manière moins spécifique la présence d'un oedème ou de douleurs du membre inférieur non systématisées. Pour 13 sujets (35%) la consultation était motivée par la recherche d'un foyer emboligène (bilan d'embolie pulmonaire).

3.4.2) Les modalités diagnostiques

Les 37 patients ont bénéficié d'explorations fonctionnelles veineuses comportant une rhéopléthysmographie occlusive, un doppler et surtout d'une échographie veineuse (sonde de 7,5 Mhz), examen clé du diagnostic.

Ce bilan a été complété par une phlébographie au fil de l'eau pour 21 patients (57%). Une scintigraphie pulmonaire de perfusion au technicium a été pratiquée systématiquement (36 patients sur 37 soit 97%).

3.4.3) Caractéristiques des thromboses

- Latéralité :

23 thromboses (62%) siégeaient au membre inférieur gauche et 14 au membre inférieur droit (38%).

- Extension à la veine fémorale:

Dès le premier examen, 12 patients présentaient une thrombose de toute la VSI avec extension à la veine fémorale. Il s'agit le plus souvent d'extension limitée (caillot "bavant" dans la veine fémorale). Deux patients avaient une extension fémoro-iliaque externe. Cette atteinte du réseau profond a été confirmée par la phlébographie. Ces thrombii ont un aspect de caillot flottant, ce que confirme l'étude hémodynamique (syndrome obstructif modéré en RPO). Cinq patients ont présenté une extension secondaire vers le réseau veineux profond.

- Atteinte surale associée :

Parmi les 25 sujets avec thrombose de la crosse de la VSI sans extension à la veine fémorale, 7 avaient une thrombose surale associée (28%) dont 2 thromboses surales bilatérales.

3.4.4) Fréquence d'embolie pulmonaire

-Parmi les 13 patients adressés pour bilan d'EP, 2 avaient une thrombose saphène avec extension fémoro-iliaque, 4 une extension fémorale, 3 une thrombose surale associée (dont une thrombose surale bilatérale); quatre patients n'avaient qu'une thrombose de la crosse de la VSI, dont 2 avaient des défauts multiples en scintigraphie témoin d'embolies à répétition.

-Parmi les 24 patients adressés pour suspicion de thrombose, 12 n'avaient pas d'embolie pulmonaire (scintigraphie pulmonaire normale), 7 avaient une EP dont 4 avec un retentissement clinique et 3 embolies infra-cliniques. Surtout, 5 de ces patients sans embolie initiale ont présenté une EP secondairement. Pour 3 patients l'EP est survenue après extension fémorale d'une thrombose saphène traitée par anti-inflammatoires. Une de ces trois patientes a présenté, après mise en route d'un traitement par héparine du fait de cette extension, une allergie à l'héparine se traduisant uniquement par une chute du taux de plaquettes sans complication artérielle. Une patiente a présenté une extension fémoro-iliaque avec embolie pulmonaire mortelle, après arrêt à j+3 de l'héparinothérapie du fait de la découverte d'un volumineux hépato-carcinome faisant craindre une nécrose hémorragique de la tumeur contre-indiquant ainsi les anticoagulants. Cette patiente n'a pas eu de thérapeutique en relais de l'héparine et nous l'avons revue à J+9 avec une embolie pulmonaire sévère et une extension fémoro-iliaque de sa thrombose saphène. Elle est décédée de récurrence embolique probable au retour de la phlébographie demandée avant mise en place d'une interruption cave. Un patient a fait une allergie à l'héparine au huitième jour d'un traitement à doses hypocoagulantes instauré pour une thrombose saphène remontant jusqu'à mi-cuisse; ce patient présentait une varicose ancienne. Il a présenté une thrombopénie (<50G/L) avec extension de la thrombose veineuse en veine fémorale commune et embolie pulmonaire. Le tableau

d'allergie à l'héparine était complété par une thrombose aorto-bi-iliaque avec embolies distales responsables d'une ischémie aiguë bilatérale. Ce patient a bénéficié de la pose d'un filtre cave dans le premier temps opératoire de la chirurgie artérielle. L'évolution a été favorable avec toutefois une claudication intermittente séquellaire. Au total sur les 24 patients à priori indemnes d'embolie pulmonaire 9 soit 37% ont présenté une embolie pulmonaire importante et 3 (12,5%) une embolie pulmonaire infra-clinique.

Globalement 12 patients sur 37 (32%) sont formellement indemnes d'embolie pulmonaire et ont eu une évolution simple. Quatre patients sont décédés : une patiente déjà citée (hépatocarcinome); une patiente ayant présenté une EP massive responsable d'un arrêt cardio-respiratoire réanimée par le SAMU mais décédée quelques heures après son hospitalisation; une patiente décédée dans la nuit suivant son hospitalisation en urgence pour dyspnée avec un diagnostic d'embolie pulmonaire sur thrombose de la VSI étendue en fémoro-iliaque (décès survenu malgré une héparinothérapie à doses efficaces); une patiente décédée de cause inconnue à J+18 d'une chirurgie pour cancer du colon compliquée d'une thrombose saphène. Enfin une cinquième patiente est décédée plusieurs semaines après son retour à domicile.

3.4.5) Fréquence des pathologies associées

- Cancer.

Huit patients avaient une pathologie néoplasique (24%).

Quatre cancers étaient connus au moment de la thrombose (estomac, colon, utérus et prostate). Mais pour quatre patients, c'est au cours de l'hospitalisation pour thrombose saphène que l'on a découvert ces pathologies. Il s'agit d'un hépatocarcinome découvert en échographie chez une femme de 64 ans, d'un adénocarcinome colique découvert en per-opératoire chez une femme de 87 ans (épisode d'occlusion intestinale aiguë en cours d'hospitalisation), d'une leucémie aiguë myéloïde découverte sur la numération formule sanguine systématique chez un homme de 62 ans. Le dernier cas est celui d'une femme de 47 ans qui a présenté 2 mois après cet épisode de thrombose un lymphoedème du membre inférieur droit faisant découvrir un cancer utérin avec envahissement ganglionnaire.

-Période post-opératoire.

Pour 7 patients la thrombose saphène est survenue dans les suites d'un geste chirurgical, 3 fois après chirurgie orthopédique, 2 fois après chirurgie pour cancer digestif (estomac et colon), une fois après chirurgie urologique et une fois en neuro-chirurgie (hématome sous-dural).

-pathologies diverses.

Une patiente présentait une homocystinurie connue responsable de 2 accidents vasculaires cérébraux et de thromboses veineuses profondes et superficielles à répétition.

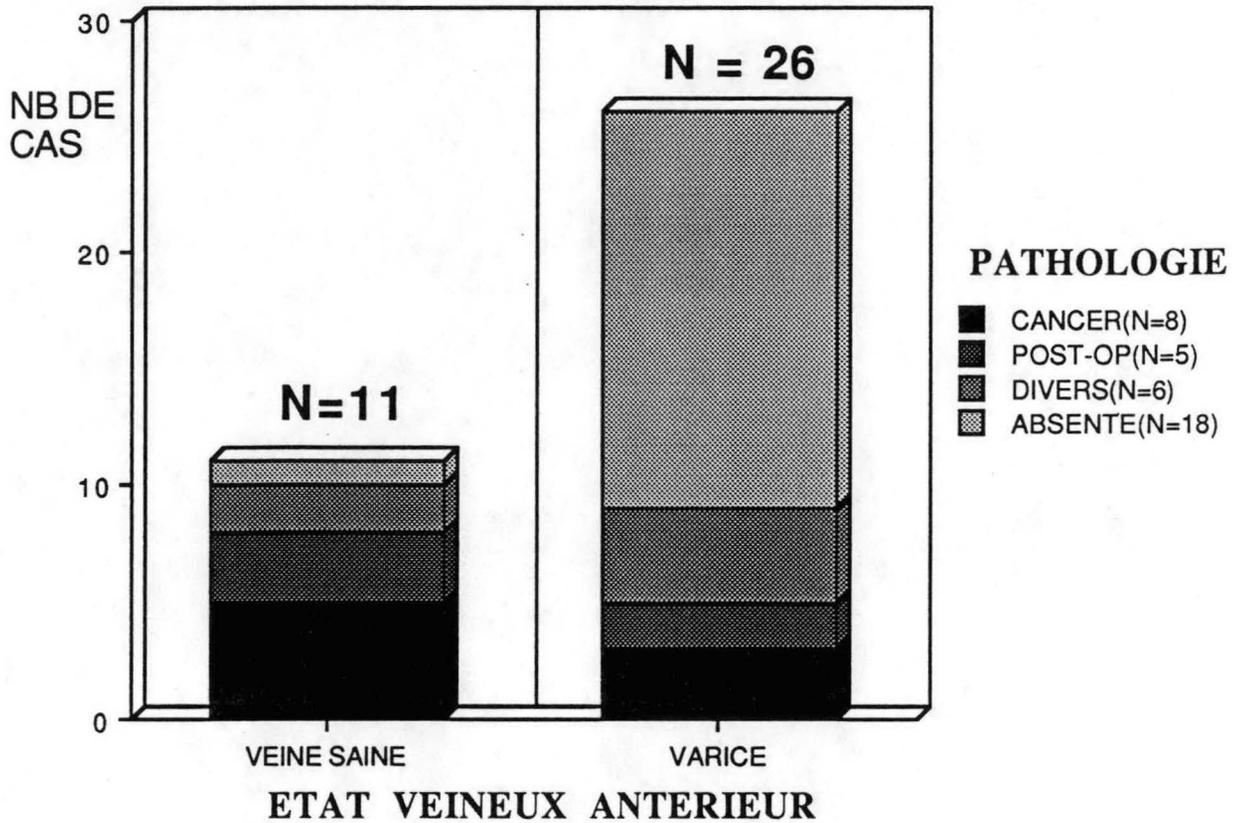
L'examen clinique a mis en évidence un volumineux fibromyome utérin dont le caractère bénin a été confirmé sur la pièce opératoire chez une femme de 48 ans.

Enfin 2 cas d'allergie à l'héparine sont venus compliquer l'évolution chez 2 patients. Le dernier cas est celui d'un homme de 62 ans avec comme seul antécédent un épisode de fibrillation auriculaire réduite par Séreacor, traitement poursuivi depuis deux ans. Ce patient a présenté huit jours avant l'hospitalisation une thrombose de la VSI droite (varicose+++), ayant fait instaurer un traitement par héparine calcique (12500 UI *2). La chute du taux de plaquettes de 157 G/L à 20 G/L à J +8 motive son hospitalisation en urgence; le diagnostic est alors celui d'une allergie à l'héparine. Le patient bénéficie d'une ligature saphène avec traitement par anti-vitamines K du fait d'un défaut segmentaire en scintigraphie pulmonaire. L'absence de remontée du taux de plaquettes 7 jours après l'arrêt de l'héparine nous a conduits à remettre en cause le diagnostic initial. Le bilan de la thrombopénie a alors mis en évidence une cause immunologique avec des anticorps antiplaquettes libres et fixés mais aussi de nombreuses anomalies : anticorps anti-noyaux, anti-cardiolipides, anti-phospholipides, anticoagulant circulant, latex waler-rose et cryoglobulinémie type III (IgG/ IgM polyclonales). La présence d'anticorps anti-histones et l'évolution très rapidement favorable sous corticothérapie et arrêt du Sereacor (Hydroxyquinidine) ont fait retenir le diagnostic de lupus induit par le Sereacor.

Nous avons étudié la répartition des pathologies associées en fonction de l'état veineux antérieur (schéma N°22). Pour 11 patients (30%) il n'existait aucun élément clinique ou à l'écho-doppler en faveur d'une varicose. Parmi ces 11 thromboses sur saphène saine on retient 5 cancers (46%) dont 3 découverts lors de l'hospitalisation pour thrombose veineuse, 3 thromboses survenues en post-opératoire d'orthopédie (27%), 1 accident vasculaire cérébral, 1 cas d'insuffisance cardiaque et un volumineux fibrome utérin avec carence martiale.

Pour les 26 patients avec varicose, on retrouve 3 cancers (11%) dont un découvert au moment de la thrombose, 2 thromboses en post-opératoire, 2 cas d'allergie à l'héparine, 1 homocystinurie, 1 lupus induit. Au total pour 9 patients sur 26 (34%) ayant présenté une thrombose extensive de la VSI une étiologie autre que la seule varicose a été retrouvée.

THROMBOSE SAPHENE INTERNE ET PATHOLOGIES ASSOCIEES EN FONCTION DE L'ETAT VEINEUX



SCHEMA N°22

3.4.6) Traitement

Une ligature de la crosse saphène a été pratiquée 15 fois associée quatre fois à une thrombectomie. Une interruption partielle par filtre endocave a été nécessaire 4 fois (2 allergies à l'héparine avec extension au réseau veineux profond et embolie pulmonaire, un cas de récurrence embolique malgré un traitement anticoagulant, une embolie sévère avec défaut de perfusion supérieur à 50%). Trois traitements par anti-inflammatoires ont été des échecs. Les autres patients ont bénéficié d'un traitement anticoagulant du fait de la présence soit d'une thrombose veineuse profonde associée soit d'une embolie pulmonaire.

4) LA PLACE DE L'ECHOGRAPHIE

Nous avons comparé les résultats de l'échographie par rapport à la phlébocavographie au fil de l'eau. Il ne s'agit pas d'une étude de sensibilité/spécificité cherchant à valider une technique diagnostique puisque les phlébographies ont été demandées une fois connus les résultats des explorations fonctionnelles veineuses et non pas systématiquement. On peut ainsi avoir demandé une phlébographie parce que les EFV sont négatives alors que le diagnostic d'EP est retenu. Le pourcentage de phlébographies effectuées chez les patients pris en charge par le service d'angiologie d'urgence est passé de 75% en 1982-85 à 47% en 1990. Ce chiffre inclut des patients avec une contre-indication à la phlébographie et des patients pour qui cet examen n'a pas été demandé. Il est certainement sous-estimé, tous les résultats de phlébographie n'étant pas parfaitement répertoriés dans le service. Nous avons comparé 294 phlébographies à autant d'échographies. Il y a 232 concordances parfaites (79% des cas) intéressant 24 TVP surales, 19 TVP poplitées, 84 TVP fémorales, 50 TVP iliaques et 6 TVP caves; 49 fois la normalité de la phlébographie a confirmé l'absence de TVP décelable aux EFV.

Sur 61 bilans d'EP sans foyer emboligène aux EFV la phlébographie a montré la TVP dans 20% des cas. Il s'agissait de 4 TVP surales, 5 TVP suro-poplitées, 1 TVP fémorale et 2 TVP iliaques primitives segmentaires. La phlébographie a apporté des données supplémentaires dans 27 cas avec 14 extensions plus hautes que ne l'affirmait l'échographie dont 3 cas en VCI et 3 cas en iliaque. Dans 13 cas une TVP contro-latérale n'a pas été diagnostiquée en échographie (10 TVP surales et 3 suro-poplitée).

A l'inverse l'échographie s'est avérée plus performante que la phlébographie dans 25 situations. Le plus souvent la relecture de la phlébographie à l'aide de l'information fournie par l'échographie a permis de retenir le diagnostic échographique. C'est le cas des thromboses saphènes internes très rarement visualisées en phlébographie. Lorsqu'il y a une extension minimale en fémorale commune celle-ci peut être de diagnostic difficile sur la phlébographie sauf si l'attention est attirée à ce niveau par l'échographie. La situation est identique pour les thromboses fémorales profondes plus ou moins étendues à la fémorale commune. Sur 5 thromboses des veines jumelles 3 avaient une phlébographie normale, 2 un thrombus suspendu dans la veine poplitée.

5) ETUDE DES INDICATIONS D'IPVCI

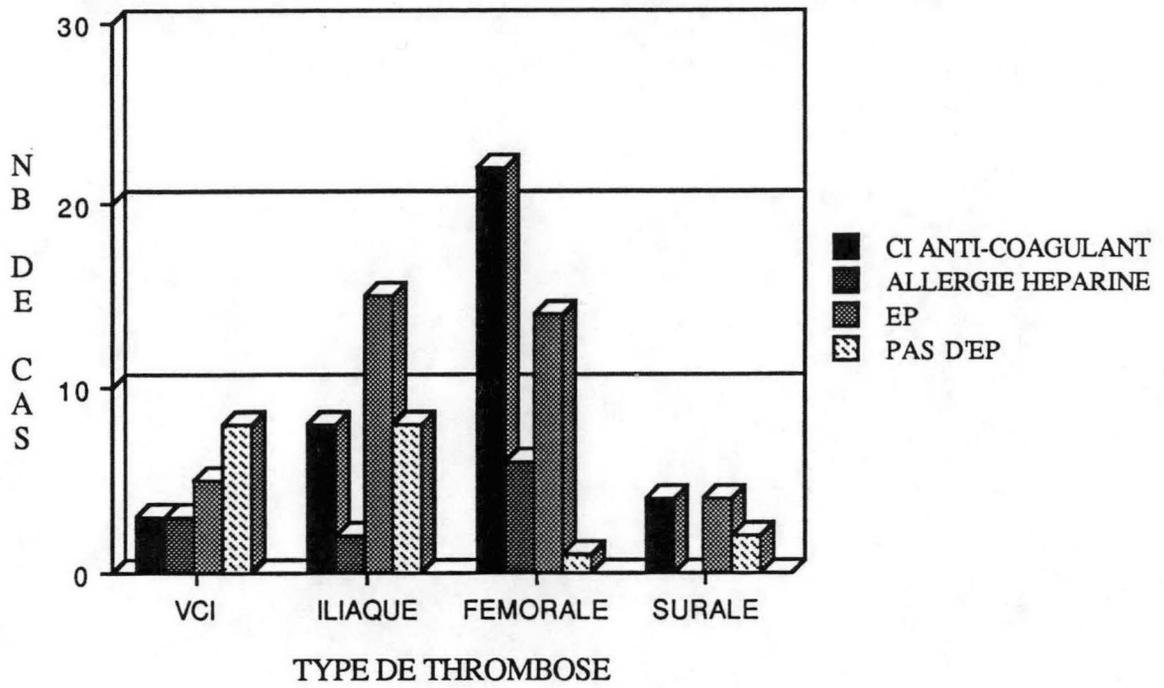
Les 105 dernières interruptions de la veine cave inférieure sont étudiées.

5.1) Stabilité des indications

Parmi les 19 patients avec TVP cave il faut remarquer les 8 patients sans embolie pulmonaire ni contre-indication aux anticoagulants (cf schéma N°23). Il s'agit d'indication portée sur le caractère très emboligène de ces TVP. De même parmi les patients avec TVP iliaques (33 patients), 8 ont eu une IPVCI dans les mêmes conditions. A ce niveau l'indication d'IPVCI en l'absence d'autres arguments que la topographie de la thrombose paraît moins indiscutable. Lorsqu'il s'agit de TVP du tronc collecteur (43 patients) on voit un grand nombre de patients (28 soit 65%) avec une contre-indication aux anticoagulants indication logique d'IPVCI. A ce niveau de TVP figurent également 14 patients pour lesquels l'indication d'IPVCI a été portée essentiellement en raison d'une EP grave (plus de 50% de défaut de perfusion) ou d'EP survenant chez des patients présentant une grande fragilité cardio-respiratoire. Ces deux notions sont difficiles à définir simplement et dans ces conditions l'indication d'IPVCI repose en partie sur l'expérience clinique du praticien. 10 patients ont eu une IPVCI alors qu'ils ne présentaient qu'une TVP surale. Il s'agit de 4 patients avec EP et contre-indication aux anticoagulants, de 3 EP graves, d'une EP récidivante et de deux patients chez qui on suspectait des embolies paradoxales. Si l'on compare le type de TVP des patients avec IPVCI en 1989 et dans la période 82-85 on constate qu'il n'y a pas de différence significative (schéma N°24). Parmi les indications d'IPVCI on remarque la moindre fréquence d'IPVCI pour TVP menaçante sans EP ni contre-indication aux anticoagulants (18% en 89-90 contre 30% en 82-85). Cette diminution se fait essentiellement aux dépens des TVP iliaques expliquant ainsi la discrète diminution du pourcentage de TVP sus-craurales parmi les indications d'IPVCI.

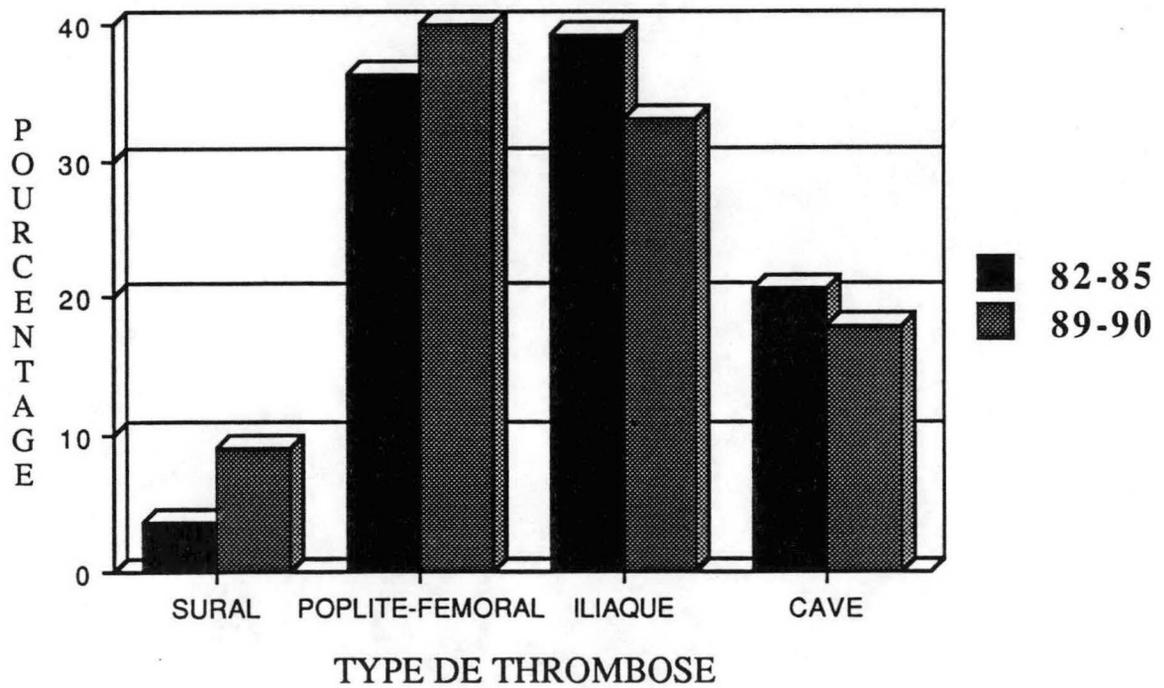
Au total les indications d'IPVCI n'ont pas changé au cours de cette décennie. Elles sont peut-être plus restrictives en ce qui concerne les patients sans EP ni contre-indication aux anticoagulants, notamment en cas de TVP n'atteignant pas la VCI.

INDICATION DES IPVCI EN 1989



SCHEMA N°23

IPVCI ET TYPE DE THROMBOSE

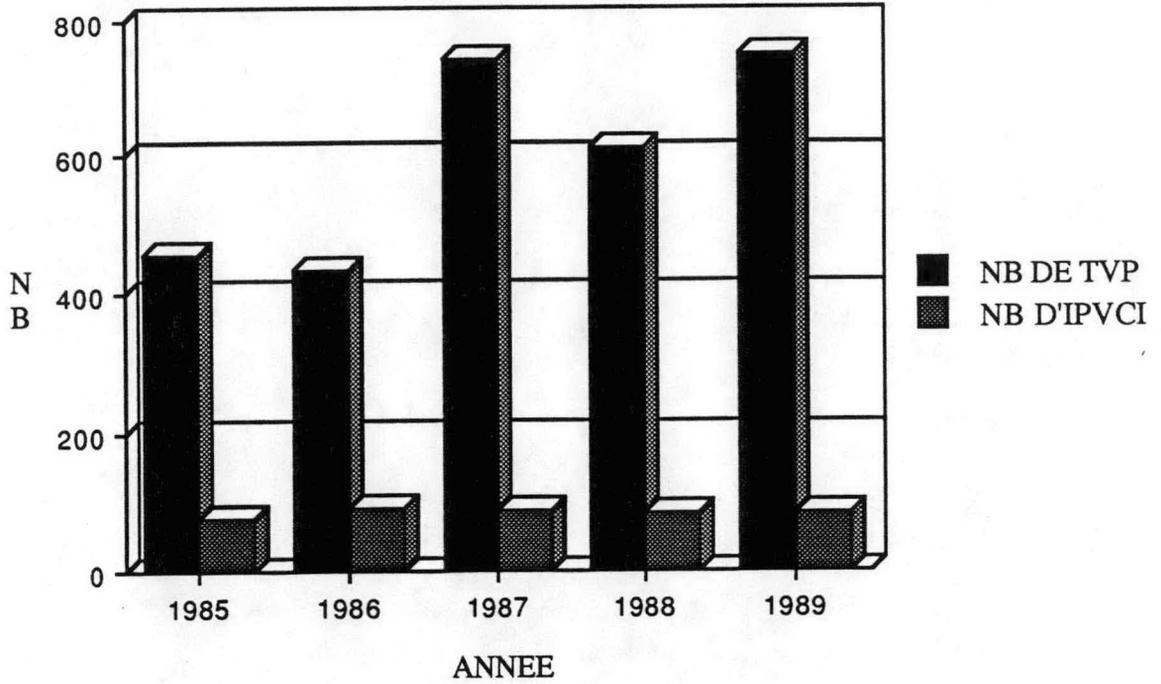


SCHEMA N°24

5.2) Evolution du nombre et du type d'IPVCI

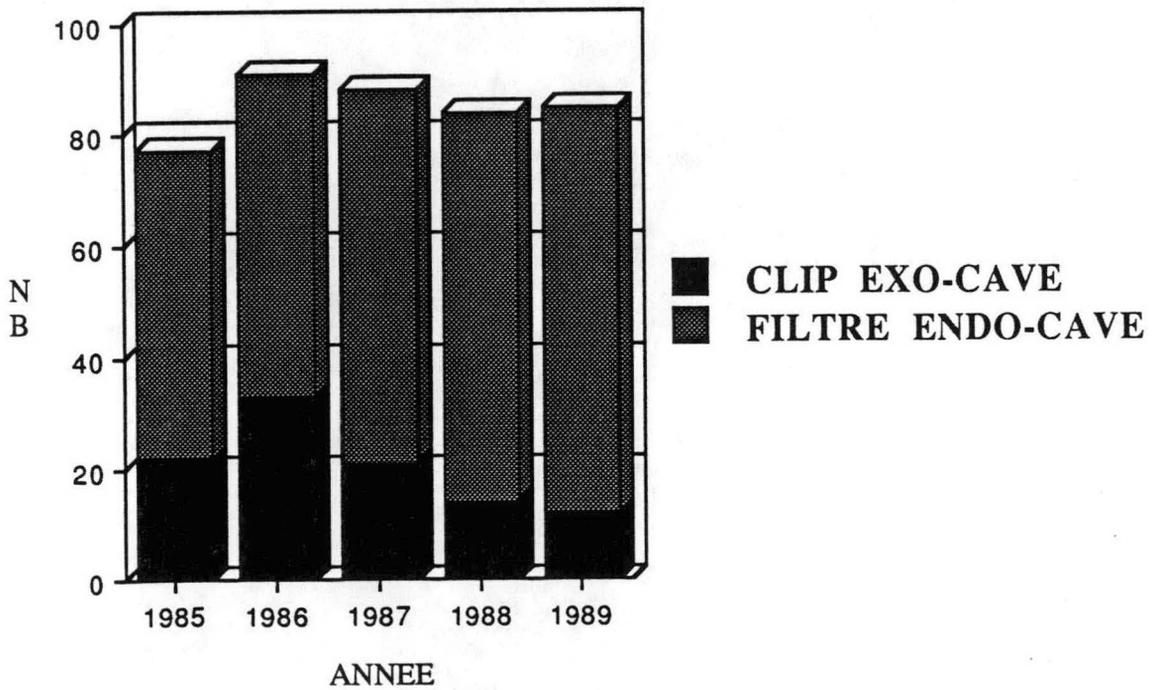
Le schéma N°25 objective la stabilité au cours de ces 5 dernières années du nombre d'IPVCI; ce nombre est d'une centaine par an. L'augmentation du nombre de TVP n'a pas entraîné la mise en place de plus d'IPVCI. La proportion est de 11 IPVCI pour cent TVP en 1989 contre 15% en 1985 et 20% en 1986. Comme les indications d'IPVCI restent stables, ceci est un argument supplémentaire pour parler d'une prise en charge plus précoce de la MTE ce qui entraîne une diminution du nombre de situations nécessitant une IPVCI. Si le nombre d'IPVCI n'a pas changé, le type d'interruption s'est modifié avec un recours plus fréquent aux interruptions par filtre endocave qui représente 85% des IPVCI en 1989. En conséquence il y a moins de clips exocaves (15% en 1989 contre 29% en 1985) cf schéma N°26. L'évolution la plus remarquable au cours de l'année 1990 a été l'utilisation de plus en plus fréquente des filtres caves percutanés que ce soit par abord jugulaire ou fémoral. Par rapport à la veinotomie chirurgicale indispensable pour mettre en place une ombrelle de GREENFIELD, il s'agit d'une simplification importante. Actuellement plus de la moitié des filtres endocaves sont posés par voie percutanée. En résumé, il n'y a pas plus d'IPVCI; les indications sont stables et le mode d'intervention de plus en plus simple.

EVOLUTION DU NOMBRE D'IPVCI



SCHEMA N°25

EVOLUTION DU TYPE D'IPVCI



SCHEMA N°26

DISCUSSION

DISCUSSION

I) LA QUALITE DES DONNEES

Cette base de données reflète l'activité d'un service, il ne s'agit ni de l'étude exhaustive d'une population ni d'une étude conçue avec un protocole parfaitement défini. Cependant l'organisation de l'angiologie au CHU de GRENOBLE, avec une centralisation importante des données et des décisions concernant la MTE fait que ce fichier est très représentatif de la population hospitalière locale. De plus, l'existence de règles de fonctionnement facilite l'interprétation des résultats.

Les problèmes posés quant à la fiabilité des résultats se situent à différents niveaux:

- En amont du service d'Angiologie d'Urgence.

En n'étudiant que les patients adressés au service, on sous-estime certainement la fréquence de la MTE dans la population hospitalière, mais là n'est pas notre objectif. Par contre il existe un biais de sélection portant sur les signes cliniques : les TVP accompagnées de signes cliniques importants et les EP étant plus certainement adressées dans le service.

- Au niveau du service d'Angiologie d'Urgence

Les TVP surales n'ont pas été prises en charge comme les autres types de TVP. Ce qui entraîne une surestimation de la fréquence de l'EP dans ce type de phlébite (une phlébographie étant systématique s'il existe une présomption d'EP et non systématique en l'absence d'EP). A l'opposé, les TVP sus-crurales ont fait souvent l'objet d'une intervention préventive (IPVCI), ce qui conduit à sous-estimer la fréquence de l'EP dans cette population.

- La chronologie des faits

Ne sachant pas sur ce fichier si l'EP a précédé ou non les examens phlébologiques, on étudie indistinctement des TVP telles qu'elles se présentent peu de temps avant, ou, le plus souvent, peu de temps après une EP. Nous étudions donc un caillot résiduel et l'on admet qu'il est peu différent du caillot responsable de l'EP. Nous savons au moins que les événements se sont déroulés dans un intervalle de quelques jours. Dans le cadre d'une étude prospective "idéale", compte tenu du caractère rapidement évolutif d'une TVP, il faudrait répéter de manière très rapprochée les explorations phlébologiques et pulmonaires pour pouvoir affirmer que c'est bien le caillot tel qu'on l'observe qui est responsable ou non de l'EP. A défaut d'une étude de ce type, quelque peu irréaliste, l'information dont nous disposons paraît exploitable, la plupart des publications rapportant des séries comparables avec étude de l'EP au moment de la découverte de la TVP.

- Le critère de jugement de la TVP

Le choix de la phlébographie s'imposait, puisqu'il s'agissait du seul examen disponible apportant une information topographique sur les caractéristiques d'une TVP. Par ce choix, on entraîne une surestimation de la fréquence d'EP chez les sujets ayant une TVP peu symptomatique et notamment surale et chez les sujets présentant une contre-indication relative à la phlébographie (comme une insuffisance rénale modérée). Celle-ci n'étant pratiquée alors qu'en cas d'EP probable; il s'agit le plus souvent de patients âgés. Il faut remarquer que pour la période 1982-1985 l'échographie n'était pas utilisée en routine, il existe donc une grande homogénéité dans les indications de phlébographie. L'étude des TVP de la période Juin 1989-Juin 1990 basée sur l'échographie plus ou moins complétée par la phlébographie permet d'obtenir une image des TVP non biaisée mais sur une plus petite série.

- Le critère de jugement de l'EP

Le diagnostic d'EP repose essentiellement sur la scintigraphie pulmonaire de perfusion, critère souvent critiqué dans la littérature car présentant des faux positifs. Il faut noter que le diagnostic est retenu par un ensemble de médecins qui disposent, au moment de cette décision, d'informations ne figurant pas sur le fichier. C'est pourquoi, 6% des scintigraphies positives n'ont pas été retenues, alors qu'aucune EP n'a été retenue avec une scintigraphie négative. Une étude avec un millier d'angiographies pulmonaires est inimaginable. On remarque que 98% des patients avec EP ont eu une scintigraphie contre 60% des patients sans EP. Un diagnostic négatif paraît donc moins fiable. Nous avons éliminé les diagnostics d'EP incertains, qui représentent 6% des diagnostics. Il s'agit de situations où, bien qu'ayant tous les éléments nécessaires, les médecins du service n'ont pu affirmer un diagnostic. On remarquera qu'il s'agit alors de malades plus âgés que les autres (69 ans contre 63 ans ; $p=0,01$); phénomène sans doute lié aux pathologies multiples des personnes âgées. Cette incertitude diagnostique est indépendante du type de TVP, sauf au niveau cave où il y a 13,6% de diagnostics incertains contre 6% pour les autres TVP. On trouvera dans un article de RUSSELL [79] des arguments justifiant cette attitude puisqu'il considère que la notion de faible probabilité d'EP après une scintigraphie n'a pas d'intérêt pratique. Il suggère la définition d'un groupe de patients pour lesquels la scintigraphie n'est pas interprétable plutôt que de porter un diagnostic douteux. Pour justifier le choix de la scintigraphie pulmonaire comme examen de référence pour le diagnostic d'EP, il convient de rappeler que la valeur prédictive d'un examen dépend de la prévalence de la maladie dans la population. Dans la situation de patients avec une TVP prouvée cette prévalence est très haute; la valeur prédictive positive de la

scintigraphie sera donc très bonne. Cette notion est illustrée par un article de SLOSMAN qui propose des critères scintigraphiques pour le diagnostic d'EP tenant compte de la probabilité à priori [83]. Il est néanmoins regrettable de ne pas disposer plus souvent d'une scintigraphie ventilation et perfusion. Ce critère de jugement entraîne probablement une surestimation de la fréquence d'EP dans notre population. Par contre l'absence de scintigraphie chez 40% des patients en principe sans EP est une cause de sous-estimation. Le choix du critère de jugement n'influence pas l'étude du risque d'EP puisque ce critère est le même pour tous les types de TVP.

- L'absence de certaines variables.

Nous ne disposons pas de toute l'information prise en compte en angiologie, plus particulièrement l'aspect du caillot. La notion d'aspect de caillot flottant est souvent retenue comme étant un risque supplémentaire d'EP (TVP CAVE). La définition d'aspect flottant par contre est délicate et nécessite en toute rigueur des clichés de profil dont on ne dispose jamais en pratique. Cette notion n'étant disponible que pour un petit nombre de patients, nous avons préféré ne pas en tenir compte. Par ailleurs pour étudier l'aspect flottant d'un caillot il semble que l'échographie soit l'examen de choix permettant de varier les plans de coupe et visualisant directement les mouvements du caillot soit avec la respiration soit lors de compression. Cette notion de caillot mobile en échographie nous paraît être un meilleur indicateur de risque embolique. Il manque aussi l'étude de la collatéralité qui permet d'évaluer l'ancienneté d'un thrombus, l'absence de syndrome obstructif pouvant éventuellement s'expliquer par le développement d'une collatéralité fonctionnelle, le caillot étant lui ancien et fixé donc sans risque d'EP. Enfin les données biologiques concernant l'existence d'un syndrome inflammatoire, d'une cause de thrombophilie et les données générales (contexte néoplasique, post-opératoire, état général) sont toutes des données ayant leur importance dans la gestion de la MTE dont nous ne disposons pas.

- L'incertitude attachée à certaines variables

Nous signalerons les très nombreuses données manquantes (784) concernant la notion de gravité de l'EP. Nous avons considéré que, sauf données contraires, l'EP n'était pas grave. C'est pourquoi la fréquence des EP graves est faible. Par ailleurs, la définition du service d'origine (médecine ou chirurgie) repose sur l'intitulé du service au moment du diagnostic de MTE. Les mutations en post-opératoire vers des services de médecine expliquent que des malades, dont la MTE a pris naissance en milieu chirurgical, soient considérés comme originaires de services médicaux.

- Les erreurs de saisie

Elles sont inévitables dans un fichier de cette importance; nous avons pu rattraper certaines erreurs portant sur l'orthographe des patients. Par contre les erreurs portant sur les caractéristiques des TVP sont irrécupérables.

Ces remarques ne doivent pas faire oublier la qualité exceptionnelle de ce fichier dont la taille n'a pas d'équivalent dans les publications parues à ce jour.

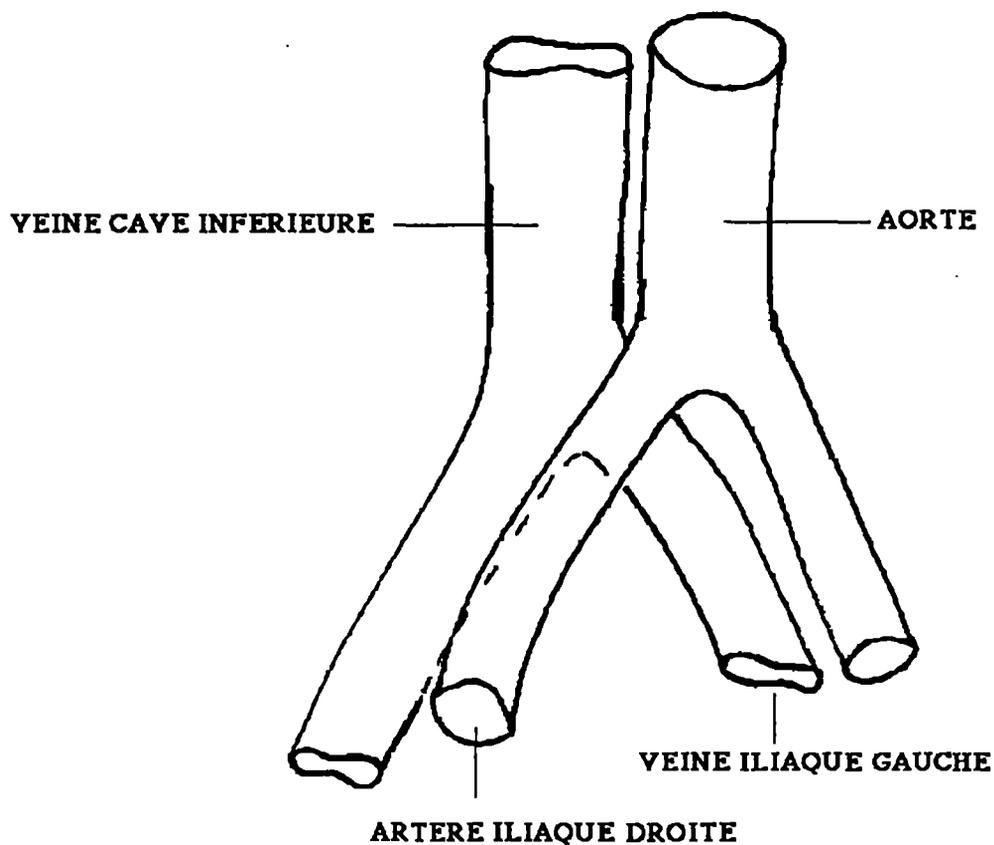
II) ETUDE DESCRIPTIVE DES TVP

Il s'agit d'une population relativement âgée. Dans la seule étude rapportant l'expérience d'une structure comparable à la nôtre la moyenne d'âge est de 63 ans pour les femmes et de 58,8 ans pour les hommes [54]. La forte proportion de sujets âgés témoigne indirectement de la prise en charge active de ces patients dans notre établissement. Ceci minimise les biais de recrutement liés à l'âge. Le sex ratio est le reflet de la structure d'âge de notre population.

En ce qui concerne le type de TVP, il faut noter la **prédominance des TVP proximales**, reflet de la gravité des MTE prises en charge par le service. ELIAS a dans sa série plus de TVP sus-cruales (45% contre 34,1% dans notre série). On sous-estime considérablement la fréquence des TVP surales dans l'étude basée sur la phlébographie. Le chiffre de 37,5% sur la série Juin 1989-Juin 1990 est plus proche de la réalité; on peut le comparer aux chiffres de 41% de TVP surales parmi les TVP diagnostiquées par échographie après prothèse totale de hanche [93] et aux 42,5% de TVP surales rapportés par ROLLINS dans une étude portant sur des TVP survenues en ambulatoire [77]. Il est possible qu'en faisant du "dépistage" on retrouve en milieu hospitalier la même répartition entre TVP distales et proximales qu'en ambulatoire.

La **prédominance gauche des TVP** est identique pour KERR [54] (55% de TVP gauches chez 1084 patients). Les résultats sont proches dans deux séries portant sur des patients particuliers : 66% de TVP gauches chez des sujets jeunes pour ALLAL et 55% de TVP gauches chez des patients avec TVP récidivantes pour SAMAMA [2], [81]. Les autres études soit ne retrouvent pas de différence soit n'étudient pas la latéralité. La plus grande fréquence de TVP en iliaque gauche s'explique par la disposition anatomique à ce niveau (schéma N°27), avec la branche droite de l'artère iliaque qui passe au-dessus de la veine iliaque gauche, pouvant dans certains cas la comprimer et faire obstacle au retour veineux. Ce qui crée localement des conditions favorables à la naissance d'un thrombus ayant tendance à n'évoluer que localement ou vers la distalité. Il est particulièrement intéressant de noter que parmi les 52 patients venus en ambulatoire dans le service il y a autant de TVP droites que gauches. On retrouve une répartition droite gauche

identique (49% de TVP gauches) dans une étude de 128 TVP survenues en ambulatoire [3]. Cette prédominance des TVP iliaques gauches est donc caractéristique des sujets hospitalisés. L'analyse en composantes principales permet même de préciser que ce type de TVP est caractéristique des services avec immobilisation prolongée (Neurologie, Gériatrie). Le cas particulier des patients de réanimation neurochirurgicale qui présentent souvent un amaigrissement massif dans les premières semaines de coma et qui font des TVP dont 70% sont iliaques gauches suggère que l'amaigrissement aggrave la compression de la veine iliaque gauche liée à l'alitement. La pince physiologique de "Cockett" pourrait ne pas s'exprimer en ambulatoire et être responsable de TVP iliaques gauches chez les patients hospitalisés du fait de la position en décubitus prolongé et peut-être de l'amaigrissement.



SCHEMA N°27

La fréquence de TVP bilatérales est de 25% pour ELIAS et de 14% pour KERR.

L'analyse en composantes principales permet d'illustrer la diversité des formes anatomo-cliniques de TVP rencontrées en milieu hospitalier. Il apparaît clairement que selon leur spécialité les médecins hospitaliers ne voient pas les mêmes types de MTE. Ceci explique en partie certaines difficultés de compréhension lorsque l'on parle de MTE. Le service d'Angiologie d'Urgence en centralisant la gestion de la MTE permet d'en appréhender tous les aspects.

La fréquence de l'EP, de 46% sur l'ensemble de la population à 51% parmi les sujets avec phlébographie, est comparable à celle estimée par DORFMAN (40% d'EP chez les patients avec TVP des membres inférieurs et par KHON (60% d'EP en présence d'une TVP) [23], [55]. Nous rappelons que tous les patients avec TVP ont bénéficié d'une scintigraphie qu'ils présentent ou non des signes d'EP. Cette attitude systématique explique en partie la haute prévalence de l'EP dans notre population. Une étude avec scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion systématique chez des patients avec TVP retrouve 51% d'EP dites silencieuses [47]. Ces résultats sont proches de ce que nous avons observé avec une grande fréquence d'EP asymptomatiques en présence d'une TVP aux membres inférieurs. Ceci confirme le caractère indissociable de ces deux manifestations d'une même maladie que sont l'EP et la TVP.

III) ETUDE DU RISQUE D'EP DES TVP

Il s'agit plus exactement de l'étude des caractéristiques des TVP emboligènes. Etant en situation d'observation, notre étude présente différents biais qui rendent particulièrement prudents quant à l'interprétation des résultats concernant l'âge par exemple. Le fait de retrouver une différence significative même à l'intérieur du groupe de sujets de moins de 60 ans est en faveur d'un rôle propre de l'âge dans l'augmentation du risque embolique. La plus grande fréquence de TVP bilatérales chez les sujets âgés est un argument en faveur d'un processus thrombogène général responsable pour un même type de TVP d'une plus grande fréquence d'EP. En ce qui concerne l'augmentation du risque d'EP en fonction de la localisation sus ou sous-poplitée, et plus généralement du **type de phlébites** nous pensons que ces relations existent bien, mais que leur quantification par l'estimation de risque relatif est dans notre étude de mauvaise qualité faute de population de référence fiable (patients avec TVP surale). Les chiffres donnés par l'étude des TVP 89-90 sont certainement plus proches de la réalité. Toutefois dans cette étude de nombreux patients avec TVP surale n'ont pas eu de scintigraphie pulmonaire. Il y a peu d'articles publiés portant sur ce sujet sauf en ce qui concerne le risque d'EP des

TVP sus-poplitées. Plusieurs auteurs retrouvent un risque relatif d'EP de 1,5 à 2 pour les TVP sus-poplitées par rapport aux TVP surales, ce qui est identique à notre propre estimation sur la série 89-90 [23], [27], [55], [63]. Par contre, les résultats portant sur des facteurs de risque non reconnus sont plus facilement extrapolables, puisque l'on a aucune raison de penser que ces types de TVP aient fait l'objet d'un traitement particulier. Nous avons d'ailleurs vérifié que les attitudes diagnostiques et thérapeutiques ne diffèrent pas d'un groupe à l'autre. La bilatéralité, le nombre d'étages atteints, la latéralité surtout pour les TVP iliaques externes, le niveau de l'attache distale du caillot (TVP proximales isolées) et le caractère plus ou moins fonctionnel du réseau veineux en RPO joue un rôle important dans la genèse d'une EP. Une TVP est d'autant plus emboligène qu'il existe un courant sanguin résiduel assez puissant pour fragmenter le caillot. Ceci explique les résultats concernant le nombre d'étages atteints et l'étude des indices RPO. C'est peut-être aussi ce qui explique l'augmentation nette du risque d'EP en poplité et en cave puisqu'à ces deux niveaux, mais surtout en cave, il y a une brutale augmentation du débit sanguin du fait de la confluence de plusieurs troncs veineux. C'est ainsi que les thromboses issues des veines saphènes interne ou externe et de la veine fémorale profonde sont particulièrement emboligènes lorsqu'elles arrivent dans le torrent sanguin en fémorale commune ou en poplité. La présence d'une thrombose veineuse bilatérale représente un facteur de risque d'embolie pulmonaire important, particulièrement si les deux caillots sont situés en sus-poplité (78% d'EP parmi 27 sujets présentant une TVP bilatérale et sans atteinte surale). Les thromboses multiples s'expliquent par un facteur général de thrombophilie (le cancer étant le plus évident). Ce même facteur rend peut-être le thrombus plus friable et donc emboligène. Toutefois le seul fait d'avoir plus d'un foyer emboligène est une explication suffisante à ce plus grand risque d'EP. Nous rappelons l'impérieuse nécessité d'examiner systématiquement tout le réseau veineux, de la veine cave aux mollets droit et gauche, même si l'examen a déjà mis en évidence un foyer emboligène. Nous n'avons que partiellement retrouvé les notions les plus classiques concernant la localisation de la tête du caillot, en partie à cause des biais présentés par nos données. Nous pensons toutefois que le rôle de l'arcade crurale comme limite des TVP à haut risque n'est que partiellement justifié. D'une part par le fait de la différence observée entre TVP iliaques droite et gauche, et d'autre part parce qu'il existe en-dessous de cette limite des TVP aussi ou même plus dangereuses qu'au-dessus.

Au total, il est très peu probable que le risque embolique augmente régulièrement en fonction de la hauteur de la tête du caillot. Il augmente plus vraisemblablement par palier au niveau poplité puis au niveau de la veine cave. Il est particulièrement dommage de n'avoir pas distingué les TVP iliaques externes des TVP iliaques primitives. Il nous paraît évident tout au moins à gauche que le risque d'EP est beaucoup plus important si la veine iliaque primitive est thrombosée surtout si le thrombus est issu des veines iliaques internes.

L'étude par analyse discriminante nous a surtout aidés dans l'exploration de ce grand fichier. L'étude des patients mal classés suggère de nouvelles hypothèses sur le risque d'EP. Certaines fonctions discriminantes sont assez efficaces pour être utilisées dans un système expert, mais globalement les résultats sont très médiocres, illustrant la difficulté de la prévision du risque d'EP.

En utilisant les méthodes basées sur la théorie de l'induction pour créer un arbre de décision on n'améliore pas la prédiction du risque d'EP pour environ les deux tiers des patients. La probabilité d'EP dans ce groupe est de 50 % c'est-à-dire identique à la probabilité d'EP à priori dans notre population. Par contre pour un tiers des patients on peut par des combinaisons de variables parfois inattendues définir des groupes soit à très faible risque d'EP soit à très haut risque. L'arbre induit possède un indice de qualité de 8 % très faible. L'arbre complet non élagué possède un indice de qualité de 13 % mais au prix d'une complexité le rendant illisible. A titre comparatif nous avons créé de la même manière un arbre de décision visant à classer les patients avec greffe de moelle osseuse en fonction du grade de réaction du greffon contre l'hôte. Bien que les facteurs de risque de la réaction du greffon contre l'hôte ne soient pas parfaitement établis, nous obtenons un arbre avec un indice de qualité de 46 %. C'est une illustration supplémentaire de l'imprévisibilité de la MTE qui ne se laisse pas mettre en équation facilement! Compte tenu de la difficulté de ce problème il y a malgré tout une avancée non négligeable. Ce type d'étude permet la formalisation de règles qu'il est ensuite très simple d'intégrer dans la base de connaissance d'un système expert sous la forme de règles logiques du type SI condition ALORS décision. Par exemple la règle SI syndrome obstructif ET âge entre 45 et 65 ans ET présence d'un caillot controlatéral sus-poplité ALORS risque d'EP majeur. Hormis ces résultats concrets l'analyse d'un arbre de décision généré par induction à partir d'une base de cas est un exercice très instructif mettant en évidence le rôle de variables peut-être sous-estimées telles que l'âge et les données hémodynamiques.

On isole ainsi de manière inattendue des groupes de sujets particuliers. On obtient un mode de raisonnement inhabituel source de réflexions par exemple sur le lien entre âge, TVP surales et EP. Le but de toutes les méthodes descriptives est de suggérer des hypothèses, l'induction automatique en milieu incertain nous paraît particulièrement intéressante en partie par son aspect graphique.

En conclusion, l'estimation du risque d'embolie pulmonaire d'une TVP est particulièrement difficile. Il faut tenir compte des caractéristiques générales du patient (âge et contexte plus ou moins thrombogène) et des caractéristiques de la thrombose : caractéristiques topographiques (hauteur de la tête du caillot mais aussi de son aspect segmentaire ou non et de l'existence d'une atteinte contro-latérale) et caractéristiques hémodynamiques .

IV) LA MTE EN 1990

1) LES FOYERS EMBOLIGENES INHABITUELS

L'échographie permet une étude exhaustive du réseau veineux. On peut ainsi avoir une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des TVP notamment lors de la surveillance rapprochée des TVP des patients avec contre-indication aux anticoagulants. Nous avons eu ainsi confirmation que les TVP décrites dans le chapitre consacré aux foyers emboligènes inhabituels étaient bien source possible de TVP extensives avec risque d'EP. Il s'agit probablement du siège initial de nombreuses TVP. C'est le cas des TVP des veines jumelles mais surtout des TVP fémorales profondes et des thromboses saphènes. Notre objectif étant de dépister les TVP le plus tôt possible il faut tenir compte, par un examen attentif, de ces localisations lorsque l'on est en situation de dépistage (examen demandé sans signe clinique de MTE dans un contexte à haut risque). En présence d'une EP et en l'absence de TVP évidentes le diagnostic d'un foyer emboligène de ce type permet une meilleure appréciation du risque de récurrence, une surveillance orientée du foyer emboligène et pour les thromboses saphènes un contrôle parfait de ce foyer emboligène par un geste chirurgical simple.

Nous discutons ci-dessous des 37 cas de thromboses saphènes internes rapportés dans ce travail :

La prédominance féminine de cette population est habituelle dans ce type de pathologie (70% de femmes sur une série de 324 patients pour HAFNER [44]. Elle est plus importante que pour les TVP de notre étude. L'âge relativement élevé de notre population est probablement en relation avec le recrutement intra-hospitalier de plus de la moitié des patients. Les autres séries publiées étant souvent le fait de

services de chirurgie avec un recrutement externe pour chirurgie de varices. La prédominance gauche des thromboses saphènes est identique dans une série de 56 patients avec 40 thromboses gauches (71%) et 16 droites [6]. Cette prédominance des thromboses saphènes à gauche est peut-être à rapprocher de la prédominance des thromboses iliaques gauches chez les patients hospitalisés. La fréquence d'une extension au réseau fémoral est très variable selon les publications : de 6% (4 sur 64 thromboses) pour GERVAIS [37] à 32% (13 sur 40) pour GJORES [38]. La fréquence élevée de ces extensions dans notre série s'explique par le recrutement du service d'Angiologie d'Urgence basé pour moitié sur des suspicions d'embolie pulmonaire. L'association avec une thrombose surale est peu décrite dans la littérature, PLATE [72] rapporte une série de 28 thromboses saphènes au-dessus du genou avec 4 thromboses surales associées dépistées par une phlébographie systématique. Cette association est liée probablement aux mêmes facteurs de risque (alitement, post-opératoire...). La possibilité d'une extension de la thrombose saphène au réseau sural par l'intermédiaire de veines perforantes n'a pas été mis en évidence par l'échographie chez nos sujets.

La fréquence d'embolie pulmonaire est particulièrement importante dans notre série (59% avec retentissement clinique). Il faut retenir qu'une thrombose superficielle a été à l'origine de 25 embolies pulmonaires sur une courte période. Les thromboses superficielles n'ont pas fait l'objet d'études systématiques concernant le risque d'embolie pulmonaire. On ne peut donc pas comparer les chiffres rapportés dans ce travail. PLATE (5) rapporte 2 EP parmi 10 sujets avec thrombose saphène et ayant bénéficié d'une scintigraphie pulmonaire. Le plus souvent il s'agit de descriptions isolées [36]. En ce qui concerne notre étude, les conditions de recrutement de cette population doivent rendre très prudents quant à l'extrapolation des résultats.

Pour 18 patients sur 37 (49%) la démarche étiologique a permis de retenir une cause précise. L'association bien établie [91] entre thrombose superficielle sur veine saine et cancer est retrouvée dans notre travail (5 cancers sur les 11 phlébites sur veine saine). A l'inverse le cancer ne résume pas, contrairement aux affirmations de HUSNI [48], les étiologies des thromboses sur saphène saine qui peuvent compliquer une chirurgie orthopédique par exemple. Dans le groupe des thromboses sur saphène variqueuse 3 patients présentaient un cancer, un une maladie immunologique grave. Ce cas est particulièrement intéressant puisqu'une pathologie banale (thrombose d'une veine variqueuse) était due à un lupus induit par un quinidinique. Si les thrombopénies sont une complication fréquente des traitements par quinidiniques, la notion de lupus induit par cette classe médicamenteuse est plus récente; cinq cas bien documentés sont rapportés par

LAVIE [57]. La notion de cryoglobulinémie est toutefois originale à notre observation.

Au total 36% des patients avec saphène variqueuse présentaient une autre cause à la thrombose. Une varicose ne peut donc être retenue systématiquement en cas de thrombose étendue à la partie proximale de la veine saphène interne. Il n'y a pas dans notre série de thrombose après sclérose de varice probablement parce que ce traitement n'est pas pratiqué dans notre hôpital.

En conclusion, le risque potentiel des thromboses de la crosse de la VSI est connu de longue date. L'échographie veineuse en permettant une étude topographique du réseau veineux profond et superficiel réactualise cette notion. Toute suspicion de thrombose saphène interne en cuisse justifie un examen échographique. Celui-ci affirme le diagnostic, précise la hauteur exacte de la tête du thrombus, étudie l'existence d'une extension à la veine fémorale et recherche une TVP notamment surale associée. En cas de thrombose confirmée de la partie proximale de la veine saphène interne il faut prendre en charge le patient comme s'il présentait une TVP : discuter une phlébographie, faire un bilan d'embolie pulmonaire comprenant au minimum une scintigraphie pulmonaire, rechercher une pathologie sous-jacente. Par rapport aux thromboses veineuses profondes, la spécificité des thromboses saphènes est d'ordre thérapeutique avec la possibilité de ligature de la crosse saphène associée ou non à une thrombectomie. Ce geste simple doit être systématique en cas de thrombose isolée de la crosse. L'association d'une ligature et d'un geste curatif sur les varices [90] nous paraît exceptionnelle dans notre pratique compte tenu de la fréquence des thromboses profondes et/ou embolie pulmonaire associée chez nos patients.

Les thromboses de la veine saphène externe peuvent par extension à la veine poplitée être responsables d'une EP. Cette situation est toutefois moins fréquente dans notre expérience. A cela s'ajoute une difficulté thérapeutique supplémentaire : l'abord chirurgical de la crosse saphène externe dans le creux poplité est parfois difficile.

2) LA PLACE DE L'ECHOGRAPHIE

Les données de cette étude comparative confirment la difficulté du diagnostic échographique des TVP en sus-crural et sous-poplité [26]; toutefois le nombre de discordance est très faible. Les erreurs les plus graves sont l'absence de visualisation de deux thromboses iliaques primitives segmentaires dont on connaît le haut risque embolique. Il s'agissait de deux femmes de moins de 40 ans avec un tableau d'embolie pulmonaire. Dans ce contexte la fréquence des thromboses du petit bassin fait fortement suspecter le diagnostic et impose donc la pratique d'une

phlébographie. Au niveau sural la plupart des faux négatifs concernent des TVP surales associées à une TVP étendue contro-latérale. Il s'agit de négligence de l'examineur, qui ayant découvert une TVP sur un membre, examine le membre contro-latéral plus rapidement d'autant plus qu'il pense demander une phlébographie. Au niveau du tronc collecteur il n'y a qu'un cas de discordance (faux négatif de l'échographie) confirmant la qualité de l'échographie à ce niveau. Nous n'avons jamais eu de faux positif, l'échographie a donc une spécificité de 100%.

Il existe trois situations particulières où l'échographie a pris une grande importance :

- Dans le diagnostic de TVP chez les femmes enceintes la phlébographie est contre-indiquée par l'irradiation et la surcharge en iode du fœtus. L'échographie permet alors un diagnostic facile en sous-crural mais particulièrement délicat en ilio-cave du fait de la compression foetale (examen positionnel).

- En cas de TVP surales chez des patients contre-indiqués aux anticoagulants, l'échographie a permis une surveillance répétée du thrombus (tous les deux jours). On assiste alors soit à la disparition spontanée du thrombus (8 cas), il s'agit le plus souvent de patients pouvant se mobiliser activement, soit il existe une extension au tronc collecteur sans EP ayant nécessité une IPVCI à J+15 de la surveillance dans un cas et dans deux autres cas la mise en route à distance d'une héparinothérapie. Il s'agissait trois fois de patients ne se mobilisant pas. On voit ainsi comment la possibilité d'une surveillance précise a permis une adaptation thérapeutique adéquate justifiant pour huit patients une thérapeutique minimale (contention et mobilisation) sans prise de risque. Un schéma identique pourrait être appliqué à d'autres TVP débutantes contre-indiquées aux anticoagulants (Ex: TVP fémorale profonde isolée).

- Pour les TVP bilatérales très obstructives remontant en sus-crural la phlébographie ne peut opacifier la tête du caillot, le produit de contraste ne pouvant pas arriver à ce niveau. Dans ces circonstances l'échographie est le meilleur examen ni la tomodensitométrie ni l'imagerie par résonance magnétique n'ayant dans notre expérience apporté d'information supplémentaire.

Les avantages de l'échographie peuvent se résumer ainsi [24]. Il s'agit d'une méthode non invasive ne connaissant pas de contre-indication. Les examens peuvent être répétés permettant une surveillance très précise. Ils peuvent être faits au lit du malade, avantage majeur pour les services de réanimation. L'échographie permet de faire certains diagnostics différentiels des TVP (kyste de Baker, hématome...) et visualise des axes veineux secondaires mal explorés par la phlébographie (réseau veineux superficiel, veine fémorale profonde...). Les inconvénients de l'échographie sont l'exploration parfois partielle du réseau veineux (veines sus-crurales+++) et surtout la nécessité d'une large expérience de

l'opérateur. Le dernier reproche majeur est le manque d'iconographie de qualité. A l'inverse de la phlébographie on ne peut pas réinterpréter une échographie ou la présenter lors d'une réunion multidisciplinaire. Cet inconvénient pourrait être minimisé par l'enregistrement d'un film vidéo qui rendrait compte de tout l'examen et permettrait de mieux apprécier le caractère mobile d'un thrombus.

Au total la phlébographie reste l'examen le plus performant pour le diagnostic des TVP mais ce n'est plus l'examen de première intention. A l'échelle de l'établissement, le service d'angiologie d'urgence est en première ligne pour le diagnostic des TVP. Les explorations fonctionnelles veineuses avec l'échographie ont une place en amont de la phlébographie dans la gestion de la MTE. Elles compensent les insuffisances de la clinique en permettant, au moindre doute, un examen fiable et sans contre-indication en tenant compte du contexte plus que de la clinique. Une telle attitude proche du dépistage serait inimaginable avec la seule phlébographie du fait de ses risques propres (allergie à l'iode, TVP post-phlébo, inconfort de l'examen...). Nous précisons à ce propos que 75% des patients consultant dans le service pour suspicion de MTE ont des examens normaux aux niveaux veineux et pulmonaire; cette proportion serait inacceptable pour un examen invasif. La question du point de vue de l'angiologue est donc de savoir quand demander une phlébographie en complément des ses explorations.

Une phlébographie est indispensable :

- **En cas d'indication d'IPVCI;** il faut alors une confirmation formelle du diagnostic avec une étude très précise de la tête du caillot et il faut visualiser parfaitement la veine cave inférieure dont on doit mesurer le calibre; un diamètre supérieur à 3 cms contre-indique la pose d'un filtre endocave. La phlébographie permet également d'éliminer une compression veineuse extrinsèque et oriente dans le choix de la voie d'abord.

- **Avant une fibrinolyse veineuse ou pulmonaire.**

- **Avant une thrombectomie.**

- **En présence d'une EP avec des explorations veineuses négatives.**

- **Lorsque les explorations veineuses sont incomplètes.** En pratique il s'agit de thrombus dont l'extrémité supérieure n'est pas visualisée en échographie. En cas d'examen incomplet au niveau ilio-cave chez un patient présentant une TVP sous-crutale dont l'extrémité supérieure est bien visualisée on peut penser que le doute en sus-crutale (présence de thrombus multiples?) devrait faire pratiquer une phlébographie. Cette hypothèse ne s'est jamais présentée en un an; elle est donc rare. Nous pensons qu'une échographie n'est pas indispensable dans ce cas sauf autre indication ou contexte à risque de TVP ilio-cave (cancer pelvien, chirurgie du bassin...).

Une phlébographie doit se discuter lorsque le patient risque d'avoir besoin d'une interruption cave en urgence du fait soit d'un risque hémorragique (sans contre-indication formelle aux anticoagulants) soit d'un risque de récurrence d'EP élevé. C'est le cas par exemple de certaines TVP iliaques (les TVP caves faisant partie des indications d'IPVCI donc de phlébographie). Ceci permet d'agir rapidement en cas de problème apparu en cours d'évolution au besoin après un contrôle échographique. En pratique cela revient à dire que toute discussion de traitement type IPVCI, fibrinolyse, chirurgie veineuse devrait se faire au vu d'une phlébographie. Dans tous les autres cas un diagnostic échographique complété par une Rhéographie et un Doppler veineux (qui apportent des éléments fonctionnels indispensables pour le suivi) est nécessaire et suffisant. Il s'agit par exemple d'une TVP sous-crurale, sans contre-indication aux anticoagulants et sans EP grave. Nous pensons que dans les meilleures conditions de fiabilité de l'échographie (matériel performant et examinateur entraîné) un tiers environ de nos patients devrait avoir une phlébographie en complément des explorations veineuses. A l'inverse une phlébographie négative ne dispense pas d'un examen échographique.

3) LES INTERRUPTIONS CAVES

En ce qui concerne les indications d'IPVCI on constate une grande stabilité depuis 10 ans. Tout au plus peut-on suspecter qu'il y a eu moins d'IPVCI mises en place sur la seule notion d'une TVP iliaque au profit d'une proportion plus grande de TVP sous-crurales avec contre-indication aux anticoagulants. La politique du service en matière d'indications d'IPVCI a été définie par FRANCO [33] lors d'une réunion de consensus sur l'IPVCI. Ces indications sont :

- 1-Thrombus "flottant" iliaque ou cave.
- 2-EP récidivante malgré un traitement anticoagulant adapté avec TVP des membres inférieurs.
- 3-EP grave (plus de 50% d'amputation du réseau artériel pulmonaire) avec TVP des membres inférieurs.
- 4-Prophylaxie après embolectomie ou fibrinolyse pulmonaire.
- 5-Prophylaxie après thrombectomie veineuse.
- 6-TVP des membres inférieurs avec contre-indication absolue ou relative aux anticoagulants.
- 7-Prophylaxie en cas de cœur pulmonaire chronique post-embolique.
- 8-Prophylaxie en cas de chirurgie abdominale "lourde" chez un patient aux antécédents de MTE.

Dans notre expérience les indications N° 2, 4, 5, 7 sont rares et sont admises sans discussion. L'indication N° 8 est devenue plus exceptionnelle, la possibilité de filtre

endocave se substituant à ces indications d'opportunité. L'indication N°1 est portée, en l'absence de contre-indication aux anticoagulants, sur la notion du risque emboligène majeur de ce type de TVP. Au niveau de la veine cave nos résultats ne peuvent que renforcer cette attitude. Seules les thromboses complètes du réseau veineux avec aspect hétérogène du thrombus en échographie peuvent éventuellement faire exception. Au niveau des veines iliaques la décision est particulièrement difficile. Tous les niveaux de risque d'EP peuvent se voir entre la relative sécurité des TVP suro-poplité-fémoro-iliaques gauches du syndrome de Cockett et le risque majeur des TVP iliaques primitives suspendues. C'est dans ce cas qu'une décision multidisciplinaire prenant en compte le contexte général du malade et les caractéristiques topographiques et fonctionnelles de la TVP est indispensable. En ce qui concerne l'indication d'IPVCI pour EP grave, elle pose le problème de la définition de la gravité d'une EP. Cette notion est avant tout clinique et tient compte de la fragilité cardio-respiratoire du patient. Les examens complémentaires ne doivent pas être le seul critère de gravité. Il faut être attentif à ne pas surestimer le pourcentage de territoire embolisé sur une scintigraphie pulmonaire. De la même manière, la définition d'une contre-indication aux anticoagulants n'est pas facile. A titre d'exemple nous citerons deux études aux conclusions contradictoires. COHEN [12] à propos de 29 patients propose de traiter systématiquement les MTE chez les patients cancéreux par un filtre de Greenfield compte tenu de la fréquence des accidents hémorragiques dans cette population. A l'inverse OLIN [65] rapporte chez des patients avec tumeurs cérébrales primaires ou secondaires des résultats comparables dans un groupe de 25 patients traités par anticoagulants par rapport à un groupe de 25 patients ayant bénéficié de la pose d'une IPVCI. Il s'agit de deux conclusions opposées dans un même contexte de contre-indication aux anticoagulants. Pour notre part nous pensons que cette notion de contre-indication aux anticoagulants doit inclure le risque hémorragique mais aussi la qualité de l'observance et la surveillance biologique du traitement. En matière d'IPVCI la seule évolution notable est d'ordre technique avec, depuis la fin des années 70, une prépondérance des filtres endocaves sur les clips exocaves (sur 108 IPVCI il y avait 83 clips exocaves et 25 filtres endocaves en 1977 [32]). La mise en place de filtre par voie percutanée est une évolution plus récente qui permet encore de simplifier le geste. La voie d'abord la plus fréquente reste la veine jugulaire droite. La veine fémorale droite en l'absence de TVP peut être utilisée avec des résultats satisfaisants. La simplification des méthodes de pose n'a pas fait évoluer nos indications d'IPVCI. Quelle que soit la méthode employée, une IPVCI reste un geste agressif comportant une morbidité certaine [49]. Les indications d'IPVCI ne doivent pas être banalisées.

V) QUELQUES REFLEXIONS

Dans ce paragraphe nous présentons les conséquences de nos résultats dans trois domaines:

1) LA GESTION DE LA MTE CHEZ LE SUJET AGE

Les personnes âgées posent des problèmes spécifiques dont la prise en compte a été facilitée par les évolutions techniques déjà décrites. Nos résultats suggèrent l'existence de particularités cliniques chez le sujet âgé. En effet nous avons vu que les TVP surales étaient très fréquemment associées à une EP qui en est alors le mode de révélation. De plus la TVP caractéristique des sujets âgés est une TVP suro-poplitée-fémorale c'est-à-dire une extension d'une TVP surale. Tout se passe comme s'il y avait des signes cliniques de TVP plus discrets chez les sujets âgés ne permettant le diagnostic positif de TVP qu'en cas d'EP ou après extension sus-poplitée. Cette atténuation des signes cliniques peut s'expliquer par les nombreux symptômes d'autres origines (artérielle, rhumatologique, neurologique) que présentent ces patients. Dans ce contexte les signes cliniques discrets d'une TVP débutante peuvent ne pas être remarqués. Il faut également tenir compte de l'amyotrophie qui, en limitant la mise en tension des loges musculaires, diminue l'intensité des phénomènes douloureux en cas de TVP surale .

En ce qui concerne le diagnostic de TVP, l'échographie a une place privilégiée compte tenu des contre-indications à la phlébographie plus nombreuses dans ces tranches d'âge. Mais étant donné l'absence de signe clinique ne faut-il pas envisager un dépistage systématique par une échographie chez les sujets hospitalisés depuis plus d'une semaine? Au niveau du diagnostic d'EP nous avons évoqué les difficultés d'interprétation de la scintigraphie de perfusion; une scintigraphie de ventilation est souvent impossible par manque de coopération. Au niveau thérapeutique, les indications d'IPVCI prennent en compte la fragilité de ces patients, le degré de contre-indication aux anticoagulants y compris l'impossibilité d'un traitement correctement pris et surveillé. Le dernier élément et non le moindre est la volonté d'éviter la grabatation par une mobilisation immédiate que permet une IPVCI. En conséquence nous pensons que les indications d'IPVCI doivent être larges chez les sujets âgés en utilisant de préférence les filtres percutanés. La seule méthode efficace pour éviter cette situation et diminuer la mortalité et la morbidité de la MTE en gériatrie est un dépistage systématique indispensable en cas d'antécédents de MTE. L'échographie autorise par son caractère fiable et non agressif une telle attitude.

2) VERS UN SYSTEME EXPERT

2.1) Justification

Un système expert en angiologie d'urgence se justifie par plusieurs arguments. Il s'agit d'un domaine très précis avec des objectifs bien définis résultant de la prise en compte d'un nombre d'éléments raisonnable. Le nombre de consultations est très important, plusieurs milliers par an, donnant à cette activité un caractère répétitif fastidieux. De plus 75% des consultations sont négatives et parmi les cas pathologiques plus de la moitié ne posent pas de problème thérapeutique apparent. Il y a donc un risque important de ne pas gérer correctement par routine les cas plus délicats. La MTE est une pathologie à la fois banale par sa fréquence et grave puisque mettant en jeu le pronostic vital des patients. Il n'y a pas de droit à l'erreur. Les spécialistes de ce domaine sont peu nombreux, il y a donc une nécessité de diffusion de l'expérience acquise auprès des angiologues en formation mais aussi auprès des médecins des hôpitaux périphériques.

2.2) Objectifs et méthodologie

Plusieurs aspects de la gestion de la MTE pourraient être abordés avec l'aide d'un système expert.

Tout d'abord la **définition du risque de MTE** et par conséquent du niveau de traitement préventif nécessaire. Nous avons vu qu'il s'agit d'un nombre de situations très variées mais dans chaque cas les réponses sont bien connues; un système à base de règles pourrait donc être envisagé simplement à partir d'interviews d'experts. On pourrait ainsi répertorier l'ensemble des situations à risque de MTE (par exemple les différents types de chirurgie). Pour chacune de ces sous-populations un classement en terme de risque de TVP plus précis pourrait être obtenu en tenant compte des facteurs de risque de MTE par l'utilisation d'analyses discriminantes telles que celles déjà publiées ou d'autres à définir. Ces scores issus d'analyses discriminantes pourraient être intégrés dans la base de règles comme l'a proposé C. ROBERT [111].

Les indications des différents examens complémentaires à visée diagnostique (phlébographie, scintigraphie pulmonaire, angiographie pulmonaire, échographie cardiaque) seraient très simples à intégrer dans une base de connaissance sous forme de règles logiques.

La démarche étiologique serait également simple à formaliser puisqu'il s'agit de définir des situations et leur faire correspondre un nombre limité d'attitudes étiologiques.

L'estimation du risque embolique; il conditionne le traitement et principalement l'indication d'interruption partielle de la veine cave inférieure. Nous avons vu que les statistiques inférentielles n'apportent que des éléments de réflexion sans valeur décisionnelle réelle. Ni l'approche par les méthodes d'analyses discriminantes ni l'induction automatique de règles à partir de notre base d'exemples n'ont pu apporter de modèle prédictif satisfaisant. La seule solution serait donc de revenir à un système à base de règles. Dans tous les domaines la phase d'extraction de la connaissance est l'étape la plus délicate dans la construction d'un système expert [99], [104]. La MTE a en plus la particularité d'être un domaine où il est très difficile, voire impensable, de mettre les experts d'accord essentiellement en ce qui concerne les indications d'interruption de la veine cave. Ces contradictions portent sur l'interprétation des examens complémentaires (scintigraphie pulmonaire par exemple), sur l'appréciation d'une situation clinique (degré de contre-indication aux anticoagulants...). On serait donc amené à choisir un expert, le système expert devenant le reflet d'une école particulière. Ceci limite bien sûr le caractère universel supposé d'un système expert. Il serait envisageable de faire cohabiter plusieurs bases de connaissance issues d'expertises différentes. Le système pourrait fournir différentes conclusions ce qui n'est pas véritablement une aide à la décision! Une solution pourrait venir de la conception récente de systèmes multi experts. Cette notion d'Intelligence Artificielle Distribuée permet d'envisager une assistance mutuelle entre experts. C'est alors les interactions entre experts qui sont privilégiées [96]. Dans tous les cas il sera indispensable d'articuler cette aide à la conduite à tenir avec la base de données du service qui contiendra toute l'information nécessaire au fonctionnement du système expert. Sans quoi il serait illusoire de croire que dans le contexte très actif, pour ne pas dire débordé, du service d'Angiologie d'Urgence un médecin prendra le temps de consulter un système expert qui doit donc être conçu comme une option supplémentaire dans une base de données dont la justification immédiate est d'ordre bureaucratique. Le lecteur trouvera des informations de base concernant l'Intelligence Artificielle dans les références suivantes [95], [110].

En conclusion la construction d'un système expert est souhaitable pour la gestion en urgence de la MTE. Sa réalisation nécessite une adaptation des méthodes les plus récentes de l'Intelligence Artificielle.

3) PROSPECTIVES

Le problème de la MTE dans une institution de la taille du Centre Hospitalier de Grenoble doit être envisagé comme le sont les problèmes de santé publique; il concerne tous les services hospitaliers. Le service d'Angiologie d'Urgence doit donc développer une politique globale visant à empêcher l'apparition de cette pathologie tout en développant des capacités diagnostiques et thérapeutiques optimales. Il faut parler de prévention de la MTE avant tout. La prévention primaire a pour objectif la diminution du nombre de TVP chez les sujets hospitalisés. Cette politique de prévention primaire passe par une sensibilisation et une information au niveau des services. Il faudrait également développer une consultation de conseils en matière de prévention de la MTE, par exemple en cas de chirurgie programmée. Il s'agit également de prévention secondaire visant à diagnostiquer les TVP à un stade très précoce avant qu'elles ne soient responsables d'EP. Par définition il s'agit de TVP pauci symptomatiques nécessitant la définition de nouveaux critères de demande d'examens angiologiques tenant compte de la probabilité de TVP. Les compétences en termes diagnostique et thérapeutique ne constitueraient plus dans cette optique que le troisième volet de l'activité du service même si cela restait le plus important. Cette politique demanderait un certain nombre de moyens pour le service d'Angiologie d'Urgence. Des locaux supplémentaires sont nécessaires, les deux salles de consultations étant complètement saturées par l'activité actuelle. Une salle médicalisée est impérative pour un service qui reçoit autant de malades graves. Il faut du matériel à la fois en plus grand nombre (échographes et dopplers portables pour répondre dans un délai de moins de 6 heures à toute demande d'examen urgent) et de meilleure qualité (échographe couleur) pour les cas difficiles. L'informatisation du service est indispensable avec plusieurs objectifs. La création d'une base de données répond à des objectifs bureautiques classiques (archivage des données, édition de compte rendus d'examens, suivi des patients...), mais nous espérons avoir prouvé par ce travail que de telles bases de données peuvent être à l'origine de travaux de recherche. D'autres objectifs peuvent être évoqués tels que l'implémentation d'un système d'aide à la décision en pathologie thrombo-embolique ou le traitement d'images échographiques. Le problème des flux de malades devra être réglé en priorité afin d'éviter l'attente souvent prolongée avant mais aussi après l'examen.

L'angiologie d'urgence est une structure devenue indispensable dans le Centre Hospitalier de Grenoble. L'absence d'évolution matérielle depuis plusieurs années alors que la demande ne cesse de croître aboutit à une situation que seule la bonne volonté de l'ensemble du personnel et des étudiants du diplôme d'angiologie empêche d'exploser.

CONCLUSION

CONCLUSION

LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE AU CENTRE HOSPITALIER DE GRENOBLE : Description et étude du risque d'embolie pulmonaire des Thromboses Veineuses Profondes des membres inférieurs

Par l'étude du registre de la Maladie Thrombo-Embolique du service d'Angiologie d'Urgence du CHU de GRENOBLE, nous avons essayé de synthétiser et de formaliser le savoir médical acquis au cours de plus de 15 années de gestion de la MTE. Nous décrivons différentes formes de Thromboses Veineuses Profondes des membres inférieurs dont nous étudions le risque d'embolie pulmonaire en fonction de leurs caractéristiques topographiques et fonctionnelles. L'échographie veineuse a modifié la prise en charge des patients avec suspicion de Maladie Thrombo-Embolique, nous en précisons les conséquences.

Une étude statistique portant sur 1945 cas de MTE survenus de 1982 à 1985 nous a permis d'illustrer **les multiples formes anatomo-cliniques des Thromboses Veineuses Profondes** rencontrées en milieu hospitalier. Cette description prend en compte les signes cliniques, les caractéristiques hémodynamiques et topographiques des TVP. On peut ainsi décrire plusieurs types de TVP variables selon le contexte de survenue. Par exemple, les TVP suro-poplité-fémoro-iliaques gauches responsables de signes cliniques patents, très obstructives en rhéopléthysmographie occlusive sont caractéristiques des services de neurologie, neurochirurgie et de gériatrie. Elles sont liées à l'alitement prolongé responsable d'un "syndrome de Cockett acquis". Cette notion explique la prédominance des TVP gauches chez les patients hospitalisés (2 TVP iliaques sur 3 sont à gauche). Il existe des formes de TVP très différentes d'un service hospitalier à l'autre.

Nous avons ensuite étudié le **risque d'Embolie Pulmonaire des TVP** en fonction de leurs caractéristiques. L'estimation de ce risque nécessite une approche multifactorielle intégrant plusieurs notions:

1) La topographie de la TVP

- Il n'existe pas d'augmentation linéaire du risque d'embolie pulmonaire en fonction de la hauteur de la tête du caillot mais deux niveaux d'augmentation significative de ce risque: l'atteinte du tronc collecteur puis l'atteinte de la veine cave inférieure. Par rapport à une TVP surale, une TVP du tronc collecteur a un risque d'embolie pulmonaire deux fois plus important et une TVP cave un risque d'embolie pulmonaire trois fois plus important.

- Les TVP iliaques gauches sont moins emboligènes que les TVP iliaques droites quand elles s'intègrent dans le cadre d'un syndrome de Cockett.

- L'existence d'une thrombose controlatérale augmente le risque d'embolie par un facteur 1,25

2) Les caractéristiques hémodynamiques de la TVP

- Les données hémodynamiques doivent être prises en compte dans l'évaluation du risque embolique. Les TVP segmentaires non obstructives sont à très haut risque embolique (70% d'embolie pulmonaire en cas de thrombose segmentaire sus-poplitée). Ce type de TVP asymptomatique peut être découvert avant d'avoir embolisé par un dépistage échographique orienté.

3) Le contexte général du malade

- Il faut par exemple tenir compte de l'âge qui, à TVP identique, est probablement un facteur de risque d'embolie pulmonaire.

L'estimation du risque embolique d'une TVP est l'élément essentiel de la décision thérapeutique en urgence; elle est très difficile et ne peut se résumer au seul niveau de la tête du thrombus.

En 1990 l'échographie veineuse est devenue l'examen clé du diagnostic de TVP. Le nombre de TVP prises en charge par le service d'Angiologie d'Urgence a augmenté de manière importante en partie grâce à cette nouvelle technique (750 cas en 1989). Le type de TVP s'est modifié avec des thromboses plus distales, moins souvent bilatérales et donc probablement moins évoluées. Le nombre d'embolies pulmonaires n'a pas augmenté parallèlement. Ces modifications sont probablement dues à un diagnostic plus précoce. L'échographie a mis en évidence des foyers emboligènes sous-estimés par la phlébographie (thrombose de la veine saphène interne, de la veine saphène externe, de la veine fémorale profonde et des veines jumelles). Elle permet, par la possibilité d'une surveillance précise et répétée, le développement de nouvelles stratégies en cas de contre-indication aux anticoagulants.

Les indications d'interruption partielle de la veine cave inférieure n'ont pas été modifiées ces dix dernières années. Le nombre d'interruption cave (90 par an) est resté stable malgré l'augmentation du nombre de TVP prises en charge. L'évolution est marquée par une utilisation préférentielle des filtres endocaves par rapport aux clips exo-caves. Actuellement 90% des interruptions partielles de la veine cave inférieure sont faites par filtre endocave dont plus de la moitié sont mises en place par voie percutanée. Malgré ces progrès techniques il ne faut pas banaliser les indications d'interruption partielle de la veine cave inférieure.

Il faut tenir compte de ces résultats et de ces évolutions dans la gestion de la maladie thrombo-embolique notamment chez le sujet âgé. Un système expert en pathologie thrombo-embolique paraît souhaitable et réalisable.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le

Le Doyen



C. VROUSOS



Le Président de thèse,

M. R. SARRAZIN



Professeur

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

I) LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE

1-ADERKA Dan , MD ; Abraham BROWN, MD Avigdor ZELIKOVSKI and Jack PINKHAS, MD : Idiopathic Deep Vein Thrombosis in a Apparently Healthy Patient as a Premonitory Sign of Occult Cancer. *Cancer* 1986 ; 57 : 1846-1849

2-ALLAL J., COISNE D., GALLIMARD J.F., CHRISTIAENS C., VIEYRES c., BARRAINE R. : Phlébites Profondes des Membres Inférieurs chez les Sujets Jeunes. *Ann Cardiol. Angéiol.*, 1989, 38, 203-207

3-BARRELLIER M.T., CARPENTIER P., HENRIET J.P., LEQUERRE A., DERLON J., KHAYAT M.C., AGRON L., LETELLIER P. : Thrombose Veineuse Profonde Survenue en Ambulatoire : Caractéristiques cliniques, Rentabilité d'une Enquête Etiologique Systématique. Résultats d'une enquête prospective. AFCA, Rapport présenté aux IIIèmes Journées, Chambéry; Janvier 1990

4-BASSAND J.P., ANGUENOT T. : Stratégie Diagnostique dans l'Embolie Pulmonaire. *La Revue du Praticien* N°65 Juin 1989

5-BETTMANN and ALL ; Reduction of Venous Thrombosis Complicating Phlebography. *A.J.R.* :1169-1172, June 1980

6-BERGQVIST et all : Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *British Medical Journal* March 1986 292 :658-659

7-BIELLO DR. : Radiological (Scintigraphic) Evaluation of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *JAMA* 1987;257(23):3257-3259

8-BOUNAMEAUX H., SCHNEIDER PA, REBER G., DE MOERLOOSE P., KRAHENBUHL B. : Measurement of Plasma D-Dimer for Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *AM.J.Clin.Pathol.* 1989; 91:82-95

9-British Committee for standards in Haematology. Guidelines on the Investigation and Management of Thrombophilia. *J.Clin.Pathol.* 1990;43:703-709

- 10-BROWSE N.L., BURNAND K.G., THOMAS M.L.: Embriology and Radiographic Anatomy, In: Diseases of the veins, Pathology, Diagnosis, traitement, Arnold, London 1988, 23-51
- 11-CLAYTON J.K., ANDERSON J.A., McNICOL G.P. : Preoperative Prediction of Postoperative Deep Vein Thrombosis. British Medical Journal. Oct 1976;910-911
- 12-COHEN J.R., TENENBAUM N., CITRON M. : Greenfield Filter as Primary Therapy for Deep Venous Thrombosis and/or Pulmonary Embolism in Patients with Cancer. Surgery January 1991. Vol 109, N°1;12-15
- 13-COLLEN D., DE COCK F., VERSTRAETE M. : Quantification of Thrombin-Antithrombin III Complexes in Human Blood. Eur. J. Clin. Invest. 1977; 7:407-411
- 14-CONSENSUS CONFERENCE : Prevention of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. JAMA, 1986, 256;744-749
- 15-COON W.W., WILLIS P.W.: Thromboembolic Complications During Anticoagulant Therapy. Arch. Surg 1972; 105,209-212
- 16-COON W.W., WILLIS P.W.: Thromboembolic Complications During Anticoagulant Therapy. Arch. Surg 1972; 105,209-212
- 17-COON W.W., WILLIS P.W.; : Recurrence of Venous Thromboembolism. Surgery 1973; 73,823-827
- 18-COON W.: Risk Factor in Pulmonary Embolism. Surg. Gynecol. Obstet 1976;143:385-390
- 19-COON W.: The Spectrum of Pulmonary Embolism-Twenty Years Later. Arch. Surg, 111:398,1976
- 20-COON.W.: Epidemiology of Venous Thromboembolism. Ann.Surg., 1977, 186:149-164
- 21-DAUZAT M. : Principe de l'Ultrasonographie Vasculaire (Doppler, Echographie). Vigot, Paris, 1986

- 22-DESRUELLE J., J.F.MERLEN, A.M.DELVOYE, A.G.DESMYTTERE.
Epidémiologie des Affections Veineuses en France. Répercussions Sociales
Médecine Interne 1977. 12, 10;479-494
- 23-DORFMAN G.S., CRONAN J.J., TUPPER T.B.: Occult Pulmonary
Embolism: a Common Occurrence in Deep Venous Thrombosis. A.J.R. 1987, 148,
263-266
- 24-EICHLISBERGER R.et JAGER K. : Place de L'écho-Doppler (Duplex) en
pathologie veineuse. Méd et Hyg, 49, 160-167, 1991
- 25-EIRICKSON E.,DAHNI I. : Plethysmographic diagnosis of deep venous
thrombosis of the legs. Acta Chir.Scand.1968;33,398
- 26-ELIAS A., BOUVIER J.L., LECORFF G., LAGRANGE G., BENICHOU
M., SERRADIMIGNI A. : Valeur et Place de l'Echographie temps réel couplée au
Doppler Continu dans la Surveillance de la Maladie Thrombo-Embolique. Journal
des Maladies Vasculaires. Paris Masson, 1987, 12;246-258
- 27-EVEN P., SORS H., SAFRAN D., REYNAUD p., STERN M.,
DENNEWALD G., SALOMON O. : Embolie Pulmonaire, Pièges et Approches
Diagnostiques. Réanimation et Médecine d'Urgence 1981, Flammarion, 127-193
- 28-FIESSINGER J.N., MARTELLI I., VITOUX J.F., GAUX J.C. : Rôle de
l'Examineur dans le Diagnostic par Echo-doppler des Thromboses Veineuses.
Lettre Presse Médicale Janvier 1988, 17 N°1;36-37
- 29-FISHER MM., HOCHBERG LA., WILENSKY ND. Recurrent Thrombo-
phlebitis in Obscure Malignant Tumor of the Lung : JAMA 1951 ; 147 : 1213-1216.
- 30-FOLEY W.D. and ERICKSON S.J.: Color Doppler Flow Imaging. A.J.R.
156:3-13, January 1991
- 31-FRANCIS.CHARLES W., VINCENT D. PELLEGRINI, BERNARD N.
STULBERG and ALL: Prevention of Venous Thrombosis after Total Knee
Arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery. Vol. 72-A, N°7, August
1990

32-FRANCO A., GUIDICELLI H., QUESADA CH., LAROCHE J.P., MORZOL B., BRAMBILLA CH., DENIS B., MARTIN NOEL P. : Interruption Partielle de la Veine Cave Inférieure. Résultats à propos de 110 cas. Arch. Mal. Coeur, 72ième année, N°8; 849-856

33-FRANCO A. Réunion Nationale de Consensus sur l'Interruption Cave. Grenoble 1979]

34-FRANCO A., J.F.LEBAS, B.MORZOL, J.C.BEANI, K.AGORSKI, R.SARRAZIN ET J.F.PICCARD. Intérêt de la Rhéopléthismographie par Occlusion (RPO) dans le Diagnostic précoce des Thromboses veineuses profondes aiguës des membres inférieurs. Méd et hyg,1979;37,146-152

35-FULKERSON J., R.COLEMAN, E.RAVIN, A.SALTZMAN.Diagnosis of Pulmonary Embolism. Arch Intern Med 1986;146:961-967

36-GALLOWAY D. , A.M. KARMODY and J.E. MAVOR : Thrombophlebitis of the long saphenous vein complicated by pulmonary embolism. Brit. J. Surg. May 1969 56;5 :360-361

37-GERVAIS M : Les thromboses veineuses superficielles. Lyon Chir 52:89 1956

38-GJORES JE :Surgical therapy of ascending thrombophlebitis in the saphenous system. Angiology 13:241, 1962

39-GOLDBERG Robert J. , PhD ; Michael SEEFF, MD; Joel M.GORE, MD. Occult Malignant Neoplasm in Patients with Deep Vein Thrombosis. Arch. Intern. Med. Feb 1987 ; 147 : 251-253

40-GOLDHABER Samuel Z., MD ; Julie E.BURING DSC. Cancer and Venous Thromboembolism. Arch. Intern. Med. Feb 1987 ; 147 : 216

41-GORE Joel M. , MD ; Jonathan S. APPELBAUM, MD ; Harry L. GREENE, MD ; Lewis DEYTER , MD ; and James DALEN , MD : Occult Cancer in Patients with Pulmonary Embolism. Annals of Internal Medicine 1982; 96 : 556-560

42-GRIFFIN Marie R., MD ; A.W. STANSON, MD; M.L. BROWN, MD ; Mary F.HAUSER, MD. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism : Risk of Subsequent Malignant Neoplasms. Arch. Intern. Med Nov 1987 ; 147 : 1907-1911

43-GUDMUNDSEN .E., VINJE B. and PEDERSEN T. : Deep Vein Thrombosis of Lower Extremities. Diagnosis by real time ultrasonography. Acta Radiologica 31 (1990) 5;473-475

44-HAFNER et all :A méthode of managing superficial thrombophlebitis. SURGERY February 1964 55;2 :201-206

45-HIRSH J., GENTON E., HULL R.Venous Thromboembolism, New York: Grune and Stratton, 1981:19-31

46-HIRSH J., Mc LAUGHLIN D. : Adjusted Subcutaneous Heparin versus Warfarin sodium in the Long Term Treatment of Venous Thrombosis. N. England.J.Med. 1982;306,189-194

47-HUISMAN M., BULLER H., CATE J., ROYEN E., VREEKEN J., KERSTEN M., BAKX R. : Unexpected High Prevalence of Silent Pulmonary Embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis. Chest 1989; 95:498-502

48-HUSNI E. A. , A. WILLIAMS :Superficial thrombophlebitis of lower limbs. Surgery January 1982 91;1 : 70-74

49-HYE R., MITCHELL A., DORY C., FREISCHLAG J., ROBERTS A. : Analysis of the Transition to Percutaneous Placement of Greenfield Filters. Arch Surg, Vol 125,December 1990, 1550-1553

50-JANSSEN F., J.SCHACHNER, J.HUBBARD, J.HARTMAN.: The Risk of Deep Venous Thrombosis : A Computerized Epidemiologic Approach.Surgery February 1987

51-JOFFRE.S.N. The Incidence of Post Operative Deep Vein Thrombosis. Thromb. Res. 1975, 7;141

52-JOUBERT B. : La Phlébectomie Ambulatoire : de l'Anatomie au Geste. Thèse Médecine Grenoble 1989

- 53-KELLEY M., CARSON J., PALEVSKY H., SCHWARTZ J.: Diagnosing Pulmonary Embolism; New Facts and Strategies. *Annals of Internal Medicine*. 1991;114:300-306
- 54-KERR T., CRANLEY J., JOHNSON R., LUTTERK., RIECHMAN G., CRANLEY R., TRUE M., SAMPSON M.; Analysis of 1084 Consecutive Lower Extremities Involved With Acute Venous Thrombosis Diagnosed by Duplex Scanning. *Surgery*. September 1990, Vol 108, N°3;520-527
- 55-KHON H., KONIG B., MOSTBECK A. : Incidence and Clinical Feature of Pulmonary embolism in Patients with Deep Venous Thrombosis: A Prospective Study. *Eur. J.Nucl. Med*. 1987, 13, 511-515
- 56-LAVEAUCOUPET J. de, MOREL M.P., PHILIPPOTEAU C., SIMONEAU G., MUSSET D. : Valeur Diagnostique de l'Association Echographie-Pléthysmographie. *Sem Hôp Paris*, 1990, 66, N°23, 1399-1406.
- 57-LAVIE C.L., BIUNDO J., QUINET R., WAXMAN J. : Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Induced by Quinidine. *Arch Intern Med*-Vol 145 March 1985; 446-448
- 58-LONG A., VITOUX J.F., MARTELLI L., FIESSINGER J.N. : La Thrombose des Veines Jumelles Une entité clinique. *La Presse Médicale*, 9 Juin 1990, 19, N°23
- 59-LOWE G.D.O., MCARDLE B.M., OSBORNE D.H., SMITH A. and ALL : Prediction and Selective Prophylaxis of Venous Thrombosis in Elective Gastrointestinal Surgery. *Lancet I* (8269) 409-412]
- 60-McNEIL BJ.: Ventilation-Perfusion Studies and the Diagnosis of Pulmonary Embolism :Concise Communication. *J.Nucl.Med*. 1980;21:319-323
- 61-MERLE D'AUBIGNIER R., R.TUBIANA, J.DUPARC. Les Complications Thrombo-Emboliques en Chirurgie Orthopédique. *Sem. Hop. Paris* 1955, 31;2834
- 62-MORRELL,M.T. and DUNHILL,M.S.:The Post Mortem Incidence of Pulmonary Embolism in a Hospital Population. *Br.J.Surg* 55:347, 1968

- 63-MOSER K.,J.LEMOINE. Is Embolic Risk Conditioned By Location of Deep Veinous Thrombosis? *Annals of Internal Medecine.* 1981;94:439-444
- 64-NINET J Epidémiologie et étiologie des Thromboses Veineuses . Séminaires Intensifs de Thrombose. Instituts des Vaisseaux et du Sang. PARIS Février 1990
- 65-OLIN J.W., YOUNG J.R., GRAOR R.A., RUSHAUPT W.F., BEVEN E., BAY J.W. : Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Emboli in Patients With Primary and Metastatic Brain Tumors. Anticoagulants or Inferior Vena Cava Filter? *Arch Intern Med-Vol 147,Dec 1987;2177-2179*
- 66-PARAMELLE B., C.BRAMBILLA, D.RIGAUD, B.PARENT, A.FRANCO, M.COULOMB : Les suspicions d'embolie pulmonaire;concept de prise en charge. *La Nouvelle Presse Médicale* 1981;10,n°13:1027-1030
- 67-PEDERSEN T. : Deep Vein Thrombosis of Lower Extremities. Diagnosis by real time ultrasonography. *Acta Radiologica* 31 (1990) 5;473-475
- 68-PICHOT O.La Mortalité par Embolie Pulmonaire au CHU de GRENOBLE
Thèse de Médecine GRENOBLE 1984
- 69-PICHOT O., PONCOT O., MAGNE J.L., CARPENTIER P., FRANCO A. : Intérêt de l'Echotomographie Veineuse pour le Diagnostic des Foyers Emboligènes Inhabituels. *Phlébologie* 1987, 40:899-904
- 70-PELTIER P., B.PLANCHON, P DE FAUCAL, M.D.TOUZE, B.DUPAS. Embolie Pulmonaire et Médecine Nucléaire.*J.de Médecine nucléaire et biophysique,* 1982 12,3,155-176
- 71-PIOPED Data and Coordination Center. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Detection. Baltimore: Maryland Medical Research Institute, 1986:7:7-8
- 72-PLATE G, EKLOF B, JENSEN R and OHLIN P: deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein . *Acta Chir Scand* 151 : 241-244, 1985

73-PONCOT T., PONCOT O. : Etude de l'Influence de la Météorologie sur la Survenue de la Maladie Thromboembolique. Thèse Médecine Grenoble 1987

74-PRESCOTT R.J., JONES D.R.B., VASILESCU C., HENDERSON J.T., RUCKLEY C.V. Smoking and Risk Factor in Deep Vein Thrombosis. *Thrombos. Haemostas.* 1978, 40

75-RANDOMSKY J. , B.JARREL, R.CARABASI, SHUIN-LIN YANG, H.KOOLPE : Risk of Pulmonary Embolus with Inferior Vena Cava Thrombosis. *The American Surgeon* 1987;53:97-101

76-RATNOFF Oscar D. : Hemostatic emergencies in malignancy. *Sem. Oncology* Dec 1989 ; 16 (6) : 561-571

77-ROLLINS D., SEMROW C., FRIEDEL M., LLOYD W., BUCHBINDER D.: Origin of Deep Vein Thrombi in an Ambulatory Population. *The American Journal of Surgery.* August 1988, Vol 156;122-125

78-ROSSMAN I True Incidence of Pulmonary Embolization and Vital Statistics, *JAMA*, 230:1677, 1974

79-RUSSEL HULL M.B. : Replacement of Venography in Suspected Venous Thrombosis by Impedance Phléthysmography and I-Fibrinogen Leg Scanning. A Less Invasive Approach. *Annals of Internal Medicine* 1981;94:12-15

80-RUSSELL D., RASKOB G. : Low-Probability Lung Scan Findings: A Need for Change. *Annals of Internal Medicine* January 1991, Vol 114, N°2;142-143

81-SAMAMA D., CONARD J., HORELLOU M.H., VEUILLET-DUVAL A., LEFRERE J.J. : Biologie des Thromboses Veineuses Récidivantes. *J. Mal. Vasc.*, 1984, 9, 321-325

82-SIGEL B., JIPSEN, W.R. FLIX. The Epidemiology of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in Surgical Patients. *Ann. Surg.* 1974, 179;278

83-SLOSMAN D., NICOD L., JUNOD A.F. : Contribution De La Scintigraphie Pulmonaire pour le Diagnostic de l'Embolie Pulmonaire : Evaluation et Mise au Point. *Méd et Hyg*, 49, 168-173, 1991

84-SMITH G T, DAMMIN G J, and DEXTER I : Post Mortem Arteriographic Studies of the Human Lung in Pulmonary Embolization. JAMA 188:143 1964

85-SPROUL E : Carcinoma and Venous Thrombosis : the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis Am. J. Med. 1938 ; 34 : 566-585

86-STEIN P., W.WILLIS. Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Acute Pulmonary Embolism. Arch Intern Med 1983;143: 991-994

87-STULBERG B.,J.INSALL,G.WILLIAMS. Deep Veinous Trombosis Following Total Knee Remplacement, An Analysis of six hundred and thirty eight Arthroplasties.J Bone Joint Surg Am;1984 Feb:194-201

88-SUE-LING H.M., McMAHON M.J., JOHNSTON D., PHILIPS P.R. : Pre-Operative Identification of Patients at High Risk of Deep Venous Thrombosis after Elective Major Abdominal Surgery. The Lancet, May 24,1986;1173-1176

89-THOMAS.James H.: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Thrombosis. The American Journal of Surgery. Dec 1990. Vol 160;547-551

90-TERNEBERG L. , M. BAILES and R. BUTCHER : Acute superficial saphenous thrombophlebitis. American Journal of Surgery, November 1961 , 102:691-694

91-TROUSSEAU A.: Lectures on clinical Medicine delivred at the Hotel-Dieu, Paris, London : The New Sydenham Society; 1872 : 282-332

92-WEBBE M.M., GOMES .S., ROE D., LA FONTAINE R., HAWKINS R.: Comparison of Biello, Mc Neil and PIOPED Criteria for the Diagnosis of Pulmonary Emboli on Lung. A.J.R. 154:975-981,May 1990

93-WOOLSON S., McCRORY D., Walter J., MALONEY W., WATT M., CAHILL P.: B-Mode Ultrasound Scanning in the Detection of Proximal Venous Thrombosis after Total Hip Replacement. Journal of Bone and Joint Surgery. August 1990, Vol 72-A, N° 7;983-987



II) INFORMATIQUE ET STATISTIQUE

94-ARMITAGE P. Statistical Methods in Medical Research.
Blackwell,Oxford,1977 4ième édition,Chap 12

95-BARR A., E.A. FEIGENBAUM.Le manuel de l'intelligence artificielle.Tome 1
et 2 . Ed EYROLLES PARIS 86

96-BOISSIER Olivier. La Coopération entre Systèmes à Base de Connaissances.
Laboratoire d'Informatique Fondamentale et d'Intelligence Artificielle. Grenoble .
Février 1990

97-BOSSON J.L. : Apport d'un Logiciel Basé sur la Théorie de l'Induction Dans
L'Extraction du Savoir Médical. Mémoire D.E.A de G.B.M. Rhône-Alpes 1987

98-BOUROCHE J.M., SAPORTA G. L'analyse des Données. Collection Que
sais-je?. P.U.F.Paris 1987

99-BOY G.,B.FALLER,J.SALLANTIN. Acquisition et ratification de
connaissances. Intelligence Artificielle Acte des Journées Nationales.PRC GRECO.
Ed Tekna Toulouse 1988

100-CIBOIS P. : L'analyse Factorielle.Collection Que sais-je?. P.U.F.Paris 1983

101-CREMILLIEUX B. : Induction Automatique : aspects théoriques, le système
ARBRE, applications en médecine.Thèse de Sciences Grenoble 1991

102-FARRENY W., M.GHALLAB.Eléments d'intelligence artificielle.Traité des
Nouvelles Technologies.Série Intelligence Artificielle.Ed HERMES PARIS 87

103-FIESCHI.M.Intelligence artificielle.Des systèmes expert.Ed. MASSON
PARIS 86

104-HART A.. Acquisition du Savoir pour les Systèmes Experts. Ed Masson Paris
1988

105-LAPLANCHE A. , C.COM NOUGUE, R.FLAMANT. Méthodes Statistiques Appliquées à la Recherche Clinique. Chap VII; p77. Collection Statistique en Biologie et en Médecine. Médecine Science Ed:Flammarion

106-LEBART L, MORINEAU A, FENELONJ.P. Traitement des données statistiques. Ed Dunod 1979

107-MICHALSKI R. and R.L. CHILASKY.Learning by being told and learning from examples : An experimental comparaison of the two methods of knowledge acquisition in the context of developing an expert system for soybean disease diagnosis. International Journal of Policy Analysis and Information Systems , 4 (2) 1980

108-MIETTINEN O. Simple Interval Estimation of Risk Ratio Am. J. Epidemiol. 1974; 100:515-516

109-MOISE A., R.SAAMON, D.COMMENGES, B.CLEMENT L'utilisation des courbes ROC. Rev Epidém et Santé Pub.,1986,34,209-217

110-RICH.E. Artificial intelligence.ED. MASSON PARIS

111-ROBERT C. Analyse Descriptive Multivariée;Application à l'Intelligence Artificielle. Collection Statistique en Biologie et en Médecine. Médecine Science Ed:Flammarion, 1989

112-SHAPIRO.A.D. Structured induction in expert systems. Turing Institute Press. ENGLAND 1983



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie 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 à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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.

