



HAL
open science

Prévalence et étiologies des dyspnées post-embolies pulmonaires : analyse d'une cohorte rétrospective de 440 patients

Yeyinou-Calliste Sinzogan-Eyoum

► To cite this version:

Yeyinou-Calliste Sinzogan-Eyoum. Prévalence et étiologies des dyspnées post-embolies pulmonaires : analyse d'une cohorte rétrospective de 440 patients. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03161983

HAL Id: dumas-03161983

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03161983>

Submitted on 8 Mar 2021

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.

Année 2019-2020

thèse n°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Par

Yeyinou-Calliste SINZOGAN-EYOUM né le 13 octobre 1993 à Créteil

Présentée et soutenue publiquement le 16 novembre 2020 à Rouen

Prévalence et étiologies des dyspnées post embolie pulmonaire – analyse d’une cohorte
rétrospective de 440 patients.

PRESIDENT DU JURY : Dr Sébastien MIRANDA (MCU-PH)
DIRECTEUR DE THESE : Dr Guillaume ARMENGOL (PH)
MEMBRES DU JURY : Pr Ygal BENHAMOU (PU-PH)
Dr David DEBEAUMONT (PH)
Dr Pierre DECAZES (Praticien de centre)
Dr Alexis DHAMY (PH)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>urnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive

Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>surnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN** Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN** Virologie

M. Henri **GONDÉ** Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel **MOUHAJIR** Parasitologie

M. Maxime **GRAND** Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI** Pharmacognosie

<h3>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</h3>

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique

Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG)	UFR	Médecine générale
------------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG)	UFR	Médecine générale
-------------------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

ABRÉVIATIONS

AOD	Anticoagulant Oral Direct
AVK	Anti Vitamine K
NT pro BNP	Précurseur du Peptide Natriurétique de type B
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
EP	Embolie Pulmonaire
EFR	Epreuve Fonctionnelle Respiratoire
EFX	Epreuve Fonctionnelle à l'eXercice
EDEV	Evènement Thrombo-Embolique Veineux
ETT	Echographie TransThoracique
FDR	Facteur De Risque
HTP	HyperTension Pulmonaire
HTP-TEC	HyperTension Pulmonaire ThromboEmbolique Chronique
MTEC	Maladie ThromboEmbolique Chronique
MTEV	Maladie ThromboEmbolique Veineuse
OVPR	Obstruction Vasculaire Persistante Résiduelle
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
SPT	Syndrome Post Thrombotique
TECP	Test Effort Cardio-Pulmonaire
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
TVS	Thrombose Veineuse Superficielle
VD/VG	Ventricule Droit/ Ventricule Gauche
V/Q	Ventilation / Perfusion

TABLES DES MATIERES

- I. INTRODUCTION *(page 1)*
 - A. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse *(page 1)*
 - B. Récidive thrombotique à l'arrêt du traitement anticoagulant *(page 2)*
 - 1. Données épidémiologiques issues des cohortes et des études prospectives *(p. 2)*
 - 2. Principaux scores évaluant le risque de récurrence de MTEV *(page 2)*
 - 3. Obstruction des artères pulmonaires *(page 4)*
 - a. Quantification de l'obstruction *(page 4)*
 - b. Impact de l'obstruction vasculaire initiale et résiduelle *(page 8)*
 - C. Le syndrome post embolie pulmonaire *(page 9)*
 - D. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique *(page 9)*
 - 1. Définition et épidémiologie de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique *(page 9)*
 - 2. Physiopathologie *(page 10)*
 - 3. Intérêt des tests d'effort dans l'HTP-TEC *(page 12)*
 - 4. Modalités diagnostiques *(page 15)*
 - E. Maladie thromboembolique chronique *(page 17)*
 - F. Déconditionnement musculaire et syndrome d'hyperventilation *(page 18)*
- II. PATIENTS ET METHODES *(page 23)*
 - A. Objectifs de l'étude *(page 23)*
 - B. Population *(page 23)*
 - C. Méthode de recueil d'information *(page 23)*
 - D. Analyse statistique *(page 24)*
- III. RESULTATS *(page 25)*
 - A. Diagramme de répartition *(page 25)*
 - B. Données observationnelles *(page 26)*
 - C. Données analytiques *(page 27)*
- IV. DISCUSSION *(page 33)*
- V. CONCLUSION *(page 45)*

I. INTRODUCTION

A. Épidémiologie de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Les évènements thromboemboliques veineux (ETEVE) qui incluent les thromboses veineuses profondes (TVP) et les embolies pulmonaires (EP)[1][2] sont la 3^{ème} cause la plus fréquente d'évènement cardiovasculaire après les pathologies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux[3].

L'incidence des hospitalisations pour ETEVE, TVP ou EP est respectivement de 274, 179 et 139 pour 100.000 habitants en France [5][4]. Cette incidence semble être en décroissance comme l'a montré le groupe d'étude en thrombose de Bretagne occidentale qui rapporte une baisse de l'incidence des ETEVE entre 1998 et 2013, de 183 à 157 évènements pour 100.000 habitants, soit une réduction de 28%[5]. Cette diminution concerne principalement les TVP, alors que les EP isolées restent stables. Par ailleurs, la généralisation de la thromboprophylaxie pourrait expliquer la baisse significative de l'incidence des évènements survenant chez les patients hospitalisés (25,8% en 1998 versus 15,1% en 2013).

Le premier enjeu majeur de la prise en charge est la baisse de la mortalité à court terme de l'EP. Cette mortalité est évaluée par les scores PESI et sPESI [6] [7] ainsi que l'existence de paramètres cliniques et paracliniques, l'ensemble permettant de classer les EP en risque faible (sPESI 0 - 0,5% mortalité à 30j), intermédiaire faible (6%), intermédiaire forte (7,7%) et EP grave (22%)[8]. Cette mortalité semble décroître comme le montre une étude menée au sein de 41 pays du territoire européen entre 2000 et 2015 (12,8/100.000 vs 6,5/100.000) [9].

Deux principales complications à distance de l'évènement index peuvent être distinguées : la récurrence thrombotique et la survenue d'une dyspnée post EP notamment en lien avec une HTP-TEC.

B. Récidive thrombotique à l'arrêt du traitement anticoagulant

1. Données épidémiologiques issues des cohortes et des études prospectives.

L'incidence des récurrences d'ETEVE (toutes étiologies confondues) est estimée à 17,5% à deux ans (IC 95%, 13,6 – 22,2), 24,6% à 5 ans (IC 95% 19,6 – 29,7) et 30,3% à 8 ans (IC 95% 23,6 – 37,0) [10]. Ce risque est fonction du contexte de survenue de l'EP et de son caractère provoqué ou non. Il est plus important en cas d'EP non provoquée ou cas de facteur favorisant persistant[11]. Au sein d'une cohorte de 1627 patients (TVP proximale ou EP sans cancer connu) suivi en médiane 50 mois[12], l'incidence cumulée des récurrences était de 15% (95% IC : 12,6-17,4) à 1 an, 26,3% (IC 95% 23-29,6) à 3 ans, 40,8% (IC 95%;36,5-45,1) à 5 ans, et 52,6% (45,6-59,5) à 10 ans. La mortalité en cas de récurrence d'EP serait de 12,1% (IC 95%, 10.2-14.2) [13]. Dans les études randomisées PADIS-EP et PADIS-TVP, la récurrence à 4 ans était respectivement de 20%[14] et de 31,5% [15]. Enfin, plusieurs études montrent que le risque de récurrence est plus important en cas d'EP ou TVP proximale, qu'en cas de TVP distale [16] et que dans 80% des cas la récurrence se présente sous la même forme que l'épisode initial [17]

2. Principaux scores évaluant le risque de récurrence de MTEVE

Compte tenu du risque de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant, et du risque hémorragique lié au traitement, il est important de cibler les patients à haut ou bas risque de récurrence, afin d'évaluer au mieux le rapport bénéfice risque du traitement.

Plusieurs scores ont été développés pour estimer le risque de récurrence thrombotique. Ces scores utilisent plusieurs paramètres cliniques ou biologiques, incluant notamment les D-dimères. Les principaux sont les scores de VIENNE, DASH et HERDOO2 rapportés dans le tableau 1.

	Herdoo2 [18]	Modèle de vienne[19]	DASH [20]
Sexe masculin	-	61 pts	+1
Syndrome post thrombotique	+1		
EDEV proximale ou distale		TVP proximale : 70 pts EP : 90 pts	
IMC > 30 kg/m ²	+1		
Âge	1 > 65ans		+1 < 50ans
D-dimères	> 250ng/ml : +1 (<i>sous traitement</i>)	3 semaines après arrêt du traitement : nombre de point fonction du taux	1 mois après arrêt du traitement > 350 ng/ml : +2
Traitement hormonal			-2
Score validé prospectivement	oui	non	non

Tableau 1. Scores clinico-biologiques de prédiction des récurrences de MVTE

Score de HERDOO2 : 0 ou 1 point: risque faible (3%) de développer des thromboses veineuses récurrentes, envisager l'arrêt du traitement anticoagulant ≥ 2 points: risque élevé (7,4%) de développer des thromboses veineuses récurrentes, continuer le traitement anticoagulant. **Score de Vienne** : risque de récurrence à 5 ans (IC95%) dans les 4 groupes de risques (du plus bas au plus haut risque respectivement) sont 9.2% (5.4% to 15.5%), 21.0% (14.9% to 29.2%), 29.7% (21.5% to 40.0%), and 33.1% (25.5% to 42.1%). **Score de DASH** : risque de récurrence annuel : -2 :1,8% ; -1 : 1% ; 0 : 2,4% ; 1 : 3,9% ; 2 : 6,3% ; 3 : 10,8% ; 4 : 19,9%

En France, les recommandations récentes de 2019 proposent d'utiliser la stratégie HERDOO2 afin de sélectionner les patientes à bas risque chez qui l'anticoagulation pourrait être interrompue. Néanmoins chez les femmes avec un HERDOO2 ≥ 2 et les hommes, il n'y a pas de critères permettant de sélectionner les risques bas. Plusieurs données rapportent l'intérêt d'évaluer l'obstruction vasculaire initiale et résiduelle pour affiner ce risque de récurrence.

3. Obstruction des artères pulmonaires

a. Quantification de l'obstruction

La reperméabilisation vasculaire est un processus dynamique au sein duquel la fibrinolyse est essentielle. Cette capacité à lyser le thrombus dépend de nombreux facteurs parmi lesquels: la fibrinolyse physiologique, l'infiltration du thrombus par des cellules de l'inflammation et la formation de nouveaux vaisseaux à partir des cellules du compartiment endothélial.

Les deux principaux examens permettant d'évaluer l'obstruction sont l'angioscanner thoracique et la scintigraphie de ventilation/perfusion.

L'angioscanner thoracique (*figure 1*) après injection de produit de contraste, permet la visualisation des thrombi, mais également du degré d'obstruction vasculaire *via* plusieurs scores validés, la mesure du tronc de l'artère pulmonaire, l'évaluation des cavités cardiaques droites et une analyse sémiologique vasculaire fine comme le calibre des vaisseaux pulmonaires, l'aspect marginé des thrombi, l'aspect de pseudo-épaississement pariétal ou certaines anomalies du parenchyme pulmonaire. Le score d'obstruction le plus fréquemment utilisé est celui proposé par Qanadli [21] dont les modalités de calcul sont expliquées en *annexe 3*.



- Obstruction complète de l'artère pulmonaire droite
- Obstruction partielle de l'artère pulmonaire gauche
- Score d'obstruction selon QANADLI : 75%

Image 1 : angioscanner thoracique en coupe transversal – EP proximale, tronculaire, bilatérale (flèches blanches)

La scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion (V/Q) (*figure 2*) rend compte des conséquences de la présence des thrombi en comparant la perfusion à la ventilation des poumons (scintigraphie normale *figure 1*). L'évaluation de la perfusion artérielle pulmonaire consiste à injecter par voie intraveineuse périphérique de l'albumine marquée au technétium 99m (^{99m}Tc) dont la répartition au sein de l'arbre artériel est directement dépendante du débit sanguin local. Les 8 incidences sont acquises immédiatement car les micro-agrégats sont bloqués dès leur premier passage dans les capillaires pulmonaires. L'étude de la ventilation se fait à l'aide de séquences distinctes réalisées selon les mêmes incidences après inhalation d'un gaz radioactif insoluble (krypton 81m le plus souvent). Il s'agit donc d'une imagerie fonctionnelle. Une scintigraphie normale est caractérisée par une répartition homogène et cohérente des deux traceurs sur les clichés en ventilation et de perfusion sur l'ensemble des incidences. Deux critères sont nécessaires pour considérer les anomalies vues sur la scintigraphie comme des altérations artérielle pulmonaire :

- Caractère systématisé des défauts, correspondant à un territoire anatomique (lobaire, segmentaire, sous segmentaire) sur deux incidences.
- Caractère discordant des défauts perfusionnels avec les clichés de ventilation dans les territoires concernés.

Le score de Meyer [22] est le plus fréquemment utilisé pour évaluer l'obstruction sur une imagerie scintigraphique; les modalités de son calcul sont expliquées en annexe 4.

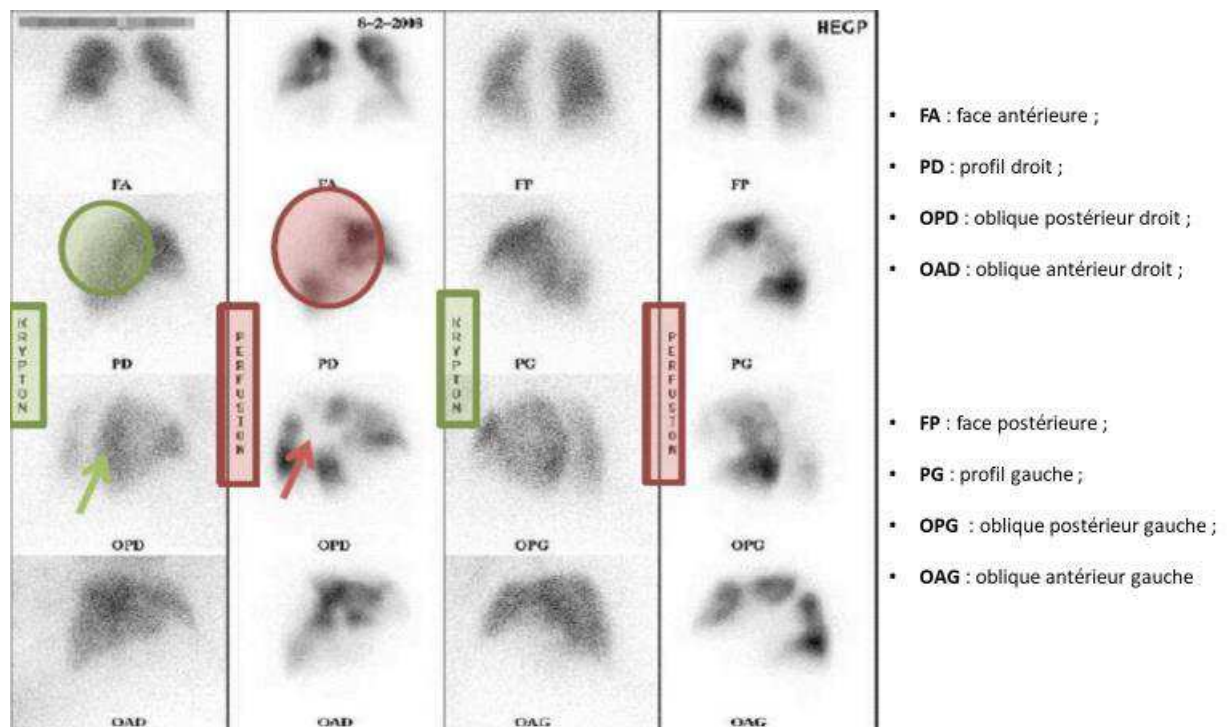


Figure 2 : scintigraphie de perfusion et de ventilation de haute probabilité montrant de multiples défauts de perfusion sans anomalies ventilatoires

Ces deux techniques ont été comparées dans l'évaluation de l'obstruction résiduelle notamment dans l'étude de Vans Es *et coll.* [23] (étude ancillaire d'EINSTEIN-PE) où une imagerie vasculaire pulmonaire était réalisée à 3 semaines : 84 des 347 patients (38%) présentant la même obstruction initiale avaient des séquelles perfusionnelles *versus* 29% en cas d'évaluation par l'angioscanner. Dans l'étude de Cosmi *et coll.*, la prévalence de l'obstruction résiduelle à 3 mois était de 28% (n=49/173) en scintigraphie de ventilation/perfusion et 15% (n=26/173) en cas d'angioscanner[24]. Enfin dans l'étude de Tunariu *et coll.*, la sensibilité des deux techniques chez 227 patients suspects d'HTP-TEC étaient respectivement de 95% pour la scintigraphie et seulement 51% pour l'angioscanner, pour une spécificité identique de plus de 90% [25].

Compte tenu de ses performances, la scintigraphie est ainsi l'examen recommandé pour la recherche d'une obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle après une EP [2] . Le tableau suivant résume les principales études s'intéressant aux séquelles scintigraphiques, avec des pourcentages d'obstruction compris entre 19% et 60%. La prévalence de l'obstruction

résiduelle semblant varier en fonction du délai entre le diagnostic de l'embolie pulmonaire, et la recherche de cette obstruction résiduelle.

	Sanchez 2010 [26]	Van Es 2013 [23]	POLI 2013 [27]	Planquette 2016 [28]	WAN 2018 [29]	RAJ 2019 [30]
Population	254	327	235	310	289	356
Schéma d'étude	cohorte	Etude randomisée	cohorte	cohorte	cohorte	cohorte
Durée de suivie	12 mois	3 semaines	11 mois	9 mois	6 mois	6 mois
% obstruction	29%	56%	26%	19%	60%	42%
Facteur de risque	Age Obstruction initiale Retard diagnostic Antécédent de MTEV	Age Obstruction initiale	Age	Age Obstruction initiale		Age Obstruction initiale Insuffisance respiratoire chronique

Tableau 2 : principales études évaluant l'obstruction vasculaire résiduelle après une embolie pulmonaire

b. Impact de l'obstruction vasculaire initiale et résiduelle

Une méta-analyse de 2006 a montré un taux d'obstruction résiduelle 87% à 8 jours, 57% à 6 mois et 52 % à 11 mois [31]

L'obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle (OVPR) est donc un paramètre fréquent après un épisode d'ETEV. Plusieurs études ont évalué ses conséquences cliniques (*tableau 3*)

	Pesavento <i>et coll.</i> [32]	Planquette <i>et coll.</i> [28]	méta analyse récente de 7 études (1801 patients) [33]
Population	647	327	1801
Schéma d'étude	cohorte	Etude randomisée	Méta analyse
Critère de jugement principal	Composite : Récidive d'ETEV, HTP. TEC	Récidive d'ETEV	Récidive d'ETEV
Hazard ration Obstruction	2,26 (IC95% 1.23-4,16)	1,94 (IC95% 1,1-3,39)	OR 2,98 (IC95% 2,00 - 4,44)

Tableau 3 : impact pronostic d'une obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle après une embolie pulmonaire

Enfin, une analyse post hoc de l'étude PADIS-PE[34] a montré qu'une obstruction initiale > 40% ou une OVPR > 5% à 6 mois étaient des facteurs de risque indépendants de récurrence d'EP (HR 2,90 (IC95% 1,71-4,91) et 2,58 (IC95%1,56-4,29) respectivement). Dans cet article, quel que soit le modèle pronostique de risque de récurrence utilisé (bien que seul le score de HERDOO2 ait été validé prospectivement), l'adjonction de l'obstruction vasculaire pulmonaire initiale, de l'OVPR à 6 mois ou des deux permettaient d'identifier au moins 50 % des patients ayant eu une récurrence alors que les scores auraient été en défaveur d'une anticoagulation prolongée. Un score en cours de validation a été proposé par les auteurs de l'étude, s'appuyant sur l'âge, l'obstruction vasculaire pulmonaire initiale ou résiduelle et la présence d'anticorps antiphospholipides. [34]

Ces études suggèrent donc l'intérêt potentiel d'une évaluation à 6 mois de l'OVPR pour stratifier le risque de récurrence. Par ailleurs, ce phénomène fréquent, facile à objectiver et d'importance clinique, participe au développement de l'HTP-TEC.

C. Le syndrome post embolie pulmonaire

Plusieurs études suggèrent l'existence d'un syndrome post embolie pulmonaire (*post pulmonary embolism syndrom* ou *post pulmonary embolism impairment* dans la littérature anglophone), pour lequel il n'y a pas de définition consensuelle, mais qui regrouperait les patients ayant une dyspnée ou une limitation de leurs aptitudes physiques en lien avec les conséquences d'un épisode d'EP. Ce syndrome inclus trois groupes de pathologies :

- HTP-TEC
- Maladie thromboembolique chronique (*cf. infra*)
- Dyspnée sans maladie vasculaire pulmonaire identifiable : déconditionnement musculaire ou syndrome d'hyperventilation

Cette définition du syndrome post EP permet d'inclure les patients dyspnéiques pour lesquels le diagnostic d'HTP-TEC n'a pas été confirmé, ce qui est fréquent comme l'ont montré plusieurs études notamment celle de Pengo *et coll.*[35] dans laquelle seuls 5.8% des patients avaient une HTP-TEC alors que 31,4% étaient dyspnéiques.

D. Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

1. Définition et épidémiologie de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique

L'HTP-TEC correspond au groupe 4 de la classification de l'hypertension pulmonaire (*figure 3*). Elle est secondaire à un défaut de fibrinolyse du thrombus artériel pulmonaire, associé au développement d'un remodelage microcirculatoire pulmonaire dans les territoires non occlus. Elle est définie par une élévation de la PAPm au repos > 25mmHg et une pression capillaire < 15 mmHg associés à une obstruction vasculaire scintigraphique après plus de 3 mois d'anticoagulation efficace. Cette affection était auparavant nommée hypertension artérielle pulmonaire post embolique, renommée HTP-TEC car 25% de ces patients n'avaient pas d'antécédent d'EP diagnostiqué à la phase aigüe.

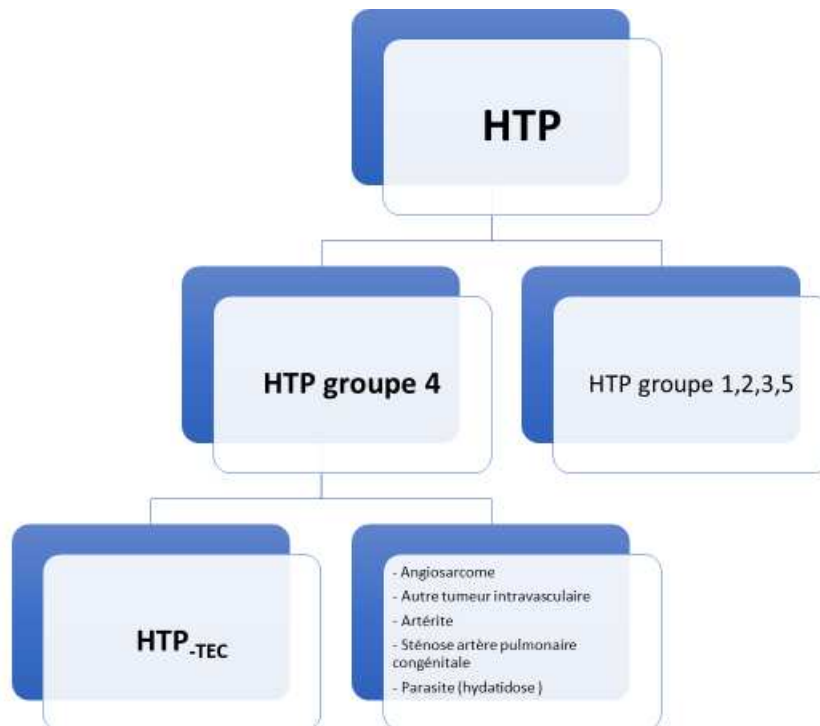


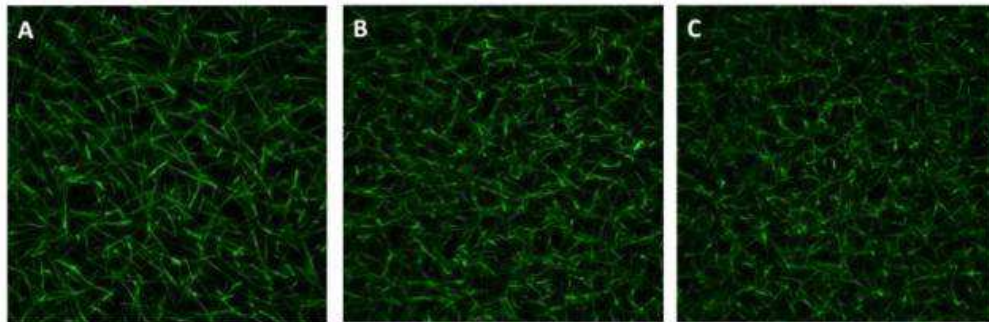
Figure 3: hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et autres étiologies d'obstruction artérielle pulmonaire

La prévalence de l'HTP-TEC varie en fonction des études. Pengo *et coll.* rapporte au sein d'une cohorte de 223 patients une prévalence de 0% à 3 mois, 1% à 6 mois, 3,1% à 1 an et 3,8% à 2 ans (pas de nouveau diagnostic au-delà pour les 132 patients suivis plus longtemps) [35]. Cette prévalence semble plus importante en cas de maladie thromboembolique récidivante (5,8% (IC 95% 2,5- 12,8) vs 2,8 % (IC 95% 1,5-4,1))[36].

2. Physiopathologie

La physiopathologie expliquant la résolution incomplète du thrombus comme celle conduisant à l'apparition d'une HTP-TEC est mal connue. Elle pourrait impliquer :

- Des altérations de la fibrinolyse [37][38]. [39][26]
- Des anomalies du fibrinogène associées à une structure anormale de la fibrine et résistance à la fibrinolyse[40]. [41], [42]. La fibrine et le fibrinogène dans l'HTP-TEC sont altérés au niveau moléculaire, se polymérisant anormalement et formant des thrombus désorganisés (*figure 4*) [43]
- . des anomalies de la réponse inflammatoire au thrombus [44]. [45]. [46].
- Des anomalies de l'angiogenèse et du remodelage vasculaire



A : réseau de fibrine en l'absence d'anomalie du fibrinogène
 B : dysfibrinogénémie A α 88 Leu/His (fibrinogenSan Diego-IV)
 C : dysfibrinogénémie : B β 235 Pro/Leu (fibrinogenSan Diego-III)

Figure 4. Caillots de fibrine désorganisés provenant de dysfibrinogénémies associées à l'HTP-TEC.

Chez les patients ayant une HTP-TEC, les études anatomopathologiques montrent la présence de deux types de lésions vasculaires :

- Dans les territoires occlus : un remodelage vasculaire avec remaniement fibreux et intimal entraînant une élévation des résistances vasculaires pulmonaires (*figure 5*)
- Dans les zones non obstruées : une vasculopathie distale des petits vaisseaux.

Moser *et coll.* a décrit cette vasculopathie distale : il s'agit d'un épaissement intimal réduisant la lumière vasculaire, marqué par une forte prolifération de myofibroblastes et de cellules musculaires lisses, avec des lésions plexiformes témoignant d'une prolifération anarchique de cellules endothéliales [47]. Au sein de la lumière vasculaire, des microthromboses sont constatées. Ces lésions sont similaires à celles retrouvées dans l'hypertension pulmonaire primitive ou idiopathique. Cela suggère la possibilité de similitude mécanistique entre ces deux entités.

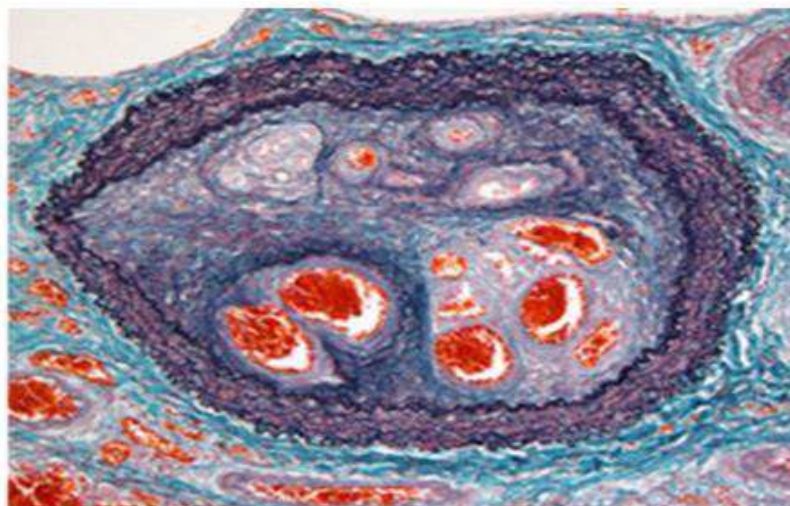


Figure 5 Thrombus organisé au sein d'une artère pulmonaire chez un patient atteint d'HTPTEC :

Cet aspect de l'HTP-TEC pourrait expliquer la progression de la maladie malgré la prise en charge chirurgicale des atteintes proximales, puisque les lésions les plus distales ne sont que très difficilement accessible à une endartériectomie pulmonaire ou angioplastie percutanée des artères pulmonaires.

3. Intérêt des tests d'effort dans l'HTP-TEC

Les tests d'efforts cardiopulmonaires (TECP) ou épreuves fonctionnelles à l'exercice (EFX) sont d'un grand intérêt dans l'exploration des dyspnées d'origine inexpliquée, et la détermination des mécanismes fonctionnels responsables de cette dyspnée.

Les anomalies physiopathologiques en cas d'HTP peuvent elles aussi être mises en évidence par ces examens.

L'obstruction vasculaire pulmonaire ainsi que l'augmentation simultanée de la PAPm, des RVP et la réduction du lit capillaire pulmonaire et du recrutement donnent lieu à trois groupes d'anomalies physiopathologiques différentes :

- a. Inégalités ventilation/perfusion (V/Q) ;
- b. Anomalies des échanges gazeux pulmonaires ;

- c. Diminution du débit cardiaque en lien avec une augmentation de la post-charge du ventricule droit (RV) et réduction concomitante du remplissage du ventricule gauche (LV).

Ces trois grands dérèglements physiopathologiques sont responsables des anomalies caractéristiques observées au cours des TECP qui peuvent en fin de compte expliquer la dyspnée à l'effort et l'intolérance à l'effort. (*Tableau 3*)

Les inégalités V/Q peuvent se manifester soit par de faibles rapports V/Q et un shunt (shunt de droite à gauche par un foramen ovale perméable, par exemple), soit par des rapports V/Q élevés causés par une ventilation-minute (V'E) accrue d'espaces d'air mal perfusés [48]. Une mauvaise adaptation V/Q peut entraîner une hypoxémie (réduction de la pression artérielle en oxygène PaO₂), un important espace mort par rapport au volume courant (VD/VT) et un élargissement de la différence de pression alvéolaire-artérielle de l'oxygène [P(A-a)O₂] et de la différence de pression artérielle-fin-d'expiration du dioxyde de carbone [P(a-ET)CO₂]. Ces anomalies peuvent stimuler une réponse excessive de la ventilation-minute à l'exercice, ainsi qu'une altération de la chimiosensibilité et une ventilation inefficace, ce qui se reflète dans la pente accrue avec laquelle le V'E augmente par rapport à la production de CO₂ (V'CO₂) (c'est-à-dire une pente V'E/V'CO₂ accrue).

La réduction du lit capillaire pulmonaire et du recrutement au repos peut être amplifiée pendant le TECP et se traduire par des anomalies de l'échange gazeux pulmonaire telles qu'une capacité de diffusion alvéolaire-capillaire relativement faible ; ceci peut être reflété par une capacité de diffusion ou un facteur de transfert du monoxyde de carbone (DLCO ou TLCO) réduit du poumon au repos et une réduction de PaO₂ avec augmentation de P(A-a)O₂ pendant le TECP.

L'altération de la fonction cardiaque (due à une augmentation de la post-charge ventriculaire droite et à une réduction concomitante du remplissage du ventriculaire gauche) ainsi que le dysfonctionnement et le déconditionnement des muscles périphériques [49];[50];[51], entraînent une réduction du débit cardiaque et du flux sanguin vers la périphérie. Cela se traduit par une réduction de l'apport d'oxygène aux muscles locomoteurs à l'effort et par une réduction de la pression veineuse d'oxygène (PvO₂), ce qui entraîne une réduction de la capacité aérobie avec, pour corollaire, une réduction du seuil anaérobie (AT) et de la consommation d'oxygène (V'O₂). La réduction de l'apport en oxygène entraîne également l'apparition précoce d'une acidose lactique et une augmentation du V'CO₂, ce qui contribue

encore à la réponse excessive du V'E au TECP, la teneur réduite en O₂ des veines due à un débit cardiaque altéré peut également contribuer et amplifier l'hypoxémie à l'effort.

Les anomalies mécaniques sur l'expansion du volume courant (VT) et l'hyperinflation dynamique des poumons peuvent également jouer un rôle crucial dans la genèse de la dyspnée à l'effort et donc de l'intolérance à l'effort [52]; [53], et peuvent être facilement détectées pendant les TECP [53].

		Hypertension artérielle pulmonaire	HTP-TEC	MPVO
Métabolique et CV	VO ₂ max	↓	↓	↓
	VO ₂ at AT	↓	↓	↓↓
	VO ₂ /WR	↓	↓	↓
	O ₂ pulse	↓	↓	↓
Ventilation	V' _E max	↓	↓	↓
	Breathing reserve	Normal	Normal	Normal
	Hyperinflation dynamique	Possible	?	?
Échange gazeux	V' _E /V'CO ₂ slope	↑	↑↑	↑↑
	V' _E /V'CO ₂ at AT	↑	↑↑	↑↑
	P _{ET} CO ₂	↓	↓↓	↓↓
	SaO ₂	↓	↓↓	↓↓
	Pa-ETCO ₂	↑	↑↑	↑↑
	PA-aO ₂	↑	↑↑	↑↑
	V _D /V _T	↑	↑↑	↑↑

Tableau 3. Anomalies constatées lors des TECP chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire.

HTP : hypertension artérielle pulmonaire, HTPTEC : hypertension artérielle pulmonaire thromboembolique chronique, MVPO : maladie pulmonaire veino-occlusive, VO₂ consommation d'oxygène, AT ventilator/anaerobic thresholds, V'E ventilation-minute, V'E : V'CO₂ ratio de la ventilation-minute et de la production de CO₂, , PETCO₂ : pression en CO₂ de fin d'expiration, SaO₂ : saturation artérielle en oxygène. PA-aO₂ gradient alvéolo-capillaire en oxygène à l'effort maximum, Pa-ETCO₂ : gradient artériel to end tidal en CO₂ à l'effort maximum, VD/VT : espace mort physiologique (VD) / sur le volume courant (VT) à l'effort maximum.

L'ensemble des anomalies mises en évidence par les TECP peut être regroupées sous la dénomination de dysfonction vasculaire. Cette dysfonction vasculaire incluant une dysfonction ventilatoire, une dysfonction circulatoire et une dysfonction métabolique (*figure 6*) semble être l'apanage de l'hypertension pulmonaire mais pourrait être présente chez un plus large groupe de patient avec une obstruction vasculaire.

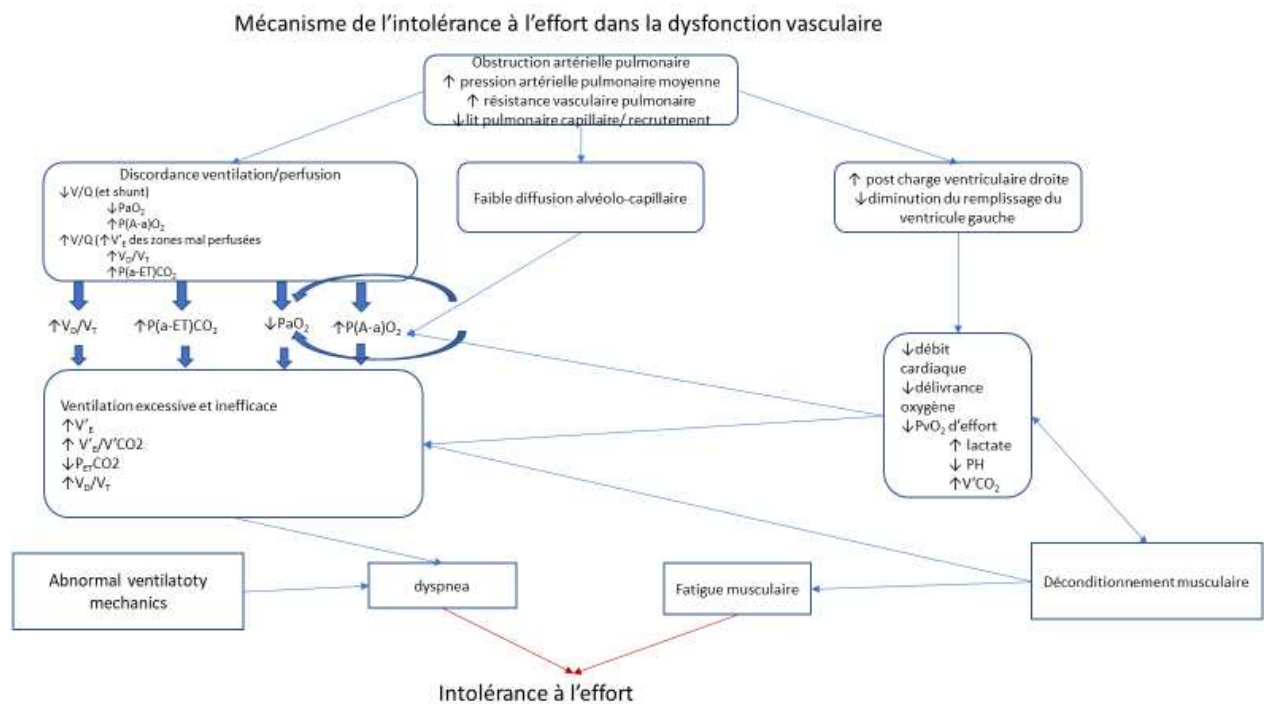


Figure 6 : Mécanisme de l'intolérance à l'effort dans la dysfonction vasculaire

V'_E : ventilation minute, $V'_E/V'CO_2$: ration de la ventilation minute par la production de CO_2 , $P_{ET}CO_2$ pression en CO_2 de fin d'expiration, V_D/V_T : espace mort sur le volume courant, $V'CO_2$: consommation de CO_2 , PvO_2 : pression veineuse en O_2 , PaO_2 : pression artérielle en O_2 , $PaCO_2$: pression artérielle en CO_2

4. Modalités diagnostiques

La stratégie diagnostique de l'HTP-TEC repose sur la clinique, l'échocardiographie et la scintigraphie de ventilation-perfusion. La recherche d'une HTP-TEC ne doit être proposée qu'en cas de dyspnée ou d'insuffisance cardiaque droite. Les figures 7 et 8 décrivent l'algorithme actuellement recommandé ainsi que les critères échographiques conduisant au diagnostic.

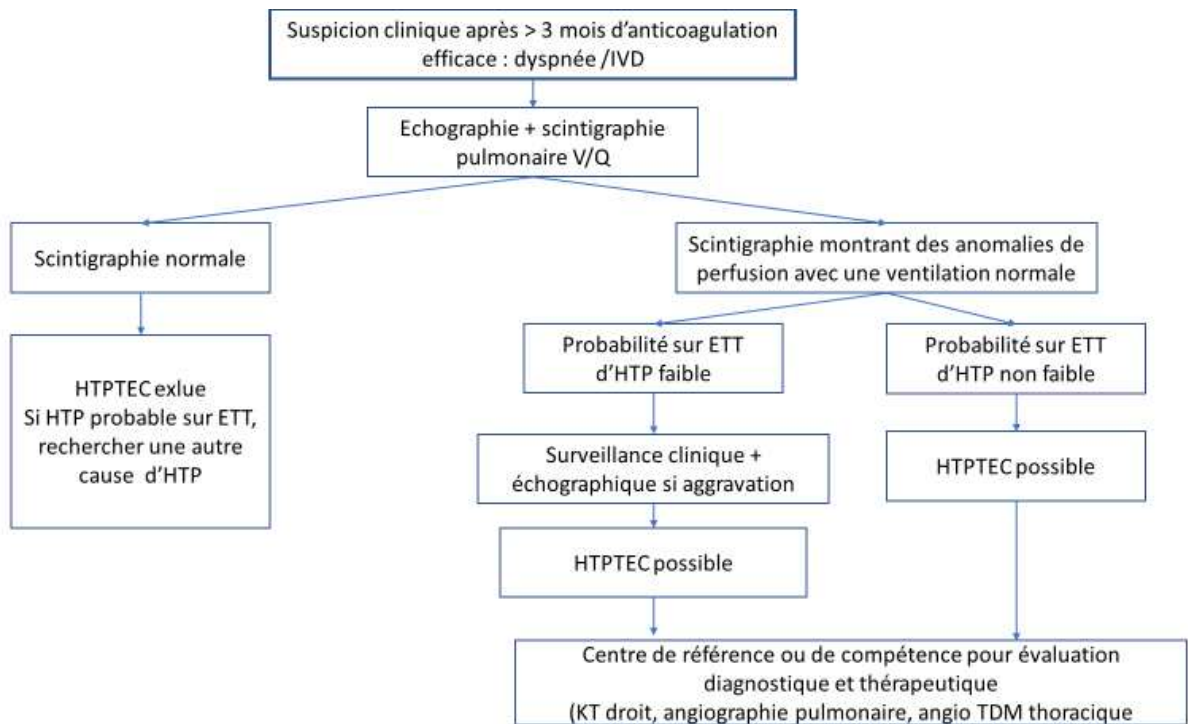


Figure 7 : algorithme diagnostique de l'hypertension pulmonaire thrombo-embolique chronique [2]

Vitesse d'insuffisance tricuspide (m/s)	Autre signe échographiques d'HTP	Probabilité d'HTP à l'échographie
≤ 2,8 ou non mesurable	Non	Bas
≤ 2,8 ou non mesurable	oui	intermédiaire
2,9-3,4	non	
2,9-3,4	oui	haut
> 3,4	Non requis	
A . ventricule	B artère pulmonaire	C veines caves et atriales droites
Rapport du diamètre basal Ventricule droit/ ventricule Gauche > 1,0	Temps d'accélération du flux d'éjection pulmonaire < 105 m/s et/ ou « notch » mésostystolique	Diamètre de la veine cave inférieure > 21mm avec diminution de son collapsus inspiratoire (< 50% lors du « sniff test » ou < 20% en inspiration normale)
Inversion ou aplatissement de la courbure du septum interventriculaire (index d'excentricité du VG > 1,1 en systole et/ ou en diastole)	Vitesse protodiastolique de régurgitation pulmonaire > 2,2m/s	Surface de l'oreillette droite > 18 cm ²
	Diamètre de l'artère pulmonaire >25 mm	

Figure 8 critères échographiques en faveur d'une Hypertension pulmonaire.

Klok *et coll.* ont établi récemment, un score prédictif de survenue d'une HTP_{TEC}, avec une excellente valeur prédictive négative de 99,6% [54]. Ce score a été construit à partir d'une

cohorte de 772 patients dont 22 (2,8%) ont développé un HTP-TEC. Six variables le composent : caractère non provoqué (+ 6 pts), hypothyroïdie connue (+ 3 pts), délai diagnostique > deux semaines (+ 3 pts), dysfonction ventriculaire droite sur le scanner ou une ETT initiale (+ 2 pts), diabète (-2 pts) et thrombolyse ou embolectomie (-2 pts).

Il faut noter que l'HTP-TEC et l'OVPR partagent les mêmes facteurs de risque, suggérant que le stade d'obstruction résiduelle n'en serait qu'une forme moins marquée, voire parfois une étape intermédiaire avant la survenue d'une HTP-TEC [26].

E. Maladie thromboembolique chronique (MTEC)

La maladie thromboembolique chronique (*Chronic thrombo-embolic disease* dans la littérature anglophone, CTED) n'est que rapidement évoquée dans les dernières recommandations européennes sur la prise en charge de l'EP. Elle est définie par (*figure 9*):

- Présence d'une dyspnée
- Présence d'une obstruction résiduelle
- Absence d'élévation pathologique des pressions pulmonaires au repos (PAPm < 25mmhg – pour rappel les PAPm de repos physiologiques sont de l'ordre de 14 ± 4 mmHg[55]).
- Pas d'autre cause de limitation à l'exercice

Les études s'intéressant spécifiquement à ces patients sont limitées, et il n'existe pas actuellement pas d'algorithme diagnostique, ni de traitement spécifique. La prise en charge diagnostique, le suivi et le traitement de ces patients est ainsi difficile.

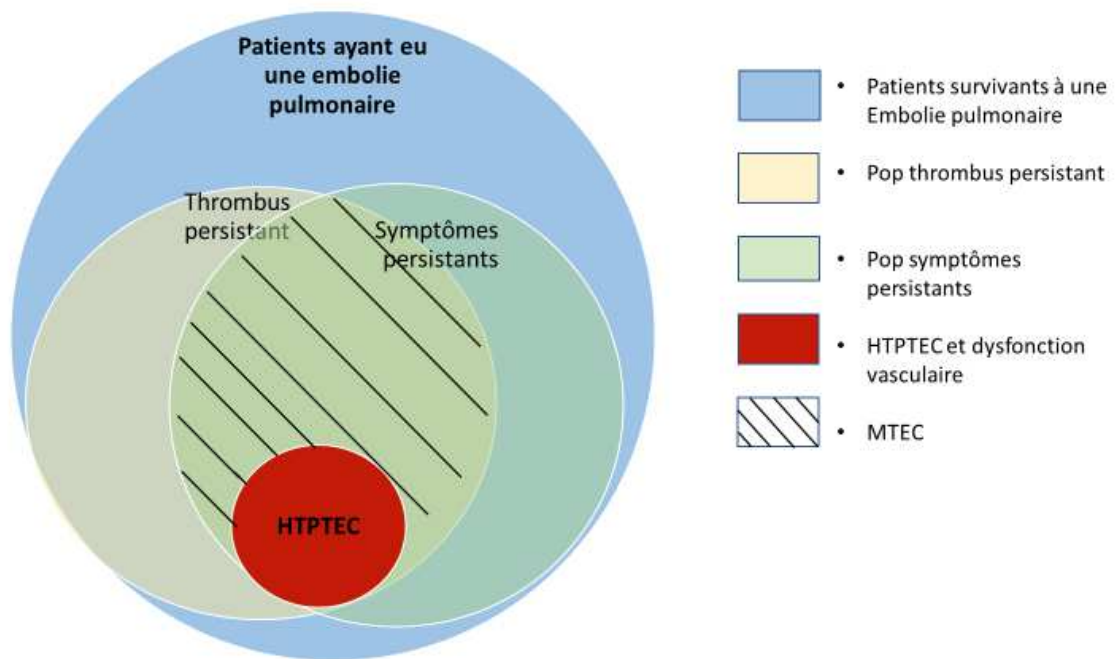


Figure 9 : la maladie thrombo-embolique chronique après une embolie pulmonaire

Depuis le dernier *World symposium on pulmonary hypertension* [55], le seuil diagnostique de l'hypertension artérielle pulmonaire a été diminué à 20mmHg avec une résistance vasculaire pulmonaire > 3 unités Woods. Ce nouveau seuil n'est pas encore intégré dans les nouvelles recommandations. Les auteurs ont basé cette recommandation sur le fait que la définition originale de la PAPm d'au moins 25 mm Hg a été choisie de manière quelque peu arbitraire et ne représente pas la limite supérieure de la PAPm normale dans la population générale

Il se pourrait donc qu'une partie des patients du groupe MTEC de ces études soient, en prenant en compte ces nouvelles valeurs seuils, reclassés dans le groupe HTP-TEC.

F. Déconditionnement musculaire et syndrome d'hyperventilation

La survenue d'une dyspnée après une EP est une complication fréquente, estimée à 31,4% dans l'étude de Pengo *et coll.* [35]. Dans l'étude ELOPE, 50% des patients rapportaient une limitation à l'effort définie par une VO₂ max < 80 % de la théorique à 1 an, objectivée par un TECP. Parmi les causes de dyspnée post EP, peuvent être mis en évidence un

déconditionnement physique ou un syndrome d'hyperventilation inapproprié – regroupés au sein de la désadaptation post-EP.

Le syndrome d'hyperventilation est caractérisé par un ensemble de symptômes somatiques induits par une hyperventilation physiologiquement inappropriée aux besoins métaboliques et aux contraintes mécaniques de l'organisme et reproductible en tout ou en partie par une hyperventilation volontaire. La première description de ce syndrome date de 1941 [56] La physiopathologie est mal connue et le diagnostic non consensuel. Ce syndrome est responsable d'une limitation des capacités physiques surtout à l'effort. Son diagnostic nécessite en premier lieu d'éliminer toute cause d'hyperventilation alvéolaire notamment l'asthme (bien que parfois intriqué[57]). Plusieurs outils diagnostiques peuvent être proposés :

- Le questionnaire de Nijmegen avec un score > 23/64 [58] (annexe 6)
- Un test d'hyperventilation volontaire qui reproduit en cas de diagnostic positif au moins deux symptômes du syndrome d'hyperventilation tandis que la pression en dioxyde de carbone en fin d'expiration (P_{ETCO_2}) atteint 50% de sa valeur de base[59]
- Un allongement du temps de récupération de la capnie après un test d'hyperventilation volontaire (> 5 minutes)
- Une hypocapnie, une alcalose ventilatoire ou une diminution des bicarbonates peuvent être des arguments diagnostiques supplémentaires[60]

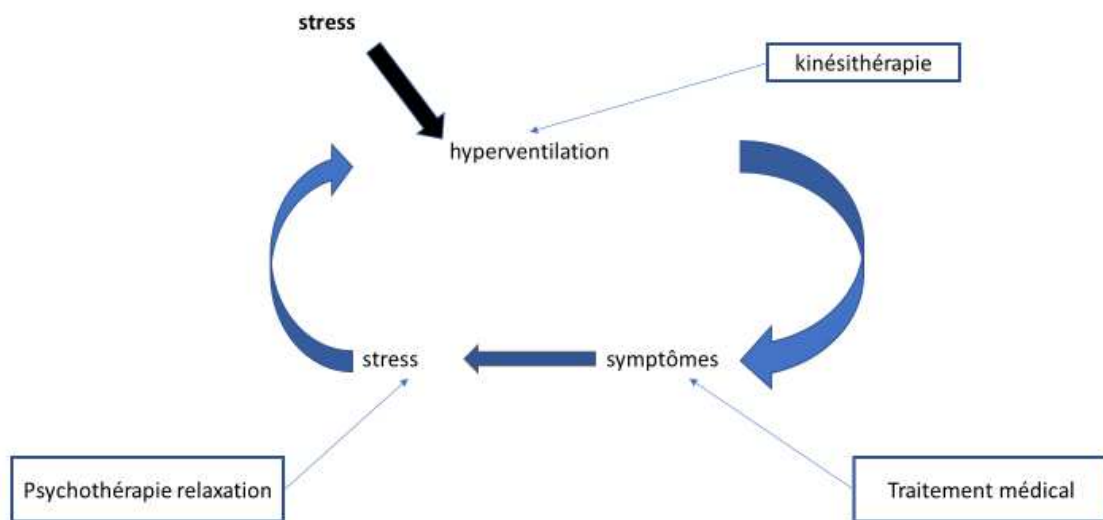


Figure 10 : physiologie et prise en charge de l'hyperventilation d'après Dubreuil et coll. [60]

Le syndrome d'hyperventilation est lié à une dysfonction ventilatoire rythmique conduisant à une inadéquation entre le niveau de ventilation et les besoins métaboliques de l'organisme. Plusieurs traitements sont à proposer :

- Kinésithérapie de rééducation respiratoire
 - o Techniques d'hypoventilation ou d'apnée volontaire qui consiste à apprendre à diminuer ou arrêter volontairement sa respiration, ce qui permet de diminuer les symptômes liés à l'hypocapnie et désamorcer les éventuelles crises d'hyperventilation.
 - o Technique de ventilation dirigée abdomino-diaphragmatique
 - o Lors de tous ces exercices, l'utilisation d'appareils de mesure de la capnie (capnographe) et de la ventilation (spiromètre et sangle thoracique) permettra d'objectiver les anomalies initiales et de suivre leur évolution avec le travail de rééducation. Cela permet au patient d'apprendre à corréliser son comportement ventilatoire à son niveau de capnie et ainsi de se prémunir des symptômes. A titre indicatif, une fréquence respiratoire inférieure à 16 par minute et un volume courant inférieur à 600 ml sont considérés comme protecteurs vis-à-vis de l'hypocapnie.
- Traitement médicamenteux

- Béta-bloquants : diminution du score de Nijmegen et de la fréquence des crises dans l'étude de Van de Ven *et coll.* (n=50 patients) [61]
- Clomipramine (antidépresseur tricyclique) : diminution de l'anxiété et du nombre de crise d'hyperventilation dans l'étude de M.J. Hoes *et coll.* (n = 6) [62]
- Benzodiazépines : 4 molécules étudiées par Kraft *et coll.* : diminution de l'intensité des symptômes pour l'ensemble des groupes et une diminution du nombre de symptômes pour l'ensemble des groupes [63]
- Trois autres approches ont été évaluées :
 - Ostéopathie en association avec un travail de rééducation respiratoire : pas d'efficacité [64]
 - Acupuncture à visée anxiolytique : diminution de l'anxiété et du nombre de symptômes. [65]
 - Administration d'un air enrichi en CO² 2h/jour pendant 4 semaines (n = 6 patients) : diminution significative de la symptomatologie mais effet cliniquement peu important. [66]

A l'heure actuelle il n'existe pas de traitement codifié de ce syndrome mais une rééducation de la respiration abdominale, éventuellement avec l'aide d'un biofeedback, le contrôle de la fréquence respiratoire et un programme d'éducation thérapeutique semblent le plus adapté pour la prise en charge.

Le terme de déconditionnement est utilisé pour définir plusieurs manifestations physiques distinctes. Le patient perçoit une dyspnée, sans qu'une pathologie cardiaque, pulmonaire ou vasculaire puisse être mise en évidence (déconditionnement primaire) ou dont les pathologies mises en évidence lors du bilan ne peuvent expliquer la sévérité (déconditionnement secondaire, qui est plus fréquent). Lorsqu'il s'agit d'un déconditionnement primaire, il survient après une importante réduction de l'activité physique, ou une sédentarité importante conduisant à une modification de la physiologie cardio-vasculaire et neuro-musculaire associée à une réduction de la consommation maximale en O₂ dont découle la symptomatologie (*Figure 11*).

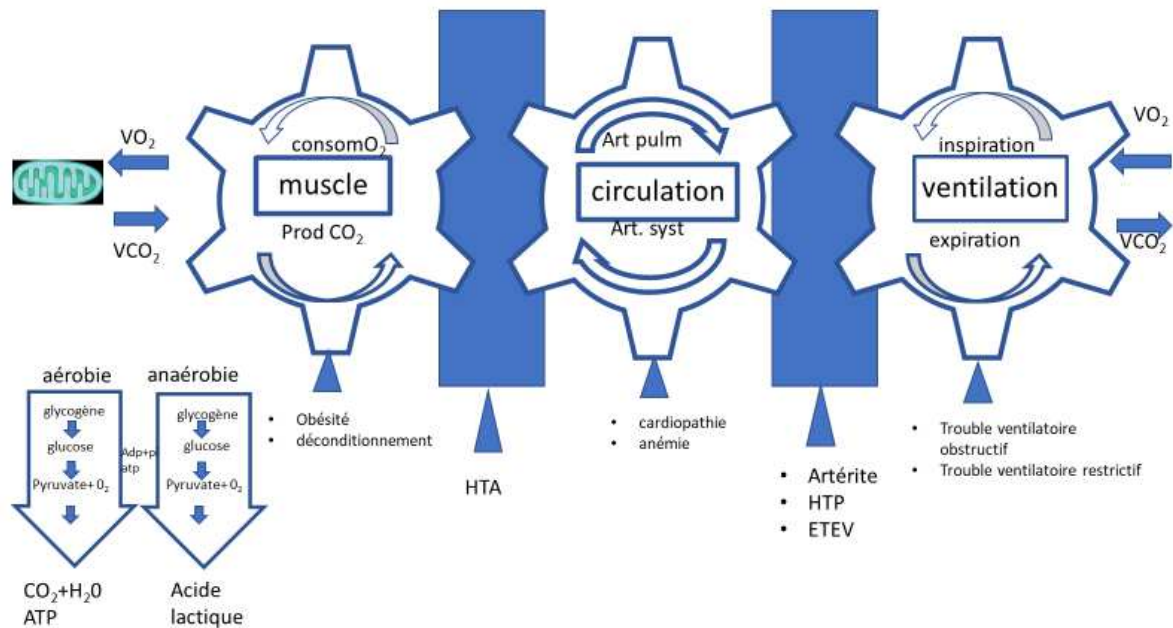


Figure 11. schéma représentant le cycle de l'oxygène et les pathologies pouvant l'impacter

La perception de l'essoufflement pour une tâche ou une activité donnée peut varier considérablement d'un individu à l'autre, sans qu'il n'y ait de lien entre le niveau de perception de la dyspnée et le niveau d'activité physique. L'athlète atteint de dyspnée peut déclarer un essoufflement excessif dû à une hypersensibilité à sa réponse physiologique normale. De même, la personne « inapte » peut avoir un TECP normal mais être « inconditionnée » plutôt que « déconditionnée » dans sa réponse perçue à l'exercice.

Le diagnostic nécessite d'éliminer une pathologie cardiaque ou pulmonaire pouvant expliquer les symptômes et est entériné par :

- Les test d'effort cardio-pulmonaire pouvant mettre en évidence : [67] [68]
 - Une diminution de l'aptitude aérobie ($VO_2\text{max}$),
 - Une diminution du rapport $VO_2\text{SV}/VO_2\text{max}(\text{théorique}) < 40\%$
 - Une réponse cardiaque hyperkinétique,
- Une lactatémie élevée par rapport à la charge de travail
- Un arrêt pour fatigue des membres inférieurs avec un score sur l'échelle de Borg d'au moins 7/10 (*annexe 5*)

Le déconditionnement est un état réversible, par la reprise de l'activité physique ou une réhabilitation cardio-respiratoire. Le déconditionnement musculaire et le syndrome d'hyperventilation sont ainsi deux pathologies identifiables grâce à un TECP et accessibles à une prise en charge par rééducation.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Objectifs

L'objectif principal de cette étude de cohorte monocentrique est de décrire la prise en charge diagnostique des dyspnées post EP et la prévalence des différentes étiologies.

Les objectifs secondaires sont la recherche de facteurs de risque de dyspnée à 6 mois, d'évolution vers un déconditionnement à l'effort ou une hyperventilation pathologique, ainsi que l'impact de la charge thrombotique initiale et résiduelle dans la survenue d'une dyspnée.

B. Population

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Diagnostic d'EP par angioscanner (défect endoluminal), scintigraphie de ventilation-perfusion (mismatch) ou symptômes évocateurs associés à une TVP proximale.
- Pour le groupe dyspnée : score NYHA > 1 [69]

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patients décédés ou sans suivi disponible au CHU à 6 mois de l'événement index
- Pour les patients dyspnéiques, l'absence d'investigations suffisantes pour poser un diagnostic étiologique

C. Recueil des données

L'analyse de la base PMSI (programme de médicalisation des systèmes d'information) a permis l'extraction des données des patients hospitalisés entre janvier 2015 et septembre 2019 avec « EP » (codage CIM-10 I26.9) comme diagnostic principal ou associé.

Si pendant la période d'inclusion les patients avaient plusieurs épisodes d'EP alors le 1^{er} épisode était considéré comme le cas index.

La revue systématique des dossiers a permis de colliger les caractéristiques des patients, des EP, l'existence d'une dyspnée post EP, les explorations associées et les diagnostics étiologiques posés.

Le pourcentage d'obstruction artérielle pulmonaire a été calculé *a posteriori* par le score de Qanadli.[21] pour les angioscanner et le score de Meyer [22] pour les scintigraphies de ventilation-perfusion.

Les patients dyspnéiques ont été classés en 5 catégories :

- Dyspnée secondaire à une cardiopathie
- Dyspnée secondaire à une pathologie pulmonaire
- Dyspnée secondaire à une HTP-TEC (critères échographique + scintigraphie pathologique et confirmation par cathétérisme droit montrant une PAPm > 25 mmHg et une PAPo < 15 mmHg [70])
- Dyspnée secondaire à une maladies thromboembolique chronique (MTEC) lorsqu'il existait une obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle (OVPR) sur la scintigraphie de ventilation perfusion avec une probabilité non haute d'hypertension pulmonaire sur l'ETT et des épreuves d'efforts cardio pulmonaires normaux ou non réalisés.
- Déconditionnement ou syndrome d'hyperventilation primaire confirmés par TECP ou lorsque toutes les explorations étaient normales

D. Analyse statistique

Les variables continues sont exprimées en moyennes \pm écart-type si elles suivent une loi normale ou médiane (25-75^{ème} percentile) dans le cas contraire. Les variables discrètes sont exprimées sous forme d'effectifs (pourcentage). Les variables continues ont été comparées par test de Mann Whitney ou t-test de Student lorsqu'applicable et les variables discrètes par test exact de Fisher ou test du Chi² lorsqu'applicable. Les résultats étaient considérés significatifs pour un p bilatéral inférieur à 0,05.

L'analyse multivariée en régression logistique binomiale a pris en compte les variables dont le p était inférieur à 0.15 ou qu'il semblait légitime d'intégrer. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (version 25.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois).

III. RESULTATS

A. Diagramme de répartition

La Figure 12 représente le diagramme de répartition des patients de l'étude. Au total, 593 patients étaient éligibles. Parmi ceux-ci, 153 patients ont été exclus soit en raison d'un décès précoce, soit d'une réévaluation planifiée en dehors de la période d'observation, soit d'un suivi non programmé dans le service du fait du terrain (cancer actif, autre service, autre région...), soit car ils ont été perdus de vue. La cohorte analysée a donc porté sur 440 patients.

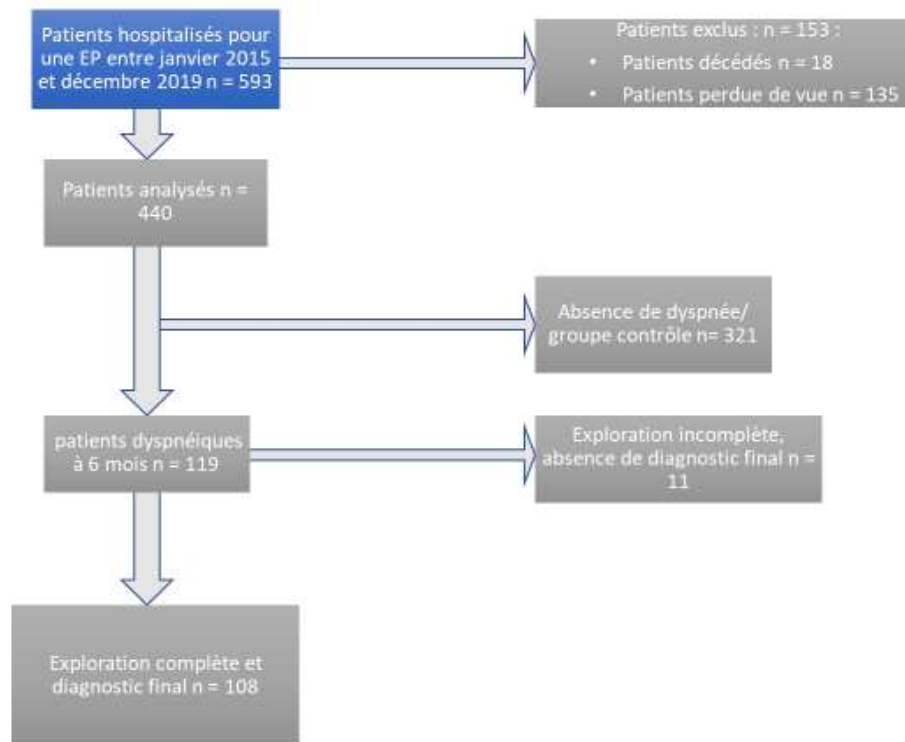


Figure 12: diagramme de répartition de l'étude

B. Données observationnelles

L'âge moyen des patients était de $62,4 \pm 17,9$ ans avec un sex-ratio de 1 (nombre d'hommes = 222 soit 50,5%). Parmi les comorbidités des patients, on notait une obésité pour 124 patients (28,2%), une intoxication tabagique pour 97 (22,1%), une HTA chez 161 patients (36,6%), un diabète de type 2 chez 46 patients (10,5%) et une dyslipidémie chez 109 patients (24,8%). Il existait des antécédents de pathologies cardiaques pour 82 patients (18,6%), de pathologies pulmonaires pour 73 (16,6%), de pathologies néoplasiques ancienne ou en cours de prise en charge pour 94 (21,4%). Enfin 66 patients avaient un antécédent d'EP (15%).

Concernant les caractéristiques de l'EP, 231 étaient proximales (54,6%), 252 étaient bilatérales (58,2%) avec infarctus pulmonaires pour 111 d'entre elles (27,4%). L'obstruction moyenne selon le score de Qanadli était de $19,9 \pm 17,7$ %. La valeur minimale était de 2,5% et la maximale de 82,5%. Parmi les signes de gravité de l'embolie : une inversion du rapport VD/VG était présente chez 64 patients (14,9%), une élévation de la troponine pour 105 (26%), une élévation du NT pro BNP pour 100 (26%) et un état de choc ou une hypotension chez 5 patients (1,1%).

Il y avait ainsi 180 EP de gravité faible (41,6%), 216 de gravité intermédiaire faible (49,9%), 32 intermédiaire forte (7,4%) et 5 EP graves (1,1%).

Il s'agissait principalement d'EP non provoquées (n=215, 49,2%). L'origine était néoplasique pour 113 patients (25,9%). Une thrombophilie majeure ou un SAPL étaient mis en évidence pour respectivement 18 (4,1%) et 9 patients (2,1%). On retenait le caractère provoqué pour 65 patients hospitalisés ou alités (14,5%). Il existait un facteur provoquant transitoire pour 17 patients (3,9%, traitement hormonal, *post partum*). La majorité des EP étaient traitées par AOD (n=293, 66,9%). Les autres EP étaient traitées par AVK (n=71, 16,2%) ou HBPM (n=74, 16,2%).

Parmi les 440 patients, 119 étaient dyspnéiques (27%). Il s'agissait essentiellement de dyspnée stade II (n=81, 68,1%), plus rarement stade III (n=36, 30,3%) ou IV (n=2, 1,7%). La figure 13 rapporte les explorations réalisées et les diagnostics portés chez ces patients.

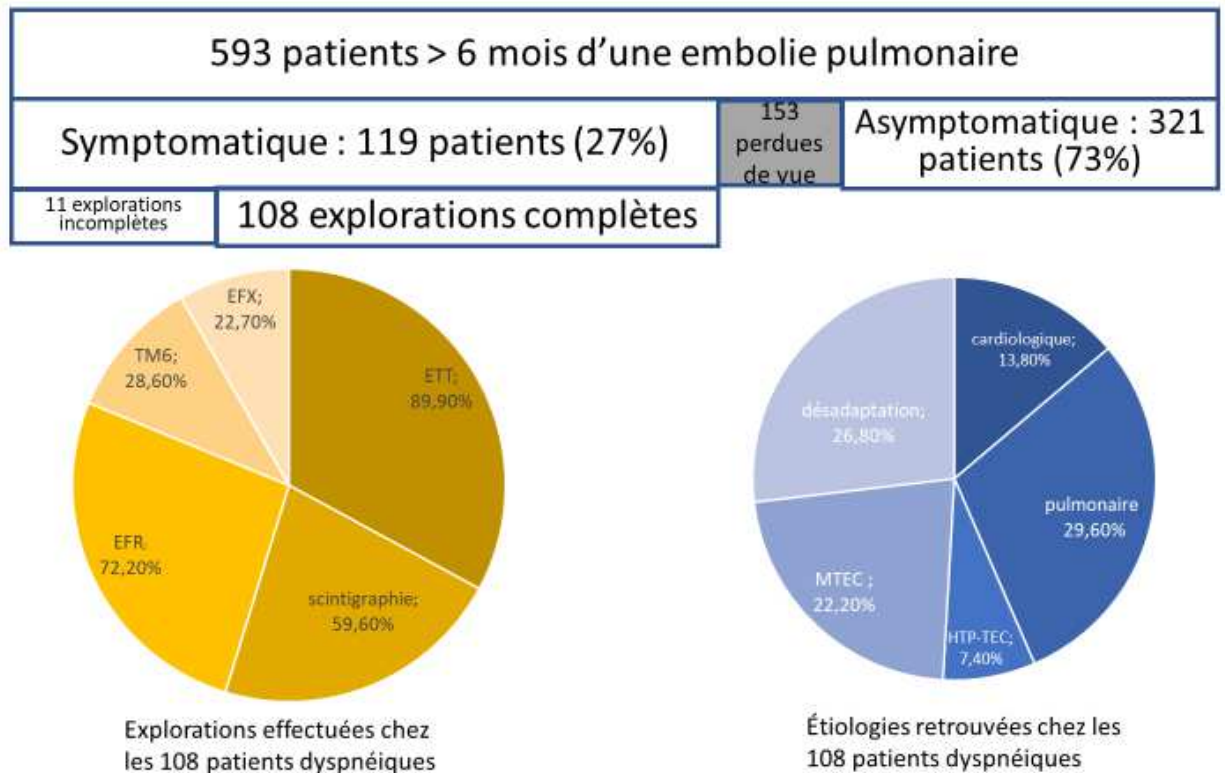


figure 13 prévalence de la dyspnée à 6 mois d'une embolie pulmonaire, exploration effectuée et étiologies objectivées

C. Données analytiques

1) Facteur de risque de dyspnée (tableau 4)

Les patients dyspnéiques avaient plus d'antécédents pulmonaires (27,5% vs 12,5% $p < 10^{-3}$) ou cardiologiques (26,9% vs 15,6% $p=0,007$). Ils avaient plus fréquemment une dilatation des cavités droites lors de l'épisode initial (21,1% vs 12,7% $p=0,032$). Enfin les D-dimères étaient plus bas en cas de dyspnée (2448,8 ng/ml vs 3142,3 ng/ml, $p = 0,014$). Aucune autre donnée ne différait significativement en particulier le caractère proximal de l'ETEV (56,3% vs 51,1% $p=32$) ou le pourcentage d'obstruction initiale (comparaison moyenne 18,8% vs 16,1%).

En analyse multivariée :

Les patients les plus jeunes étaient les plus à risque de dyspnée (60,32 ($\pm 17,9$) vs 63,21 ($\pm 17,9$) $p= 0,028$)

Les patients avec les chiffres de D-dimère les plus faibles étaient également plus à risque de dyspnée ($p= 0,032$)

Les antécédents cardiaques étaient toujours statistiquement associés avec la survenue d'une dyspnée ($p= 0,01$ OR = 3,7), ainsi que l'inversion du rapport Vd/Vg $p= 0,007$ OR = 2,93)

Enfin les patients ayant une thrombose dans un contexte néoplasique avaient statistiquement plus de risque d'être dyspnéiques ($p < 10^{-3}$, OR = 6,6)

L'ensemble des données comparatives sont mentionnées dans *l'annexe 1*

	Population dyspnéique n = 119	Population non dyspnéique n = 321	p univarié	p multivarié
Antécédent cardiologique	31 (26,1)	51 (15,9)	0,07 OR=1,5	0,01 HR = 3,7
Âge	60,3 ±17,9	63,2 ±17,9	0,134	0,028 OR = 0,98
Antécédent pneumologique	32 (26,9)	41 (12,8)	< 10 ⁻³ OR=1,85	0,070
D-dimères	2448,7	3142,3	0,026	0,032
Rapport VD/ VG	24 (20,2)	40 (13)	0,032 OR = 1,77	0,007 HR = 2,93
Etiologie				
Non provoquée	40 (34,2)	175 (54,7)	< 10 ⁻³	< 10 ⁻³
Néoplasique	49 (41,9)	64 (20)		OR = 6,6

Tableau 4 *facteur de risque de survenue d'une dyspnée à 6 mois d'une embolie pulmonaire au sein de la population étudiée.*

Parmi les 119 patients dyspnéiques, 11 étaient insuffisamment explorés pour pouvoir conclure à une étiologie et ont été exclus de l'analyse. *La figure 14* représente les étiologies mise en évidence au décours des explorations chez les 108 patients.

- Dyspnée secondaire à une cardiopathie chez 15 patients (13,8%)
- Dyspnée secondaire à une pathologie pulmonaire chez 32 patients (29,6%)
- Dyspnée secondaire à une HTP-TEC chez 8 patients (7,4%)
- Dyspnée secondaire à une MTEC chez 24 patients (22,2%)
- Déconditionnement ou syndrome d'hyperventilation primaire chez 29 patients (26,8%)
 - o 12 patients déconditionnés (11,1%)
 - o 3 patients avec syndrome d'hyperventilation primaire (2,8%)
 - o 3 patients ayant un déconditionnement et un syndrome d'hyperventilation
 - o 11 patients diagnostiqués par élimination sans TECP

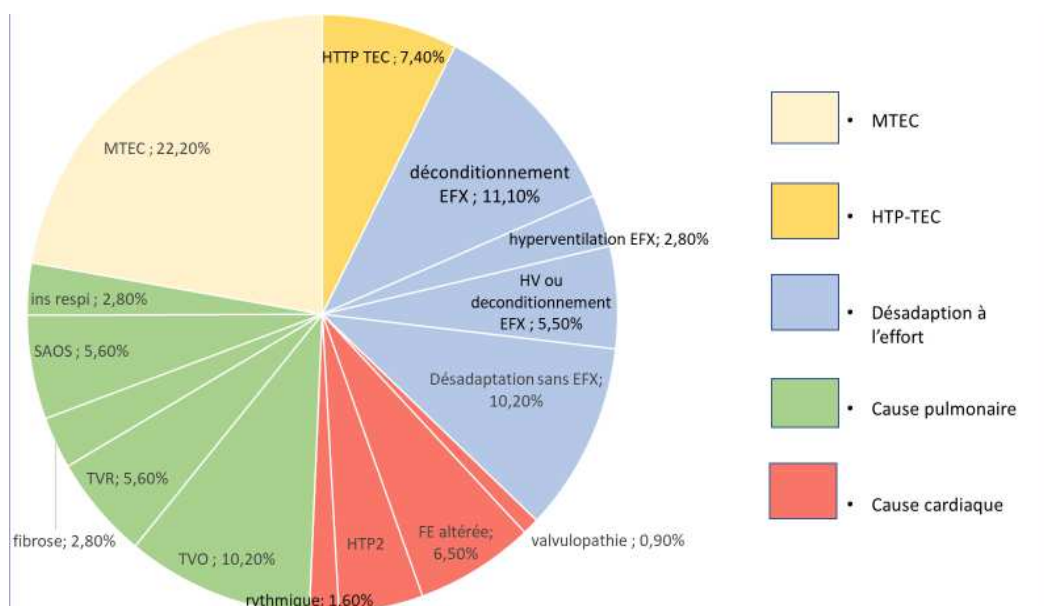


Figure 14 : étiologie de la dyspnée au décours des explorations chez les 108 patients suffisamment explorés

2. Facteurs de risque de désadaptation (*tableau 5*)

Concernant les facteurs de risque de désadaptation (hyperventilation ou déconditionnement musculaire), les patients désadaptés avaient moins d'antécédents néoplasiques (3,4% vs 22,5% $p= 0,015$) que les patients non désadaptés et avaient moins souvent d'élévation de la troponine (7,7% vs 27,8% $p= 0,025$), mais avait plus souvent de TVP associées à leur EP. Aucune autre donnée ne différait significativement en particulier le caractère proximal de l'ETE, ou le pourcentage d'obstruction initiale. En analyse multivariée le seul paramètre statistiquement associé avec la survenue d'une désadaptation était la présence d'une TVP ($P = 0,048$, OR = 2,9)

	Désadaptation	Absence de désadaptation	P univarié	P multivarié
Antécédent néoplasique	1 (3,44)	93/410,(22,7)	0,010 OR= 0,22	0,079
Age	53 ($\pm 13,99$)	63,21 ($\pm 17,87$)	0,003	
Élévation de la troponine	2/26 (7,7)	103/378 (27,2)	0,035 OR= 0,22	
TVP	14/29 (48,3)	126/411 (30,7)	0,049 OR= 2,11	0,48 OR = 2,9

Tableau 5 facteur de risque de survenue d'une désadaptation e à 6 mois d'une embolie pulmonaire au sein de la population étudiée.

3. Facteurs de risque d'HTP-TEC (*tableau 6*)

Concernant l'HTP-TEC, l'élévation de la troponine et du NT pro BNP étaient statistiquement associées à sa survenue (respectivement n=6 (85,7%) vs n=93 (26,1%), p = 0,002 et n=6 (100%) vs n=98 (25,3%), p < 10⁻³). La gravité initiale de l'épisode était également statistiquement associée (p < 10⁻³). Les embolies pulmonaires étaient plus souvent d'étiologie induite (100% vs 50,3% p 0,015). La localisation de l'ETEV n'était pas un facteur de risque d'HTP-TEC, mais une obstruction supérieure à 30% était statistiquement associée à sa survenue. En analyse multivariée aucune variable n'était associée avec la survenue d'une HTP-TEC

	HTP-TEC	Absence d'HTP-TEC	P univarié	P multivarié
Élévation NT pro BNP	6 (85,7)	94 (25,1)	< 10 ⁻³ 17,4	0,994
Élévation de la troponine	6 (100)	99 (24,8)	<10 ⁻³	0,995
Provoquée	7 (100)	218 (50,34)	0,015	0,995
% obstruction initiale > 30%	4 (57,1)	78/(21,9)	0,049 HR 4,75	0,300

Tableau 6 facteur de risque de survenue d'une désadaptation à 6 mois d'une embolie pulmonaire au sein de la population étudiée.

4. Facteurs de risque de MTEC

En analyse univariée ou multivariée aucun facteur n'était statistiquement associé avec la survenue d'une MTEC

5. Facteurs de risque de dysfonction vasculaire (*tableau 7*)

Les patients souffrant de dysfonctionnement vasculaire (MTEC ou HTP-TEC) avaient plus fréquemment un antécédent d'EP (29 % vs 14,3 % p=0,029). En analyse multivariée aucune variable n'était associée avec la survenue d'une dysfonction vasculaire.

	Dysfonction vasculaire	Absence de dysfonction vasculaire	P univarié	P multivarié
Antécédent embolie pulmonaire	29 %	14,3 %	0,029	0,42

Tableau 7 facteurs de risque de survenue d'une dysfonction vasculaire à 6 mois d'une embolie pulmonaire au sein de la population étudiée.

6. Facteurs de risque d'obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle (*tableau 8*)

Par rapport aux patients sans séquelle scintigraphique, les patients ayant une OVPR étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents d'embolie pulmonaire (27,3% vs. 0% p = 0,003) et des antécédents néoplasiques (27,3% vs. 3,8% p=0,023). L'élévation de la troponine était plus fréquente (35% vs. 8,3% p= 0,017).

	Séquelle	Pas de séquelle	P univarié	p multivarié
Antécédent EP	12 (100%)	0 (0)	0,002	0,99
Antécédent néoplasique	12 (27,3%)	1 (3,8%)	0,023	0,058
Élévation de la troponine	14 (35%)	2 (8,3%)	0,019	0,130

Tableau 8 facteurs de risque de survenue OVPR à 6 mois d'une embolie pulmonaire au sein de la population étudiée.

Enfin si on compare les OVPR entre les différentes étiologies de dyspnées.

Les patients atteints d'H_{TP-TEC} avaient une OVPR plus élevée que les patients du groupe déconditionnement (36,75 ± 1,1 vs 4,30 ± 12,6 p = 0,0019).

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients atteints d'H_{TP-TEC} et les patients atteints de MTEC (36,75 ± 1,1 vs 20,28 ± 13,4 p = 0,10)

Les patients du atteints MTEC avaient une OVPR plus élevée que les patients du groupe déconditionnement (20,28 ± 13,4 vs 4,30 ± 12,6 p = 0,00029)

L'ensemble des comparaisons figurent dans le *tableau 9*

	MTEC 20,28 ± 13,40	Cardio-pulmonaire 11.41 ± 15.09	Déconditionnement 4,30 ± 12,63
HTP-TEC 36,75 ± 1,06	p = 0.10	p = 0.045	p = 0.0019
Déconditionnement 4,30 ± 12,63	p = 0.00029	p = 0,0002	
Cardio-pulmonaire 11.41 ± 15.09	p = 0.08		

Tableau 9 comparaison des moyennes d'OVPR entre les groupes d'étiologies de dyspnée calculées avec le score de Meyer.

IV. DISCUSSION

La population de notre cohorte de patients hospitalisés pour EP est semblable à celle de la littérature, notamment à celles des registres RIETE (35745 patients) et ICOPER (2454 patients) (*tableau9*)

	Registre RIETE N= 35 745 patients [71]	Registre ICOPER N= 2454 patients	Notre étude
Age	67,3	62,4	62,4
Sexe masculin	46,6 %		50,5 %
HTA	51 %		36,6 %
Diabète	16 %		10,5 %
Antécédent cardiaque	17,4 %	16,7 %	18,6 %
Antécédent pulmonaire	14,3 %	12,4 %	16,6 %
Antécédent néoplasique	22,3 %	22,5 %	21,4 %

Tableau 9: comparaison des caractéristiques des populations de notre étude à celle des registres RIETE et ICOPER

Concernant les caractéristiques des EP, seul 1,1% des EP étaient graves contre 3,5% dans le registre RIETE. Plus globalement au sein de notre population plus de 91% des EP étaient de gravité faible ou intermédiaire faible, la sous population des épisodes les plus graves est donc sous représentées dans notre étude cohorte. Ceci est cohérent et correspond au recrutement d'un service de médecine sans unité de surveillance continue.

Concernant les étiologies des EP, 22% des patients du registre RIETE avaient un cancer actif ce qui est assez proche des 25,9 % de notre cohorte. En revanche sur le plan thérapeutique, les AOD n'étaient utilisés en traitement initial que dans 4% des cas dans le registre RIETE. Ceci est expliqué par l'ancienneté de ce registre (2001) alors que l'AMM des AOD n'a été délivrée qu'en 2012 en France [72] et que l'inclusion des patients de notre étude commence en 2015.

L'analyse du diagramme de répartition de notre étude montre que malgré un recrutement important, un quart des patients ont été exclus de l'analyse, il s'agissait de patients perdus de vue, décédés ou explorés en dehors du CHU de Rouen.

Une des limites de notre étude est l'évaluation de l'OVPR, qui n'a été réalisé que chez les patients dyspnéiques, sans possibilité d'évaluer l'intérêt de ce marqueur pour l'ensemble des

patients ayant eu une EP, notamment son caractère pronostique. Dans l'étude de Sanchez *et coll.*[35], cette recherche était faite systématiquement à 6 et 12 mois. Vingt-neuf pourcent des patients (73/254 patients) avait des défauts perfusionnels supérieurs à 10%. Les FDR indépendants étaient un âge élevé au diagnostic, le délai diagnostique, un antécédent d'ETEV et une OVPR initiale élevée. Les patients avec OVPR étaient plus fréquemment dyspnéiques, avec un stade NYHA plus élevé, de moins bonnes performances au TM6 et une PAPm plus élevée (39 mmHg vs 31mmHg $p < 0,001$ 8 patients sans OVPR avaient une autre cause d'hypertension pulmonaire). Parmi les patients dyspnéiques 12 patients (5%) avaient une HTP-TEC confirmée, ce qui est comparable à notre cohorte. Il faut noter que cette étude aucun patient traité par embolectomie ou thrombolyse n'a développé d'HTP-TEC durant le suivi, à l'inverse d'autres études qui ont montré qu'un traitement par fibrinolyse ne prévenait pas l'apparition ultérieure d'une HTP-TEC [16], à contrario il a également été démontré qu'une obstruction résiduelle était présente chez environ 29 % des patients 1 an après l'embolie pulmonaire, obstruction pouvant conduire à une HTP-TEC. [73]. Dans notre étude, l'OVPR initiale n'était pas associé avec la survenue d'une dyspnée, de même que la localisation la plus proximale (*tronculaire : 21,4 % vs 26,1%, lobaire : 35,9 vs 27,5%, segmentaire 35% vs 35,9%, sous segmentaire 7,7% vs 10,5%*).

En revanche si on s'intéresse à l'OVPR : il est assez intéressant de constater qu'il n'existe aucune différence significative entre les groupes HTP-TEC et MTEC ($36,75 \pm 1,1$ vs $20,28 \pm 13,4$ $p=0,10$),

Cela semble indiquer une participation prépondérante de l'atteinte micro vasculaire périphérique dans la pathogénie de l'HTP-TEC. L'importance de l'atteinte microvasculaire pourrait être à l'origine des différences objectivées par les explorations entre les patients HTP-TEC et MTEC. Ou de l'évolution de certains patients MTEC vers une HTP-TEC (cette dernière étant alors un stade précoce de la maladie durant lequel l'aggravation progressive de l'atteinte microvasculaire engendre à terme une augmentation progressive des résistances et pressions pulmonaires jusqu'à atteindre les valeurs seuils pathologiques)

Le développement de cette atteinte microvasculaire n'est pas parfaitement élucidé. Il semble peu probable que la redistribution du flux sanguin au sein des artères pulmonaires puisse à elle seule expliquer le remodelage des artères distales.

Dorfmueller *et coll.*[74] ont détecté la présence d'importantes anastomoses entre la circulation systémique et la circulation artérielle pulmonaire (via des artères bronchiques hypertrophiques et les vasa vasorum) chez les patients atteints de HTP-TEC. Ils ont supposé que ces anastomoses étaient préexistantes à la thrombose et ont été ouvertes par le gradient de

pression entre les artères bronchiques et les artères pulmonaires secondairement à l'obstruction. Ce mécanisme de compensation servirait à maintenir la perfusion et à soutenir le tissu ischémique en aval d'une obstruction proximale, mais l'exposition de la circulation des artères pulmonaires à la circulation systémique à haute pression peut induire un remodelage vasculaire artériel pulmonaire distal chez certains patients, en particulier en cas d'obstruction thromboembolique chronique.

Au sein de notre cohorte 119 patients (27%) ont décrit une dyspnée séquellaire de novo ou aggravée à 6 mois de l'épisode aigu. Cette proportion est moindre que celle retrouvées dans la littérature (*tableau 10*). Dans l'étude de Klok *et coll.* [58], les facteurs de risques de dyspnée étaient l'âge (OR 1,02 par an IC95% 1,01-1,03), un IMC élevé (OR 1,06 par kg/m² IC95% 1,01-1,1), un tabagisme (OR 1,6 IC 95% 1,02-2,6) et les antécédents de pathologies cardio-pulmonaires (OR 12 IC95% 6,5-20). Aucune des caractéristiques de l'ETEV n'étaient apparus comme facteur de risque de la dyspnée. Pour chacun des 189 patients explorés, une étiologie a été retenue : HTP-TEC (0,95%, n=4), hypertension pulmonaire d'un autre groupe (13,2%, n=25), anémie (7,3%, n=31), obésité (16,9%, n=71). Tous les autres avait une pathologie cardiaque ou pulmonaire préexistante expliquant leur dyspnée.

Dans l'étude de Dzidoska-Dudish *et coll.* qui évaluait la fréquence des limitations fonctionnelles chez les patients ayant survécu à une EP (n=845), 65% (n=555) étaient dyspnéiques. Comparativement aux patients non dyspnéiques, les patients dyspnéiques étaient plus souvent des femmes, étaient plus âgés, avaient plus souvent une dysfonction ventriculaire au moment du diagnostic.

	F.A Klok 2008 [75]	F.A Klok 2010 [76]	Tavorly 2018 [77]	Dzidoska-Dudish 2020 [78]	Notre étude
Type d'étude	Cas/témoin	Cohorte	Cohorte	Cohorte	Cohorte
Nombre patient analysé	48	607	203	835	440
Critère de jugement principal	Dyspnée	Dyspnée	Dyspnée	Dyspnée	Dyspnée
Recueil du CJP	Questionnaire	Questionnaire	Interrogatoire	Interrogatoire	Interrogatoire
Temps de suivi	2 ans	3,6 ans	3,6 ans	2 ans	> 6 mois
% dyspnéique	56%	36%	47%	65%	27%
FDR dyspnée	Pathologie cardio-pulmonaire	Age Pathologie cardio-pulmonaire IMC	Tabac Récidive PESI EP bilatérale Inversion VD/VG Élévation NT pro BNP	Sexe féminin Age Dysfonction VD au diagnostic	Antécédent cardiopulmonaire Non provoqué Rapport VD/ VG

Tableau 10: incidence et facteurs de risque de la dyspnée dans les principales études

Dans notre étude les facteurs de risque de la dyspnée à 6 mois étaient la présence d'antécédents cardio-pulmonaire, le caractère non provoqué de l'EP et une inversion du rapport VD /VG à la phase aigüe. Ces facteurs de risques sont retrouvés dans la littérature notamment les antécédents cardio-pulmonaires. Cela est dû au nombre important de patients dyspnéiques sans lien avec les conséquences de l'EP mais en lien avec un diagnostic de cardiopathie ou de pathologie pulmonaire

Dans notre étude, les explorations diagnostiques de la dyspnée ont quasiment toujours comporté une échographie cardiaque (89,9%). Les autres examens étaient moins fréquemment prescrits notamment la scintigraphie de ventilation perfusion (71 patients, 59,6%), car il existait souvent des arguments cliniques orientant les explorations vers d'autres examens. Les EFR ont été réalisées pour 86 patients (72%), permettant un diagnostic de pathologie pulmonaire pour 16 patients (18,6%). Le recours au TM6 et aux EFX était assez faible dans notre étude (respectivement 28% et 22,2%), avec pour conséquence (pour les EFX) l'absence de diagnostic possible pour 11 patients (9,2%). Ce chiffre est moindre que dans plusieurs études celle de Dzidoska-Dudish *et coll.*[78] (17,3%) et Klok *et coll.* [76] (31,5%).

Au sein de notre population, la majorité des dyspnées n'étaient pas en lien avec l'antécédent d'ETEV, puisque 13,8% des dyspnées étaient secondaires à cardiopathie et 29,6% à une pathologie pulmonaire, soit 43,4% des épisodes sans lien direct avec l'EP. Dans l'étude de Dzidoska-Dudish *et coll.* parmi les 450 patients dyspnéiques suffisamment explorés, 61,1% étaient dyspnéiques secondairement à une pathologie cardiaque et 27,2% l'étaient secondairement à une pathologie pulmonaire. Dans cette étude, la prévalence des dyspnées d'origine cardiaque est beaucoup plus importante que dans la nôtre mais également en comparaison avec les autres séries de la littérature. Dans l'étude de Klok *et coll.* [76] la fréquence était de 29% .

Dans l'étude de Dzidoska-Dudish *et coll.*, seuls 8,3% avaient une HTP-TEC et 3,3% avaient une MTEC, ce qui est assez proche des 7,4% de notre cohorte. Cette étude semble suggérer une prévalence faible de la MTEC qui ne semble pas plus élevée que celle de l'HTP-TEC et bien plus faible que dans notre population (22,2% vs 3,3%). Dans notre étude l'incidence de l'HTP-TEC est cohérente avec les données de la littérature : 8 patients ont développés une HTP-TEC, soit rapportés sur les 440 patients inclus dans notre analyse : une incidence de 1,8% d'HTP-TEC au moins 6 mois après une EP. Dans l'étude de Pengo *et coll.* [35] cette incidence était de 1% à 6 mois, 3,1% à 1 an et 3,8% à 2 ans. L'homogénéité de prévalence de l'HTP-TEC au sein des différentes études est le reflet d'une définition et d'un algorithme diagnostic parfaitement défini et reproductible.

A contrario, l'hétérogénéité des résultats concernant la MTEC est le reflet d'une définition inconstante et d'une absence d'algorithme diagnostic établi. Nos critères diagnostiques étaient la présence d'une OVPR à la scintigraphie de ventilation perfusion avec une probabilité non haute d'hypertension pulmonaire sur l'ETT et des épreuves d'efforts cardio pulmonaires

normales ou non réalisées en l'absence d'une cause cardiaque ou pulmonaire, pour correspondre à la définition de ce syndrome au sein des différentes recommandations[79]. Néanmoins le nombre de patients MTEC a pu être sur diagnostiqué car plusieurs patients ayant un déconditionnement prouvé TECP ont également une OVPR (sans traduction au TECP). Ainsi une OVPR n'est pas synonyme de dysfonction vasculaire. La réalisation de la scintigraphie et du TECP est ainsi utile pour différencier ces 2 affections.

Plusieurs études montrent que les patients ayant des critères de MTEC ont lors de leur explorations une dysfonction vasculaire similaire à celle des patients atteints d'HTP-TEC. Il s'agirait d'une dysfonction ventriculaire droite et d'une insuffisance ventilatoire. Dans une étude récente utilisant des TECP et une IRM myocardique d'effort avec cathétérisme simultané du cœur droit[80], les patients atteints de MTEC avaient une dysfonction ventriculaire droite se situant entre celle des patients atteints d'HTP-TEC et celle de sujet sain. Les paramètres en faveur d'une dysfonction ventriculaire sont les suivants : résistances vasculaires pulmonaires totales anormales, augmentation émoussée de la fraction d'éjection du ventricule droit et de l'index cardiaque à l'effort, diminution de la réserve contractile du ventricule droit (Figure 15). De plus plusieurs patients atteints de MTEC avaient une augmentation de la charge vasculaire pulmonaire à l'effort définie par une PAPm/CO > 3mmHg/L/min

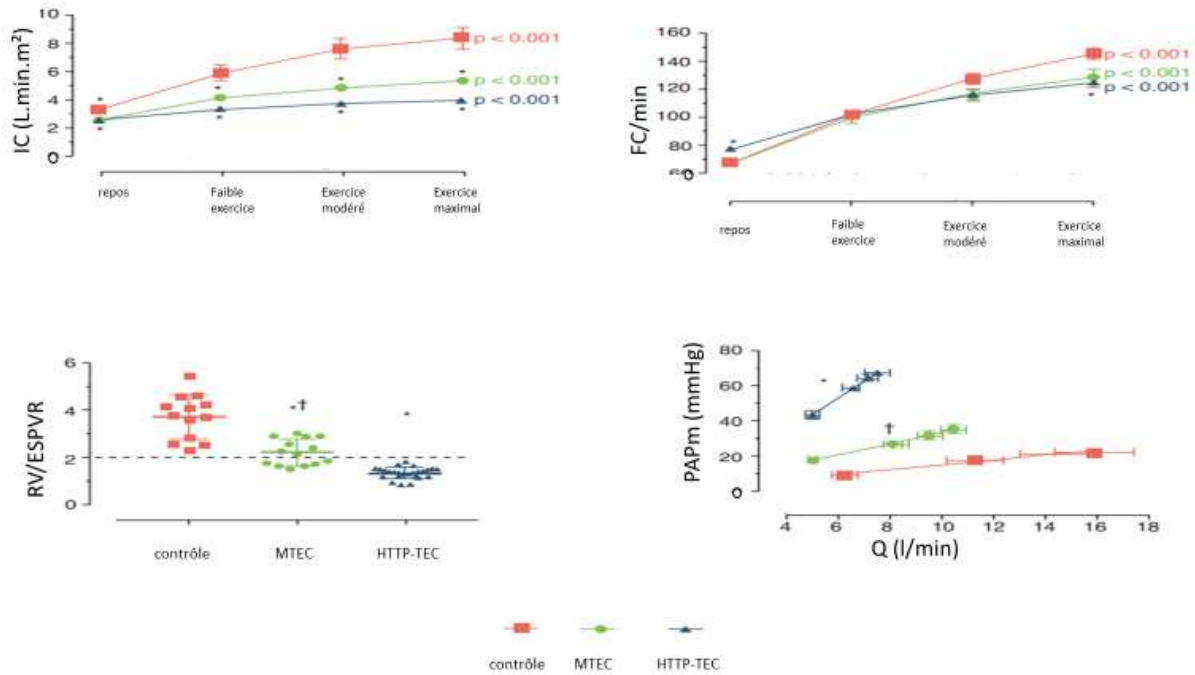


Figure 15 : évolution de l'index cardiaque, la fréquence cardiaque, de la réserve contractile et du rapport de la pression artérielle sur le débit cardiaque durant une imagerie magnétique du myocarde à l'effort chez des patients sains, atteints de MTEC et d'HTP-TEC. Adapté depuis Claeys et coll[80]

Lors des TECP les patients atteints de MTEC ont également des résultats se situant entre ceux des patients atteints de d'HTP-TEC et ceux des patients sains. C'est ce qui a été démontré par une étude cas-témoins de 2014 rapportée par McCabe *et coll.* S'intéressant aux anomalies des échanges gazeux chez les patients ayant une OVPR [81] en comparant 15 patients ayant une MTEC, 15 ayant une HTP-TEC et 10 témoins indemnes de pathologie respiratoire ont bénéficié d'une épreuve d'effort cardio-pulmonaire. Les anomalies mise en évidence dans le groupe MTEC incluent une diminution de la VO_2 max, du débit cardiaque, de la saturation en oxygène et du gradient alvéolo capillaire en oxygène. Les anomalies les plus spécifiques restent les anomalies des échanges gazeux caractérisées par une augmentation de l'espace mort ventilatoire pendant l'effort objectivée par augmentation du rapport V_e/VCO_2 , du rapport V_d/V_t . 5 (*figure 16*) Leur analyse suggérait que l'élévation plus importante du rapport V_d/V_t chez les patients atteints d'HTP-TEC comparativement aux patients MTEC serait responsable d'une plus grande sévérité de l'insuffisance ventilatoire.

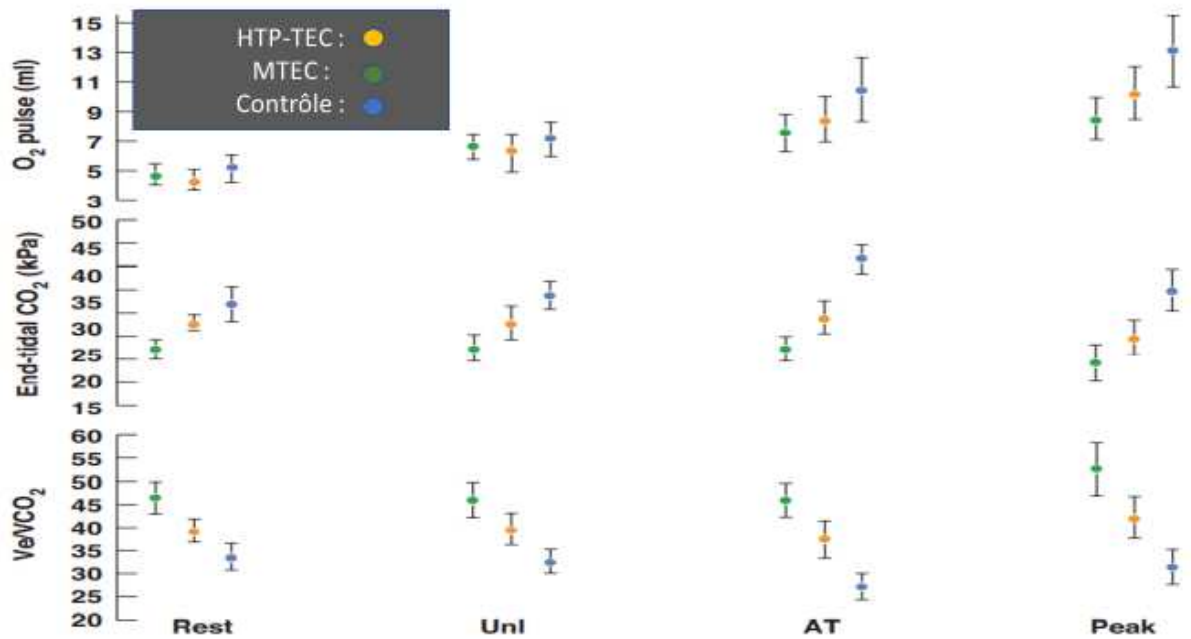


figure 16 : : évolution des paramètres mis en évidence lors des TECP à l'effort chez des patients sains, atteints de MTEC et d'HTP-TEC. Adapté depuis McCabe et coll[81]

Enfin l'équipe de Held *et coll.* s'est intéressée à la caractérisation des limitations fonctionnelles des patients atteints de MTEC et d'HTP-TEC[82] en comparant 31 patients atteints d'HTP-TEC avec 10 patients atteints de MTEC et 41 patients dyspnéiques mais indemne d'OVPR lors d'un cathétérisme droit au repos et à l'effort et des TECP. Lors du cathétérisme droit de repos, la médiane des PAPm étaient respectivement de 40 mmHg en cas d'HTP-TEC, 20,5mmHg en cas de MTEC et 15mmHg dans le groupe contrôle ($p < 0,001$ pour les comparaisons d'HTP-TEC vs MTEC et MTEC vs contrôle). Les patients du groupe MTEC avaient une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) plus élevée que le groupe contrôle mais plus faible que le groupe HTP-TEC (respectivement 243,5, 132 et 474). Lors du cathétérisme d'effort, les patients atteints de MTEC avaient une valeur médiane de PAPm de 44mmHg vs 28mmHg dans le groupe contrôle ($p < 0,05$). Pour rappel le seuil pathologique à l'effort est de 30mmHg[55]. Les données du TECP étaient tout à fait similaire à celle mise en évidence par les autres études avec des résultats se situant entre ceux des patients sains et ceux des patients atteints d'HTP-TEC. (*figure 17*)

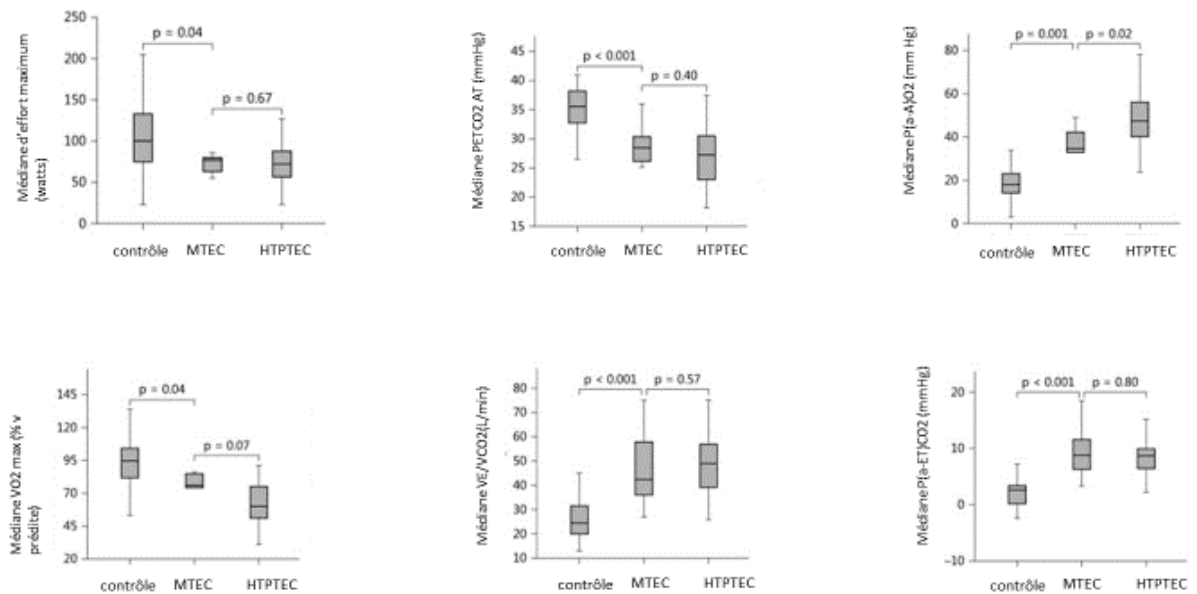


Figure 17 : résultats des tests d'effort cardio pulmonaires chez des patients sains, atteints de MTEC et d'HTP-TEC adaptée de Held et coll [82]

L'un des principaux intérêts du cathétérisme d'effort est de montrer que les symptômes ne sont pas dus à une limitation ventilatoire ou à un déconditionnement, mais bien à l'élévation des pressions à l'effort. Cette étude est très importante car elle est en faveur d'un continuum entre MTEC et HTP-TEC, avec des limitations fonctionnelles comparables entre MTEC et HTP-TEC, par opposition à des patients dyspnéiques sans OVPR. Ces résultats semblent indiquer qu'il y aurait des patients atteints de MTEC ne présentant qu'une hypertension pulmonaire pathologique à l'effort et d'autres n'ayant que des anomalies des échanges gazeux mis en évidence lors de TECP, et d'autres qui ont les deux. Il convient d'examiner si cela représente différents stades de la maladie ou différents phénotypes. Les principaux déterminants de la limitation de l'exercice doivent également être définis. Les patients du groupe MTEC semblent être les patients avec une OVPR symptomatique sans HTP-TEC au repos mais ayant une dysfonction vasculaire qu'il faut rechercher pour pouvoir affirmer le diagnostic. Les autres patients ayant une OVPR symptomatique sans dysfonction vasculaire ni autre cause à la dyspnée sont plus probablement déconditionnés, ce qui pourra être entériné par les TECP fait à la recherche de la dysfonction vasculaire.

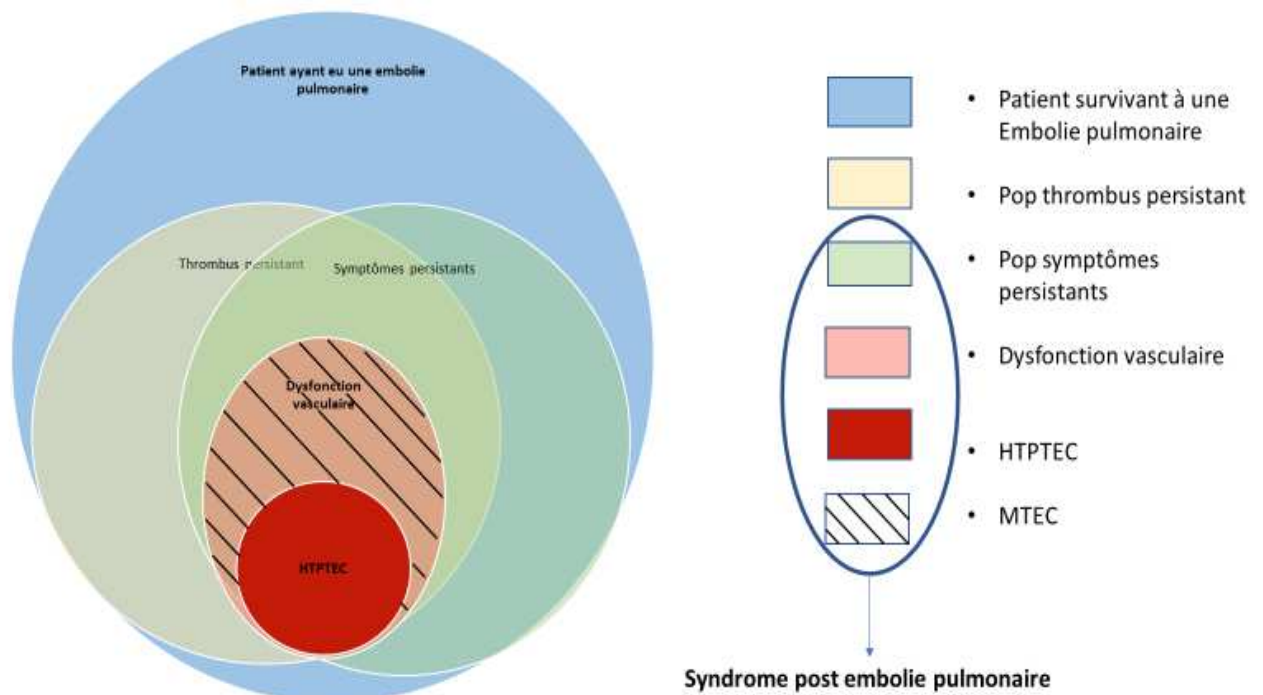


Figure 18: la maladie thrombo-embolique chronique après une embolie pulmonaire en intégrant la participation de la dysfonction vasculaire dans sa définition.

La caractérisation de cette population serait intéressante car une étude suggère une évolution de cette population vers une authentique HTP-TEC, dans une cohorte rétrospective suivant 27 patients atteints de MTEC diagnostiqués entre 1986 et 2017, 4 patients (15%) avaient évolué vers une véritable HTP-TEC [83]. Sur le plan thérapeutique, il n'y a aucune recommandation spécifique à cette population, les différentes options incluant : surveillance simple, surveillance et anticoagulation, endartériectomie pulmonaire, angioplastie pulmonaire percutanée ou traitement médical de contrôle de la pression artérielle pulmonaire.

Une étude portant sur 10 patients atteints d'HTP-TEC avec une PAPm <30 mmHg a montré qu'avec une anticoagulation seule il n'y avait pas d'augmentation de la mortalité mais une amélioration progressive de l'état fonctionnel et l'hémodynamique après un suivi de 3 ans [84], ce qui serait en faveur d'une abstention de thérapeutique invasive pour la prise en charge de ses malades si l'objectif était de réduire leur mortalité ou de limiter leur évolution vers une HTP-TEC.

Sur le plan chirurgical, les seules données concernant la prise en charge de ces patients par endartériectomie pulmonaire viennent d'une étude rétrospective (n=42 patients MTEC[85], (4% des patients qu'ils ont pris en charge par endartériectomie pulmonaires). La survie à 1 an était de 95% et 95% des patients décrivait une amélioration de leur dyspnée et de leur

performance lors des TM6 à 6 mois de l'endartériectomie. Malgré l'absence de mortalité hospitalière, le taux de complication était de 40%. Concernant l'angioplastie pulmonaire, 2 séries rapportent l'intérêt de la technique pour les patients atteints de MTEC. Dans la première, 10 patients jugés inopérables par deux centres experts avec au total 35 séances (médiane de quatre séances par patient) ont connu une amélioration de leur symptômes et de leurs résistances vasculaires pulmonaires au repos [86]. La seule complication notable était la perforation sur guide entraînant une hémoptysie (2,9% des séances, 10% des patients). Dans la deuxième, 15 patients jugés non opérables ont eu des résultats similaires (médiane de 2 séances par patient), auxquels s'ajoutaient une amélioration de l'oxygénation, du TM6 et des paramètres d'exercice y compris les pentes PAPm/CO et V_e/V_{CO_2} [87].

Enfin, il n'existe aucune donnée concernant la prise en charge des patients atteints de MTEC par traitement médical visant à diminuer la pression artérielle pulmonaire.

Proposition de critères pour le diagnostic de MTEC

1. Dyspnée ou limitation des capacités à l'effort
2. Mismatch sur scintigraphie V/Q
3. PAPm au repos < 25 mmHg.
éventuellement < 20mmHg
4. Élévation pathologique des pressions pulmonaires ou des résistances vasculaires pulmonaires à l'effort définie par : PAPm effort > 30mmHg, RVP > 3 unités woods , PAPm/CO slope > 3 mmHg/L/min
5. Ou Anomalies des échanges gazeux mise en évidence lors d'un TECp défini par une élévation des rapports V_e/V_{CO_2} et V_d/v_T à l'effort
6. En l'absence de cardiopathie, pneumopathie ou déconditionnement
7. Après au moins 6 mois d'anticoagulation

Figure 19 proposition de critères en faveur d'une MTEC, PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne, CO : cardiaque output, VO_2 max : VE/V_{CO_2} : PETCO₂

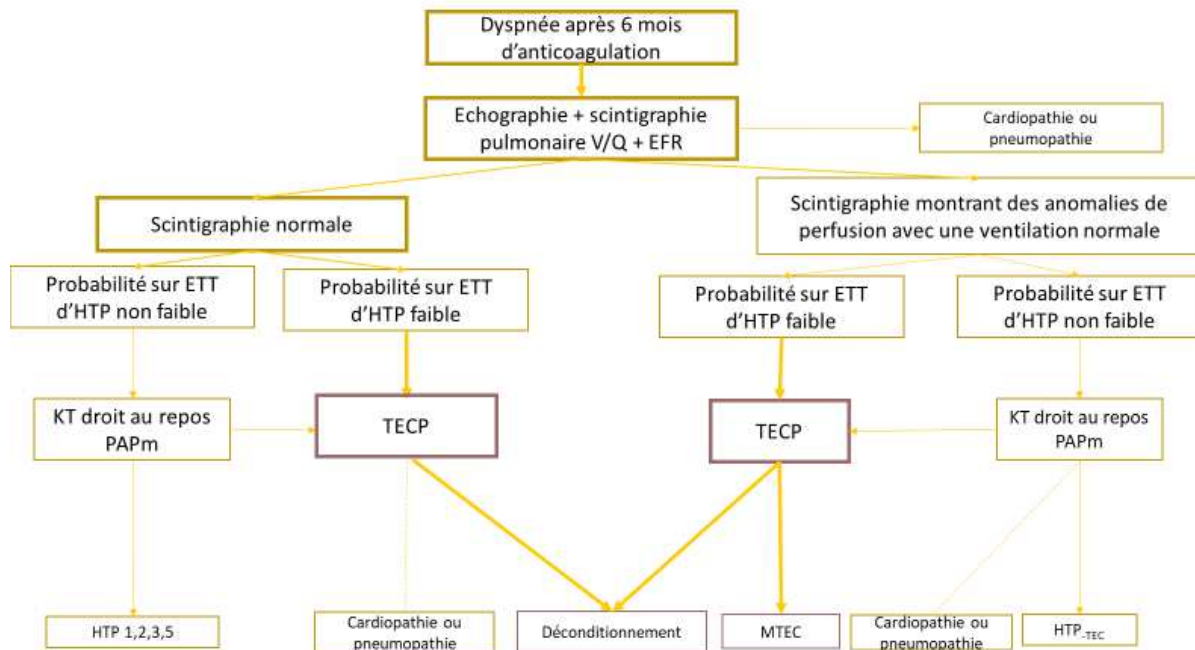
Les prochaines recommandations sur l'hypertension pulmonaire devraient intégrer les nouveaux seuils diagnostiques proposés lors du 6^{ème} congrès mondial sur l'hypertension pulmonaire : au repos PAPm > 20mmHg et à l'effort PAPm > 30 mmHg. Il est ainsi probable que les patients du groupe MTEC deviennent un sous-groupe d'HTP-TEC. Néanmoins il reste indispensable d'identifier ces patients car rien n'indique que leur prise en charge

thérapeutique devrait être identique à celle des patients ayant une HTP-TEC avec élévation des pressions au repos. Il semble donc nécessaire de mener des études prospectives sur l'incidence réelle de cette entité clinique, et sur les traitements à proposer.

Dans notre étude 27% des patients dyspnéiques avait un déconditionnement ou un syndrome d'hyperventilation. Si l'on ne considère que les patients avec un diagnostic confirmé par un TECP, ce pourcentage diminue à 16,7%. Cette prévalence (au décours d'une EP) est extrêmement inconstante. L'étude ELOPE [88] porte sur 100 patients atteints d'EP aiguë non compliquée et cherche à identifier les causes de dyspnée à 1 an. Après exclusion des patients ayant eu plusieurs EP et de ceux présentant des comorbidités majeures (n restant = 88), 40 avaient des résultats pathologiques lors des TECP et parmi eux 35 (87.5%) ont été classés comme ayant un déconditionnement et 5 (12.5%) comme ayant une pathologie pulmonaire. Il n'y avait pas de cardiaque. Ce pourcentage élevé est concordant avec celui de l'étude de Albaghdadi *et coll.* [68] qui s'intéresse à l'exploration des patients ayant eu une EP « massive ou sub-massive » par un test d'effort cardiopulmonaire (n=20), explorés par une ETT et des TECP à 1 et 6 mois. Douze patients (60%) présentaient une intolérance à l'effort définie par VO₂ max < 80 % des valeurs maximales prévues selon l'âge et le sexe à 6 mois dont 9 dyspnéiques (45%). Aucun pathologie cardiaque ou pulmonaire n'était mise en évidence. L'étiologie retenue pour ces 12 patients était un déconditionnement. Dans ces deux études, la prévalence du déconditionnement est ainsi très élevée, supérieure à 80%, alors qu'au sein de notre cohorte elle ne représente que 27% des causes de dyspnée. Cette discordance avec notre étude est probablement liée à nos critères diagnostiques : il aurait fallu rechercher une dysfonction vasculaire pour distinguer les patients ayant un déconditionnement primaire isolé des patients ayant une MTEC. Même dans ce cas la population déconditionnée resterait < 50 % très en dessous de celle des 2 études. Toutefois il est intéressant de noter que dans l'étude de Dzidoska-Dudish *et coll.* qui utilise une méthodologie très proche de la nôtre, aucun déconditionnement n'était diagnostiqué. Cela est encore une fois le reflet d'un défaut de codification de l'algorithme diagnostique de la dyspnée après EP. Même en considérant une prévalence de 27%, cela signifie que plus d'un quart des dyspnées sont accessibles à une prise en charge par réhabilitation ou réentraînement à l'effort avec de très bon résultats.

La *figure 20* propose un algorithme diagnostique des dyspnées post EP, d'après l'analyse de nos pratiques et celles de la littérature. L'objectif est de standardiser l'exploration de ces

dyspnées afin d'améliorer les performances diagnostiques et optimiser la prise en charge des patients.



V. CONCLUSION

En conclusion, notre étude montre qu'après un épisode d'EP un quart des patients décrivent une dyspnée *de novo* ou majorée. Les explorations diagnostiques restent insuffisantes, mais suggèrent une prévalence importante de déconditionnement (accessible à une prise en charge médicale) et de maladie thrombo-embolique chronique dont la caractérisation doit encore être améliorée. La réalisation d'études prospectives pour évaluer la réelle prévalence des différentes étiologies et leur évolution semble importante, afin de mieux prendre en charge ces patients.

Annexe 1 : Caractéristique de la population générale et comparaison des populations dyspnéique et non dyspnéique

	Population totale n = 440	Population dyspnéique n = 119	Population non dyspnéique n = 321	<i>p</i>
Âge	62,4 ± 17,9	60,8 ± 17,7	63,0 ± 18,0	0,247
Genre (homme, %)	222 (50,5)	53 (44,5%)	169 (52,6%)	0,131
IMC	28,4 (6,6)	28,5 ± 7,0	28,4 ± 6,3	0,870
Obésité (%)	124 (35,6)	41 (35%)	83 (35,9)	0,870
Tabagisme	97 (22,1)	30 (25,2)	67 (21)	0,346
Alcool	39 (8,9)	8 (6,7)	31 (9,7)	0,332
HTA	161 (36,6)	47 (39,5)	114 (35,5)	0,441
Diabète	46 (10,5)	10 (8,4)	36 (11,3)	0,387
HCT	109 (24,8)	34 (28,6)	75 (23,4)	0,261
Antécédent cardiologique	82 (18,6)	32 (26,9)	50 (15,6)	0,007 OR=1,5
Antécédent pulmonaire	73 (16,6)	33 (27,7)	40 (12,5)	<10 ⁻³ OR=1,85
Antécédent d'EP	66 (15)	21 (17,6)	45 (14)	0,344
Antécédent néoplasique	94 (21,4)	24 (20,3)	70 (21,8)	0,740
D-dimères	2957 ± 2732	2449 ± 2300	3142 ± 2860	0,014
Obstruction selon Qanadli	19,9	20,1	19,8	0,906
<u>Localisation EP</u>				
Tronculaire	105 (24,8)	23 (19,8)	82 (26,7)	0,124
Lobaire	126 (29,8)	43 (37,1)	83 (27)	
Segmentaire	151 (35,7)	42 (36,2)	109 (35,2)	
Sous segmentaire	41 (9,7)	8 (6,9)	33 (10,7)	
Infarctus pulmonaire	111 (27,4)	30 (28,3)	81 (27,1)	0,810
EP bilatérale	252 (58,2)	65 (54,6)	187 (59,6)	0,353
Rapport VD / VG	64 (14,9)	24 (21,1)	40 (12,7)	0,032

Annexe 1 (suite) : Caractéristique de la population générale et comparaison des populations dyspnéique et non dyspnéique

	Population totale n = 440	Population dyspnéique n = 119	Population non dyspnéique n = 321	P
Élévation troponine	105 (26)	29 (26,4)	76 (25,9)	0,917
Élévation NT pro Bnp	100 (26)	34 (31,8)	66 (24,7)	0,163
<u>Gravité EP</u>				
Faible	180 (41,6)	51 (44)	129 (40,7)	0,302
Intermédiaire faible	216 (49,9)	51 (44)	165 (52,1)	
Intermédiaire fort	32 (7,4)	12 (10,3)	20 (6,3)	
Grave	5 (1,1)	2 (1,7)	3 (0,9)	
TVP	140 (31,8)	41 (34,5)	99 (30,8)	0,470
<u>Niveau de la TVP</u>				
Distale	37 (28,5)	9 (24,3)	28 (30,1)	0,510
proximale	93 (71,5)	28 (75,7)	65 (69,9)	
<u>Traitement</u>				
HBPM	74 (16,9)	15 (12,7)	59 (18,4)	0,044
AVK	71 (16,2)	27 (22,9)	44 (13,8)	
AOD	293 (66,9)	76 (64,4)	217 (67,8)	
<u>Etiologies</u>				
Non provoquée	215 (49,2)	39 (33,3)	176 (55)	<10 ⁻³
Néoplasie	113 (25,9)	49 (41,9)	64 (20)	
Thrombophilie	18 (4,1)	8 (6,8)	10 (3,1)	
Hospitalisation + alitement	65 (14,9)	13 (11,1)	52 (16,3)	
SAPL	9 (2,1)	3 (2,6)	6 (1,9)	
Autres	17 (3,9)	5 (4,3)	12 (3,8)	

Annexe 2 : Facteurs de risque d'obstruction vasculaire pulmonaire résiduelle

	Séquelle	Pas séquelle	P
Sexe homme/femme	15 (40,5)	12 (44,4)	0,467
Tabagisme	8 (21,6)	7 (46,7)	0,504
Alcool	1 (2,7)	2 (8,3)	0,556
Obésité	12 (32,4)	8 (34,8)	0,851
HTA	12 (32,4)	6 (25)	0,534
Diabète	3 (8,1)	1 (4,2)	1
Dyslipidémie	11 (29,7)	2 (8,3)	0,046
Antécédent pulmonaire	7 (18,9)	3 (12,5)	0,508
Antécédent EP	9 (24,3)	0 (0)	0,09
Antécédent Cardiaque	6 (16,2)	4 (16,7)	1
Antécédent néoplasique	10 (27)	1 (4,2)	0,038
Infarctus pulmonaire	8 (25,8)	8 (34,8)	0,475
EP bilatérale	19 (51,4)	17 (70,8)	0,131
VD>VG	6 (16,7)	4 (16,7)	1
Élévation de la troponine	10 (29,4)	3 (13,6)	0,172
Élévation des Nt pro Bnp	11 (31,4)	4 (19)	0,366
TVP	11 (29,7)	10 (41,7)	0,388
<u>Localisation de l'EP</u>			
Tronculaire	6 (16,7)	7 (29,2)	0,315
Lobaire	14 (38,9)	7 (29,2)	
Segmentaire	13 (36,1)	10 (41,7)	
Sous segmentaire	3 (8,3)	0 (0)	
<u>Gravité de l'EP</u>			
Faible	16 (44,4)	13 (54,2)	0,215
Intermédiaire faible	16 (44,4)	10 (41,7)	
Intermédiaire fort	4 (11,4)	0 (0)	
Grave	0 (0)	1 (4,2)	
<u>Étiologies</u>			
Non provoquée	14 (38,9)	10 (41,7)	0,500
Néoplasie	15 (41,7)	7 (29,2)	
Thrombophilie	1 (2,8)	3 (12,5)	
Hospitalisation	4 (11,1)	2 (8,3)	
SAPL	0 (0)	1 (4,2)	
Autres	2 (5,6)	1 (4,2)	

Annexe 3 : Facteurs de risque de MTEC

	MTEC	Absence de MTEC	<i>p</i>
Sexe (homme%)	9 (39,1)	210 (51,7)	0,240
Age	61,8 ± 18,4	62,6 ± 17,8	0,848
Tabagisme	4 (17,4)	91 (22,5)	0,565
Alcool	1 (4,3)	37 (9,1)	0,709
Obésité	10 (43,5)	109 (34,7)	0,396
HTA	10 (43,5)	146 (36)	0,466
Diabète	1 (4,3)	45 (11,1)	0,308
Antécédent pulmonaire	5 (21,7)	65 (16)	0,559
Antécédent EP	6 (26,1)	60 (14,8)	0,144
Antécédent Cardiaque	4 (17,4)	74 (18,2)	0,920
Antécédent néoplasique	7 (30,4)	84 (20,7)	0,294
D-dimères (moyenne)	2120 ± 1898	2901 ± 2771	0,228
Infarctus pulmonaire	4 (21,1)	101 (26,8)	0,580
EP bilatérale	11 (47,8)	233 (58,4)	0,318
VD>VG	5 (22,7)	59 (14,9)	0,356
Qanadli %	19,3 ± 16,4	19,7 ± 17,8	0,934
Élévation de la troponine	4 (18,2)	100 (27)	0,365
élévation des Nt pro Bnp	4 (18,2)	95 (27,9)	0,323
TVP	3 (13)	134 (33)	0,046
<u>Localisation de l'EP</u>			
Tronculaire	2 (8,7)	103 (26,5)	0,047
Lobaire	10 (43,5)	108 (27,8)	
Segmentaire	11 (47,8)	137 (35,2)	
Sous segmentaire	0 (0)	41 (10,5)	
<u>Gravité EP</u>			
Faible	9 (40,9)	166 (41,4)	0,883
Intermédiaire faible	12 (54,5)	199 (49,6)	
Intermédiaire fort	1 (4,5)	31 (7,7)	
Grave	0 (0)	5 (1,2)	
<u>Etiologies</u>			
Non provoquée	11 (50)	199 (49,1)	0,707
Néoplasie	8 (36,4)	104 (25,7)	
Thrombophilie	0 (0)	18 (4,4)	
Hospitalisation	2 (9,1)	61 (15,1)	
SAPL	0 (0)	9 (2,2)	
Autres	1 (4,5)	14 (3,5)	

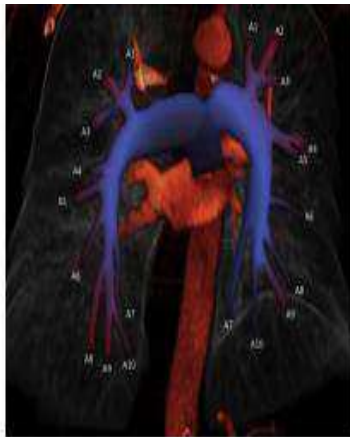
Annexe 4 : Facteurs de risque de désadaptation

	désadaptation	Absence de désadaptation	<i>p</i>
Sexe (homme%)	11 (37,9)	208 (52)	0,143
Age	53,0 ± 14,0	63,2 ± 17,9	0,003
Tabagisme	20 (69)	312 (78,4)	0,239
Obésité	11 (37,9)	108 (35,1)	0,758
HTA	7 (24,1)	149 (37,3)	0,156
Diabète	1 (4,3)	45 (11,1)	0,308
Antécédent pulmonaire	1 (3,4)	69 (17,3)	0,065
Antécédent EP	3 (10,3)	63 (15,8)	0,436
Antécédent Cardiaque	3 (10,3)	75 (18,8)	0,257
Antécédent néoplasique	1 (3,4)	90 (22,5)	0,015
D dimère (moyenne)	1927 ± 1484	2928 ± 2794	0,091
Infarctus pulmonaire	99 (26,9)	6 (21,4)	0,527
EP bilatérale	224 (57)	20 (69)	0,208
VD>VG	6 (21,4)	58 (14,8)	0,349
Qanadli %	20,6 ± 15,2	19,6 ± 18,0	0,934
Elévation de la troponine	2 (7,7)	102 (27,8)	0,025
élévation des Nt pro Bnp	3 (12,5)	96 (28,3)	0,093
TVP	14 (48,3)	123 (30,8)	0,051
<u>Localisation de l'EP</u>			
Tronculaire	11 (37,9)	94 (24,5)	0,326
Lobaire	7 (24,1)	111 (29)	
Segmentaire	10 (34,5)	138 (36)	
Sous segmentaire	1 (3,4)	40 (10,4)	
<u>Gravité EP</u>			
Faible	18 (62,1)	157 (39,8)	0,058
Intermédiaire faible	9 (31)	202 (51,3)	
Intermédiaire fort	1 (3,4)	31 (7,9)	
Grave	1 (3,4)	4 (1,0)	
<u>Etiologies</u>			
Non provoquée	9 (31)	201 (50,5)	0,22
Néoplasie	12 (41,4)	100 (25,1)	
Thrombophilie	4 (13,8)	14 (3,5)	
Hospitalisation	2 (6,9)	61 (15,3)	
SAPL	1 (3,4)	8 (2,0)	
Autres	1 (3,4)	14 (3,5)	

Annexe 5 : Modalité de calcul du score du score de Qanadli

A. Segmentaire droite

- A1 apical LS
- A2 postérieure LS
- A3 antérieure LS
- A4 médiane LM
- A5 latérale LM
- A6 supérieure LI
- A7 médiane LI
- A8 antérieure LI
- A9 latérale LI
- A10 postérieur LI



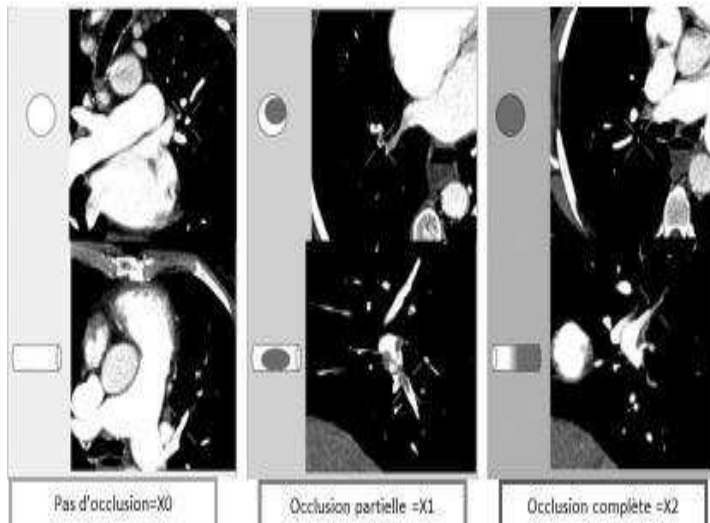
LS : lobe supérieure, LM : Lobe moyen, LI : lobe inférieure

A. Segmentaire gauche

- A1 apical LS
- A2 postérieure LS
- A3 antérieure LS
- A4 supérieure lingula
- A5 inférieure lingula
- A6 supérieure LI
- A7 médiane LI
- A8 antérieure LI
- A9 latérale LI
- A10 postérieur LI

→ **étape 1** : l'arbre artérielle pulmonaire est divisé en 10 artères segmentaires

→ **étape 2** : 1 points est attribué pour la présence d'un thrombus dans chaque artère pulmonaire : si le thrombus est plus proximal, 1 point pour chaque A segmentaire impacté en distalité



Pas d'occlusion=X0

Occlusion partielle =X1

Occlusion complète =X2

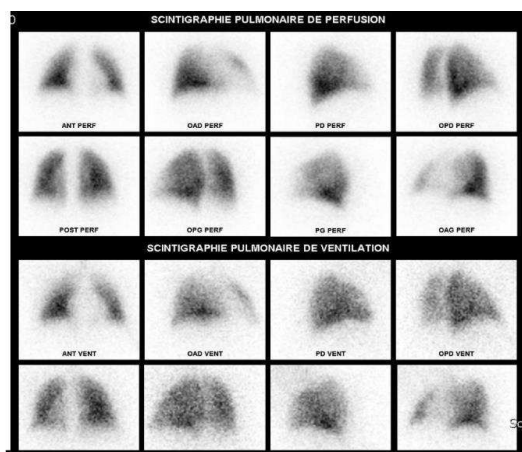
→ **étape 3** pour chaque thrombus multiplier par un facteur de pondération:

- X0 : si aucune obstruction
- X1 : si obstruction partielle
- X2 : si obstruction complète

→ **étape 4** : le pourcentage d'obstruction est obtenu en additionnant les valeurs pour les 20 artères segmentaires, puis en divisant le résultat par 40 et en multipliant par 100

Annexe 6 : Modalité de calcul du score de Meyer

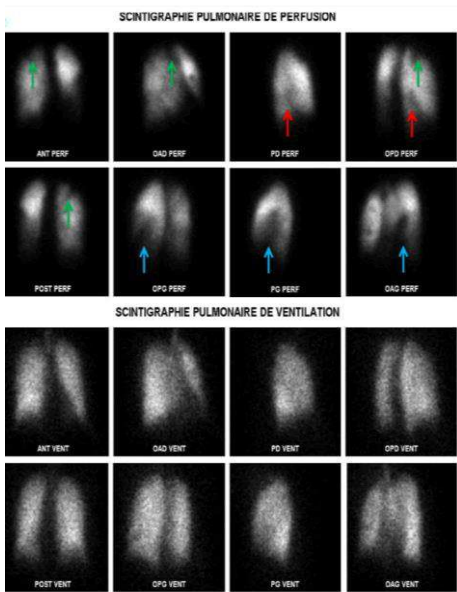
Les séquelles perfusionnelles peuvent être quantifiées à l'aide d'une méthodologie validée après s'être assuré du caractère « mismatché » des défauts [52]. La distribution régionale du débit sanguin artériel pulmonaire permet d'attribuer à chacun des lobes un pourcentage de la vascularisation pulmonaire. Ainsi, en décubitus dorsal et chez un sujet sain, le lobe inférieur droit représente 25% de la vascularisation pulmonaire, le lobe moyen 12%, le lobe supérieur droit 18%, le lobe inférieur gauche 20% et le lobe supérieur gauche 25%. La comparaison de la photo densité de chaque lobe à celle d'un territoire normalement perfusé permet une évaluation semi quantitative de la perfusion, en lui attribuant un score allant de 0 en l'absence totale de perfusion à 1 pour une perfusion normale. La perfusion de chaque lobe peut ainsi être calculée en multipliant ce score par le poids respectif de chacun des lobes. Le score de perfusion globale correspond à la somme du score pour chacun des 5 lobes pulmonaires et le pourcentage d'obstruction résiduelle calculée à l'aide de la formule $(1 - \text{score de perfusion globale}) \times 100$.



Absence d'anomalie en ventilation ou en perfusion : absence de séquelle d'obstruction



Obstruction < 10%



Obstruction > 10 %

A

Annexe 7: score de BORG [89]

0	Aucun effort
1	Très très facile
2	Très facile
3	facile
4	Effort modéré
5	Moyen
6	Un peu difficile
7	Difficile
8	Très difficile
9	Très très difficile
10	Maximal

Annexe 8 : Score de Nijmegen [58]

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
Douleur thoracique					
Tension nerveuse					
Vision floue					
Vertiges					
Confusion ou perte de contact avec la réalité					
Respiration rapide ou profonde					
Essoufflement					
Serrement dans la poitrine					
Ballonnement d'estomac					
Fourmillement dans les doigts					
Difficulté à respirer profondément					
Raideur ou crampes dans les mains et les doigts					
Contraction de la bouche					
Mains ou pieds froids					
Palpitations dans la poitrine					
Anxiété					

Sensibilité : 91%

Spécificité : 95%

Positif si > 23

BIBLIOGRAPHIE

- [1] S. V. Konstantinides *et al.*, « 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) », *Eur. Heart J.*, vol. 41, n° 4, p. 543 - 603, janv. 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
- [2] O. Sanchez *et al.*, « Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, n° 2, p. 249-283, févr. 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2019.01.003.
- [3] Raskob G.E. *et al.*, « Thrombosis », *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 34, n° 11, p. 2363-2371, nov. 2014, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
- [4] F.-A. Allaert, E. Benzenine, et C. Quantin, « Hospital incidence and annual rates of hospitalization for venous thromboembolic disease in France and the USA »:, *Phlebology*, oct. 2016, doi: 10.1177/0268355516653005.
- [5] A. Delluc *et al.*, « Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998: a community-based study in Western France », *Thromb. Haemost.*, vol. 116, n° 5, p. 967-974, oct. 2016, doi: 10.1160/TH16-03-0205.
- [6] J. Donzé *et al.*, « Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism », *Thromb. Haemost.*, vol. 100, n° 5, p. 943-948, nov. 2008, doi: 10.1160/th08-05-0285.
- [7] D. Jiménez *et al.*, « Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism », *Arch. Intern. Med.*, vol. 170, n° 15, p. 1383-1389, août 2010, doi: 10.1001/archinternmed.2010.199.
- [8] C. Becattini *et al.*, « Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model », *Eur. Respir. J.*, vol. 48, n° 3, p. 780-786, 2016, doi: 10.1183/13993003.00024-2016.
- [9] S. Barco *et al.*, « Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 3, p. 277 - 287, mars 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
- [10] P. Prandoni *et al.*, « The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis », *Ann. Intern. Med.*, vol. 125, n° 1, p. 1 - 7, juill. 1996, doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.

- [11] I. E. Albertsen *et al.*, « Risk of Recurrent Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study », *Am. J. Med.*, vol. 131, n° 9, p. 1067-1074.e4, sept. 2018, doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.042.
- [12] P. Prandoni *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*, vol. 92, n° 2, p. 199-205, févr. 2007, doi: 10.3324/haematol.10516.
- [13] R. Lecumberri *et al.*, « Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism », *Thromb. Haemost.*, vol. 110, n° 4, p. 834-843, oct. 2013, doi: 10.1160/TH13-02-0132.
- [14] F. Couturaud *et al.*, « Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial », *JAMA*, vol. 314, n° 1, p. 31-40, juill. 2015, doi: 10.1001/jama.2015.7046.
- [15] F. Couturaud *et al.*, « Six months versus two years of oral anticoagulation after a first episode of unprovoked deep-vein thrombosis. The PADIS-DVT randomized clinical trial », *Haematologica*, vol. 104, n° 7, p. 1493 - 1501, juill. 2019, doi: 10.3324/haematol.2018.210971.
- [16] F. Boutitie *et al.*, « Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials », *BMJ*, vol. 342, p. d3036, mai 2011, doi: 10.1136/bmj.d3036.
- [17] T. Baglin *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. JTH*, vol. 8, n° 11, p. 2436 - 2442, nov. 2010, doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04022.x.
- [18] M. A. Rodger *et al.*, « Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study », *BMJ*, vol. 356, mars 2017, doi: 10.1136/bmj.j1065.
- [19] M. Marcucci *et al.*, « Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 13, n° 5, p. 775 - 781, mai 2015, doi: 10.1111/jth.12871.

- [20] A. Tosetto *et al.*, « Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH) », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 10, n° 6, p. 1019-1025, juin 2012, doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x.
- [21] S. D. Qanadli *et al.*, « New CT Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism », *Am. J. Roentgenol.*, vol. 176, n° 6, p. 1415 - 1420, juin 2001, doi: 10.2214/ajr.176.6.1761415.
- [22] G. Meyer, M. A. Collignon, F. Guinet, A. A. Jeffrey, L. Barritault, et H. Sors, « Comparison of perfusion lung scanning and angiography in the estimation of vascular obstruction in acute pulmonary embolism », *Eur. J. Nucl. Med.*, vol. 17, n° 6, p. 315-319, juin 1990, doi: 10.1007/BF01268022.
- [23] J. van Es *et al.*, « Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, n° 4, p. 679-685, 2013, doi: 10.1111/jth.12150.
- [24] B. Cosmi, M. Nijkeuter, M. Valentino, M. V. Huisman, L. Barozzi, et G. Palareti, « Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism », *Intern. Emerg. Med.*, vol. 6, n° 6, p. 521-528, déc. 2011, doi: 10.1007/s11739-011-0577-8.
- [25] N. Tunariu *et al.*, « Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension », *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.*, vol. 48, n° 5, p. 680-684, mai 2007, doi: 10.2967/jnumed.106.039438.
- [26] O. Sanchez *et al.*, « Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 8, n° 6, p. 1248 - 1255, 2010, doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x.
- [27] D. Poli *et al.*, « Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy », *Thromb. Haemost.*, vol. 109, n° 2, p. 181-186, févr. 2013, doi: 10.1160/TH12-07-0534.
- [28] B. Planquette *et al.*, « Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study », *Thromb. Res.*, vol. 148, p. 70-75, déc. 2016, doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.030.

- [29] T. Wan *et al.*, « Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study », *Thromb. Res.*, vol. 162, p. 104-109, févr. 2018, doi: 10.1016/j.thromres.2017.11.020.
- [30] L. Raj *et al.*, « Predictors for Residual Pulmonary Vascular Obstruction after Unprovoked Pulmonary Embolism: Implications for Clinical Practice-The PADIS-PE Trial », *Thromb. Haemost.*, vol. 119, n° 9, p. 1489-1497, sept. 2019, doi: 10.1055/s-0039-1692424.
- [31] M. Nijkeuter, M. M. C. Hovens, B. L. Davidson, et M. V. Huisman, « Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review », *Chest*, vol. 129, n° 1, p. 192-197, janv. 2006, doi: 10.1378/chest.129.1.192.
- [32] R. Pesavento *et al.*, « Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism », *Eur. Respir. J.*, vol. 49, n° 5, mai 2017, doi: 10.1183/13993003.01980-2016.
- [33] C. Becattini, M. Giustozzi, P. Cerdà, L. A. Cimini, A. Riera - Mestre, et G. Agnelli, « Risk of recurrent venous thromboembolism after acute pulmonary embolism: Role of residual pulmonary obstruction and persistent right ventricular dysfunction. A meta-analysis », *J. Thromb. Haemost.*, vol. 17, n° 8, p. 1217-1228, 2019, doi: 10.1111/jth.14477.
- [34] C. Tromeur *et al.*, « Risk factors for recurrent venous thromboembolism after unprovoked pulmonary embolism: the PADIS-PE randomised trial », *Eur. Respir. J.*, vol. 51, n° 1, janv. 2018, doi: 10.1183/13993003.01202-2017.
- [35] V. Pengo *et al.*, « Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism », <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032274>, oct. 08, 2009. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa032274> (consulté le sept. 14, 2020).
- [36] Y. M. Ende-Verhaar *et al.*, « Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature », *Eur. Respir. J.*, vol. 49, n° 2, févr. 2017, doi: 10.1183/13993003.01792-2016.
- [37] K. M. Moser *et al.*, « Chronic pulmonary thromboembolism in dogs treated with tranexamic acid », *Circulation*, vol. 83, n° 4, p. 1371 - 1379, avr. 1991, doi: 10.1161/01.cir.83.4.1371.
- [38] M. A. Olman, J. J. Marsh, I. M. Lang, K. M. Moser, B. R. Binder, et R. R. Schlegel, « Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension », *Circulation*, vol. 86, n° 4, p. 1241 - 1248, oct. 1992, doi: 10.1161/01.cir.86.4.1241.

- [39] I. M. Lang, J. J. Marsh, M. A. Olman, K. M. Moser, et R. R. Schleef, « Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli », *Circulation*, vol. 90, n° 2, p. 706-712, août 1994, doi: 10.1161/01.cir.90.2.706.
- [40] « Fibrin Derived from Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Is Resistant to Lysis ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662971/> (consulté le oct. 23, 2020).
- [41] « Antibodies Against the Fibrin β -Chain Amino-Terminus Detect Active Canine Venous Thrombi in Circulation ». <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.96.9.3173> (consulté le oct. 23, 2020).
- [42] T. A. Morris, J. J. Marsh, R. Fagnani, M. Hagan, et K. M. Moser, « Degree of Polymer Organization Decreases the Binding of a Monoclonal Antibody Raised against the β -Chain Amino Terminus of Fibrin », *Thromb. Haemost.*, vol. 77, n° 4, p. 704 - 709, 1997, doi: 10.1055/s-0038-1656038.
- [43] J. J. Marsh, P. G. Chiles, N.-C. Liang, et T. A. Morris, « Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-associated dysfibrinogenemias exhibit disorganized fibrin structure », *Thromb. Res.*, vol. 132, n° 6, p. 729 - 734, 2013, doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.024.
- [44] J. Bernard et E. S. Yi, « Pulmonary thromboendarterectomy: a clinicopathologic study of 200 consecutive pulmonary thromboendarterectomy cases in one institution », *Hum. Pathol.*, vol. 38, n° 6, p. 871-877, juin 2007, doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.017.
- [45] D. Zabini *et al.*, « Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients », *Eur. Respir. J.*, vol. 44, n° 4, p. 951-962, oct. 2014, doi: 10.1183/09031936.00145013.
- [46] H. Kimura *et al.*, « Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension », *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 164, n° 2, p. 319-324, juill. 2001, doi: 10.1164/ajrccm.164.2.2006154.
- [47] K. M. Moser, M. L. Metersky, W. R. Auger, et P. F. Fedullo, « Resolution of Vascular Steal After Pulmonary Thromboendarterectomy », *Chest*, vol. 104, n° 5, p. 1441-1444, nov. 1993, doi: 10.1378/chest.104.5.1441.
- [48] R. J. Oudiz *et al.*, « Usefulness of right-to-left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension », *Am. J. Cardiol.*, vol. 105, n° 8, p. 1186-1191, avr. 2010, doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.024.

- [49] R. Bauer *et al.*, « Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension », *Respir. Med.*, vol. 101, n° 11, p. 2366 - 2369, nov. 2007, doi: 10.1016/j.rmed.2007.06.014.
- [50] J. Tolle, A. Waxman, et D. Systrom, « Impaired systemic oxygen extraction at maximum exercise in pulmonary hypertension », *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 40, n° 1, p. 3-8, janv. 2008, doi: 10.1249/mss.0b013e318159d1b8.
- [51] V. Mainguy *et al.*, « Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension », *Thorax*, vol. 65, n° 2, p. 113-117, févr. 2010, doi: 10.1136/thx.2009.117168.
- [52] P. Laveneziana *et al.*, « Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension », *Eur. Respir. J.*, vol. 41, n° 3, p. 578-587, mars 2013, doi: 10.1183/09031936.00223611.
- [53] A. Boucly *et al.*, « Intensity and quality of exertional dyspnoea in patients with stable pulmonary hypertension », *Eur. Respir. J.*, janv. 2019, doi: 10.1183/13993003.02108-2018.
- [54] F. A. Klok *et al.*, « Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism », *J. Thromb. Haemost. JTH*, vol. 14, n° 1, p. 121-128, janv. 2016, doi: 10.1111/jth.13175.
- [55] G. Simonneau *et al.*, « Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension », *Eur. Respir. J.*, vol. 53, n° 1, 2019, doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
- [56] O. Paul, « Da Costa's syndrome or neurocirculatory asthenia. », *Br. Heart J.*, vol. 58, n° 4, p. 306-315, oct. 1987.
- [57] « Prevalencia del síndrome de hiperventilación en pacientes tratados por asma en una consulta de neumología | Archivos de Bronconeumología ». <https://www.archbronconeumol.org/es-prevalencia-del-sindrome-hiperventilacion-pacientes-articulo-13074593> (consulté le sept. 20, 2020).
- [58] J. van Dixhoorn et H. J. Duivenvoorden, « Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome », *J. Psychosom. Res.*, vol. 29, n° 2, p. 199-206, 1985, doi: 10.1016/0022-3999(85)90042-x.
- [59] J. Vansteenkiste, F. Rochette, et M. Demedts, « Diagnostic tests of hyperventilation syndrome », *Eur. Respir. J.*, vol. 4, n° 4, p. 393-399, avr. 1991.

- [60] C. Dubreuil, C. Chenivesse, G. Garcia, et M. Dubois, « Le syndrome d'hyperventilation », *Rev. Mal. Respir. Actual.*, vol. 4, n° 4, p. 243-249, sept. 2012, doi: 10.1016/S1877-1203(12)70238-0.
- [61] L. L. M. Van De Ven, B. J. Mouthaan, et M. J. A. J. M. Hoes, « Treatment of the hyperventilation syndrome with bisoprolol: A placebo-controlled clinical trial », *J. Psychosom. Res.*, vol. 39, n° 8, p. 1007-1013, nov. 1995, doi: 10.1016/0022-3999(95)00508-0.
- [62] M. J. A. J. M. Hoes, P. Colla, et H. Folgering, « Clomipramine Treatment of Hyperventilation Syndrome », *Pharmacopsychiatry*, vol. 13, n° 01, p. 25-28, janv. 1980, doi: 10.1055/s-2007-1019606.
- [63] « The Hyperventilation Syndrome | The British Journal of Psychiatry | Cambridge Core ». <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/hyperventilation-syndrome/58A4ECE1F86ED6C90B559F8F872340A8> (consulté le oct. 04, 2020).
- [64] « Does manual therapy provide additional benefit to breathing retraining in the management of dysfunctional breathing? A randomised controlled trial: Disability and Rehabilitation: Vol 37, No 9 ». <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09638288.2014.941020> (consulté le oct. 04, 2020).
- [65] « Effects of Acupuncture As A Treatment for Hyperventilation Syndrome: A Pilot, Randomized Crossover Trial | The Journal of Alternative and Complementary Medicine ». <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2006.5283> (consulté le oct. 04, 2020).
- [66] « Normalizing CO2 in chronic hyperventilation by means of a novel breathing mask: a pilot study - Johansen - 2013 - The Clinical Respiratory Journal - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/crj.12016> (consulté le oct. 04, 2020).
- [67] V. Valentin, F. Bart, J.-M. Grosbois, J. Chabrol, G. Terce, et B. Wallaert, « Épreuve fonctionnelle à l'exercice et dyspnée inexpliquée : à propos de 194 cas », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 36, n° 5, p. 591-599, mai 2019, doi: 10.1016/j.rmr.2019.03.012.
- [68] M. S. Albaghdadi *et al.*, « Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients Following Massive and Submassive Pulmonary Embolism », *J. Am. Heart Assoc.*, vol. 7, n° 5, 03 2018, doi: 10.1161/JAHA.117.006841.
- [69] J. W. Hurst, D. C. Morris, et R. W. Alexander, « The use of the New York Heart Association's classification of cardiovascular disease as part of the patient's complete

Problem List», *Clin. Cardiol.*, vol. 22, n° 6, p. 385 - 390, juin 1999, doi: 10.1002/clc.4960220604.

[70] N. Galiè *et al.*, « 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertensionThe Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) », *Eur. Heart J.*, vol. 37, n° 1, p. 67-119, janv. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.

[71] « Rationale, Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE) ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821113/> (consulté le oct. 07, 2020).

[72] « Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM Séance du jeudi 22 novembre 2012 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-22-novembre-2012-Communique> (consulté le oct. 07, 2020).

[73] « Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) | Circulation ». https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (consulté le sept. 14, 2020).

[74] P. Dorfmüller *et al.*, « Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature », *Eur. Respir. J.*, vol. 44, n° 5, p. 1275-1288, nov. 2014, doi: 10.1183/09031936.00169113.

[75] F. A. Klok, J. E. Tijmensen, M. L. A. Haeck, K. W. van Kralingen, et M. V. Huisman, « Persistent dyspnea complaints at long-term follow-up after an episode of acute pulmonary embolism: results of a questionnaire », *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 19, n° 8, p. 625-629, déc. 2008, doi: 10.1016/j.ejim.2008.02.006.

[76] F. A. Klok, K. W. van Kralingen, A. P. J. van Dijk, F. H. Heyning, H. W. Vliegen, et M. V. Huisman, « Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism », *Respir. Med.*, vol. 104, n° 11, p. 1744 - 1749, nov. 2010, doi: 10.1016/j.rmed.2010.06.006.

[77] M. Tavoly *et al.*, « The impact of post-pulmonary embolism syndrome and its possible determinants », *Thromb. Res.*, vol. 171, p. 84-91, 2018, doi: 10.1016/j.thromres.2018.09.048.

- [78] O. Dzikowska-Diduch *et al.*, «“The post-pulmonary syndrome - results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism” », *Thromb. Res.*, vol. 186, p. 30-35, févr. 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2019.12.008.
- [79] N. Galiè *et al.*, « 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertensionThe Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) », *Eur. Heart J.*, vol. 37, n° 1, p. 67-119, janv. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- [80] M. Claeys *et al.*, « Impaired Cardiac Reserve and Abnormal Vascular Load Limit Exercise Capacity in Chronic Thromboembolic Disease », *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 12, n° 8 Pt 1, p. 1444-1456, 2019, doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.021.
- [81] C. McCabe *et al.*, « Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism », *Thromb. Res.*, vol. 132, n° 6, p. 659-665, déc. 2013, doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.032.
- [82] M. Held *et al.*, « Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease », *Respiration*, vol. 91, n° 6, p. 503 - 509, 2016, doi: 10.1159/000447247.
- [83] R. Suda *et al.*, « Long-term follow-up data about chronic thromboembolic disease », *Eur. Respir. J.*, vol. 54, n° suppl 63, sept. 2019, doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA5165.
- [84] R. Romaszkiwicz *et al.*, « Clinical course of unoperated mild chronic thromboembolic pulmonary hypertension », *Kardiol. Pol.*, vol. 69, n° 5, p. 438-443, 2011.
- [85] « Outcome of pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic disease with normal hemodynamic: is it time to change the definition of CTEPH | European Respiratory Society ». https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA1439?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=_European_Respiratory_Journal_TrendMD_0 (consulté le sept. 01, 2020).
- [86] M. Velázquez *et al.*, « Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Observational Study in a Referral Unit », *Rev. Esp. Cardiol. Engl. Ed.*, vol. 72, n° 3, p. 224 - 232, mars 2019, doi: 10.1016/j.rec.2018.02.020.

[87] T. Inami, M. Kataoka, H. Kikuchi, A. Goda, et T. Satoh, « Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest », *Int. J. Cardiol.*, vol. 289, p. 116 - 118, août 2019, doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.080.

[88] S. R. Kahn *et al.*, « Functional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Prospective Cohort Study », *CHEST*, vol. 151, n° 5, p. 1058-1068, mai 2017, doi: 10.1016/j.chest.2016.11.030.

[89] « Echelle de Borg.sport », p. 3.

RESUME

Introduction – L’embolie pulmonaire (EP) est une pathologie fréquente dont la mortalité est importante. Ses principales complications à distance sont la récurrence et la dyspnée post EP. L’objectif de notre travail était de décrire la prévalence de la dyspnée post EP, les explorations réalisées et les diagnostics posés.

Patients et méthode – Il s’agit d’une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients hospitalisés pour EP entre janvier 2015 et septembre 2019. Deux groupes ont été constitués en fonction de l’existence ou non d’une dyspnée post EP à 6 mois, et comparés l’un à l’autre. Dans le groupe dyspnée, les modalités d’explorations, les résultats de ces examens et le diagnostic étiologique ont été relevés et analysés.

Résultats – Au total, 440 patients ont été inclus dans l’étude dont 119 patients dyspnéiques (27%). Il n’y avait pas de différence d’obstruction initiale entre les 2 groupes de patients (19,8% vs 20,1%). Les examens les plus fréquemment réalisés étaient la scintigraphie et l’ETT. Le recours au test d’effort cardiopulmonaire était faible (22.7%). La dyspnée était expliquée par une cause cardiologique ou pneumologique dans 40% des cas. La prévalence de la maladie thrombo-embolique chronique était de 20% et l’HTP-TEC de 8%. Une désadaptation à l’effort était retrouvée dans 26.8% des cas. Les patients dyspnéiques avaient plus d’antécédents cardiologiques ; ils étaient plus jeunes, avec des D-dimères moins élevés au diagnostic mais un rapport VD/VG plus fréquemment supérieur à 1. Ces patients avaient également plus fréquemment un antécédent carcinologique ou un cancer actif.

Conclusion – La dyspnée post EP est fréquente et son exploration doit être codifiée afin d’aboutir à un diagnostic étiologique permettant une prise en charge adaptée. Si l’incidence et l’algorithme diagnostique de l’hypertension pulmonaire sont parfaitement définis, il n’en est pas de même pour la maladie thrombo-embolique chronique et la désadaptation, ce qui rend complexe la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces patients.

Mots Clés : embolie pulmonaire ; dyspnée ; obstruction résiduelle ; hypertension pulmonaire ; maladie thrombo-embolique chronique ; déconditionnement