



HAL
open science

Paramètres prédictifs de la récurrence et de la survenue d'une HTAP post-embolique après un premier épisode de maladie thrombo-embolique veineuse

Benjamin Sartre

► **To cite this version:**

Benjamin Sartre. Paramètres prédictifs de la récurrence et de la survenue d'une HTAP post-embolique après un premier épisode de maladie thrombo-embolique veineuse. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01962679

HAL Id: dumas-01962679

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01962679>

Submitted on 20 Dec 2018

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.

UNIVERSITE DE NICE – SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

ANNEE 2018

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE

**Paramètres prédictifs de la récurrence et de la
survenue d'une HTAP post-embolique
après un premier épisode de maladie
thrombo-embolique veineuse**

Soutenue le 11 septembre 2018 à Nice

Par Benjamin SARTRE

Né le 16 Septembre 1990, à EVRY

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Emile FERRARI

Assesseurs :

Madame le Docteur Delphine BAUDOY

Monsieur le Professeur Gilles BERNARDIN

Monsieur le Docteur Pascal GIORDANA

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Pamela MOCERI

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pr. ALUNNI Véronique

Pr DELLAMONICA jean

M. JOUAN Robin

Pr. PAQUIS Philippe

Pédagogie

Recherche

Etudiants

Chargé de mission projet Campus

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. ILIE Marius Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme HURST Samia Thérapeutique (48.04)

M. PAPA Michel Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc Médecine Générale (53.03)

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er mars 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GILLET Jean-Yves
M. BALAS Daniel	M. GRELLIER Patrick
M. BATT Michel	M. GRIMAUD Dominique
M. BLAIVE Bruno	M. HARTEY Michel
M. BOQUET Patrice	M. JOURDAN Jacques
M. BOURGEON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE FICHOUX Yves
M. CAMOUS Jean-Pierre	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CANIVET Bertrand	M. LOUBIERE Robert
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
M. FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Pr FERRARI Emile

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce travail puis de présider le jury de ma thèse. Vos connaissances et votre enseignement auront marqué mon internat. L'implication que vous avez dans votre service et dans la formation de vos internes est indispensable à notre progression. Je vous remercie encore de la confiance que vous m'apportez en m'ayant proposé de faire partie de votre équipe pour les deux années à venir.

Pr BERNARDIN Gilles

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. J'avais beaucoup apprécié mon passage dans votre unité de réanimation en tant qu'externe et je suis donc ravi de vous compter dans ce jury.

Dr MOCERI Pamela

Tu as non seulement dirigé ce travail mais aussi celui de mon mémoire. Ta confiance, ta patience et ta bienveillance durant ces deux travaux m'ont énormément apporté. Tes qualités médicales et humaines sont irréprochables. Même si je n'exercerai pas dans le même domaine que toi je suis impatient de continuer à travailler à tes côtés. Merci pour tout.

Dr BAUDOUY Delphine

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Mon semestre au I2 à tes côtés est un très bon souvenir. Ta rigueur et ton sérieux m'ont énormément apporté. Ta disponibilité que ce soit dans l'unité, aux consultations ou encore pendant les gardes sont d'un grand soutien. Je suis heureux de continuer à travailler et apprendre à tes côtés pour deux années de plus.

Dr GIORDANA Pascal

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A ma famille :

A mes parents, votre éducation et vos valeurs m'ont permis d'arriver là où je suis aujourd'hui. Je ne pourrais jamais assez-vous remercier de m'avoir donné les moyens de faire tout ce que j'espérai. Vous m'avez soutenu dans tous ces moments difficiles que procurent ces études. Je vous dédie ce travail et ce moment. Je vous aime.

A mon frère Jeremy, tu m'as toujours soutenu et as toujours cru en moi durant toutes ces années. Je suis fier de tout ce que tu as accompli tant au niveau personnel que professionnel. Ta réussite et ton abnégation sont un exemple pour moi. Merci pour tout.

A ma sœur Candice, merci de ton soutien et de ta présence. Même si on ne te le dit pas toujours nous sommes fiers de ce que tu réussis peu à peu. Ton parcours a été semé d'embûches et pourtant tu es toujours là à trouver de nouvelles idées. Je te souhaite d'obtenir tout ce que tu espères. Merci pour tout.

A Snyla et Kilian, pour les moments passés et tous ceux à venir.

A mes grands-parents paternels et maternels, partis trop tôt.

A ma famille Nîmoise, merci pour tous ces bons moments et pour votre soutien.

A ma famille Parisienne, vous avez toujours cru en mes capacités pour réussir ces étapes, merci pour tout.

A ma belle-famille, j'espère que vous apprécierez ce travail fruit de mon esprit « compétitif » que vous connaissez bien. Merci pour tout.

AU CHU DE NICE :

Au Pr Gibelin Pierre, je vous remercie pour votre enseignement et votre accompagnement au cours de mon internat.

Au Dr Bertora David, je garde un excellent souvenir de mon passage dans ton unité. Ta présence et ta sympathie m'ont été d'un grand réconfort dans mon premier semestre au CHU. Merci encore.

Au Dr Thiry Michel, je sais qu'on « ne te dérange jamais » et c'est pour cela qu'il est toujours agréable de travailler à tes côtés. Les visites du mardi au I4A puis les discussions entre les consultations plus tard resteront d'excellent souvenirs.

Au Dr Bouvier Priscille, ton sérieux et ta rigueur resteront un exemple pour moi. Mon passage au I2 m'a permis de progresser au niveau médical dans la bonne humeur. Ta présence durant les gardes ou lors des contres visites a été très importante pour moi.

Au Dr Redjimi Nassim, je pourrais parler de tes connaissances médicales particulièrement variées, de ton rire inimitable ou encore de ta passion pour le roller. Quoiqu'il en soit ça aura été un réel plaisir de travailler à tes côtés que ce soit à l'Usic ou en UNV. Je suis ravi de bientôt travailler de nouveau avec toi.

Au Dr Schouver Dan, je ne pourrais jamais te remercier assez pour tout ce que tu m'as appris entre les ETO, les stress et tout le reste. J'ai beaucoup apprécié mon semestre aux soins intensifs en grande partie grâce à toi. J'espère que tu sauras oublier le 9/0 avec le temps. Je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie.

Au Dr Chiche Olivier, je n'ai pas eu l'opportunité de passer dans ton service et pourtant je pense avoir beaucoup travaillé à tes côtés. Tant par tes connaissances que par tes qualités humaines tu es un véritable exemple à suivre. Je n'oublie pas non plus nos parties fut tendues et tous ces MM dans ton bureau. Je suis impatient de travailler de nouveau avec toi.

Au Dr Wehrin Camille, ça aura été un réel plaisir de travailler avec toi. Ta bonne humeur rend le travail à tes côtés plaisant. Je te souhaite le meilleur avec Julien et l'heureux événement que vous attendez.

Au Dr Cerboni Pierre, je garde un bon souvenir de tes visites du vendredi aux soins intensifs. J'ai toujours admiré ton sens clinique durant ces visites. Merci encore de ton aide.

Au Dr Squara Fabien, je ne suis pas passé dans ton unité mais j'ai quand même perfectionné mes connaissances rythmologiques grâce à toi. Ta « classe » et ta bonne humeur apportent beaucoup à l'unité.

Au Dr Scarlatti Didier, merci pour toute l'aide que tu nous apportes dans le service notamment en rythmologie. Tes protocoles m'ont énormément aidé en début d'internat.

Au Dr Theodore Guillaume, merci pour ta gentillesse et toutes ces explications sur les électros compliqués que j'ai pu rencontrer.

Au Dr Ouchater Mohamed, on ne s'est côtoyé que 6 mois et pourtant j'ai pu constater l'étendu de tes connaissances cardiologiques. Ça a été un plaisir de travailler avec toi.

Au Dr Blanc Philippe, merci pour vos conseils.

A toute l'équipe paramédicale (IDE, aides-soignantes, ASH) : merci pour tous ces bons moments passés avec vous de nuit et de jour. Votre bonne humeur et votre professionnalisme ont été d'un grand réconfort dans ces longues journées et nuit.

Un merci tout particulier aux secrétaires du service (Anaïs, Boye, Danielle, Carole) de m'avoir aidé à récupérer tous les dossiers nécessaires à ce travail.

AU CHI DE FREJUS :

Au Dr Zettelmaier Florent, tes compétences et ton implication dans l'unité sont remarquables. Et que dire de ton niveau en course à pied. Un plaisir d'avoir travaillé avec toi.

Au Dr Lamit Xavier, je te dois mes premières connaissances sur la coronaropathie. Nos longues parties de ping-pong à l'internat resteront un excellent souvenir.

Au Dr Kabore Herve, je te dois toutes mes bases en cardiologies et notamment en échographie. Tu as été un exemple pour moi, tant au niveau médical qu'au niveau humain. Ton parcours est remarquable. C'est avec plaisir que je te retrouve en congrès. Merci pour tout enfoi**.

Au Dr Alary Jean-philippe, merci pour ta disponibilité et ton aide lors de mon premier semestre.

Au Dr Mourafi Hind, tu m'as donné l'amour de l'échographie lors de ce semestre à Fréjus. Je ne saurais te remercier de tous ces conseils que tu m'as donnés.

Un grand merci à mes co-internes (Joel et Emilie) sans qui ce stage n'aurait pas été aussi bien.

AU CH DE CANNES :

Au Dr Tibi Thierry, votre investissement dans votre service est exemplaire. Vous m'avez beaucoup apporté tant sur le plan médical qu'humain. Je vous remercie encore de m'avoir formé à l'ETO notamment. Votre présence et votre soutien au quotidien m'ont beaucoup aidé. Merci pour tout.

Au Dr Bali Laurent, ça a été un réel plaisir de passer ces 6 mois avec toi en soins intensifs. Merci pour toutes ces connaissances que tu m'as apportées (pot repot) et pour tous ces débriefings dans ton bureau. Et tu le sais gros.

Au Dr Liprandi Laurent, merci encore pour toutes ces visites aux soins intensifs. Ta vision cardiologique est unique. Merci encore pour ton apprentissage de la rythmologie.

Au Dr Berkane Nathalie, merci pour ton initiation à l'IRM et pour toutes ces gardes passées avec toi. Un vrai plaisir de travailler avec toi.

Au Dr Talbodec Anne, j'ai découvert l'échographie de stress à tes côtés et je ne pourrai que te remercier de m'avoir ouvert les portes de ce domaine. Merci encore.

Au Dr Zemmour Gilles, pour toute l'aide que tu nous as apporté dans le service, ton humour, tes connaissances mais aussi ta façon bien à toi de répondre au bip.

Au Dr Lammens Edouard, merci pour ta bonne humeur et ton rire unique.

Au Dr Lozba Andrei, pour tous ces bons moments.

Au Dr Durero Sabine, merci beaucoup pour l'apprentissage de la médecine vasculaire.

Au CHU de Nice Néphrologie :

Merci à toute l'équipe du Pr Esnault Vincent de m'avoir formé au cours de mon premier semestre d'internat. Pour les bons moments passés avec tous les co-internes de néphrologie : Sonia, Florence, Marine, Thierry et Nicolas.

A L'INSTITUT ARNAULT TZANCK :

Merci à toute l'équipe anesthésique de l'IAT (Dr Camarasa, Dr Causeret, Dr Cady, Dr Delachapelle, Dr Lena, Dr Maccario) de nous avoir initié à la réanimation cardiaque.

Au Dr Elbeze et Mihoubi, merci de votre patience et de votre enseignement en salle d'échographie.

Au Dr Lopez, Tapia et Teboul merci de votre accueil au bloc opératoire.

Au Dr Drogoul, Durand, Mariottini, Meyer merci de votre accueil au cours de mon stage.

A MES CO-INTERNES :

A Greg, un grand merci pour tout ce que tu m'as transmis lors de mon 1^{er} semestre au CHU. Tu as participé à ma formation cardiologique et en échographie lors de ces longues gardes... Toujours là dans les bons moments mais aussi quand c'est la « purge ». Un plaisir de te compter parmi mes amis. Je te souhaite plein de bonheur avec Axelle.

A Jérémy, merci pour ce semestre ensemble bon courage pour la suite.

A Gauthier, merci de m'avoir toujours fait relativiser mes gardes en voyant les tiennes. Un plaisir d'avoir partagé ce bureau avec toi avec nos moments « privilégiés ». Je te souhaite le meilleur avec Bérangère.

A Mikaël, malgré tes origines douteuses tu as su être un fidèle compagnon d'internat. Toujours disponible pour répondre à nos questions mais surtout pour les bon pauses « caf » au I2. Quand tu sais pas tu demandes ! Je te souhaite le meilleur avec Cécile et Juju.

A Philippe, pour tous ces moments, les pauses sur la terrasse, la réanimation de bison en secteur, les BK sur les gardes (Merci peduzz). Tu es un cardiologue et un ami exemplaire. Je te souhaite le meilleur sur ton île. Et comme je te l'ai dit je viens vite pour les vacances.

A Benjamin, merci pour tous ces bons moments. Je te souhaite le meilleur pour tout ce qui t'attend.

A Maria, pour ces semestres qu'on a passés ensemble avec des bons moments et des plus difficiles. Plein de bonheur avec ta petite famille.

A Alex, durant ces deux semestres avec toi j'ai pu voir ta façon unique de voir la cardiologie. Merci pour tous ces bons moments à l'IAT.

A Aude, malgré ta petite tendance à râler j'ai toujours pris beaucoup de plaisir à bosser avec toi. Continues comme ça.

A Momo, merci mani pour tous ces moments passés au CHU ensemble, les baby, les cafés sur la terrasse. Un plaisir d'avoir travaillé avec toi.

A Etienne, pour ces quelques mois passés ensemble.

A Clara, fidèle à ton côté syndicaliste tu t'es toujours montrée aidante envers tout le monde. Toujours agréable de travailler avec toi. Par contre arrête avec tes questions...

A Lolita, pour ton humeur constante toujours prête à aider les autres. Un plaisir d'avoir eu l'occasion de travailler avec toi.

A Stéphane, pour tous les moments de galère qu'on a passés pendant ce semestre au CHU. Toujours un plaisir de passer des moments avec toi au CHU ou à l'extérieur.

A Julie, un plaisir d'avoir été là pour ton premier semestre en cardio. Continues comme ça.

A Jules, je te souhaite de t'épanouir en cardiologie.

A Marie, un plaisir d'avoir passé ces 6 mois à Cannes avec toi. Les vidéos dans le bureau, les points du purin à 14h. N'oublies jamais que c'est la purge.

A Déborah et Julie, la catchou team sans qui les 6 mois à Fréjus auraient été beaucoup moins fun. Merci pour ces bons moments.

A MES AMIS :

A Clément, merci pour tous ces moments depuis la 3^{ème} ! La blague du chien, les randonnées, les footings. Toujours un plaisir de partager des moments avec toi.

A Kévin, pour ta simplicité et ta « ponctualité ». Même si tu penses que 7 rime avec 15 tu es toujours là après ces nombreuses années. Merci pour tout.

A Marion, un bonheur de te compter parmi mes amis. Toujours présente quand il s'agit d'organiser des sorties. Plein de bonheur avec Kéké.

Au groupe de la sous colle :

A Jean-baptiste, merci pour tous ces fifas, ces sessions foot bien light. Malgré ton côté aigri c'est un plaisir d'avoir partagé l'externat avec toi et plus encore ;). Et t'es vraiment un gros...

A Valentin, merci pour tous ces moments passés ensemble depuis la P2. Tu nous as poussé beaucoup et je t'en remercie encore. Je te souhaite le meilleur avec Elise.

A Raphaëlle, toujours un plaisir de te voir. Simple et toujours de bonne humeur. Plein de bonheur avec ta petite famille.

A Marie, très heureux de t'avoir rencontrée durant l'externat. Toujours de bonne humeur et disponible. Plein de bonnes choses avec Sebastien et Charlotte.

A Margaux, pour ta vision des choses unique. Un plaisir d'avoir partagé l'externat avec toi.

A Rémy et Marjo pour notre voyage en Fiat 500 et toutes ces sessions foot-pizza. Je vous souhaite le meilleur.

A Faustine,

Tu m'accompagnes depuis le début de l'externat,

Toujours présente dans les moments difficiles,

Merci de m'avoir soutenu pendant toutes ces années, d'avoir cru en moi, d'être là tous les jours
et de m'avoir aidé à la réalisation de ce travail.

Ce n'est que le début...

Je t'aime.

SOMMAIRE

TABLE DES MATIERES	p. 19
TABLE DES ILLUSTRATIONS	p. 20
TABLE DES ABREVIATIONS	p. 21
INTRODUCTION	p. 22
OBJECTIFS	p. 36
MATERIELS ET METHODES	p. 38
RESULTATS	p. 43
DISCUSSION	p. 58
CONCLUSION	p. 65
RESUME	p. 67
BIBLIOGRAPHIE	p. 68
SERMENT D'HIPPOCRATE	p. 76

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p. 22
1) La maladie thrombo-embolique veineuse	p. 23
1.1) Définition	p. 23
1.2) Epidémiologie	p. 23
1.3) Facteurs de risque	p. 24
1.4) Prise en charge de la MTEV	p. 27
2) Complications de la MTEV	p. 30
2.1) Récidive de MTEV	p. 30
2.2) HTAP post-embolique et dyspnée	p. 34
OBJECTIFS	p. 36
MATERIELS ET METHODES	p. 38
1) Design et population d'étude	p. 39
2) Caractéristique du patient et de l'épisode de MTEV	p. 40
3) Paramètres biologiques	p. 41
4) Paramètres échographiques	p. 41
5) Analyse statistique	p. 41
RESULTATS	p. 43
1) Caractéristiques générales de la population	p. 44
2) Récidive de MTEV	p. 46
3) Evolution vers une HTAP post-embolique	p. 50
4) Présence d'une dyspnée résiduelle	p. 54
DISCUSSION	p. 58
CONCLUSION	p. 65
RESUME	p. 67
BIBLIOGRAPHIE	p. 68
SERMENT D'HIPPOCRATE	p. 76

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques de la population à l'entrée	p. 45
<u>Tableau 2</u> : Paramètres du suivi des patients	p. 46
<u>Tableau 3</u> : Caractéristiques des patients en fonction de la récurrence	p. 47
<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques des patients en fonction de l'HTAP post-embolique	p. 51
<u>Tableau 5</u> : Répartition des groupes sanguins des patients avec HTAP	p. 54
<u>Tableau 6</u> : Caractéristiques des patients en fonction de la dyspnée résiduelle	p. 55
<u>Figure 1</u> : Caractère provoqué de la MTEV en fonction de la récurrence	p. 48
<u>Figure 2</u> : Taux de D-dimères dans les groupes sans et avec récurrence	p. 48
<u>Figure 3</u> : Risque de récurrence évaluée selon modèle de Cox	p. 49
<u>Figure 4</u> : Paramètres échographiques en fonction de l'HTAP post-embolique	p. 50
<u>Figure 5</u> : Taux de D-dimères à l'entrée dans les groupes sans et avec HTAP	p. 52
<u>Figure 6</u> : Délai de latence d'hospitalisation en fonction de l'HTAP post-embolique	p. 52
<u>Figure 7</u> : Risque d'HTAP post-embolique selon modèle de Cox	p. 53
<u>Figure 8</u> : Age des patients dans les groupes sans et avec dyspnée	p. 56
<u>Figure 9</u> : Risque de dyspnée résiduelle selon modèle de Cox	p. 57

TABLE DES ABREVIATIONS

AOD	Anticoagulants oraux directs
AVC	Accident vasculaire cérébrale
AVK	Antivitamines K
BNP	Brain natriuretic peptide
CRP	Protéine C réactive
EP	Embolie pulmonaire
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echocardiographie trans-thoracique
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
HR	Hazard ratio
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
IMC	Indice de masse corporelle
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MTEV	Maladie thromboembolique veineuse
PAPm	Pression artérielle pulmonaire moyenne
PAPs	Pression artérielle pulmonaire systolique
PNN	Polynucléaires neutrophiles
POP	Pilule oestroprogestative
RR	Risque relatif
SAPL	Syndrome des anti-phospholipides
TVP	Thrombose veineuse profonde
VD	Ventricule droit
VPM	Volume plaquettaire moyen

INTRODUCTION

1) La Maladie thromboembolique veineuse

1.1) Définition

La maladie thromboembolique veineuse s'exprime sous deux formes : la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP).

L'embolie pulmonaire se définit par la migration dans l'arbre artériel pulmonaire d'un embole étant responsable d'une oblitération du tronc, ou d'une ou plusieurs branches de l'artère pulmonaire. Ces emboles proviennent majoritairement du réseau profond des membres inférieurs (TVP).

La MTEV est une pathologie fréquente avec une incidence de plus de 100 cas pour 100 000 personnes-années pour la population européenne.

La conséquence potentielle de l'obstruction de l'arbre pulmonaire est la dysfonction ventriculaire droite responsable de l'aggravation hémodynamique du patient. Mais la morbi-mortalité de la maladie thromboembolique veineuse est également reliée à la pathologie causale, aux comorbidités du patient, au risque hémorragique lié aux anticoagulants et aux complications à distance notamment la récurrence.

On classe l'évènement thromboembolique en deux types : provoqué et non provoqué. Dans 25 à 50% des cas aucun facteur causal n'est mis en évidence, on parle alors d'embolie pulmonaire non provoquée exposant à un risque plus élevé de récurrence¹. A l'inverse si l'on retrouve un facteur déclenchant dans les 3 mois précédents l'évènement on parle de MTEV provoquée.

1.2) Epidémiologie

La MTEV est une pathologie fréquente dont l'incidence augmente avec l'âge. La présence d'une TVP seule est la situation la plus fréquente, en effet White *et al* notaient que deux tiers des patients avaient une TVP isolée au premier épisode de MTEV¹.

La mortalité des patients ayant une TVP est deux fois moindre que ceux présentant une embolie pulmonaire. La mortalité intra hospitalière des patients ayant une embolie pulmonaire reste élevée avec une mortalité globale de 15%.

Les TVP touchent majoritairement les membres inférieurs (80% des cas) et sont accompagnées dans 50% des cas d'embolie pulmonaire. Le syndrome post-phlébitique est plus fréquent en cas de TVP proximale qu'en cas de TVP distale.

1.3) Facteurs de risque

Il existe différents facteurs de risque de MTEV : biologique, constitutionnel ou environnemental. Les facteurs de thrombose veineuse sont représentés par la **triade de Virchow** :

- Stase veineuse
- Hypercoagulabilité
- Altération de la paroi veineuse

La stase est favorisée par une immobilisation prolongée (chirurgie, voyage...) ou une compression extrinsèque. L'hypercoagulabilité est présente en cas de thrombophilie, de prise d'oestro-progestatifs ou encore de traitement hormonal substitutif. L'altération de la paroi veineuse quant à elle est retrouvée dans les cas de corps étrangers (voie veineuse), de traumatisme ou de chirurgie.

L'European Society of Cardiology² (ESC) a classé les facteurs de risque de thrombose en trois strates : facteur de risque majeur (Odds ratio > 10 :antécédent MTEV, fracture membre inférieure...), modérée (Odds ratio 2-9 :cancer, pilule oestro-progestative...) et faible (Odds ratio < 2 : grossesse, hypertension...).

a) Caractéristiques du patient :

L'incidence des évènements thromboemboliques croît exponentiellement avec l'âge du patient³.

Le taux de MTEV est également plus important chez les sujets afro-américains. A contrario, une incidence de MTEV plus faible est retrouvée en Asie. Cependant il faut interpréter ces données en tenant compte de la prévalence différente des facteurs de risque cardiovasculaire (obésité notamment) et génétiques entre ces populations⁴, les facteurs de risque cardiovasculaires augmentant également modérément le risque de thrombose veineuse.

Un antécédent familial de MTEV est également un facteur de risque de survenue d'une TVP/EP. Les patients présentant une insuffisance respiratoire ou cardiaque possèdent un sur-risque d'événement thromboembolique veineux⁵. L'ESC² considère ce type de comorbidité comme des facteurs modérés de thrombose veineuse.

b) Facteurs de risque environnementaux :

L'ESC² a considéré des critères tels qu'une fracture du membre inférieur ou un traumatisme majeur comme des facteurs de risque majeurs de MTEV. Une simple immobilisation constitue un facteur de risque de MTEV avec dans la cohorte de Rogers *et al*⁶ un risque relatif à 4,23. Ferrari E, *et al*⁷ avaient montré qu'un voyage de plus de 4 heures pouvait favoriser la constitution d'une thrombose veineuse.

La néoplasie est un facteur de survenue de MTEV dont la puissance varie en fonction de la localisation de la tumeur. La force de l'association entre MTEV et cancer est plus élevée dans les formes métastatiques⁸.

Le lien entre thrombose veineuse et artérielle a été évoqué par Prandoni *et al*⁹ en mettant en évidence que la présence d'une plaque carotidienne était associée au risque de MTEV.

Ce lien est probablement multifactoriel notamment avec la présence de facteurs de risque communs (obésité hypertension artérielle) et d'une physiopathologie commune (inflammation, hypercoagulabilité...) ¹⁰.

Les facteurs de risque cardiovasculaire ont donc une part de responsabilité dans la survenue d'un évènement thromboembolique veineux. Ce sur-risque a été documenté avec précision par Ageno *et al*¹¹ en 2008 en évaluant via une base de données le risque relatif pour la survenue d'une MTEV pour chaque facteur de risque. L'obésité semble être le facteur le plus important (RR=2,33) suivi de l'hypertension (RR=1,51) et du diabète (RR= 1,42). Le risque concernant le tabac et la dyslipidémie n'était statistiquement pas significatif. Cependant d'autres études ont prouvé le lien entre le tabagisme et la maladie thromboembolique veineuse que ce soit via une augmentation des événements provoqués¹² ou de tous les événements¹³.

De nombreux médicaments augmentent le risque thrombogène au niveau veineux.

- Les traitements à visée psychiatrique notamment les antipsychotiques et les antidépresseurs augmentent le risque thrombotique. D'après Parker *et al*¹⁴ le risque était le plus important avec les antipsychotiques atypiques et avec les dosages les plus faibles.
- La pilule oestro-progestative majore également le risque thrombotique veineux¹⁵. Ce risque est lié à la dose d'œstrogène utilisée dans la pilule. Le risque thrombo-embolique veineux paraît plus important avec les pilules de dernières générations.

- Le traitement hormonal substitutif présente le même inconvénient avec un risque plus important en cas d'association d'œstrogène et de progestatif¹⁶.

La grossesse et le post-partum sont des périodes à haut risque de MTEV. Pomp *et al*¹⁷ retrouvaient un risque relatif de 4,6 pendant la grossesse et de 60 dans les 3 premiers mois du post-partum. Notons une aggravation du risque si la grossesse était secondaire à une fécondation in vitro¹⁸.

c) Facteurs biologiques :

La présence d'une thrombophilie est un facteur de risque de MTEV :

- Le syndrome des anti-phospholipides (SAPL), défini par la survenue d'un épisode thromboembolique veineux ou artériel ou d'une complication obstétricale, associé à la présence à deux reprises espacées d'au moins 12 semaines d'un anticoagulant de type lupique, d'anticorps anticardiolipines et/ou d'anticorps anti-bêta2GP1, est à haut risque thrombotique.
- Les déficits en facteurs anticoagulants (Protéine C et S, antithrombine) sont rares mais à haut risque d'évènements thrombotiques. Une étude rapportait un taux de plus de 85% d'évènement thromboembolique à l'âge de 50 ans en cas de déficit en antithrombine¹⁹.
- Les mutations hétérozygotes du facteur V (Facteur V Leiden G1691A) et du facteur II (G20210A), sont les polymorphismes génétiques des facteurs de la coagulation les plus fréquemment retrouvés dans la population caucasienne. Le risque thrombotique est fonction du caractère hétérozygote ou homozygote de la mutation.
- L'hyperhomocystéinémie entraîne un risque modéré d'évènement thrombotique veineux. L'association entre l'hyperhomocystéinémie et la MTEV semble plus importante chez les femmes et augmente avec l'âge²⁰.

Les groupes sanguins non O présentent un sur-risque de MTEV. Le risque relatif de ces groupes sanguins de présenter un évènement idiopathique est de 1,86 et de 1,29 pour les embolies pulmonaires provoquées par rapport au groupe O²¹. Le risque relatif global de MTEV pour les groupes non O était de 1,64 dans l'étude LITE. Le risque est d'autant plus important que le nombre d'antigènes O est faible. Le RR de de MTEV est de 1.74 pour le groupe B, 1.65 pour le groupe A et 1.34 pour le groupe AB²².

Des paramètres de la numération formule sanguine ont un effet sur le risque thrombotique :

- Le volume plaquettaire moyen (VPM) représente le volume moyen des plaquettes sachant que les plaquettes les plus jeunes sont les plus grosses et donc plus la génération de plaquette est importante plus le VPM est élevé. Un VPM augmenté est relié à de nombreuses pathologies cardiovasculaires notamment la survenue d'une MTEV²³²⁴, le décès lié aux cardiopathies ischémiques²⁵ et aux accidents vasculaires cérébraux²⁶.
- Chez les patients cancéreux il est démontré que la thrombocytose majore le risque thrombotique²⁷.

L'insuffisance rénale joue également un rôle dans la formation d'un thrombus veineux. L'impact d'une élévation de la CRP, du fibrinogène ou d'une hyperleucocytose sur le risque thrombotique est plus discuté²⁸.

d) Facteurs protecteurs de thrombose :

L'effet protecteur des statines sur la thrombose veineuse a été mis en évidence avec un risque relatif à 0,24. Le mécanisme inflammatoire commun à la thrombose veineuse et artérielle explique au moins en partie cet effet²⁹. La même étude avait montré un bénéfice de la double anti agrégation plaquettaire par Aspirine et clopidogrel sur la thrombose veineuse. Notons d'ailleurs que l'Aspirine est une des alternatives aux anticoagulants sur la prévention secondaire des MTEV en cas d'impossibilité d'utiliser ces derniers.

1.4) Prise en charge de la MTEV

a) Prévention de la MTEV :

Le but de la prophylaxie de la MTEV est de diminuer la survenue d'une thrombose dans un contexte de majoration du risque thrombotique (alitement, hospitalisation...).

L'AFSSAPS en 2009 a déterminé les conditions devant pousser à réaliser cette prévention :

- Patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue de plus de 3 jours en raison :
 - d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë
 - d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale, quand elles sont associées à un facteur de risque de MTEV notamment : âge > 75 ans, cancer, antécédent thrombo-

embolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif.

- En phase aiguë d'AVC ischémique
- Patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de 3 jours et non hospitalisés

Les molécules utilisées sont les héparines (héparines de bas poids moléculaires ou héparines non fractionnées) en favorisant l'utilisation d'une HBPM devant :

- Une utilisation plus simple (absence de surveillance plaquettaire)
- Un risque moindre de saignement
- Un risque moindre de thrombose induite à l'héparine (TIH)

La durée de cette prophylaxie sera de 7 à 14 jours en fonction de la persistance ou non du facteur de risque de thrombose.

b) Traitement curatif de la MTEV :

L'utilisation initiale des héparines (HBPM ou HNF) ou du fondaparinux est envisageable tout en réalisant de manière préférentielle un relais par une molécule orale. Le relais s'effectuait de manière traditionnelle avec des anti-vitamine K (AVK) avec l'inconvénient d'une surveillance de l'INR avec une cible entre 2 et 3 et des fluctuations fréquentes de son activité (Co-médication, alimentation...).

Cependant des nouvelles molécules ont prouvé leur efficacité dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse : les anticoagulants oraux directs (AOD) :

- Le dabigatran, anti IIa direct, est le premier à avoir obtenu l'indication après avoir prouvé son efficacité versus Warfarine en 2009 et ce sans nécessiter de contrôle biologique³⁰.
- Le rivaroxaban, anti Xa direct, a ensuite prouvé sa non infériorité versus AVK dans cette indication³¹.
- L'apixaban, anti Xa direct, s'est montré également équivalent aux AVK avec un bénéfice sur le saignement³².
- L'edoxaban, antiXa direct, en une seule prise par jour possède également l'indication avec un bénéfice sur le saignement³³. La posologie étant de 60 mg une fois par jour.

Ces nouvelles molécules possèdent l'indication dans la prise en charge de la MTEV avec le même grade de recommandation que les AVK selon l'ESC². La contre-indication principale étant la présence d'une insuffisance rénale sévère. Concernant le patient cancéreux, pour qui seul un traitement par héparine était jusque-là validé, de nouvelles études mettent en évidence une non-infériorité de l'edoxaban en comparaison aux HBPM³⁴.

c) Durée d'anticoagulation :

La durée minimale d'anticoagulation quel que soit le type de MTEV est de 3 mois. Le prolongement pour 6 mois ou au-delà dépendra du type de MTEV (provoquée ou non provoquée), de la persistance ou non du facteur de risque, du risque hémorragique et du souhait du patient.

Le risque de saignement grave sous AVK chez un patient sans comorbidités est d'environ 3% par an. Il est probablement moindre (notamment au niveau cérébral) avec les AOD. Les facteurs de risques de saignements sont l'âge (notamment si > 75 ans), l'antécédent de saignement gastro-intestinale, l'antécédent d'accident vasculaire cérébrale, l'insuffisance rénale ou hépatique, un traitement concomitant par antiagrégant et un mauvais contrôle de l'anticoagulation².

Le risque de récurrence de MTEV après 3 mois d'anticoagulation pour une MTEV provoquée par un facteur transitoire non chirurgical est estimé à 5% à 1 an et 15% à 5 ans. Pour toutes MTEV confondues le risque de récurrence est bien plus élevé estimé à 10% à 1 an et 30% à 5 ans³⁵. D'autres études se sont intéressées à évaluer le risque de récurrence en fonction du facteur transitoire ayant favorisé la MTEV. Le risque de récurrence semble être le moins important si le facteur transitoire était une chirurgie (0,7% par an). A l'inverse il était de 4,2% par an si le facteur était non chirurgical³⁶. Notons que le taux de mortalité pour une récurrence d'embolie pulmonaire après avoir arrêté le traitement est entre 4 et 9%³⁷.

La durée d'anticoagulation sera donc déterminée en fonction de la présence ou non d'un facteur de risque et du risque hémorragique.

Afin d'évaluer ce risque de récurrence quelques scores ont été développés :

- Le score HERDOO2 évalue le risque de récurrence après un événement non provoqué et contient des paramètres cliniques (hyperpigmentation, œdème, rougeur dans la jambe controlatéral, IMC>30), biologiques (D-Dimères $\geq 250 \mu\text{g/L}$ pendant l'anticoagulation) et constitutionnels (âge ≥ 65 ans). D'après eux les femmes avec un score à 0 ou 1 peuvent

stopper l'anticoagulation³⁸. Notons que quelque soit le score tous les hommes devraient poursuivre l'anticoagulation selon les créateurs de ce score.

- Le score DASH (D-dimères anormaux après arrêt du traitement, Age<50 ans, sexe masculin, MTEV en absence de traitement hormonal) est utilisable après un premier évènement thromboembolique veineux quel que soit le sexe. Un score inférieur ou égal à 1 prédit un risque faible de récurrence (3,1% de récurrence par an vs 6,4% pour un score à 2 et 12,3 pour un score supérieur ou égal à 3) permettant ne pas poursuivre le traitement anticoagulant³⁹.
- Le score de Vienne a également pour but de prédire la récurrence de MTEV. Il utilise comme variable différents éléments ayant une implication dans la récurrence (sexe, caractère proximale de la thrombose, présence d'une embolie pulmonaire, niveau des D-dimères)⁴⁰.

Pour une embolie pulmonaire provoquée avec facteurs de risque transitoires la durée d'anticoagulation recommandée par l'ESC est de 3 mois². Dans le cas d'une embolie pulmonaire non provoquée le traitement sera d'au moins 3 mois et une extension de la durée du traitement pourra être discuté dès le premier épisode si le risque hémorragique est faible.

Le bénéfice d'un traitement anticoagulant prolongé après un deuxième épisode de MTEV est important (Risque relatif de récurrence de 8 pour 6 mois de traitement par rapport au traitement au long cours). Il est donc logique qu'un traitement de durée indéfinie soit recommandé en cas de deuxième épisode de MTEV non provoquée. Si un traitement au long cours est entrepris il est possible d'utiliser les AOD en alternative aux AVK et ce aux doses habituelles. Par ailleurs, en cas de traitement prolongé il sera nécessaire de réévaluer son rapport bénéfice-risque de manière régulière.

2) Complications de la MTEV

2.1) Récurrence de MTEV

La récurrence de la MTEV est fréquente et entraîne une morbi-mortalité importante pour le patient⁴¹. Le taux de récurrence varie en fonction des cohortes notamment du fait de la diversité des présentations possibles modifiant le risque de récurrence (provoquées, non provoquées, néoplasie...).

Cependant ce taux semble être de plus de 25% à 5 ans, maximum la première année puis en diminuant progressivement avec le temps⁴²⁴³. Les récurrences précoces surviennent souvent dans un contexte néoplasique ou lors d'une difficulté initiale d'anticoagulation⁴⁴. Notons que le risque d'évènement thrombo-embolique veineux après un premier évènement restera supérieur à celui de la population générale⁴⁵.

Comme dit précédemment ce risque semble être le moins important en cas de présence d'un facteur déclenchant à type de chirurgie. Nous retrouvons ensuite les facteurs de risque réversibles non chirurgicaux et les MTEV non provoquées sont les plus à risque de récurrence.

Le risque de récurrence est le même qu'il s'agisse à la base d'une embolie pulmonaire ou d'une thrombose veineuse profonde⁴⁶.

a) Facteurs de risque constitutionnels :

Le sexe masculin est un facteur de risque de récurrence avec un risque relatif de 3,6 par rapport au sexe féminin dans la cohorte de Kyrle *et al*⁴⁷. Notons que ce sur-risque persiste lorsqu'on ne s'intéresse qu'aux évènements non provoqués⁴⁸.

L'ethnie hispanique confère un sur-risque de récurrence après une TVP chez les femmes alors que l'ethnie afro-américaine quant à elle provoque un sur-risque après une EP⁴⁹.

L'âge est un facteur de risque thrombo-embolique veineux comme nous l'avons rappelé précédemment. Cependant l'effet sur la récurrence est discordant selon les études. En effet certains auteurs relèvent un sur-risque⁵⁰⁴² tandis que d'autres auteurs ne le retrouvent pas⁵¹. Plus récemment Tromeur C. *et al*⁵² ont montré que le risque de récurrence augmente proportionnellement avec l'âge avec un risque relatif à 3,65 pour un âge entre 50 et 65 ans et de 4,70 pour un âge à plus de 65 ans.

Le rôle de l'antécédent familial de MTEV dans la récurrence reste discuté avec des études ne retrouvant pas de sur-risque après arrêt du traitement anticoagulant⁵³ et à l'inverse d'autres qui trouvent un impact notamment chez les femmes ou en cas de thrombophilie⁵⁴.

b) Terrain de survenue :

La présence d'une néoplasie évolutive multiplie par trois le risque de récurrence de MTEV⁵⁵⁵⁶. Ce risque est majoré si le cancer est au stade métastatique.

La présence de comorbidités telle qu'une insuffisance rénale chronique, respiratoire ou cardiaque est reconnue pour majorer les récurrences de MTEV.

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont impliqués dans la survenue de la MTEV mais probablement également dans la récurrence. Eichinger *et al*⁵⁷ avaient retrouvé une relation linéaire entre l'élévation de l'indice de masse corporelle et la récurrence d'une thrombose veineuse. Le registre MAISTHRO ne retrouvait pas ces résultats concernant l'obésité mais un sur-risque en cas de présence d'une hypertension artérielle⁵⁸.

La grossesse constitue un facteur transitoire de thrombose qui expose à moins de risque de récurrence qu'une thrombose non provoquée. Cependant en cas de nouvelle grossesse le risque de récurrence est supérieur à celui retrouvé chez les femmes ayant présenté une MTEV non provoquée⁵⁹.

Le risque de récurrence chez la femme après un premier épisode concomitant d'un traitement hormonal (pilule oestro-progestative ou traitement hormonal substitutif) est discordant selon les études : certaines retrouvent un risque similaire à celui des MTEV non provoquées chez la femme⁶⁰. A contrario en 2014 Ljungqvist *et al*⁶¹ retrouvaient un risque de récurrence, pour les femmes ayant eu un événement lié à la prise d'oestrogènes, moindre que pour un événement non provoqué mais plus important que pour un événement provoqué par une chirurgie.

La prise de psychotrope au moment du premier épisode de MTEV conférerait un sur-risque de récurrence de MTEV⁶².

c) Caractéristique du premier événement :

Le caractère non provoqué de l'épisode de MTEV est déterminant concernant la durée de l'anticoagulation. En effet Prandoni *et al*⁶³ et quelques années plus tôt Christiansen *et al*⁶⁴ avaient mis en évidence un risque relatif de récurrence de MTEV respectivement de 2,3 et 1,9 par rapport aux MTEV avec facteur déclenchant majeur transitoire^{63,64}. Le cas des MTEV provoquées par un facteur mineur est plus délicat. En effet une étude récente suggère qu'en cas de facteur transitoire ou persistant mineur (immobilisation, traitement hormonal) le risque de récurrence tendrait vers celui d'une MTEV non provoquée⁶⁵.

Le risque de récurrence liée à la présence d'une thrombose résiduelle reste discuté. En effet la présence d'une thrombose résiduelle ne semble pas entraîner un risque de récurrence majoré

d'après Cosmi *et al*⁶⁶ alors que Young *et al*⁶⁷ trouvaient un sur-risque significatif. Tromeur C. *et al*⁵² ont montré que le degré d'obstruction vasculaire pulmonaire évaluée via la scintigraphie au moment du diagnostic ou après 6 mois d'anticoagulation est prédictive de récurrence dans le cadre d'embolie pulmonaire non provoquée. La persistance d'une thrombose veineuse au doppler était également corrélée à la récurrence.

Quoiqu'il en soit d'après l'ESC cela constitue un réel facteur de risque de récurrence. Il est intéressant de constater qu'en cas de récurrence les patients récidivent plus volontiers sous la même forme que le premier événement⁶⁸.

La persistance d'une dysfonction ventriculaire droite (dilatation ventriculaire droite, septum paradoxal, hypertension artérielle pulmonaire) serait également associée à une augmentation de la récurrence⁶⁹.

d) Facteurs biologiques :

Une élévation du volume plaquettaire moyen (VPM) que ce soit à la phase initiale ou à la fin du traitement anticoagulant semble être un marqueur de récurrence de MTEV⁷⁰.

Les patients présentant un cancer et une hyperleucocytose ont un taux de récurrence supérieur par rapport à ceux sans⁷¹.

Les différentes thrombophilies peuvent augmenter le risque de récurrence thrombotique veineux. Le SAPL est à haut risque de récurrence après un premier événement justifiant d'une anticoagulation au long cours après le primo-événement⁷². Le risque de récurrence des patients avec un déficit en facteurs anticoagulants est difficile à évaluer cependant pour le déficit en protéine C et S il ne semble pas être supérieur à celui des patients sans⁷⁵. Les mutations du facteur II et du facteur V ne majorent le risque de récurrence que faiblement⁷⁶. Cependant selon l'ESC² les mutations du facteur II et V homozygote sont une indication d'anticoagulation au long cours après un premier événement non provoqué³⁵. L'hyperhomocystéinémie entraîne un sur-risque de récurrence thrombo-embolique veineux avec un risque relatif de 2,7 rapporté par Echinger *et al*⁷⁷.

Le groupe sanguin non 0 est un facteur de risque de récurrence plus ou moins important en fonction du groupe. Le groupe sanguin B tend à conférer le plus gros sur-risque par rapport au groupe O (RR=3,55) alors que le groupe A à un effet moindre⁶².

Les D-dimères initiaux ne semblent pas être un facteur prédictif de la récurrence. Cependant le dosage des D-dimères à distance de la fin de l'anticoagulation est prometteur pour prédire la récurrence. En effet un taux de D-dimères élevé à un mois de l'arrêt de l'anticoagulation curative prédit un risque de récurrence plus important (RR=2,27) par rapport à un taux normal⁷⁸⁷⁹⁸⁰. Notons que cet effet est présent dans les embolies non provoquées (étude prolong) et provoquées. L'étude PROLONG II a permis par la suite de voir que des dosages répétés des D-dimères (après 3 mois d'arrêt de l'anticoagulation) permettent également de prédire la récurrence en cas d'élévation⁸¹.

2.2) HTAP post-embolique et dyspnée :

L'hypertension pulmonaire post-embolique est une complication grave de l'embolie pulmonaire estimée à 3,8% des cas d'embolie pulmonaire⁸²⁸³. Elle correspond à la persistance de caillots fibreux au niveau du lit vasculaire artériel pulmonaire entraînant une augmentation des résistances pulmonaires puis une insuffisance cardiaque droite. Le pronostic est lié à cette défaillance droite. La confirmation diagnostic repose sur la réalisation d'un cathétérisme droit avec mise en évidence d'une PAP moyenne supérieure ou égale à 25 mmHg, une pression capillaire inférieure ou égale à 15 mmHg, une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et de la persistance de défauts perfusionnels pulmonaires à la scintigraphie après 3 mois d'anticoagulation curative. Ce type d'HTAP est sous-diagnostiqué alors qu'il peut bénéficier de traitements spécifiques avec l'endartériectomie pulmonaire voir l'angioplastie pulmonaire en cas d'obstruction distale. Il existe plusieurs facteurs de risque identifiés dans différentes cohortes favorisant le développement d'une HTAP post-embolique. Ces facteurs de risque sont multiples⁸⁴ :

- Présence de shunt atrio-ventriculaire
- Présence d'anticorps antiphospholipides
- Antécédent d'infection de pacemaker
- Antécédent de splénectomie
- MTEV récidivante
- Groupe sanguin non O
- Supplémentation par hormones thyroïdienne
- Antécédent de cancer

L'ensemble de ces situations pro-thrombogènes entrainerait une persistance de l'obstruction vasculaire et un remodelage vasculaire artériel pulmonaire.

Par ailleurs la persistance d'une dyspnée en dehors de la présence d'une HTAP post-embolique est fréquente. En effet une analyse post-hoc de l'étude PEITHO retrouvait dans 27% des cas une dyspnée au moins NYHA II alors que seulement 2,7% de la cohorte présentait une HTAP post-embolique confirmée. Klok⁸⁵ en 2010 retrouvait chez 36% de sa cohorte une dyspnée d'effort à distance de l'embolie pulmonaire⁸⁵. Les facteurs prédictifs de la persistance d'une dyspnée étaient le tabagisme, le surpoids, l'âge avancé et un antécédent cardiopulmonaire. D'après les auteurs la plupart de ces dyspnées ne sont pas reliées à l'événement embolique en lui-même étant donné que seulement 4 patients sur 189 présentaient une réelle HTAP post-embolique. Néanmoins récemment le concept de maladie chronique post-embolique a été développé pour des chiffres de PAPm entre 20 et 25 mmHg. L'évolution vers une dyspnée est probablement expliquée par plusieurs entités notamment l'HTAP post-embolique, la maladie chronique post-embolique mais aussi par mécanisme multifactoriel dépendant des comorbidités propres du patient.

En terme de nomenclature, bien que l'hypertension pulmonaire post-embolique représente le groupe IV des hypertensions artérielles pulmonaires, à des fins de simplification et étant donné qu'il s'agit d'une hypertension pulmonaire pré-capillaire, elle sera dénommée HTAP dans le reste du manuscrit.

OBJECTIFS

La morbi-mortalité dans la MTEV s'explique d'une part par les complications à court terme liées à la surcharge barométrique aiguë mais aussi par les complications sur le long terme avec la récurrence, le développement d'une HTAP post-embolique et la persistance d'une dyspnée.

Certains paramètres liés à l'épisode et au patient sont prédictifs de la survenue d'une récurrence ou d'une évolution vers une HTAP post-embolique. Cependant d'autres n'ont à ce jour pas été étudiés. En particulier, le rôle prédictif à long terme des paramètres de gravité initiaux de la MTEV a peu été étudié.

Les paramètres biologiques en phase aiguë de MTEV permettent de prédire la morbi-mortalité à court terme que ce soit via le dosage du BNP⁸⁶, de la troponine⁸⁷ ou encore de la formule leucocytaire⁸⁸.

La recherche de facteurs permettant de prédire les complications à long terme est un enjeu essentiel dans la prise en charge de la MTEV.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le rôle pronostique des paramètres d'évaluation de la MTEV aiguë en terme de survenue d'une récurrence de MTEV ou de développement ultérieur d'une HTAP post-embolique.

L'objectif secondaire est d'évaluer le rôle pronostique des paramètres d'évaluation de la MTEV aiguë en terme de la persistance d'une dyspnée résiduelle.

MATÉRIELS ET METHODES

1) Design et population d'étude :

Nous avons réalisé une étude de cohorte longitudinale, observationnelle et monocentrique au CHU de Nice-Hôpital Pasteur avec recueil des données de patients hospitalisés entre le 01/01/1990 et le 06/11/2017. Nous avons inclus tous les patients hospitalisés en cardiologie pour un premier épisode de MTEV et tous les patients ont été contactés par téléphone à postériori. L'épisode de MTEV devait constituer le premier épisode du patient, en effet la présence d'un antécédent modifierait la prise en charge du malade. Afin d'obtenir la liste exhaustive de ces patients une recherche par le département d'information médicale a été réalisée.

Critères d'inclusion :

- Hospitalisation pour EP ou TVP proximale
- Premier épisode de MTEV
- Accord du patient
- Coordonnées du patient disponibles
- Diagnostic certain avec réalisation d'un angioscanner thoracique ou d'une scintigraphie pour le diagnostic d'EP et d'écho doppler des membres inférieurs pour la TVP proximale

Critères d'exclusion :

- Décès au cours de l'hospitalisation initiale
- Antécédent de MTEV
- Démence rendant impossible le rappel du patient

Les patients pouvaient avoir été inclus précédemment dans d'autres protocoles de recherche clinique.

Après inclusion les patients étaient tous contactés via téléphone avec recueil de l'ensemble des données nécessaires à l'étude.

2) Caractéristiques du patient et de l'épisode de MTEV :

Les données concernant les patients ont été recueillies via les comptes-rendus d'hospitalisation, l'étude des dossiers médicaux et lors de l'entretien téléphonique du patient.

Les données que nous avons relevées sont les suivantes :

- Sexe
- Age
- Indice de masse corporelle
- Tabagisme
- Durée d'hospitalisation
- Délai entre le début des symptômes et le diagnostic
- Présence d'une embolie pulmonaire ou non
- Présence d'une TVP et localisation si disponible
- Prise de psychotropes, d'antidépresseurs et présence d'une pathologie psychiatrique
- Prise de pilule oestro-progestative ou de traitement hormonal substitutif de la ménopause
- Grossesse en cours
- Maladie inflammatoire (MICI, polyarthrite rhumatoïde...)
- Pathologie respiratoire chronique
- HTA, diabète, cardiopathie ischémique ou antécédent d'AVC
- Présence d'une néoplasie et son type
- Présence d'un facteur de risque de thrombose (alitement, fracture membre inférieur < 3 mois, chirurgie récente, voyage)
- Antécédent familial de MTEV
- Type et durée d'anticoagulation
- La survenue et le type de récurrence, sa date et son caractère provoquée ou non
- Le développement d'une HTAP post-embolique
- Présence d'une dyspnée résiduelle
- Présence d'une dégradation de l'état respiratoire du malade par rapport à avant l'événement.
- La classe NYHA à distance du primo-événement
- La poursuite d'un suivi cardiologique qu'il soit ambulatoire ou hospitalier

3) Paramètres biologiques :

L'ensemble des paramètres biologiques étudiés ont été recueillis via le logiciel Clinicom où sont stockées toutes les données biologiques des patients.

Les paramètres biologiques recueillis sont les suivants :

- BNP et Troponine : valeur au pic
- Créatinine et clairance de la créatinine (méthode MDRD) : valeur à l'entrée
- Leucocytes : valeur à l'entrée
- Polynucléaires neutrophiles : valeur à l'entrée
- Plaquettes : valeur à l'entrée
- Volume plaquettaire moyen : valeur à l'entrée
- D-Dimères : valeur à l'entrée
- Présence d'une thrombophilie si bilan réalisé au cours du suivi du patient

4) Paramètres échographiques :

Les paramètres échographiques que nous avons étudiés ont été recueillis via l'étude du dossier médical et du compte-rendu d'hospitalisation. L'échographie était réalisée aux soins intensifs cardiologiques à l'entrée du patient par un cardiologue formé au recueil des données d'étude du ventricule droit et de la recherche d'une TVP.

Les éléments étudiés sont les suivants :

- Présence d'une dilatation ventriculaire droite
- Estimation des PAPs
- Présence d'une TVP et localisation

5) Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel MedCalc Statistical Software 16.1 (Medcalc software bvba, Ostend, Belgium). Les variables suivant la loi normale ont été représentées par leur moyenne \pm écart-type, tandis que les autres variables quantitatives ont été affichées par leur médiane [Intervalle de confiance 95%]. Les variables qualitatives ont été représentées par leur nombre (pourcentage). Les différences entre les différents groupes de

patients (récidive ou non, HTAP post-embolique ou non, persistance d'une dyspnée ou non) ont été estimées par le test t de Student pour données appariées lorsque les variables suivaient la loi normale sinon par le test de Wilcoxon pour les données quantitatives. Les données qualitatives ont été comparées à l'aide du test de Chi2. La représentation des différences entre différents groupes a été réalisée à l'aide de boxplots (la hauteur des plots incluant la médiane et l'intervalle de confiance 95%). Afin d'étudier le rôle pronostique des différents facteurs, une analyse de COX a été réalisée. Les patients présentant l'événement d'intérêt (récidive, survenue d'une HTAP, dyspnée) ont été censurés lors de la survenue de cet événement ou à la fin du suivi défini par les dernières nouvelles téléphoniques du patient ou sa dernière consultation à l'hôpital si celui-ci n'a pu être contacté. Des courbes ROCs ont été construites afin de déterminer les seuils prédictifs des paramètres d'intérêt lors de l'analyse de COX. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

RESULTATS

1) Caractéristiques générales de la population :

Au total **478 patients**, hospitalisés en cardiologie pour un premier épisode de MTEV, ont été inclus dans l'étude. Cependant 103 patients, soit 21,5% de la cohorte, n'ont pas pu être recontacté et sont donc perdus de vue concernant l'évaluation de la récurrence de MTEV. L'ensemble des ratios ont été rapportés à la population générale comprenant les perdus de vue.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans les tableaux 1 et 2. Les patients avaient en moyenne 69 ans, étaient composées en majorité de femmes (53,3%) et présentant un surpoids avec un IMC médian à 26,22. La comorbidité principale dans cette cohorte était l'hypertension artérielle (44,4% des patients). Nous retrouvons ensuite un diabète chez 14,9% des patients, un antécédent familial de MTEV chez 8,4% des patients et un tabagisme chez 18,4%. Parmi les 223 femmes de la cohorte, 33 (12,9%) suivaient un traitement hormonal qui était dans la majorité des cas une pilule oestro-progestative (66,7%). Une minorité de patients étaient traités par neuroleptiques (6,7%) ou antidépresseurs (16,5%).

La plupart des patients étaient hospitalisés pour une embolie pulmonaire (92%) et dans 54% des cas il s'agissait d'un événement provoqué. Les enzymes cardiaques se sont révélées globalement basses avec un BNP médian à 132 pg/ml et une troponine à 0,03 ng/ml, sachant que la gravité de l'événement était très variable en fonction des patients.

Les patients présentaient une fonction rénale en moyenne sub-normale avec une créatinine à 81 $\mu\text{mol/l}$ et une clairance moyenne estimée via la méthode MDRD à 74 ml/mn/1,73m². La numération formule sanguine retrouvait des leucocytes à 9700 G/l et des polynucléaires neutrophiles à 7000 G/l. Le volume plaquettaire moyen (10,3 fl) et la numération plaquettaire (224 G/l) se sont révélés normaux également en moyenne. Concernant les D-dimères la valeur médiane se situait à 4072 $\mu\text{g/l}$.

Du point de vue échographique, 38,2% de la cohorte présentait une dilatation ventriculaire droite avec des PAPs médiane à 45 mmHg et l'écho doppler des membres inférieurs a révélé une TVP dans 38,9% des cas.

Parmi les 478 patients, 108 (22,6%) ont présenté une récurrence de MTEV au cours du suivi, 73 (15,3%) alléguaient une dyspnée résiduelle à distance de l'événement et 61 (12,8%) sont décédés au cours du suivi. Le délai médian jusqu'à la récurrence a été de 25,74 mois. Un diagnostic d'HTAP post-embolique a été posé chez 21 patients soit 4,8% de la cohorte.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'entrée

Paramètres	n	Population générale
Caractéristiques du patient		
Âge, années	478	68,67 [66,61-70,81]
Sexe masculin, n (%)	478	223 (46,7%)
IMC	367	26,22 [26,00-26,92]
Comorbidités		
Hypertension artérielle, n (%)	478	211 (44,14%)
Diabète, n (%)	478	71 (14,9%)
Cardiopathie ischémique, n (%)	478	27 (5,6%)
Antécédent AVC, n (%)	478	28 (5,9%)
Antécédents familiaux MTEV, n (%)	478	40 (8,4%)
Maladie inflammatoire, n (%)	478	21 (4,4%)
Tabagisme, n (%)	478	88 (18,4%)
Cancer, n (%)	478	66 (13,8%)
Médicaments		
Prise POP/THS, n (%)	223	33 (12,9%)
POP	fem	22 (66,7%)
Prise de neuroleptiques, n (%)	478	32 (6,7%)
Prise d'antidépresseurs, n (%)	478	79 (16,5%)
Caractéristiques du premier évènement		
Embolie pulmonaire, n (%)	478	440 (92%)
TVP isolée, n (%)	478	38 (8%)
Evènement provoqué, n (%)	478	258 (54%)
Evènement provoqué 2, n (%)	478	402 (84,1%)
Grossesse/Post-partum, n (%)	223	3 (1,2%)
Paramètres biologiques		
BNP, pg/ml	411	132 [110-164]
Troponine, ng/ml	409	0,03 [0,02-0,03]
Créatinine, µmol/l	427	81 [79,00-83,24]
Clairance créatinine, mL/mn/1,73m ²	425	74 [71,00-77,19]
D-dimères, µg/l	252	4072 [3350,00-4715,52]
Leucocytes, /mm ³	439	9700 [9347,82-10152,18]
Polynucléaires neutrophiles, /mm ³	421	7000 [6600-7400]
Plaquettes, G/l	437	224 [213-229]
Volume plaquettaire moyen, fl	432	10,3 [10,2-10,4]
Paramètres échographiques		
Dilatation VD, n (% des EP)	440	168 (38,2%)
PAPs, mmHg	191	45 [45-50]
Présence d'une TVP	478	186 (38,9%)

Tableau 2 : Paramètres du suivi des patients :

Suivi à distance		
Récidive, n (%)	478	108 (22,6%)
Information manquante		103 (21,5%)
Récidive, n (%) groupe EP	440	94 (21,4%)
Information manquante		94 (21,4%)
Dyspnée persistante, n (%)	478	73 (15,3%)
Information manquante		251 (54,6%)
Classe NYHA \geq 3, n (%)	478	29 (6,6%)
Information manquante		215 (48,8%)
Anticoagulation long cours, n (%)	478	113 (23,6%)
Information manquante		109 (22,8%)
Décès, n (%)	478	61 (12,8%)
Information manquante		119 (24,9%)
HTAP post-embolique, n (%)	478	21 (4,8%)
Information manquante		234 (53,2%)
Délai jusqu'à récidive, mois	478	21,83 [19,18-24,41]

2) Récidive de MTEV :

Le tableau 3 représente les caractéristiques de la population, de l'événement et le suivi des patients selon qu'il y ait eu une récidive de MTEV ou non. Les patients sont significativement plus jeunes dans le groupe récidive par rapport au groupe sans récidive (62,53 vs 70,03 ans, $p=0,0026$). Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant le sexe et l'IMC. Les différentes comorbidités étudiées sont représentées de manière similaire dans les 2 groupes. Néanmoins il semblerait que la prévalence de la coronaropathie ait une tendance à être plus importante dans le groupe sans récidive (6% vs 1,9%, $p=0,09$). La prise de médicaments, à visée psychiatrique ou hormonale, est équivalente dans les deux groupes.

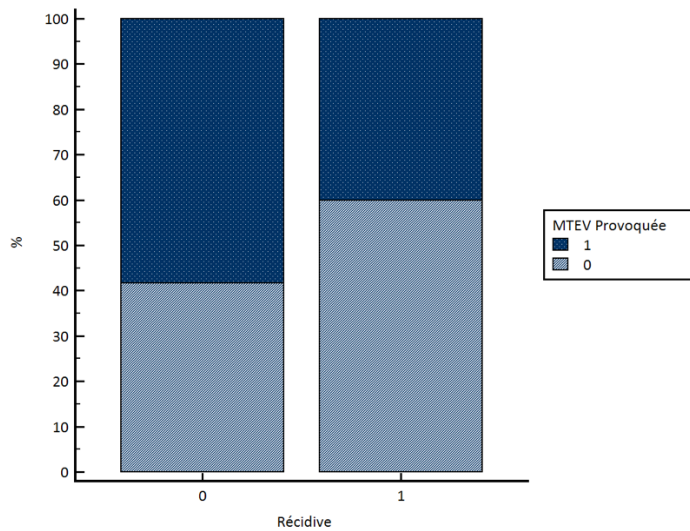
Les valeurs pour les paramètres biologiques étudiés sont comparables entre les 2 groupes en dehors du dosage des D-dimères qui semble plus élevé dans le groupe sans récidive (tendance statistique, $p=0,09$).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients en fonction de la récurrence

Paramètres	Absence de récurrence n =267	Récurrence n = 108	p
Caractéristiques du patient			
Age, années	70,03 [67,97-74,46]	62,53 [57,84-69,42]	0,003
Sexe féminin, n (%)	153 (57,3%)	52 (48,1%)	0,11
IMC	26 [25,42-26,62]	26,94 [25,00-27,46]	0,44
Comorbidités			
HTA, n (%)	123 (46,1%)	46 (43%)	0,59
Diabète, n (%)	42 (15,7%)	12 (11,1%)	0,25
Cardiopathie ischémique, n (%)	16 (6%)	2 (1,9%)	0,09
Antécédents familiaux, n (%)	22 (8,2%)	11 (10,2%)	0,55
Cancer, n (%)	35 (13,2%)	9 (8,7%)	0,23
Médicaments			
Antidépresseurs, n (%)	43 (16,3%)	15 (14,2%)	0,61
Neuroleptiques, n (%)	19 (7,2%)	6 (5,7%)	0,62
THS/Pilule, n (%)	24 (15,6%)	3 (6,4%)	0,11
Caractéristiques du premier évènement			
Provoqué élargi, n (%)	230 (88,5%)	83 (80,6%)	0,05
Provoqué, n (%)	155 (58,3%)	42 (40%)	0,001
Paramètres biologiques			
Créatinine, µmol/l	80 [77-82]	84 [81-89]	0,17
Clairance créatinine, mL/mn/1,73m2	74 [69-78]	75,5 [69-82]	0,80
D-dimères, µg/l	4399 [3407-5000]	3258 [2228-3887]	0,09
Leucocytes, G/l	9800 [9300-10300]	9400 [8877-10269]	0,39
PNN, G/l	7100 [6500-7700]	6600 [6001-7400]	0,36
Plaquettes, G/l	223 [210-232]	212,5 [192-235]	0,39
VPM, fl	10,2 [10,1-10,4]	10,4 [10,2-10,7]	0,10
Suivi à distance			
Dégradation respiratoire, n (%)	33 (16,3%)	13 (22,0%)	0,001
Dyspnée, n (%)	57 (27,1%)	15 (22,7%)	0,01
Anticoagulation prolongée, n (%)	97 (42,0%)	10 (9,9%)	<0,0001

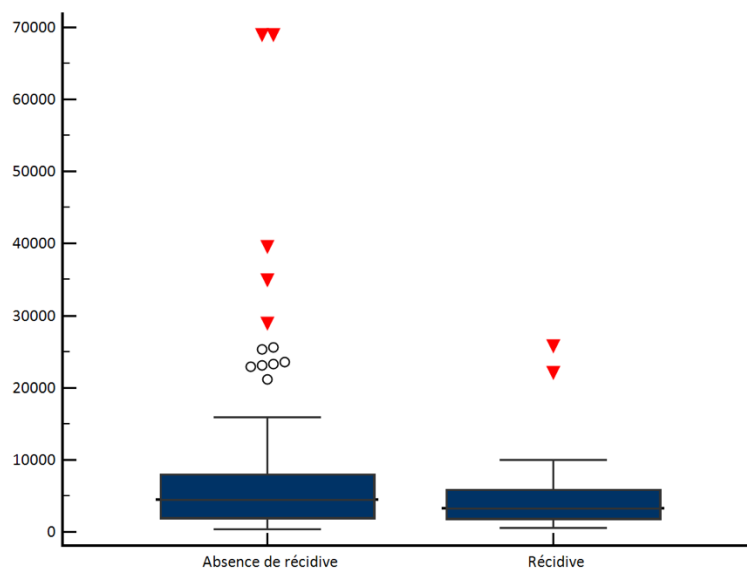
La figure 1 illustre la part d'événements provoqués dans le groupe sans et avec récurrence. On constate que le nombre d'événements provoqués est plus important de manière significative ($p=0,049$) dans le groupe sans récurrence de MTEV.

Figure 1 : Caractère provoqué de la MTEV en fonction de la récurrence



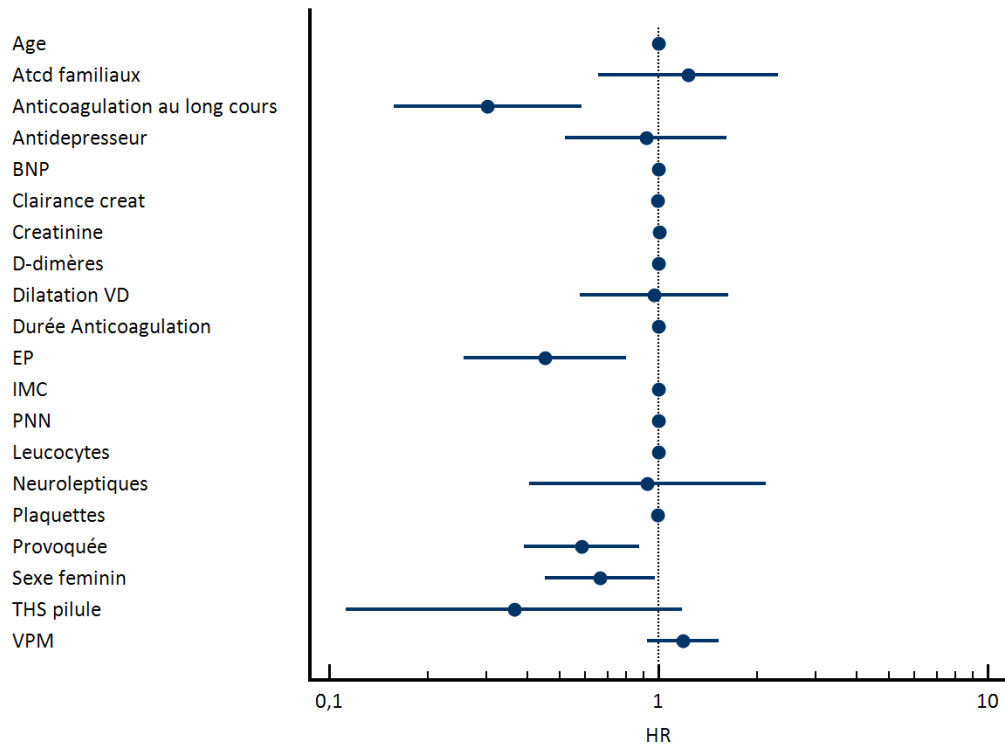
La figure 2 illustre le taux de D-dimères dans les deux groupes étudiés (sans et avec récurrence). On peut voir que ces taux sont plus faibles pour le groupe récurrence cependant cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.089$).

Figure 2 : Taux de D-dimères dans les groupes sans et avec récurrence



Le Forest plot (figure 3) représente le risque de récurrence selon les différents paramètres étudiés via l'analyse de Cox.

Figure 3 : Risque de récurrence évaluée selon modèle de Cox



L'âge et l'IMC des patients n'ont pas influé sur la récurrence dans cette cohorte. La présence d'un antécédent familial de MTEV n'a pas influé significativement sur la récurrence ($p=0,5163$). La poursuite d'une anticoagulation a permis de diminuer la récurrence ($HR=0,3026$, $p=0,0004$, $IC=0,1571-0,5829$). Le degré d'élévation des enzymes cardiaques n'a pas montré d'incidence sur la récurrence, il en est de même pour les paramètres de la numération formule sanguine (Leucocytes, polynucléaires neutrophiles, plaquettes, VPM). Les D-dimères n'ont pas influé sur la récurrence avec un HR à 1,0.

Les patients ont moins récidivé si l'événement initial était une embolie pulmonaire ($HR=0,4515$ $p=0,0060$ $IC\ 0,2561-0,7960$). Les traitements à visée psychiatrique n'ont eu aucun effet sur la récurrence. Le caractère provoqué de l'événement initial était prédicteur d'une moindre récurrence avec un HR à 0,5831 ($IC\ 0,3900-0,8718$). Le sexe féminin a protégé de la récurrence avec un HR à 0,6632 ($IC\ 0,4510-0,9755$). Il existait une tendance ($p=0,0924$, $IC\ 0,1122-1,1810$) pour une réduction de la récurrence en cas d'événement initial sous traitement hormonal ($HR=0,3641$).

3) Evolution vers une HTAP post-embolique

Le tableau 4 illustre les caractéristiques des patients ayant développé une HTAP post-embolique par rapport à ceux dont l'évolution a été favorable. L'âge des patients, leur sexe et leur IMC n'ont pas été associés à la survenue d'une HTAP post-embolique. Les patients présentant une HTAP post-embolique présentaient des PAPs estimées en ETT plus élevées que dans l'autre groupe (65 vs 50 mmHg, $p=0,01$). Une tendance est également à souligner concernant la dilatation ventriculaire droite à la phase initiale, plus fréquente en cas d'HTAP post-embolique (70,6% vs 46,8%, $p=0,06$). Ces paramètres sont illustrés dans la figure 4.

Des taux de D-dimères moins élevés semblent être associés de manière non significative ($p=0,088$) avec la non dissolution des caillots pulmonaires avec 2181,5 $\mu\text{g/l}$ contre 4267 $\mu\text{g/l}$ en absence de cette pathologie. Cette tendance est mise en évidence dans la figure 5. En revanche tous les autres paramètres biologiques y compris les enzymes cardiaques sont similaires au sein des deux populations.

Le délai de latence avant la prise en charge de l'EP est associé au développement de l'HTAP avec 8,5 jours pour le groupe HTAP contre 2 jours pour l'autre groupe ($p=0,04$). Cette différence est illustrée dans la figure 6.

Figure 4 : Paramètres échographiques en fonction de l'HTAP post-embolique

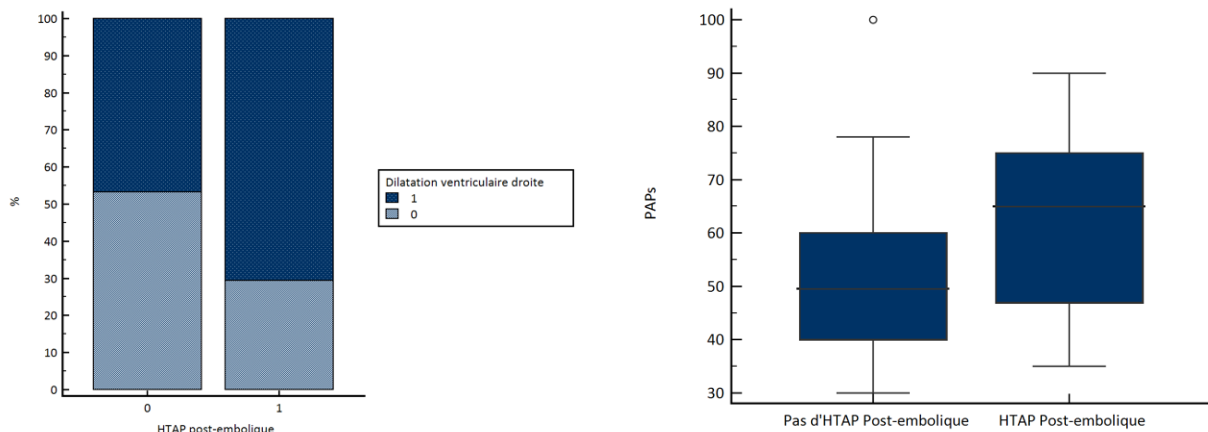


Tableau 4 : Caractéristiques des patients en fonction de l'HTAP post-embolique

Paramètres	Absence d'HTAP n = 185	HTAP n = 21	p
Caractéristiques du patient			
Age, années	71,30 [67,83-74,27]	74,41 [57,42-79,11]	0,82
Sexe féminin, n (%)	99 (53,5%)	13 (61,9%)	0,47
IMC	26,3 [26,0-27,0]	26,8 [22,0-31,2]	0,89
Comorbidités			
HTA, n (%)	91 (49,2%)	13 (61,9%)	0,27
Tabagisme, n (%)	29 (16,1%)	3 (14,3%)	0,83
Médicaments			
THS/Pilule, n(%)	13 (13,7%)	1 (7,1%)	0,50
Paramètres échographiques			
PAPs, mmHg	50 [45-53]	65 [47-75]	0,01
Dilatation VD, n (%)	73 (46,8%)	12 (70,6%)	0,06
Paramètres biologiques			
BNP, pg/ml	204,0 [135,4-281,6]	188,5 [135,4-281,6]	0,42
Troponine, ng/ml	0,03 [0,02-0,07]	0,03 [0,01-0,06]	0,31
Créatinine, μ mol/l	81 [78-86]	85 [73-104]	0,52
Clairance créatinine, mL/mn/1,73m ²	73 [66-78]	71 [60-75]	0,33
D-dimères, μ g/l	4267,5 [3350,0-5276,4]	2181,5 [1527,5-4748,7]	0,09
Leucocytes, G/l	9600 [9227-10444]	8800 [7490-10445]	0,25
PNN, G/l	7100 [6651-7749]	6200 [4919-8122]	0,46
Plaquettes, G/l	216 [204-230]	242 [167-291]	0,38
VPM, fl	10,2 [10,1-10,4]	10,1 [9,5-10,7]	0,68
Suivi à distance			
Anticoagulation long cours, n (%)	40 (26,5%)	12 (60%)	0,002
Latence avant prise en charge, jours	2,0 [1,0-3,0]	8,5 [1,4-15,0]	0,04

Figure 5 : Taux de D-dimères à l'entrée dans les groupes sans et avec HTAP

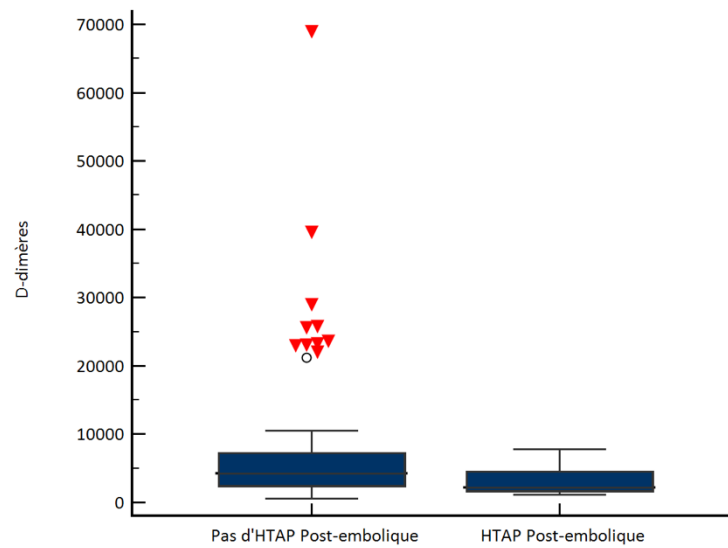
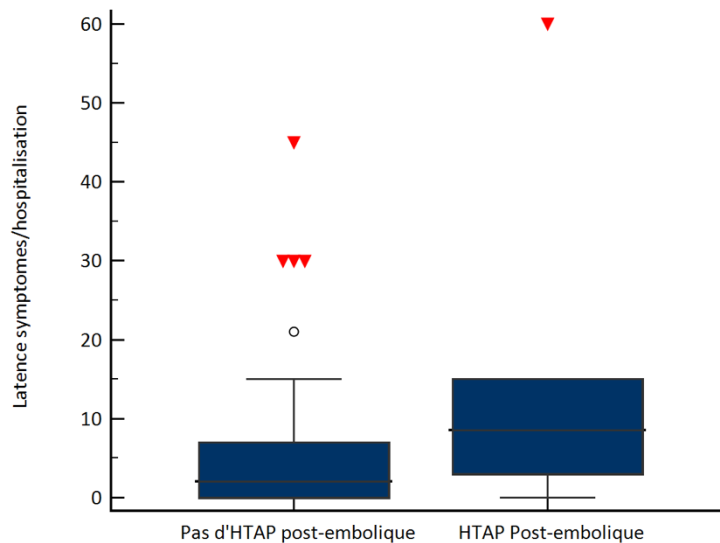


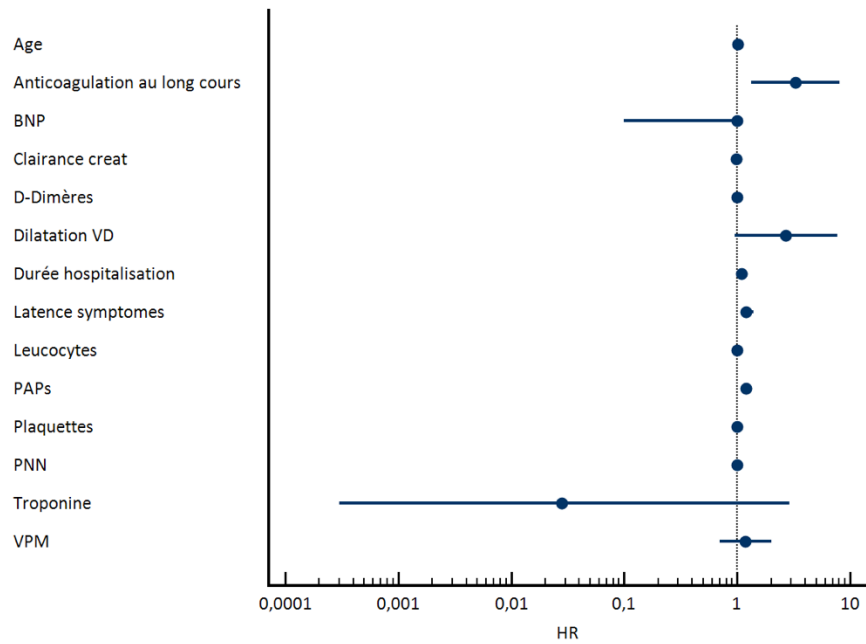
Figure 6 : Délai de latence d'hospitalisation en fonction de l'HTAP post-embolique



Le Forest plot présenté en figure 7 illustre le risque de développer une HTAP post-embolique en fonction des différents paramètres via l'analyse de Cox. Aucun paramètre biologique ne s'est montré efficace pour prédire le devenir des patients sur le développement d'une HTAP embolique. La dilatation ventriculaire droite initiale semble prédire la survenue d'une HTAP (HR=2,7087 p=0,0617). La présence de PAPs élevées était prédictive de la maladie avec HR à 1,0346 (p=0,0119 IC 1,0076-1,0624). La latence entre la prise en charge et les symptômes est prédictive de la survenue de cette pathologie avec un HR à 1,0425 (p=0,02

IC : 1,0064-1,0799). Un délai supérieur à 8 jours entraîne un sur-risque d'HTAP post-embolique (spécificité 50 %, sensibilité 86,90%).

Figure 7 : Risque d'HTAP post-embolique selon modèle de Cox :



Le tableau 5 présente le groupe sanguin des patients avec HTAP post-embolique ayant bénéficié d'un groupage au cours du suivi. Ils sont au total 17 à avoir bénéficié d'un groupage sanguin. Parmi ces patients, 12 (70,6%) sont de groupe non O et 88,2% sont rhésus positif. Les groupes les plus représentés sont le groupe A+ (47,0%) et le groupe O+ (29,4%). Dans cet échantillon la fréquence de groupe non O est plus importante que dans la population générale française (70,6% contre 58%). Par ailleurs le nombre de patients rhésus positif est également discrètement plus élevé (88,2% contre 85%).

Tableau 5 : Répartition des groupes sanguins des patients avec HTAP

Groupe sanguin	Groupe HTAP n = 17
A+ , n (%)	8 (47,0%)
A- , n (%)	1 (5,9%)
B+ , n (%)	1 (5,9%)
B- , n (%)	0 (0,0%)
AB+ , n (%)	1 (5,9%)
AB- , n (%)	0 (0,0%)
O+ , n (%)	5 (29,4%)
O- , n (%)	0 (0,0%)
Groupe non O , n (%)	12 (70,6%)
Rhésus + , n (%)	15 (88,2%)

4) Présence d'une dyspnée résiduelle

Le tableau 6 résume les caractéristiques des patients, de l'événement, biologiques et échographiques en fonction de la présence d'une dyspnée à distance du primo-événement. Les deux groupes présentent des comorbidités équivalentes y compris concernant le tabagisme (19,7% contre 16,4% p=0,5829) et le surpoids. Les patients avec et sans dyspnée possèdent des paramètres échographiques similaires à la phase initiale sans différence sur les PAPS et la dilatation ventriculaire droite. Nous avons noté une tendance statistique (p=0,09) concernant les leucocytes qui semblent plus élevés à la phase initiale dans le groupe sans dyspnée (10 150 G/l contre 9 100 G/l). Les valeurs pour tous les autres paramètres biologiques, notamment le BNP et la troponine, sont comparables entre les deux groupes. Nous avons retrouvé une anticoagulation au long cours plus fréquente dans le groupe dyspnée (50,7% contre 27,7%

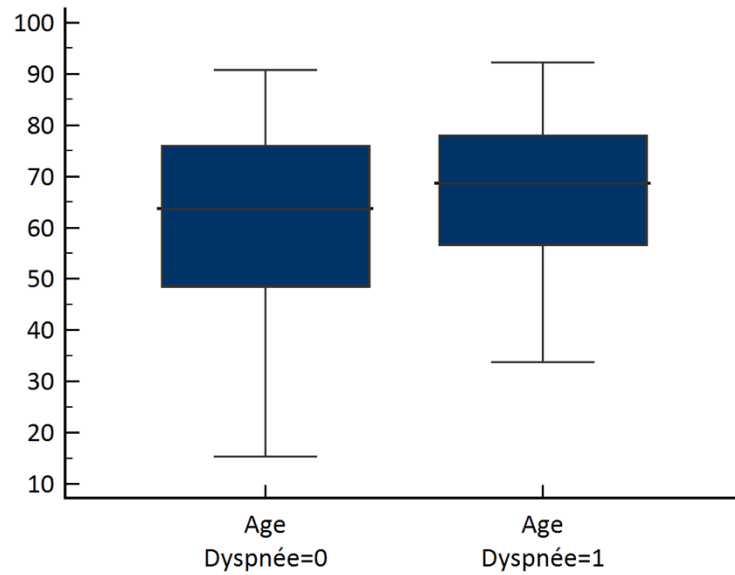
p=0,0010) tandis que sur la récurrence et la latence avant la prise en charge les deux groupes sont superposables.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients en fonction de la dyspnée résiduelle

Paramètres	Absence de dyspnée n= 162	Dyspnée n= 79	p
Caractéristiques du patient			
Age, années	63,68 [58,80-67,68]	68,60 [64,27-75,93]	0,04
Sexe féminin, n (%)	76 (52,8%)	47 (64,4%)	0,18
IMC	26,50 [25,69-27,85]	26,63 [25,00-27,68]	0,93
Comorbidités			
HTA, n (%)	60 (41,7%)	32 (43,8%)	0,28
Diabète, n (%)	15 (10,4%)	12 (16,4%)	0,21
Cardiopathie ischémique, n (%)	5 (3,5%)	6 (8,2%)	0,13
Tabagisme, n (%)	28 (19,7%)	12 (16,4%)	0,58
Cancer, n (%)	10 (6,9%)	10 (13,7%)	0,10
Médicaments			
THS/Pilule, n(%)	17 (22,4%)	3 (6,4%)	0,02
Paramètres échographiques			
PAPs, mmHg	43,5 [40,0-50,0]	49,0 [42,9-54,7]	0,24
Dilatation VD, n (%)	55 (44%)	29 (43,9%)	0,77
Paramètres biologiques			
BNP, pg/ml	122 [91,8-163,1]	120 [80,6-173,2]	0,49
Troponine, ng/ml	0,02 [0,01-0,06]	0,02 [0,01-0,05]	0,58
Créatinine, μ mol/l	80 [77,8-84,2]	79,5 [72,3-84,7]	0,57
Clairance créatinine, mL/mn/1,73m ²	76,5 [69,0-80,7]	73,5 [68,99-80,67]	0,73
D-dimères, μ g/l	4320,5 [3268,1-5736,2]	4782,5 [2201,2-5555,9]	0,65
Leucocytes, G/l	10150 [9600-10748]	9100 [8677-9769]	0,09
PNN, G/l	7200 [6335-7965]	6555 [5713-7143]	0,16
Plaquettes, G/l	213 [201-224]	220 [195-235]	0,97
VPM, fl	10,3 [10,1-10,5]	10,4 [10,2-10,6]	0,42
Suivi à distance			
Anticoagulation long cours, n (%)	39 (27,7%)	35 (50,7%)	0,001
Récurrence, n (%)	28 (19,4%)	15 (20,8)	0,81
Latence de prise en charge, jours	3 [1-3]	2,5 [0-7]	0,89

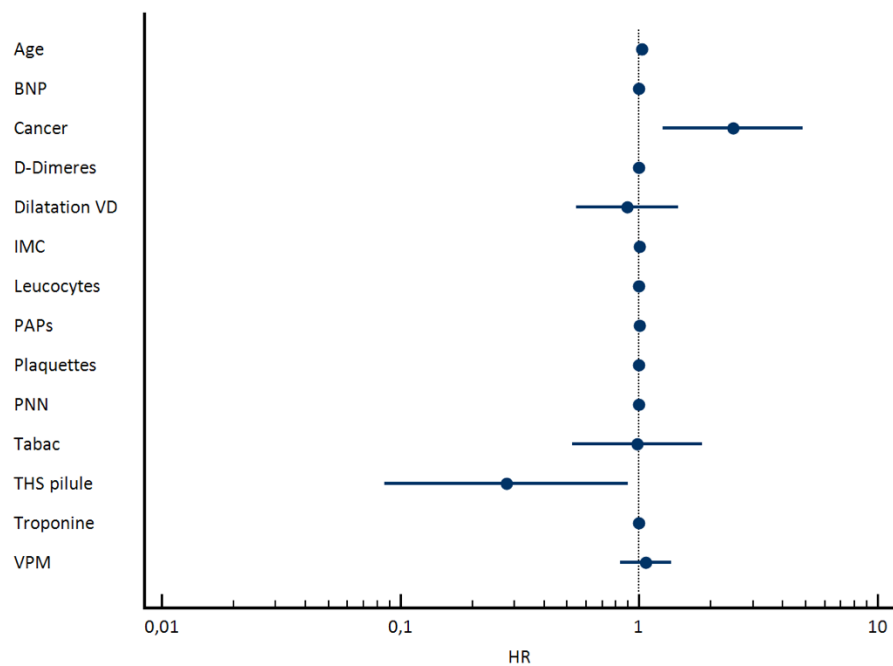
La figure 8, s'intéressant à l'âge des patients des groupes selon la présence d'une dyspnée, montre que les patients étaient plus âgés en présence d'une dyspnée résiduelle à distance de l'événement.

Figure 8 : Age des patients dans les groupes sans et avec dyspnée



La figure 9 illustre le risque de présenter une dyspnée selon les différents paramètres étudiés via l'analyse de Cox. L'âge élevé était associé significativement à la survenue d'une dyspnée avec un HR à 1,03 (p=0,001). Aucun paramètre biologique n'a semblé influencer sur la dyspnée résiduelle. La présence d'une néoplasie a majoré le risque de dyspnée résiduelle (HR=2,47, p=0,008, IC 1,26-4,86). La dyspnée n'était pas corrélée aux paramètres échographiques analysés à l'entrée du patient. Les patients avec surcharge pondérale n'ont pas souffert d'un sur-risque de dyspnée. Un événement provoqué par la prise d'une POP ou d'un traitement hormonal substitutif a protégé les patients de la survenue d'une dyspnée avec HR à 0,28 (p=0,03, IC= 0,086-0,90). Les facteurs de risque cardiovasculaire (notamment le tabagisme) n'ont pas impacté sur la dyspnée de manière significative.

Figure 9 : Risque de dyspnée résiduelle selon modèle de Cox



DISCUSSION

Résumé des principaux résultats :

Nous avons réalisé un travail rétrospectif dans le but de rechercher des paramètres prédictifs de la récurrence et de la survenue d'une HTAP post-embolique après un 1^{er} épisode de MTEV. Concernant la récurrence et la dyspnée résiduelle aucun paramètre biologique ne s'est révélé efficace. Néanmoins concernant l'HTAP une tendance a été mise en évidence pour les D-dimères avec des taux plus bas chez les patients dont l'obstacle vasculaire persiste. Par ailleurs nous avons confirmé des données concernant la récurrence avec le sexe féminin et le caractère provoqué de l'événement protecteur de récurrence. La présence de PAPs élevées et à moindre mesure une dilatation du VD sont prédictifs du développement d'une HTAP post-embolique. Un délai de latence important entre symptômes et traitement est également associé au développement de cette pathologie.

Récurrence de MTEV :

Nous n'avons pas retrouvé de paramètre biologique réalisé à l'entrée ayant un impact franc sur la récurrence. Certains paramètres n'avaient peu, voir pas été étudiés dans la littérature, notamment la créatinine et la clairance de la créatinine. Plusieurs études avaient démontré que les D-dimères initiaux n'apportaient pas d'argument pour juger du risque de récurrence. Ici nous avons trouvé une tendance pour des D-dimères plus bas dans le groupe sans récurrence. Chez les patients cancéreux l'hyperleucocytose était liée à la récurrence⁷¹. Cependant dans notre cohorte comprenant des patients avec et sans cancer nous n'avons pas noté de lien entre les leucocytes et la récurrence. Plus récemment une étude avait suggéré un lien entre récurrence et VPM⁷⁰ ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Ce résultat est surprenant et témoigne de l'absence de consistance de ce paramètre puisque le nombre de récurrences de notre série est plus important avec 108 événements contre 59 dans celle de Araz *et al*⁷⁰. Dans l'attente d'autres études confirmant ou infirmant ce critère, une utilisation du VPM en terme pronostic semble prématurée.

En accord avec la littérature, le sexe féminin et le caractère provoqué de l'événement étaient protecteurs de la récurrence. Notons qu'afin de définir le caractère provoqué de l'événement, nous avons utilisé 2 définitions: celle utilisée de manière courante et une autre méthode incluant tous les facteurs de risques de MTEV de l'ESC². Dans les deux situations la récurrence était moindre.

La moindre récurrence en cas d'EP par rapport à la TVP dans cette population n'est pas une donnée retrouvée dans la littérature. Il pourrait s'agir d'un biais de sélection car seules certaines

TVP (notamment volontiers plus proximales et à plus haut risque de récurrence que les distales) sont hospitalisées et ont donc pu être incluses, témoignant d'un biais de sélection des TVP ; limitant l'interprétation de notre étude pour ces patients.

Pour les patientes sous traitement hormonal, la littérature s'est révélée discordante concernant leur risque de récurrence. Malheureusement du fait d'un effectif limité de femmes sous traitement (33 patientes), nous avons constaté une simple tendance statistique ($p=0,09$) en faveur d'une récurrence plus faible dans cette sous-population. Ces données sont probablement liées à la prise en charge dans le service qui insiste sur l'arrêt du traitement hormonal dès la survenue du 1^{er} événement de MTEV, limitant ainsi la récurrence via l'élimination du facteur causal.

Plusieurs autres données sont débattues concernant la récurrence, en particulier l'effet de l'âge, de l'IMC ou encore d'un antécédent familial de MTEV. Aucun de ces éléments n'a conféré de sur-risque de récurrence dans cette cohorte. Notons même que les patients avec récurrence semblaient plus jeunes que les autres. Cette information est à interpréter avec précaution, sachant que les patients âgés bénéficient plus facilement d'une anticoagulation au long cours que ce soit pour l'épisode de MTEV ou pour une arythmie atriale dont la prévalence augmente avec l'âge.

Récemment l'effet des antipsychotiques sur la récurrence a été investigué avec un sur-risque de récurrence dans le cadre d'événements non provoqués sans anticoagulation au long cours⁸⁹. Ce n'est pas le cas dans notre cohorte, cependant notre série n'est pas uniquement composée d'événements non provoqués. De plus tous les patients de notre cohorte sous traitement psychotrope ont reçu un conseil en faveur de l'arrêt du traitement si possible ou de la poursuite d'une anticoagulation prolongée en cas de maintien du traitement.

Nous avons précédemment rappelé l'existence de score d'évaluation de la récurrence de MTEV. L'un des points communs entre ces 3 scores est le sexe du patient, or le sexe féminin est également un facteur protecteur dans notre étude. Certains paramètres n'ont pas pu être décrits dans cette cohorte notamment l'aspect clinique du patient au niveau des membres inférieurs et le taux de D-dimères à distance de l'épisode (témoin de la charge thrombotique résiduelle). Néanmoins l'âge et l'IMC n'ont pas constitué des facteurs de récurrence dans notre étude.

HTAP post-embolique :

La fréquence de l'HTAP post-embolique est difficile à évaluer, cependant, elle atteint de 1 à 4% des patients avec embolie pulmonaire. Dans notre étude, 21 patients ont développé une HTAP post-embolique, ce qui représente 4,8% des patients.

Les raisons expliquant une thrombolyse physiologique insuffisante au sein des artères pulmonaires sont mal connues. Plusieurs facteurs de risque ont néanmoins été identifiés⁸⁴ mais il s'agit d'éléments relativement rares et ne permettant pas de stratifier le risque d'HTAP post-embolique chez le patient hospitalisé pour une EP.

Parmi les paramètres biologiques seul les D-dimères ont présenté une répartition différente entre les deux groupes. En effet les D-dimères étaient à 4267,5 $\mu\text{g/l}$ dans le groupe sans HTAP et à 2181,5 $\mu\text{g/l}$ dans le groupe HTAP. La différence est non significative avec un p à 0,09 mais il existe une tendance intéressante. Les D-dimères sont un produit de la dégradation de la fibrine, composant principal du thrombus, lors du processus de fibrinolyse. Les D-dimères représentent le reflet de la fibrinolyse naturelle luttant contre la thrombose. Le fait de retrouver des taux de D-dimères plus bas chez les patients ayant présenté une persistance de l'obstruction artérielle pourrait suggérer que le système enzymatique naturel des patients est déficient. Il est ensuite possible qu'en l'absence de cette lyse le caillot s'organise, réponde moins à l'anticoagulation et persiste à distance de l'événement.

Les paramètres échographiques évalués classiquement à l'entrée du patient semblent avoir un intérêt dans la prédiction de cette complication. La dilatation ventriculaire droite semble plus fréquente dans le groupe HTAP ($p=0,06$) et les PAPs étaient significativement plus élevées dans ce groupe. Ces données sont difficiles à interpréter étant donné qu'on ne peut pas savoir s'il n'existe pas déjà une HTAP post-embolique préalable à cet épisode aigu et que l'hospitalisation pour EP correspond uniquement au mode découverte de l'HTAP post-embolique. Qu'il s'agisse d'un épisode de MTEV sur fond d'HTAP post-embolique ou un facteur prédictif du développement de l'HTAP, il est nécessaire de porter une attention particulière aux patients avec PAPs élevées durant l'hospitalisation initiale. Un suivi régulier en échographie paraît judicieux, sachant qu'y compris dans notre cohorte, tous les patients ne sont pas systématiquement revus en échocardiographie à distance de l'épisode d'embolie pulmonaire.

La latence entre l'apparition des symptômes et la prise en charge a été différente entre les 2 groupes avec 2 jours en moyenne pour le groupe sans HTAP contre 8,5 jours pour l'autre groupe. Un délai de prise en charge supérieure à 8 jours entrainerait un sur-risque d'évolution défavorable. On peut imaginer que la fibrinolyse naturelle initiale est insuffisante pour obtenir

la recanalisation des artères pulmonaires et le temps avant d'obtenir une anticoagulation curative permet au caillot de s'organiser, de se fibroser et explique sa persistance à long terme.

Bondermann *et al*⁸⁴ avaient présenté les groupes sanguins non O comme des facteurs de risque de développer une HTAP post-embolique avec un HR à 2,03 (IC 1,12-3,94). Nous avons collecté le groupe sanguin de tous les patients ayant développé cette pathologie qui étaient connus de l'établissement français du sang. Nous remarquons également que ces patients présentent plus volontiers un groupe sanguin non O que dans la population générale. Le groupe A+ s'est révélé plus fréquent (47% contre 36%) et à l'inverse les groupes O+ et O- moins fréquent dans notre population avec obstacle vasculaire persistant. Les groupes non O sont connus pour avoir sur-risque de MTEV du fait du taux plus important de facteur de Willebrand⁹⁰, de facteur VIII⁹¹, sP-selectine et sICAM-1⁹². Cette physiopathologie pourrait expliquer en partie le risque d'HTAP post-embolique supérieur à la population générale.

Dyspnée résiduelle :

Nous avons retrouvé une dyspnée résiduelle chez 15,3% des patients avec 6,6% se plaignant d'une dyspnée de classe NYHA 3 ou plus. Ces chiffres sont inférieurs à ceux que l'on retrouve dans la littérature, ceci s'explique par une part importante de perdus de vue (54,6%).

Il n'existe pas d'étude s'étant intéressée aux paramètres biologiques et à la dyspnée résiduelle post-embolie pulmonaire. D'après nos résultats aucun paramètre biologique ne permet de prédire cette complication. Les paramètres échographiques avec l'estimation des PAPs et de la dilatation du ventricule droit ne se sont également pas montrés efficaces. Il est probable que cette dyspnée résiduelle soit d'origine multifactorielle.

Plusieurs facteurs de risque avaient été objectivés par Klok *et al*⁸⁵ : le tabagisme, le surpoids, l'âge avancé et l'antécédent de pathologie cardio-pulmonaire. Nos résultats sont concordants concernant l'âge mais pas sur l'IMC et le tabagisme. On peut l'expliquer pour le tabagisme par le faible effectif de patients tabagiques dans notre cohorte (88 patients).

Un événement provoqué sous traitement hormonal semblait protéger de la persistance d'une dyspnée. Ces patients étaient principalement traités par pilule oestro-progestative (66,7%) et donc plus jeunes avec moins de comorbidités et donc moins sujets à une dyspnée chronique.

L'anticoagulation au long cours s'est révélée plus fréquente dans le groupe dyspnée. On peut évoquer plusieurs raisons à cette donnée : les patients souffrant d'une HTAP post-embolique sont anticoagulés au long cours, les autres pathologies indiquant une anticoagulation prolongée (fibrillation auriculaire...) pouvant également être à l'origine de ces symptômes.

Limites de l'étude :

Cette cohorte présente un biais de sélection puisqu'elle a été constituée dans le service de cardiologie et est constituée en majeure partie de patients souffrant d'embolie pulmonaire. Il n'est donc pas possible de tirer des enseignements sur la TVP plus généralement traitée en ambulatoire, en dehors de circonstances particulières (TVP proximale, insuffisance rénale, précarité sociale).

Cette étude étant rétrospective, de nombreux patients ont été perdus de vue au cours du suivi. Cela a donc entraîné un manque de puissance pour plusieurs paramètres avec des effectifs insuffisants. Cela constitue un biais de nos résultats mais nous permet à présent d'améliorer nos pratiques. Nous considérons, vu le taux de complications de l'embolie pulmonaire, qu'il est important d'obtenir au moins à 1 an des nouvelles du patient. Il serait intéressant d'organiser un système de rappel systématique du patient, lui indiquant qu'une consultation de suivi est indiquée dans le cadre du suivi de sa MTEV. Il en est de même pour le suivi échographique. Toute anomalie constatée durant l'hospitalisation pour embolie pulmonaire devrait être systématiquement contrôlée à 3 mois, afin d'affirmer la normalité des pressions pulmonaires et de la fonction ventriculaire droite. Ceci permettrait de limiter l'évolution naturelle de l'HTAP post-embolique, connaissant le bénéfice d'un traitement précoce de cette maladie au pronostic difficile.

Le délai entre les symptômes et la prise en charge s'est révélé différent entre les patients. De ce fait le bilan biologique que nous avons analysé ici ne constitue pas systématiquement un bilan précoce par rapport à l'événement.

Perspectives :

L'évaluation du risque de développer une HTAP post-embolique lors de l'hospitalisation pour le premier épisode de MTEV est un véritable enjeu médical mais aussi économique. Plusieurs axes de recherche peuvent émaner de ce travail.

Le premier est le rapport entre les D-dimères et cette pathologie, là où nous avons montré une tendance en faveur d'un sur-risque en cas de D-dimères bas initialement. Une étude avec le dosage des D-dimères en systématique, que le diagnostic d'EP soit posé ou non, et l'évaluation du risque d'HTAP à distance pourrait avoir un intérêt pour explorer cette tendance.

Le deuxième point d'intérêt concerne le délai de latence entre les symptômes et la prise en charge, un délai supérieur à 8 jours augmentant le risque de développer une HTAP. Une collecte

rigoureuse de ce délai pour chaque patient avec réalisation d'une échographie systématique à distance pourrait venir confirmer cette donnée.

Une dyspnée résiduelle reste présente chez des patients n'ayant pourtant pas de diagnostic d'HTAP post-embolique et a priori sans insuffisance cardiaque ni insuffisance respiratoire. Il s'agit probablement de patients souffrant d'une maladie chronique post-embolique avec un défaut perfusionnel scintigraphique persistant. La PAPm étant $< \text{à } 25\text{mmHg}$ mais peut-être $> \text{à } 20\text{mmHg}$, rentrant éventuellement dans la future définition de l'HTAP (d'après le PAH World Congress 2018). Il est donc nécessaire d'évaluer ces patients en essayant d'expliquer leur dyspnée et de leur proposer un suivi et une thérapeutique. Une future étude est en projet et visera spécifiquement ces patients déjà identifiés par notre cohorte.

Le dernier axe de recherche porte sur les groupes sanguins. Le rôle des groupes sanguins non O dans la non dissolution des caillots avait déjà été évoqué précédemment et nous avons également constaté la même tendance. Une étude centrée sur cet axe avec groupage de tous les patients hospitalisés pour une EP pourrait définitivement valider ce lien.

CONCLUSION

Aucun paramètre biologique ne s'est montré fiable pour prédire la récurrence de MTEV ou la dyspnée résiduelle après un premier épisode embolique. Le sexe féminin et le caractère provoqué de l'événement sont protecteurs de la récurrence tandis que l'âge et le cancer constituaient des facteurs associés à la persistance d'une dyspnée.

L'échocardiographie trans-thoracique réalisée à l'entrée du patient permet de stratifier le risque d'HTAP post-embolique avec un sur-risque en cas de PAPS élevées et dans une moindre mesure en cas de dilatation du VD.

Le taux de D-dimères pourrait avoir un intérêt en phase aiguë pour prédire la non dissolution des caillots artériels ; en effet des taux plus bas sont associés à une évolution défavorable. Une fibrinolyse naturelle insuffisante du patient pourrait expliquer ce lien entre D-dimères et HTAP post-embolique.

Un délai de latence avant traitement anticoagulant supérieur à 8 jours entraîne un risque d'HTAP post-embolique supérieur à celui des autres patients.

Une prévalence plus importante de groupe non O a été objectivée dans le groupe avec HTAP par rapport à la population générale.

RESUME

Introduction : La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) est une pathologie fréquente et grave. Les complications à distance de l'épisode de MTEV participent à la morbi-mortalité importante de cette pathologie. Il existe des facteurs de risque identifiés pour la récurrence, la dyspnée et le développement d'une HTAP post-embolique. Cependant plusieurs paramètres n'ont à ce jour pas été explorés. L'objectif principal de ce travail est de rechercher des paramètres en phase aiguë de MTEV prédictifs de la récurrence de la MTEV et de la survenue d'une HTAP post-embolique.

Matériels et méthodes : Nous avons conduit une étude épidémiologique rétrospective au CHU de Nice avec inclusion de patients hospitalisés pour premier épisode de MTEV entre le 01/01/1990 et le 06/11/2017. Pour chaque patient nous avons collecté les comorbidités, les caractéristiques de l'épisode, les paramètres biologiques et échographiques. Tous les patients ont ensuite été recontactés afin de savoir s'ils avaient récidivé, s'ils présentaient une dyspnée résiduelle ou s'ils avaient développé une HTAP post-embolique.

Résultats : 478 patients ont été inclus dans l'étude ; cependant 103 ont été perdus de vue au cours du suivi. Parmi la cohorte 108 (22,6%) patients ont récidivé, 73 (15,3%) présentent une dyspnée résiduelle et 21 (4,8%) ont évolué vers une HTAP post-embolique. Aucun paramètre biologique ne semble prédictif de la récurrence et de la dyspnée à distance de l'événement. Seul le sexe féminin et le caractère provoqué de l'événement ont été protecteurs de la récurrence. L'HTAP post-embolique a été associée à des taux plus bas de D-dimères à la phase initiale. Une élévation des pressions artérielles pulmonaires systoliques a été prédictif d'une évolution vers cette pathologie. Par ailleurs un délai de latence élevé avant la prise en charge, notamment supérieur à 8 jours, entraîne un sur-risque d'une dissolution insuffisante des caillots artériels pulmonaires. Une prévalence plus importante de groupe non O a été objectivée dans le groupe avec HTAP par rapport à la population générale. Notons que l'âge et le cancer ont été associés à la persistance d'une dyspnée à distance de l'événement.

Conclusion : L'étude n'a pas permis d'identifier de paramètre biologique permettant de prédire la récurrence ou la dyspnée. Néanmoins la présence de PAPs élevées, d'un délai de latence supérieur à 8 jours entre symptômes et traitements et de taux de D-dimères bas en phase initiale sont prédictifs d'une évolution vers une HTAP post-embolique.

BIBLIOGRAPHIE

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-8.
2. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014;35:3033–73.
3. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692–9.
4. Ohira T, Cushman M, Tsai MY, et al. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *J Thromb Haemost* 2007;5:1455–61.
5. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. *N Engl J Med* 1999;341:793–800.
6. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092–9.
7. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999;115:440–4.
8. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166:458–64.
9. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435–41.
10. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010;121:2146–50.
11. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93–102.
12. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen J-B. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2068–74.

13. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7:1297–303.
14. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ* 2010;341:c4245.
15. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1575–82.
16. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277–86.
17. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–7.
18. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
19. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10:369–90.
20. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759–62.
21. Wolpin BM, Kabrhel C, Varraso R, et al. Prospective study of ABO blood type and the risk of pulmonary embolism in two large cohort studies. *Thromb Haemost* 2010;104:962–71.
22. Ohira T, Cushman M, Tsai MY, et al. ABO blood group, other risk factors and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *J Thromb Haemost* 2007;5:1455–61.
23. Leader A, Pereg D, Lishner M. Are platelet volume indices of clinical use? A multidisciplinary review. *Ann Med* 2012;44:805–16.
24. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost* 2010;8:157–62.

25. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1215–8.
26. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622–6.
27. Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* 2010;8:114–20.
28. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med* 2002;113:636–42.
29. Khemasuwan D, Chae YK, Gupta S, et al. Dose-related effect of statins in venous thrombosis risk reduction. *Am J Med* 2011;124:852–9.
30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342–52.
31. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510.
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799–808.
33. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406–15.
34. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
35. Kearon C, Iorio A, Palareti G, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting: Acceptable venous thromboembolism recurrence rates. *J Thromb Haemost* 2010;8:2313–5.
36. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170:1710–6.

37. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;147:766–74.
38. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017;j1065.
39. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012;10:1019–25.
40. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630–6.
41. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:298–310.
42. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199–205.
43. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585–93.
44. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011;118(18):4992–9.
45. Hansson PO, Sörbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160:769–74.
46. Spencer FA. Patient Outcomes After Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism The Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med* 2008;168:425.
47. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *N Engl J Med* 2004;350:2558–63.
48. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost JTH* 2004;2:2152–5.

49. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Venous thromboembolism and ethnicity. *Br J Haematol* 2009;146:369–83.
50. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761–8.
51. Eischer L, Eichinger S, Kyrle PA. Age at first venous thromboembolism and risk of recurrence: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:366–70.
52. Tromeur C, Sanchez O, Presles E, et al. Risk factors for recurrent venous thromboembolism after unprovoked pulmonary embolism: the PADIS-PE randomised trial. *Eur Respir J* 2018;51-1701202.
53. Hron G, Eichinger S, Weltermann A, et al. Family history for venous thromboembolism and the risk for recurrence. *Am J Med* 2006;119:50–3.
54. Sundquist K, Sundquist J, Svensson PJ, Zöller B, Memon AA. Role of family history of venous thromboembolism and thrombophilia as predictors of recurrence: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2015;13:2180–6.
55. Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484–8.
56. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer* 2010;102 Suppl 1:S2-9.
57. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168:1678–83.
58. Linnemann B, Zgouras D, Schindewolf M, Schwonberg J, Jarosch-Preusche M, Lindhoff-Last E. Impact of sex and traditional cardiovascular risk factors on the risk of recurrent venous thromboembolism: results from the German MAISTHRO Registry. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 2008;19:159–65.
59. White RH, Chan W-S, Zhou H, Ginsberg JS. Recurrent venous thromboembolism after pregnancy-associated versus unprovoked thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008;100:246–52.
60. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost* 2010;104:498–503.

61. Ljungqvist M, Sonnevi K, Bergendal A, Holmström M, Kieler H, Lärffars G. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in young and middle-aged women. *Thromb Res* 2014;133:762–7.
62. Baudouy D, Mocerri P, Chiche O, et al. B blood group: A strong risk factor for venous thromboembolism recurrence. *Thromb Res* 2015;136:107–11.
63. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92:199–205.
64. Christiansen SC. Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events. *JAMA* 2005;293:2352.
65. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv* 2018;2:788–96.
66. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer and residual vein obstruction as risk factors for recurrence during and after anticoagulation withdrawal in patients with a first episode of provoked deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2011;105:837–45.
67. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, Mckelvie S, Harper P. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost* 2006;4:1919–24.
68. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:2436–42.
69. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006;166:2151–6.
70. Araz O, Albez FS, Ucar EY, Kerget B, Yılmaz N, Akgun M. Predictive Value of Mean Platelet Volume for Pulmonary Embolism Recurrence. *Lung* 2017;195:497–502.
71. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Iannuzzo M, et al. Elevated white blood cell count and outcome in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:905–11.
72. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The Management of Thrombosis in the Antiphospholipid-Antibody Syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993–7.

73. de Godoy JMP, de Godoy MF, Braile DM. Recurrent thrombosis in patients with deep vein thrombosis and/or venous thromboembolism associated with anticardiolipin antibodies. *Angiology* 2006;57:79–83.
74. Garcia D, Akl EA, Carr R, Kearon C. Antiphospholipid antibodies and the risk of recurrence after a first episode of venous thromboembolism: a systematic review. *Blood* 2013;122:817–24.
75. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352–61.
76. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162:2357–60.
77. Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566–9.
78. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780–9.
79. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Sex, age and normal post-anticoagulation D-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the Prolong study extension. *J Thromb Haemost* 2010;8:1933–42.
80. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290:1071–4.
81. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115:481–8.
82. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–64.
83. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49.-1601792
84. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325–31.

85. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med* 2010;104:1744–9.
86. Verschuren F, Bonnet M, Benoit M-O, et al. The prognostic value of pro-B-Type natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013;131:e235-239.
87. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–33.
88. Kayrak M, Erdoğan HI, Solak Y, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart Lung Circ* 2014;23:56–62.
89. Mollard LM, Le Mao R, Tromeur C, et al. Antipsychotic drugs and the risk of recurrent venous thromboembolism: A prospective cohort study. *Eur J Intern Med* 2018;52:22–7.
90. Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, et al. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood* 2008;111:3540–5.
91. Souto JC, Almasy L, Muñoz-Diaz E, et al. Functional effects of the ABO locus polymorphism on plasma levels of von Willebrand factor, factor VIII, and activated partial thromboplastin time. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2024–8.
92. Barbalić M, Dupuis J, Dehghan A, et al. Large-scale genomic studies reveal central role of ABO in sP-selectin and sICAM-1 levels. *Hum Mol Genet* 2010;19:1863–72.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate :

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

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

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

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

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