

L'Embolie Pulmonaire Fibrino-Cruorique : Fréquence, Physiopathologie, Tableau Clinique et Traitement

Pulmonary Thromboembolism: Incidence, Physiopathology, diagnosis and treatment

Mabrouk Bahloul¹, Anis Chaari¹, Hassen Dammak¹, Leila Abid², Daoud Salima¹, Hichem Ksibi¹, Mohamed Samet¹, Hatem Kallel¹, and Mounir Bouaziz¹.

1. Service de Réanimation médicale. Hôpital Habib Bourguiba, Sfax- Tunisie.

2. Service de Cardiologie. CHU Hédi Chaker, Sfax- Tunisie.

RÉSUMÉ

Objectifs: L'objectif de ce travail est de faire le point sur les données physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques actuelles des embolies pulmonaires fibrino-cruoriques.

Les complications thromboemboliques sont fréquentes dans les structures hospitalières et surtout les milieux de soins intensifs. Elles surviennent le plus souvent sur un terrain prédisposé. L'embolie pulmonaire (EP) est la complication la plus redoutable de la maladie thromboembolique veineuse. Le degré du retentissement hémodynamique et respiratoire va dépendre de deux éléments: l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire et l'état cardio-respiratoire sous jacent. L'évaluation clinique constitue une étape fondamentale pour suspecter le diagnostic d'EP malgré que les signes cliniques des embolies pulmonaires manquent de sensibilité et de spécificité. Chez les patients de réanimation qui sont souvent intubés ventilés et sédatisés, le diagnostic de l'EP doit être évoqué devant toute instabilité hémodynamique inexpliquée et toute hypoxémie inexpliquée. Une fois, le diagnostic de l'EP en réanimation est évoqué chez des patients qui consultent à la salle d'urgence un dosage négatif des D-Dimères par la technique ELISA permet d'exclure le diagnostic d'EP avec une valeur prédictive négative de 95 à 98 %. L'échographie cardiaque peut orienter et même parfois confirmer ce diagnostic. L'angioscanner spiralé représente le meilleur moyen de confirmation de l'EP surtout en milieu de réanimation. L'EP constitue une urgence thérapeutique. Le traitement comporte un volet symptomatique et un volet étiologique dont la pièce angulaire est l'anti-coagulation. La fibrinolyse est réservée pour les EP graves. La prévention est le meilleur traitement de la maladie thromboembolique veineuse.

Mots-clés

Embolie Pulmonaire, Phlébite, Thromboses, Anticoagulation, Prévention

SUMMARY

Aim : The objective of this work was to review current data about the pathophysiology, clinical features, and treatment of pulmonary thromboembolism.

Venous thromboembolism (VTE) remains a major challenge in hospitalised especially the care of critically ill patients. Pulmonary embolism (PE) is the major complication of VTE. By occluding the pulmonary arterial bed it may lead to acute life-threatening but potentially reversible right ventricular failure. The outcome of patients with PE is quite variable depending primarily on the cardio-respiratory status and the embolus size. PE is a difficult diagnosis that may be missed because of non-specific clinical presentation. Clinical signs include hypoxia, tachypnea, and tachycardia. Severe cases of untreated PE can lead to circulatory instability, and sudden death. However, in ICU, most of patients require sedation and mechanical ventilation. The clinical manifestations usually observed in this condition (PE) cannot be exhibited by these patients and clinical presentation is usually atypical. For these reasons, the diagnosis of PE is usually suspected when un-explicated hypoxemia and/or shock and arterial hypotension were observed. Positive diagnosis is based on these clinical findings in combination with laboratory tests and imaging studies. D-dimer testing is of clinical use when there is a suspicion of DVT or pulmonary embolism PE. In Emergency department, a negative D-dimer test will virtually rule out thromboembolism with a negative predictive value at 95 to 98%. In massive and submassive PE, dysfunction of the right side of the heart can be seen on echocardiography. While the gold standard for diagnosis is the finding of a clot on pulmonary angiography, CT pulmonary angiography is the most commonly used imaging modality today. When the diagnosis is confirmed, anticoagulant therapy is the mainstay of treatment. Acutely, supportive treatments a pivotal role in the management of patients with PE. Severe cases may require thrombolysis with drugs such as tissue plasminogen activator (tPA) or may require surgical intervention via pulmonary thrombectomy. Prevention is highly warranted.

Key- words

Pulmonary Embolism, Deep vein thrombosis, Anticoagulation, Prevention.

1-EPIDEMIOLOGIE

La maladie veineuse thromboembolique (MTEV) représente encore un problème de santé publique dans tous les pays. En effet, aux Etats-Unis, 5 Millions de thromboses veineuses profondes (TVP) et 630 000 cas d'EP sont enregistrés chaque année [1]. En France, l'incidence annuelle est de 60 embolies pulmonaires pour 100 000 habitants [2]. De même, les complications thromboemboliques sont fréquentes chez les patients hospitalisés. En effet, en dehors d'une anti-coagulation préventive, 10 à 60 % des patients hospitalisés développent ce type de complication [3]. L'EP représente la cause du décès des patients hospitalisés dans 10 à 30 % des cas [3, 4]. Les séries autopsiques faites chez des patients pour lesquels la cause de décès était une EP diagnostiquée en post mortem, montrent que l'incidence réelle de l'EP bien que largement étudiée au cours de ces 3 décennies reste toujours sous estimée [5, 6, 7]. En effet, l'EP représente 4,3 à 13,5 % des causes des morts subites selon les études récemment rapportées [8, 9]. En plus du retentissement sur le pronostic vital, les coûts de santé engendrés par l'EP sont importants. Dans une analyse américaine coût efficacité, les coûts moyens de la prise en charge de l'EP ont été estimés à environ 6300 Dollars [10].

Dans les unités de soins intensifs, les facteurs de risque sont multiples : à ceux présents avant l'admission (chirurgie récente, sepsis, cancer, accident vasculaire, insuffisances cardiaque ou respiratoire, antécédent de MVTE, grossesse, âge), s'ajoutent ceux acquis durant le séjour (immobilisation, curarisation, cathéters centraux, ventilation assistée, hémodialyse).

En l'absence de prophylaxie, les taux des thromboses veineuses (TV) asymptomatiques rapportés sont compris dans une très large fourchette entre moins de 10 et près de 100 % [11-13] selon le type de recrutement des patients et selon les moyens diagnostiques (Echodoppler, Phlébographie, Fibrinogène marquée). Le taux de TV proximales oscille entre 25 et 32 % [14]. Cependant, même l'utilisation d'une anti-coagulation préventive bien qu'elle diminue nettement la fréquence de cette pathologie, ne prévient pas complètement contre ce type de complication [14]. La fréquence des EP est plus faible, oscillant entre 0.7 et 6% même chez des patients recevant une anti-coagulation préventive [15].

2- PHYSIOPATHOLOGIE

Sur le plan physiopathologique, la maladie thromboembolique commence souvent par la constitution d'un thrombus au niveau des membres inférieurs (dans plus de 90 % des cas). Ce dernier va ensuite migrer le long des veines fémorales, iliaques et la veine cave inférieure pour aller dans le ventricule droit où il sera envoyé par la suite au niveau du tronc de l'artère pulmonaire où dans ses branches de division entraînant des conséquences respiratoires et hémodynamiques.

2.1- La Formation du thrombus

Trois facteurs exposent à la formation de complications thromboemboliques. Ces trois ont été décrit par Virchow (la Triade de Virchow) il y'a plus d'un siècle, il s'agit de la stase sanguine, l'hypercoagulabilité et de la lésion pariétale [16 - 18]. Le thrombus se forme dans 90 % des cas au niveau des veines profondes des membres inférieurs [16, 19, 20]. Il est alors asymptomatique et peut le rester plusieurs jours. Quand les capacités de lyse physiologique du patient sont dépassées, il y'a un risque d'extension qui se fait en

amont et surtout en aval avec un thrombus non adhérent à la paroi comportant un risque important d'EP [17]. La migration vers la circulation pulmonaire est responsable d'une oblitération brutale de l'artère pulmonaire ou de ses branches de division, entraînant des conséquences hémodynamiques et respiratoires. Les Figures 1 et 2 schématisent respectivement les mécanismes de formation des thromboses et l'évolution des thromboses veineuses en dehors d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adéquate.

Figure 1 : Mécanismes de formation des thromboses veineuses profondes (Triade de Virchow)

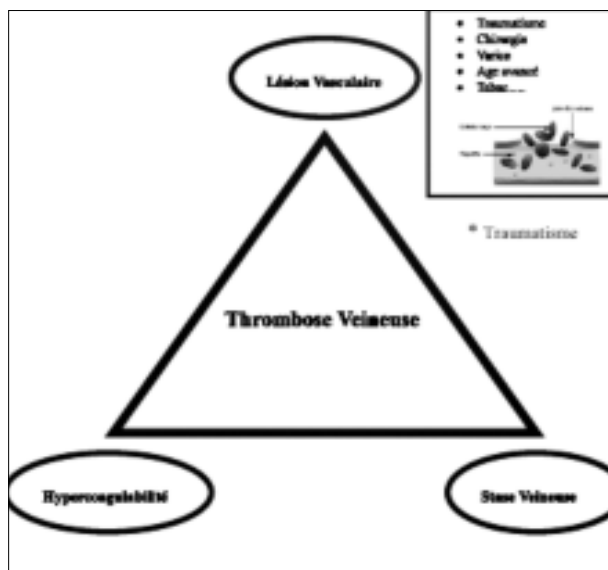
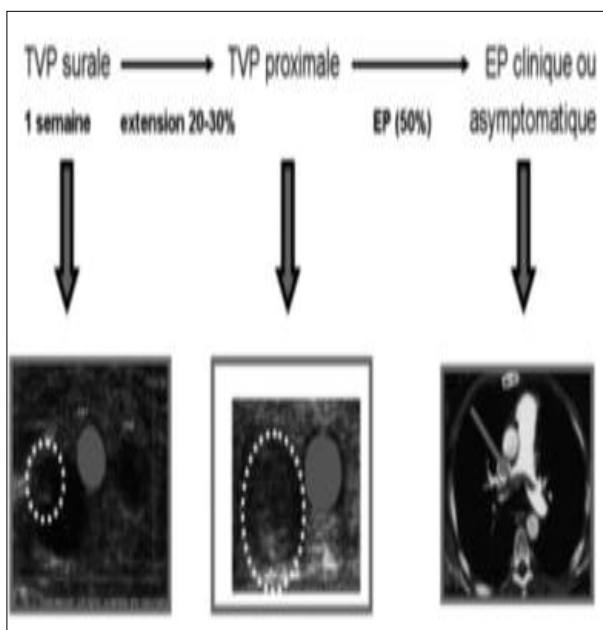


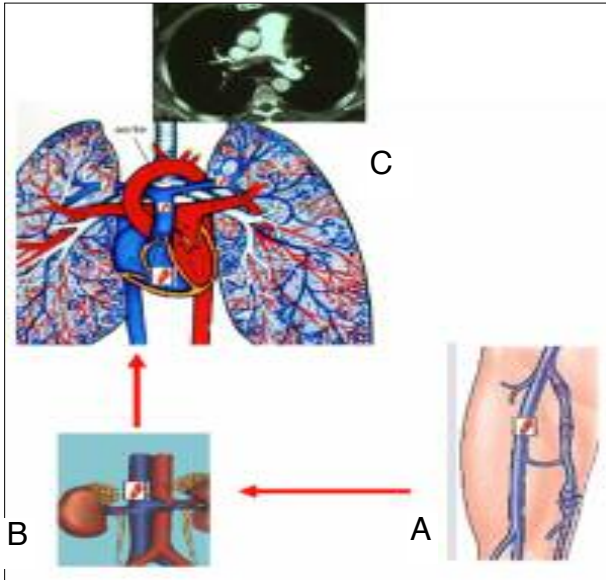
Figure 2 : Évolution naturelle de la MTEV (sans traitement). TVP = thrombose veineuse profonde ; EP = Embolie Pulmonaire.



2.2- Conséquences hémodynamiques

Ces conséquences sont secondaires à une oblitération brutale de l'artère pulmonaire ou de ses branches de division (Figure 3). En effet, L'EP est responsable d'une augmentation de la post charge ventriculaire droite.

Figure 3 : Schéma Récapitulatif de la formation du thrombus (A), sa migration le long de la veine cave inférieure (B) jusqu'à la formation d'une EP (C).



La gravité de l'EP dépend de deux facteurs :

L'importance de l'obstruction: chez un patient ayant une bonne fonction cardiaque, les perturbations hémodynamiques ne s'observent que lorsque le degré d'obstruction du lit pulmonaire est supérieur à 50% (EP massive).

L'état cardio- respiratoire sous jacent : les conséquences hémodynamiques seront plus graves et plus prononcées chez les patients ayant une atteinte cardio-respiratoire préalable.

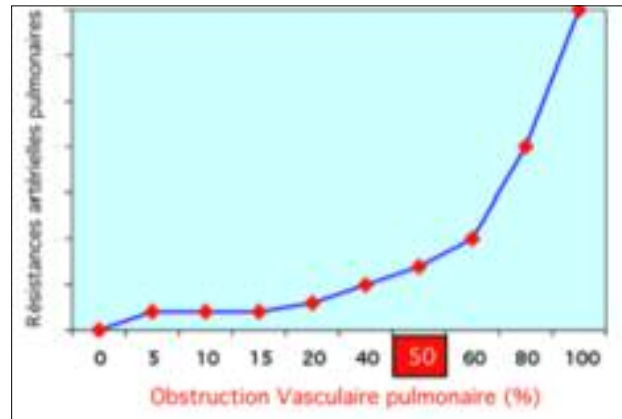
Ainsi, suite à une EP, on peut distinguer 2 situations :

soit l'EP est minime survenant sur une fonction cardio-respiratoire normale. Dans cette situation, le retentissement hémodynamique et respiratoire est très minime voire même absent.

soit que l'obstruction est importante ou l'EP survient sur un terrain d'insuffisance cardiaque ou respiratoire. Dans cette situation le retentissement hémodynamique et/ou respiratoire sera très important. Ainsi, sur un cœur déjà malade une petite embolie peut entraîner beaucoup de retentissement (état de choc). Sur un cœur sain, l'EP n'entraîne des effets hémodynamiques délétères que si l'obstruction dépasse 50 à 60 % du lit vasculaire pulmonaire.

Au cours de l'EP, l'amputation du lit artériel pulmonaire et les médiateurs libérés (thromboxane A2, endothéline, sérotonine) sont à l'origine d'une augmentation des résistances artérielles pulmonaires et ainsi d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) [19, 21, 22]. Ces phénomènes seront plus marqués lorsque l'obstruction est supérieure ou égale à 60%. (Figure 4).

Figure 4: Corrélation entre degré d'obstruction et résistances artérielles pulmonaires (RPT). (On remarque que la courbe prend un aspect hyperbolique dès que le degré d'obstruction dépasse 50 %).



L'augmentation de la post charge du VD induit une augmentation de la pression dans les cavités droites qui a pour conséquences :
une diminution du retour veineux secondaire à l'augmentation de la pression dans l'oreillette droite ;

une dilation du VD secondaire à l'augmentation de la post charge ventriculaire droite et à la baisse du volume et de la fraction d'éjection ventriculaire droite. Ceci sera à l'origine d'une compression du ventricule gauche, d'une augmentation de la pression transpariétale du VD et d'une ischémie du ventricule droit. Cette ischémie va aggraver la baisse de la fraction d'éjection et du volume d'éjection du ventricule droit et de la baisse de la pré charge du ventricule gauche ;
un bombement du septum inter ventriculaire qui par la compression du ventricule gauche majore la baisse de la précharge du ventricule gauche ;

Cette diminution du retour veineux associée à la dysfonction ventriculaire droite et à la baisse de la précharge du ventricule gauche, sera à l'origine d'une baisse du débit cardiaque avec hypotension artérielle. Cette dernière sera à l'origine d'une baisse de la perfusion coronaire avec comme conséquences :

une ischémie du ventricule gauche qui majore à son tour l'hypotension artérielle.

une majoration de l'ischémie du VD aggravant la dysfonction du VD.

Les conséquences hémodynamiques de l'EP sont résumées dans la figure 5.

2.3- Conséquences respiratoires

L'EP est une source d'hétérogénéité des rapports ventilation/perfusion. En effet, dans le territoire de l'embolie, elle est responsable d'une obstruction vasculaire avec augmentation du rapport ventilation/perfusion (par baisse de la perfusion) d'où un effet espace mort. Par contre, du côté sain le rapport ventilation/perfusion est diminué (par augmentation de la perfusion) d'où un effet shunt. Par ailleurs, il va y avoir du côté atteint, une baisse de la capnie dans les alvéoles secondaire à l'hypoperfusion. Cette hypocapnie sera à l'origine d'une bronchoconstriction réflexe du même côté qui va entraîner une distribution de l'air vers le côté sain et donc une amélioration du rapport ventilation/perfusion du côté non atteint.

Figure 5 : Schéma récapitulatif des Conséquences hémodynamique de l'Embolie Pulmonaire (VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche).



2.4- Conséquences sur les échanges gazeux

La première conséquence des modifications des rapports ventilation/perfusion est l'hypoxémie. Cette dernière est principalement due à l'effet shunt, mais elle peut être en rapport avec un shunt vrai par atelectasie ou ouverture du foramen ovale ou à une baisse de la saturation veineuse en oxygène (secondaire à la baisse du débit cardiaque). La deuxième conséquence est l'hypocapnie. Cette dernière est secondaire à l'hyperventilation réflexe induite par l'hypoxémie. A un stade avancé, une normo voire même une hypercapnie avec acidose respiratoire puis mixte peut s'installer [23].

3- LES FACTEURS DE RISQUE

La connaissance des facteurs de risque de la MVTE aide à orienter vers le diagnostic d'une pathologie dont les signes cliniques ne sont ni sensibles ni spécifiques. Ces facteurs comme identifiés dans la littérature sont l'âge avancé, le sexe féminin, la chirurgie récente, l'hospitalisation, l'immobilisation, le traumatisme, les transfusions, le cancer, les anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase [17-19].

3.1- L'âge

L'incidence de l'EP augmente avec l'âge. En effet, l'incidence maximale de cette pathologie a été observée chez les patients âgés de plus de 60 ans et elle double par tranche de 10 ans [24] pour dépasser 100/100000 cas pour les patients dont l'âge varie entre 60 et 64 ans et 600/100000 cas pour les patients âgés de plus de 74 ans [25]. L'âge avancé représente aussi un facteur prédictif d'une EP fatale [26, 27]. Ceci s'explique par l'augmentation concomitante de l'incidence des tares cardio-respiratoires qui aggravent le retentissement hémodynamique de l'EP [27 - 30].

3.2- Le sexe

Une prédominance féminine a été rapportée dans la majorité des séries de la littérature en particulier dans les études ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) [26] et PIOPED II (Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis) [31]. Ceci peut être rattaché à l'incidence élevée des phlébites des membres inférieurs en cas de contraception orale par oestroprogestatif qui est identifiée comme la première cause de survenue de la MTEV chez la femme jeune avec une multiplication du risque par 2 à 6 [17].

3.3-La chirurgie récente

Selon un travail de Heit [32], le contexte post opératoire apparaît comme un facteur de risque majeur de survenue d'EP (odds ratio=21,7). La neurochirurgie est la cause la plus fréquente (43,7%) [33]. Ceci peut être expliqué par le délai d'immobilisation plus long et les déficits neurologiques plus fréquemment observés en milieu de neurochirurgie et surtout la chirurgie du rachis.

3.4 L'hospitalisation

L'hospitalisation par l'alitement qu'elle impose constitue l'un des facteurs de risque de l'EP [32, 34- 38].

3.5- Le traumatisme

La relation entre le traumatisme et les accidents veineux thromboemboliques est bien établie [39-41]. Les incidences de la MVTE post traumatique rapportées varient de 7 à 58 % selon les caractéristiques des populations étudiées, la gravité du traumatisme, les moyens diagnostiques utilisés et le type de prophylaxie adoptée [39-41]. Le traumatisme induit un état d'hyper coagulabilité suite à une augmentation de la libération de la thrombine et une baisse des taux des inhibiteurs physiologiques de la coagulation qui sont l'antithrombine III, la protéine C et la protéine S [42-48].

3.6- Le cancer

Ce facteur de risque est en cause dans environ 15 à 20 % des cas des MVTE inexplicables en ambulatoire [17]. Il multiplie par 4 à 6 le risque de MVTE et par 2 le risque embolique post opératoire, habituellement encouru pour la même procédure [17]. En cas de chirurgie carcinologique c'est également un facteur prédictif de l'échec de la thromboprophylaxie [17, 49]. La présence d'un cancer majore le risque de la MVTE car les cellules néoplasiques sont capables d'activer le système de la coagulation directement par la production de la thrombine ou indirectement en stimulant la synthèse de différentes substances procoagulantes. Aussi, la présence d'une masse tumorale peut comprimer les veines entraînant une stase sanguine [18].

3.7- Absence d'anticoagulation préventive

D'après la littérature, l'incidence de la TVP et de l'EP chez les patients immobilisés et ne recevant pas une anticoagulation préventive est de 53 % et 16 % respectivement [50, 51]. De même, il a été démontré que la prescription d'une anticoagulation préventive diminue nettement le risque de complication thromboembolique de 30 à 70% [15].

3.8- Les transfusions

La transfusion sanguine, par l'augmentation du taux des facteurs de la coagulation qu'elle induit, est considérée comme un facteur de risque de survenue d'une EP [14, 45].

3.9-Les anomalies de l'hémostase

Sur le plan physiologique, la formation de thrombine dépend de la cascade de la coagulation régulée par les inhibiteurs physiologiques de la coagulation en particulier l'antithrombine III, la protéine S et la

protéine C. Le déficit en l'un de ces facteurs potentialise le développement de thromboses et par la suite d'EP [18].

4-DONNEES CLINIQUES LORS DU DIAGNOSTIC DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

4.1- Examen général

4.1.1- La température

La présence d'une complication thromboembolique peut être à l'origine d'une fièvre dans 4 à 13 % des cas [26, 52]. Plusieurs hypothèses ont été avancées concernant le mécanisme pyrogène principal : la nécrose et l'infarctissement du parenchyme pulmonaire, l'hémorragie intra-alvéolaire, l'inflammation au niveau du vaisseau obstrué, la surinfection des atélectasies secondaires à l'EP [26, 52, 53] mais aucun de ces mécanisme ne semble prépondérant.

4.1.2-Les signes de phlébite

L'EP est une complication redoutable de la TVP. En effet, la TVP des membres inférieurs s'associe dans 50 à 70 % des cas à une EP souvent infra clinique. La moitié des TVP proximales et le tiers des thromboses distales se compliquent d'EP asymptomatique [54, 55]. Réciproquement, on estime que 30 à 80% des patients ayant une EP prouvée ont une thrombose veineuse profonde à la phlébographie et que moins de 50% d'entre elles sont symptomatiques [19].

4.2- Signes respiratoires

4.2.1- La dyspnée

Il s'agit habituellement d'une polypnée ou d'une tachypnée superficielle angoissante [27, 31, 56]. La dyspnée constitue le signe fonctionnel dominant dans la littérature avec une fréquence allant de 73 à 84 % [55, 56].

4.2.2 - La douleur thoracique

La douleur thoracique au cours de l'EP est caractérisée par son installation brutale et par l'augmentation de son intensité au cours de la toux et de l'inspiration profonde [19, 55-57]. Sa pathogénie est en rapport avec une réaction inflammatoire sous pleurale qui s'associe aux embolies distales [19, 55-57] ce qui explique que ce signe soit moins fréquent que la dyspnée. Selon les séries, elle existe chez 52 à 74% des patients ayant une EP confirmée [19, 55-57].

4.2.3-L'auscultation pulmonaire

En cas d'EP, l'auscultation pulmonaire révèle la présence d'un Wheezing dans 4 à 9 % des cas [24, 58, 59]. Elle peut également révéler la présence de râles crépitants [24, 56, 61]. Finalement, l'auscultation pulmonaire peut être normale dans 50 % des cas ce qui est faveur du diagnostic [16].

4.3- Signes Cardio-vasculaires

4.3.1- La syncope

Elle est due à une chute du débit cardiaque rencontrée dans les embolies pulmonaires aiguës massives, avec une obstruction du lit vasculaire pulmonaire supérieure à 60% [55]. Il s'agit d'un signe de gravité [55] qui est observé dans 13 à 19% des cas [19, 55, 62, 63].

4.3.2- L'insuffisance ventriculaire droite aigue :

La turgescence jugulaire, le reflux hépato-jugulaire, l'hépatomégalie, le galop droit et l'œdème des membres inférieurs sont les signes de l'insuffisance ventriculaire droite aigue. En matière d'EP, ces signes sont observés dans environ 20% des cas et surtout dans les formes graves [55, 56].

4.3.3- La fréquence cardiaque

La tachycardie est parfois le seul symptôme orientant vers l'EP. Elle est constatée dans 30 à 40% des cas selon les séries [19, 55, 64] et elle peut être causée par la douleur, la fièvre, l'hypoxie ou une chute de la tension artérielle.

4.3.4- L'état de choc

Les formes graves de l'EP sont les formes s'accompagnant de signes de choc ou d'une baisse d'au moins 40 mmHg de la pression artérielle systolique par rapport à sa valeur habituelle en l'absence de trouble du rythme, d'hypovolémie ou de sepsis [65]. Cette défaillance circulatoire est directement en rapport avec l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire et de l'état cardio-respiratoire sous jacent. La fréquence des embolies pulmonaires compliquées d'état de choc est heureusement faible (4 à 10%) [26, 38]. Dans plusieurs séries, la présence d'un état de choc a été corrélée avec une évolution péjorative [26, 66]. Dans l'étude ICOPER [26] la mortalité chez les patients présentant une EP associée à un état de choc était de 52,4% alors qu'elle n'était que de 14,7% pour les patients ne présentant pas de choc.

4.4-Autres manifestations de l'embolie pulmonaire

L'hémoptysie et la toux irritative sont des signes peu fréquents de l'EP. Elles sont notées chez respectivement 13% et 17% des patients ayant une EP confirmée [55]. Dans notre série [56], l'hémoptysie a été notée chez un seul patient. La cyanose est un signe rare (1%). Elle est l'apanage des formes graves d'EP [55, 56].

5- ESTIMATION DE LA PROBABILITE CLINIQUE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Le diagnostic de l'EP reste difficile : les signes cliniques ne sont ni suffisamment sensibles ni suffisamment spécifiques pour autoriser le clinicien à affirmer ou à éliminer le diagnostic. Ainsi, lors d'une suspicion d'EP, la première étape de la démarche diagnostique est l'évaluation de la probabilité clinique. Différents scores de probabilité clinique ont été élaborés et deux ont été particulièrement étudiés dans la littérature internationale, le score de Wells [72] et le score révisé de Genève [20] G. Le Gal, M. Righini, P.-M. Roy, O. Sanchez, D. Aujesky and H. Bounameaux et al., Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score, Ann Intern Med (3) (2006), pp. 165–171. View Record in Scopus | Cited By in Scopus (77)[73]. Ces scores disponibles ne permettent pas non plus d'éliminer ou d'affirmer à eux seuls le diagnostic. Au mieux, ils permettent d'identifier un groupe de patients ayant une probabilité clinique dite faible, avec une prévalence d'EP de 10 % environ, un groupe de patient ayant une probabilité clinique intermédiaire, avec une prévalence d'EP à 40% et d'autre part un groupe de forte probabilité dans lequel la prévalence de l'EP est supérieure à 60 % [17, 59]. Ces scores, bien qu'ils soient validés aux urgences, leur rentabilité a été remise en question [64] surtout chez les patients hospitalisés en réanimation [17, 19, 74 - 77]. Le pourcentage élevé des patients ayant une faible probabilité par ces scores s'explique par le fait que ces scores sont difficilement, applicables chez les patients des unités de Réanimation et de soins intensifs qui sont d'une part non interrogeables, immobilisés, sédatisés, analgésisés, présentant des œdèmes positionnels [17] et qui présentent d'autre part une fréquence élevée d'antécédents cardio-respiratoires qui non seulement rendent l'interprétation des signes fonctionnels plus difficile [76, 77] mais aussi

exagèrent la subjectivité souvent critiquée du score de Wells qui laisse au clinicien la possibilité de juger de la possibilité d'un diagnostic alternatif [19].

6- EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE PRESOMPTION

6.1-Les gaz du sang

L'analyse de la gazométrie a une valeur diagnostique limitée dans l'EP du fait du manque de spécificité des signes recherchés qui sont classiquement : l'hypoxémie, l'hypocapnie et l'alcalose respiratoire. En effet, une gazométrie artérielle normale a été notée chez 20% des patients ayant une EP confirmée [12, 19, 26, 56]. Dans un travail de Stein [78] à propos de 88 cas d'EP Une $PaO_2 < 60$ mmHg a été notée chez 25 %. L'hypoxémie est principalement liée à l'altération du rapport ventilation/perfusion, à la baisse de la saturation veineuse en oxygène, à l'ouverture du foramen ovale et au shunt secondaire à l'atélectasie souvent rencontrée. Dans les EP graves, une acidose respiratoire puis mixte peut survenir. Elle est expliquée par la majoration de l'espace mort, la fatigue des muscles respiratoires et l'installation d'une défaillance circulatoire.

6.2-Le dosage des D-dimères

La fibrine est le constituant principal du thrombus. Sa formation est suivie d'une activation du système fibrinolytique, conduisant à la génération de la plasmine et à la lyse de la fibrine dont la dissolution libère des produits de dégradation spécifiques comme les D-Dimères [33]. Le dosage des D-Dimères est hautement sensible mais peu spécifique [19, 48]. Un résultat positif (D-Dimères $> 500 \mu g/l$) peut être observé non seulement chez les patients présentant une EP, mais aussi dans plusieurs autres situations : grossesse, âge avancé, infection, contexte post traumatique et post opératoire, un état inflammatoire et la présence d'une néoplasie évolutive. Au seuil habituel de $500 \mu g/l$, la spécificité de cet examen n'est que de 20 à 50 % alors que la sensibilité varie entre 80 et 100 % [19, 33, 48]. Donc, l'intérêt du dosage des D-Dimères serait limité à éliminer le diagnostic d'EP lorsqu'un taux normal s'associe à une faible probabilité clinique [7, 17, 71, 79-82]. En effet, pour les patients qui consultent à la salle d'urgence et chez qui on suspecte une EP, un dosage négatif des D-Dimères par la technique ELISA permet d'exclure le diagnostic d'EP avec une valeur prédictive négative de 95 à 98 % [19, 71]. Cependant, Son dosage est intéressant pour éliminer le diagnostic d'EP non graves, mais à lui seul il ne permet jamais de le confirmer. De plus, le dosage des D-Dimères n'a pas de place en cas de suspicion d'EP grave [19, 83].

En réanimation, la place du dosage des Dimères **est** encore plus discutée. En effet, les situations cliniques telles que les néoplasies, le contexte post opératoire, le contexte post traumatique et les infections nosocomiales souvent observées en réanimation vont rendre le dosage des D-Dimères positif en dehors de toute complication thromboembolique.

6.3- La radiographie thoracique

La radiographie du thorax fait partie des examens standards effectués systématiquement à tous les patients hospitalisés en réanimation. Elle constitue un examen de présomption qui ne peut ni confirmer ni infirmer le diagnostic d'EP. Cependant, elle permet d'éliminer un diagnostic différentiel tel qu'un pneumothorax, une pneumopathie ou un œdème aigu des poumons [19].

Bien que la radiographie thoracique soit anormale dans 84% des cas,

les signes en faveur de l'EP ne sont pas spécifiques (l'ascension d'une coupole diaphragmatique, anomalie de la transparence pulmonaire, cardiomégalie...) (tableau 1) [55, 56, 84]. Finalement, la radiographie thoracique peut être normale et elle est en faveur du diagnostic [26, 56].

6.4-Les signes électrocardiographiques

L'électrocardiogramme (ECG) est un examen qui a une faible sensibilité et une faible spécificité au cours de l'EP [26, 56]. En effet, il peut être normal dans 13 à 40 % des cas. [26, 56]. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont la tachycardie, le bloc de branche droit, l'aspect S1Q3, la déviation axiale droite, les modifications du segment « ST » ou de l'onde « T » et l'onde « P » pulmonaire [26, 55, 56, 67]. Les différences des incidences des anomalies de l'ECG n'ont pas de signification particulière vu la différence des états cardio-pulmonaires sous jacents des patients étudiés.

Tableau 1 : Les signes radiologiques selon les séries.

Séries	ICOPER [26]	Stein [56]
Radiographie normale	24%	16%
Anomalie de la transparence	—	16%
Ascension d'une coupole diaphragmatique	26%	24%
Infarctus pulmonaire	—	—
Atélectasie	24%	35%
Syndrome alvéolaire	23%	—
Elargissement de l'artère pulmonaire	25%	14%

6.5-L'échographie doppler des membres inférieurs

L'échographie doppler est un examen anodin réalisable au lit du malade. C'est un excellent examen pour la détection des TVP proximales avec une spécificité de 98% et une sensibilité de 97% en comparaison avec la phlébographie [16]. Elle permet la visualisation de TVP chez 30 à 50% des patients ayant une EP [19, 85, 86]. Le signe essentiel en faveur d'une thrombophlébite des membres inférieurs est la non compressibilité d'un axe veineux en coupe transversale [19, 52], mais la visualisation du caillot est fréquente [52]. Le couplage du doppler à l'échographie de compression est indispensable pour porter le diagnostic d'une thrombose au niveau d'un territoire inaccessible à la compression [17]. Pour les thromboses veineuses distales, la sensibilité de l'échographie doppler des membres inférieurs est moindre (71 à 73%) alors que sa spécificité reste la même [17]. Ce manque de sensibilité a conduit certains à proposer une limitation de l'exploration par l'échographie doppler aux veines proximales avec répétition de l'exploration dans 8 à 15 jours pour diagnostiquer les thromboses veineuses distales qui se seraient étendues [17].

6.6-L'échocardiographie transthoracique

L'EP est une pathologie dont l'estimation de la sévérité et le pronostic dépend en grande partie de son retentissement hémodynamique. Depuis quelques années, l'échocardiographie occupe une place de plus en plus importante dans ce domaine. En effet, il s'agit d'une technique non invasive qui permet une évaluation rapide et satisfaisante de l'état hémodynamique surtout pour les malades en état critique. L'échocardiographie permet de montrer soit un signe direct en faveur de l'EP qui est le thrombus intra-cavitaire (7 à 18 %

des patients de réanimation) [19] soit des signes indirects de l'EP qui sont :

L'hypertension artérielle pulmonaire: L' HTAP a une valeur diagnostique importante [87] en l'absence de tares cardio-respiratoire sous jacentes [11] ;

Une dilatation aigue des cavités droites : elle témoigne d'une surcharge systolique du ventricule droit et elle est chiffrée par le calcul du rapport des surfaces télédiastoliques droite et gauche en grand axe qui doit être supérieur à 0,6 [66] ;

Un mouvement paradoxal du septum inter ventriculaire : l'existence d'une surcharge systolique prolonge la contraction du ventricule droit pendant la relaxation du ventricule gauche, ce qui a pour effet d'inverser le gradient trans-septal et de repousser le septum vers la cavité ventriculaire gauche au début de la diastole [66] ;

Réduction de la taille du ventricule gauche : du fait de la rigidité péricardique, toute dilatation du ventricule droit entraîne une réduction proportionnelle du VG d'où une baisse de la compliance du VG [87].

La mise en évidence de l'existence d'une dysfonction ventriculaire droite aigue permet d'une part d'orienter vers le diagnostic de l'EP et d'autre part d'évaluer le pronostic [88] : Une dysfonction du VD avec une instabilité hémodynamique résultant d'une EP massive est associée à un pronostic sombre et un taux de mortalité atteignant les 65% à la phase aigue [88, 89, 90].

7- EXAMENS COMPLEMENTAIRES DE CONFIRMATION

La confirmation diagnostique peut se faire par la scintigraphie pulmonaire, l'angio-scanner spiralé ou l'angiographie pulmonaire.

7.1-La scintigraphie pulmonaire

La scintigraphie pulmonaire est un examen non invasif, peu irradiant et relativement rapide. Son interprétation nécessite une radiographie pulmonaire et doit commencer par une analyse descriptive des anomalies observées avant toute tentative de classification probabiliste des anomalies. Prise isolément, une scintigraphie de perfusion (6 incidences) a une très bonne sensibilité (95%) dans la détection des obstructions vasculaires [19]. Cependant, elle est moins spécifique chez les patients ayant des ATCD pulmonaires (BPCO, antécédent d'EP, fibrose,...). La combinaison de la ventilation et de la perfusion permet d'améliorer la spécificité de la scintigraphie pulmonaire en augmentant la valeur prédictive positive des lacunes de perfusion segmentaires de 50 à 100% lorsqu'elles s'accompagnent d'une ventilation normale [55, 91, 92]. Une scintigraphie de perfusion est dite normale en l'absence d'anomalie sur les 6 incidences et elle permet d'éliminer le diagnostic de l'EP [19, 55, 93, 94]. Une scintigraphie de probabilité intermédiaire ou faible ne permet pas d'éliminer l'EP [31].

7.2- L'angioscanner thoracique

Le diagnostic de l'EP par les méthodes d'imagerie a connu beaucoup de progrès, surtout avec l'introduction de l'angioscannographie spiralée dont l'utilisation dans ce cadre est de plus en plus fréquente. En l'absence de contre indications (insuffisance rénale aigue, allergie à l'iode..., femme enceinte), l'angioscanner thoracique est l'examen indiqué de première intention devant une suspicion d'EP grave. La sensibilité du scanner spiralé dans le diagnostic de l'EP proximale serait proche de celle de l'angiographie [55] et la spécificité serait de l'ordre de 96% [7, 55, 95, 96]. L'inconvénient de cet examen est son manque de sensibilité pour les EP distales qui constituent 30 % de

l'ensemble des embolies pulmonaires [7, 97- 99]. D'ailleurs, l'intérêt du diagnostic des EP distales est discuté étant donnée que ces localisations emboliques qui peuvent passer inaperçues à l'angioscanner thoracique donnent également un tableau clinique de faible probabilité d'EP [7]. Cependant, ces embolies distales peuvent être à l'origine de manifestations graves chez les patients ayant des ATCD cardio-respiratoires. [7].

7.3 L'angiographie pulmonaire

L'angiographie pulmonaire a été considérée comme la méthode de référence permettant le diagnostic de certitude de l'EP [19, 70]. Cependant, il demeure très invasif par rapport à la scintigraphie et l'angioscanner spiralé. Ces dernières années, cet examen a perdu progressivement sa place vu le développement des autres techniques de confirmation.

8- LE TRAITEMENT

L'EP est une urgence diagnostique et thérapeutique. Son traitement est à la fois symptomatique et étiologique.

8.1- Le traitement symptomatique

8.1.1- L'oxygénothérapie

En cas d'EP, l'hypoxémie est fréquente. Elle est généralement facile à corriger par une simple oxygénothérapie. Le recours à la ventilation mécanique est rarement nécessaire. Si la ventilation mécanique s'impose (arrêt respiratoire, arrêt cardiaque, état de choc réfractaire), elle doit toujours être précédée d'une expansion volémique. Cependant, le recours à la ventilation mécanique au cours de l'EP est dangereux vu le risque de survenue d'une réduction du retour veineux suite à une pression intra-thoracique positive [23].

8.1.2- Le traitement de la défaillance circulatoire

8.1.2.1- L'expansion volémique

Les données de la littérature concernant l'expansion volémique au cours de l'EP sont contradictoires. En effet, plusieurs études expérimentales ont rapporté un effet délétère de l'expansion volémique sur le débit cardiaque [100-103]. Elle aggrave la distension du ventricule droit et diminue la précharge du ventricule gauche par le biais d'une majoration du mouvement paradoxal du septum [100, 103]. Cependant, Mercat et al [104] ont montré que la perfusion rapide de 500 mL de colloïde artificiel augmentait l'index cardiaque de 25 % en moyenne, chez 13 patients présentant une EP compliquée d'une insuffisance circulatoire aigue [104]. En pratique, le recours à l'expansion volumique paraît indiscutable si l'on suspecte une hypovolémie [23, 68].

8.1.2.2- L'administration des catécholamines

L'usage de médicaments inotropes positifs peut être nécessaire en cas d'EP compliquée d'un état de choc. La dobutamine permet une augmentation du débit cardiaque et de la pression artérielle sans modification des résistances artérielles pulmonaires. C'est le premier traitement à prescrire chez les malades atteints d'une EP grave [19, 38, 100, 105, 106]. La noradrénaline est indiquée en cas d'EP compliquée d'un état de choc et qui ne répond pas au remplissage vasculaire et à la dobutamine [107]. Cet effet bénéfique de la noradrénaline est actuellement bien démontré [100]. Le recours à la noradrénaline a été identifié comme un facteur indépendant prédictif d'une évolution péjorative [38, 107-109]. En effet, la noradrénaline est prescrite dans les formes les plus sévères.

8.2- Traitement étiologique

Le but du traitement étiologique est de limiter l'extension du thrombus et de prévenir les récides.

8.2.1- Traitement anticoagulant

C'est le traitement de base de la MTEV. Contrairement au traitement thrombolytique il n'accélère pas la lyse des caillots, il permet uniquement l'amélioration de la fibrinolyse endogène à courts terme et la prévention de la récurrence de cette pathologie [70]. Les contre indications doivent être respectées. Cependant, la grande majorité des contre-indications est relative et le rapport risque / bénéfice ne peut être évalué que de façon individuelle [38].

8.2.1.1-Héparine

8.2.1.1.1- Héparine non fractionnée (HNF)

Dès la confirmation du diagnostic de l'EP, le recours à une anticoagulation par HNF s'impose (sauf contre indication) [70]. Le protocole est le suivant :

Bolus de 5000 à 10000 UI en intra veineux puis,

Une perfusion de 300 à 500 UI/ Kg /J avec ajustement des doses en fonction du TCA (2 fois le témoin) équivalent à une héparinémie entre 0,3 et 0,6 UI/l dosée 6 heures après chaque changement de posologie et au moins une fois par jour avec surveillance des plaquettes deux fois par semaine [38].

Relais entre le premier et le troisième jour par les AVK [68].

8.2.1.1.2- Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) :

Plusieurs HBPM et préparations de penta saccharides ont été étudiées et approuvées dans le monde pour le traitement des TVP [19, 38]. Ces molécules ont plusieurs avantages par rapport à l'HNF : administration par voie sous cutanée, une meilleure biodisponibilité, une meilleure prévision de l'effet en fonction de la dose, moindre risque de thrombopénie et moindre risque hémorragique [70, 83, 110]. Les molécules de bas poids moléculaire approuvées pour le traitement de l'EP sans signes de gravité sont : Enoxaparine (100 U/Kg toutes les 12 heures), la Tinzaparine (175 U/Kg/ j) et la Fondaparinux [19, 24].

8.2.1.2- Les anti vitamines K

Le relais de l'héparinothérapie par l'anti vitamine K (AVK) ne doit commencer qu'une fois tout risque hémorragique grave a été écarté [11]. Il permet de diminuer le risque de récurrence de l'EP [111]. De plus, l'introduction précoce des AVK permet une diminution non négligeable de la durée du séjour hospitalier et une période de chevauchement AVK / héparine suffisante pour permettre une inhibition de tous les facteurs vitamine K dépendants et un arrêt de l'héparine précoce diminuant ainsi la fréquence des thrombopénies induites par l'héparinothérapie [111-113]. La dose initiale de warfarine est de 5 mg. Cette dose sera ajustée à l'INR (International Normalized Ratio). L'objectif du traitement est d'obtenir un TP de 25 à 35 % et un INR entre 2 et 3 [16, 77].

8.2.1.3- La thrombolyse

L'EP avec instabilité hémodynamique est l'indication élective de la thrombolyse [114, 115]. Tous les thrombolytiques provoquent une lyse plus ou moins rapide mais incomplète des thrombus artériels pulmonaires [11]. Même incomplète, cette lyse est en général suffisante pour réduire rapidement la post charge ventriculaire droite permettant ainsi de passer le cap aigu [11]. L'échographie montre une diminution de la taille du ventricule droit dès la troisième heure [114]. Une augmentation de 80 % de l'index cardiaque et une baisse de la pression artérielle pulmonaire moyenne de 40 % s'observe 72 heures après l'instauration de la thrombolyse [19, 22]. Le facteur limitant de ce

traitement est le risque hémorragique qui est de 22 % d'après les registres ICOPER et MAPPET [26, 69]. Pour cela, il faut toujours respecter les contre indications qui peuvent être absolues ou relatives [38]. Les molécules utilisées au cours de la fibrinolyse ainsi que les protocoles d'administration sont précisés dans le tableau 2.

8.2.1.4- La durée du traitement anticoagulant

La durée du traitement anticoagulant après un premier épisode d'EP est de 6 mois [19, 117]. Elle est d'une année en cas d'une première récurrence. Pour les patients présentant des facteurs prédictifs de récurrence embolique, un traitement anticoagulant à vie permet de réduire ce risque de 90 %. Cependant, ce bénéfice est partiellement controversé par le risque hémorragique [19].

8.2.2- La mise d'un filtre cave

Dans les TVP, la mise d'un filtre cave peut être indiquée en présence de l'une des situations suivantes :

- Contre indication au traitement anticoagulant.
- Inefficacité du traitement anticoagulant.
- Complication hémorragique au cours de l'anticoagulation
- Récurrence thromboembolique sous traitement anticoagulant bien conduit.

La mise d'un filtre cave réduit de façon significative les migrations emboliques pulmonaires [61, 118, 119]. Toutefois, ce bénéfice apporté à court terme est contrebalancé à long terme par l'augmentation de la fréquence des récurrences des TVP [19, 61, 120] qui peut atteindre 20 % [19] et le risque de syndrome post thrombotique arrivant à 40 % [19] en plus du risque de thrombose de la VCI avec une incidence qui peut atteindre 37 % [61, 121, 122].

Tableau 2 : Les molécules et les protocoles de la thrombolyse [19].

Molécules	Protocoles d'administration
Streptokinase	• Une dose de charge 250000 UI sur 30 minutes suivi par une perfusion de 100000 UI périphérique pendant 12 à 24 heures,
ou	
	• 1,5 MUI sur 2 heures
l'urokinase	Une dose de charge de 4400 UI /Kg en 10 min suivie par une perfusion de 4400 UI/Kg/h sur 12 à 24.
rtPA	100 mg/2heures ou 0.6 mg/Kg sur 15 min.

8.2.3-L'embolectomie chirurgicale ou percutanée

L'embolectomie chirurgicale est rarement indiquée ; elle ne se discute qu'en cas d'état de choc qui persiste ou qui s'aggrave après le traitement symptomatique et la fibrinolyse et/ou en cas de contre indications à la thrombolyse [19, 23, 38].

9- EVOLUTION

9.1- Les complications liées au traitement

9.1.1- L'hémorragie

L'hémorragie est une complication majeure de l'héparinothérapie. Elle peut être en rapport avec un surdosage ou une association à un autre facteur d'hypocoagulabilité. Le taux de complications hémorragiques sous héparine varie de 1 % à 12 % dans la littérature [11, 19, 52, 123].

9.1.2- La thrombopénie induite

La thrombopénie induite par l'héparine (TIH) est une complication sérieuse de l'héparinothérapie [19, 124].

Deux types de TIH sont identifiés :

***TIH type I :** est une thrombopénie précoce survenant dans les 48 heures suivant le début du traitement et faisant suite à la formation d'agrégats plaquettaires.

***TIH type II :** survient entre le 5ème et le 14ème jour de l'exposition à l'héparine (ou plus tôt si réintroduction) avec une chute du taux de plaquettes de plus de 40 % [19]. Elle s'associe à un mécanisme immuno-allergique par formation d'anticorps anti-plaquettes héparine-dépendants souvent de type Immunoglobuline G [19, 124]. Malgré la réduction du nombre de plaquettes, cette TIH s'associe à un risque élevé de thrombose [19, 124].

La conduite devant une suspicion de TIH est l'arrêt de l'héparinothérapie et son changement par un anticoagulant alternatif si l'anticoagulation est encore nécessaire et la recherche d'anticorps anti-plaquettes (anti PF4) héparine-dépendants pour confirmer le diagnostic [19, 124].

9.2- Les complications liées à la maladie

9.2.1- L'hypertension artérielle pulmonaire chronique post embolique

L'hypertension artérielle pulmonaire est définie par une pression artérielle pulmonaire supérieure à 25 mmHg au repos ou supérieure à 30 mmHg à l'effort avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion inférieure à 15 mmHg [125].

L'HTAP post embolique chronique est liée à l'organisation fibreuse de caillots au sein des artères pulmonaires, dans les suites d'une ou plusieurs EP aiguës, passées inaperçues dans deux tiers des cas [19, 11]. L'incidence de cette complication de l'EP est relativement faible allant de 0,5 à 3,8 %. L'obstruction chronique du lit vasculaire artériel pulmonaire provoque une élévation progressive des résistances artérielles pulmonaires aboutissant au stade ultime à une défaillance cardiaque droite [19, 126]. La stratégie diagnostique de cette pathologie est basée sur le cathétérisme cardiaque droit et l'échographie cardiaque [11, 19].

9.2.2- La récurrence embolique

Après un premier épisode thromboembolique, le patient présente un risque de récurrence pendant au moins 10 ans [77, 127] et cette récurrence est plus fréquente chez les patients de sexe masculin [47] et lorsque le traitement anticoagulant n'est pas bien conduit. La récurrence embolique est trois fois plus fréquente après un premier épisode d'EP qu'après un premier épisode de TVP [19, 128, 129].

9.3- La mortalité

La mortalité de l'EP varie de 2,5 à 30 % selon les études [77, 130, 131]. Non traitée, l'EP s'associe à une évolution péjorative dans 30 % des cas [23, 132]. Par contre, la mortalité précoce des patients traités par héparine n'excède pas 10 % [133] et elle a même été de l'ordre de 5 et 7 % dans des études récentes [23, 133, 134]. Ce taux augmente chez les patients ayant une instabilité hémodynamique pour atteindre 15,2 % en cas d'hypotension artérielle associée, 24,5 % en cas de choc cardiogénique associé [23, 89] et 64,8% chez les patients ayant présenté un arrêt cardio-respiratoire [23].

10- LA PREVENTION

La prévention est le meilleur traitement de la MVTE. Elle repose dans tous les cas sur les moyens mécaniques qui sont :
le lever rapide

la mobilisation précoce qui diminue non seulement la fréquence des complications thromboemboliques mais aussi celle du décubitus, les règles d'hygiène veineuse simples telles que la surélévation des membres et le port de bas de contention qui permet de réduire significativement l'incidence des TVP des membres inférieurs [136].
la compression mécanique intermittente

La prescription des héparines de bas poids moléculaire

La prévention doit être adaptée au risque de MVTE estimé pour chaque patient avec association d'un traitement médicamenteux aux moyens mécaniques chez les patients à haut risque. Les molécules approuvées pour la prévention de la MVTE chez les patients de la catégorie médicale sont :

- L'Enoxaparine
- La Daltaparine
- La Fondaparinux

Les molécules approuvées pour la prévention de la MVTE chez les patients de la catégorie chirurgicale sont précisées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Molécules d'héparine approuvées pour la prévention de la MVTE.

Molécules	Risque modéré	Risque élevé
Héparine calcique (Calciparine®)	2 injections SC/j 0,2 ml (5000 UI)	3 injections SC/j 0,2 ml (5000 UI)
HBPM Nadroparine calcique (Fraxiparine®)	1 injection SC/j 0,3 ml (2850 UI)	1 injection SC/j orthopédie : 0,2-0,4 ml (1860-3700 UI) en pré-op et jusqu'à j3, puis 0,3 - 0,6 ml (2800-5600 UI) à partir de j4
Enoxaparine (Lovenox®)	20 mg (2000 UI)	40mg (4000UI)
Tinzaparine (Innohep®)	2500 UI	3500 UI (cancer) 4500UI (orthopédie)
Daltéparine (Fragmine®)	2500 UI	5000 UI

References

1. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardio vasc Dis.* 1975; 17: 259 -270.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based Study in Western France. EPI - GETBO Study Group. Group d'Etude de la thrombose de Bretagne Occidentale. *Throm Haemost.* 2000; 83: 657-660.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126:338S-400S.
4. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg.* 1991; 78:849-52.
5. Goldhaber SZ, Hennekens CH, Evans DA, et al. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. *Am J Med.* 1982; 73:822-826.
6. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995; 108:978-981.
7. Timothy A M., Heather F. New Modalities for the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Clinical Pulmonary Medicine.* 2005; 12 : 359-362
8. Lucena J, Rico A, Vázquez R et al. Pulmonary embolism and sudden-unexpected death: Prospective study on 2477 forensic autopsies performed at the institute of Legal Medicine in Seville. *J Forensic Leg Med.* 2009; 16: 196-201.
9. Mostafazadeh B, Ahmad EF, Zavvareh HT, Gharadaghi J, Saleki S. Prevalence of pulmonary thromboemboli among referred cadavers having hospitalization records to Tehran Legal Medicine Center. *J Forensic Leg Med.* 2008 ; 15: 322-4.
10. Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, Roberts MS. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest.* 2005; 128:1601-10.
11. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin G Jr, Rue LW 3rd. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. *J Trauma.* 2009; 66:1436-40.
12. K. Hogg, D Dawson and K Mackay-Jones. Out patient diagnosis of pulmonary embolism: the MIOPED (Manchester Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis) Study. *Emerg. Med. J.* 2006; 23:123-127.
13. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:387-91.
14. Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med.* 2005; 33: 1565-1571.
15. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med.* 2001; 161: 1268-79.
16. Bagot CN, Arya R. "Virchow and his triad: a question of attribution. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 180-90
17. Armand-Perroux A, Barrelier M-T. La thrombose veineuse : quoi de neuf ? *Réanimation.* 2008 ; 17 : 736-744.
18. Cushman M. Epidemiology and Risk Factors for venous Thrombosis. *Semin Hematol.* 2007; 44: 62-69.
19. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008; 29: 2276-2315.
20. Hermanides J, Cohn DM, Devries JH et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009; 7: 945-9.
21. Breuer J, Meshcig R, Breuer HWM, Arnold G. Effects of serotonin on the cardiopulmonary circulatory system with and without 5- HT2-receptor blockade by ketanserin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985; 7: S64-S66.
22. Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J.* 1974; 1: 343-347.
23. J.L.DIEHL, A.Mercat. Gestion de l'embolie pulmonaire grave. *Rev Mal Respir.* 1999 ; 16: 996-1006.
24. Samuel Z. Goldhaber, M.D. Pulmonary Embolism, *The New England Journal of Medicine* 1998; 339:93-104.
25. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158:585-593.
26. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999; 353:1386-89.
27. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism findings from the Riete Registry. *Circulation.* 2008; 117; 1711-1716.
28. Bayrd RW, Cutz E. Sudden and unexpected death in infancy and childhood due to pulmonary thromboembolism. An autopsy Study. *Arch Pathol lab Med.* 1990; 114:142-4.
29. Tavil B, Kuskonmaz B, Kiper N, Cetin M, Gumruk F, Gurgey A. Pulmonary thromboembolism in childhood: a single-center experience from Turkey. *Heart Lung.* 2009; 38:56-65.
30. Burck JK, Connors RH, Coon WW, Wantraub WH, Wesley JR, Coran AG. Pulmonary embolism in children. *J pediatr Surg* 1981; 16:385-91.
31. Paul D; Stein, MD, Sarah E. Fowler, Ph.D, Lawrence R. For the PIOPED II Investigators. Multidetector Computed Tomography for acute pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2006; 354; 2317-27.
32. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton 3 rd LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population -based case-Control study. *Arch Intern Med.* 2000; 160:809-815.
33. Muscedere JG, Heyland DK, Cook D. Venous thromboembolism in critical illness in a community intensive care Unit. *Journal of critical care.* 2007; 22: 285-289.
34. Cohen AT, Tapson VF, Bergman JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE Study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008; 371:387-94.
35. Todd JL, Tapson VF. Thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a critical appraisal. *Chest.* 2009 ; 135:1321-9.
36. Sharma M, Degoricija V, Legac A, Gradiser M, Vucicevi Z. The epidemiology and diagnostic approach to acute pulmonary embolism in the university hospital. *Coll Antropol.* 2009; 33: 57-63.
37. Slobogean GP, Lefavre KA, Nicolaou S, O'Brien P.J. A systematic review of thromboprophylaxis for pelvic and acetabular fractures. *J Orthop Trauma.* 2009 ; 23: 379-84.
38. G.Meyer, O.Sanchez. Embolie Pulmonaire. *EMC-Anesthésie Réanimation* 1; 2004; 54-68.
39. Knudson MM, Collins JA, Goodman SB, et al. Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma.* 1992; 92:2-11.
40. Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS.. thromboembolism After Trauma. An Analysis of 1602 Episodes From the American College of Surgeons. National Trauma Data Bank. *Annals of Surgery.* 2004; 240:490-6.
41. Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Frielund P, et al. Venous thromboembolism in patients with major trauma. *Am J Surg.* 1990; 159: 365-369.
42. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Systemic

- activation of tissue-factor dependent coagulation pathway in evolving acute respiratory distress syndrome in patients with trauma and sepsis. *J Trauma* 1999; 47:719-23.
43. - Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, et al. A comparison of low dose heparin with low-molecular weight-heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701-7.
 44. R.Selby, W.Geerts, F.A. Ofori, et al. Hypercoagulability after trauma: Hemostatic changes and relationship to venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2009;124: 281-7
 45. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1601-6.
 46. Norwood SH, McAuley CE, Berne JD, et al. Prospective Evaluation of the Safety of Enoxaparin Prophylaxis for Venous Thromboembolism in Patients With Intracranial Hemorrhagic Injuries. *Arch Surg.* 2002; 137:696-702.
 47. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S.. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *N Engl J Med* 2004; 350:2558-63.
 48. Stein PD, Sostman HD, Bounameaux H et al. Challenges in the Diagnosis Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2008; 121: 565-571.
 49. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133:381S-453S.
 50. Tetri S, Hakala J, Juvela S, Saloheimo P, Pyhtinen J, Rusanen H, Savolainen ER, Hillbom M. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intra cerebral haemorrhage. *Thrombosis Research.* 2008; 123: 206-212.
 51. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of legs after strokes: Part I – Incidence and predisposing factors. Part II – Natural history. *Br Med J.* 1976; 1:1178-83.
 52. Kokturk N, Demir N, Oguzulgen IK, Demirel K, Ekim N. Fever in pulmonary embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2005; 16: 341-7.
 53. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. *BMJ.* 1992; 305(6853):567-74.
 54. Huisman MV, Buller HR, Ten Cate JW, Van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, Bakx R. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest.* 1989;95:498-502.
 55. Meneveau N, Vuilleminot A, Bassand J.-P. L'Embolie Pulmonaire. Evaluation clinique démarche diagnostique et stratégie thérapeutique. Boeringer Ingelheim France.R and J. Edition médicale 1997 ; 11 - 53
 56. Bahloul M, Chaari A, Kallel H, Abid L, Hamida CB, Dammak H, Rekik N, Mnif J, Chelly H, Bouaziz M. Pulmonary embolism in intensive care unit: Predictive factors, clinical manifestations and outcome. *Ann Thorac Med.* 2010; 5: 97-103.
 57. Bell WR, Simon TL, De Mets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary embolism. *Am J Med.* 1977; 62:355-360.
 58. Calvo-Romero JM, Pérez-Miranda M, Bureo-Dacal P. Wheezing in patients with acute pulmonary embolism with and without previous cardiopulmonary disease. *Eur J Emerg Med.* 2003; 10: 288-9.
 59. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263:2753-2759.
 60. Elliot CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest.* 1992;101:163S-171S.
 61. Page Y, Orliquet G. Maladie thromboembolique en réanimation: interruption cave et embolectomie. *Réanimation.* 2001;10: 499-504.
 62. Stein PD, Willis PW 3rd, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1981; 47:218.
 63. The Urokinase-Streptokinase Pulmonary Embolism Trial.Phase 2 results.A cooperative study. *JAMA.* 1974.223:1606.
 64. Miniati M, Bottai M, Monti S. Comparison of 3 Clinical Models for Predicting the Probability of Pulmonary Embolism. *Medicine (Baltimore).* 2005; 84:107-114.
 65. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2000; 21:1301-36.
 66. Jardin F. Le ventricule droit dans l'Embolie Pulmonaire. *Réanimation* 2001; 10:225-31.
 67. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005; 25: 843-848.
 68. Kenneth E. Wood. Major Pulmonary Embolism: Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism. *Chest.* 2002; 121: 877-905.
 69. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. *Circulation.* 1997; 96: 882-8.
 70. Victor F. Tapson, M.D. Acute pulmonary Embolism. *Medical progress.* *N Engl J Med.* 2008; 358:1037-52.
 71. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2003; 349:1247-56.
 72. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-420.
 73. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 165- 171.
 74. Klok FA, Kruisman E, Spaan J et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 40- 44.
 75. Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. *Ann Intern Med.* 2003 ; 138: 941-951.
 76. Meyer G, Chopin C, Remy J, Slama M. Diagnostic de l'Embolie Pulmonaire sur poumon pathologique (insuffisance respiratoire chronique obstructive), sous respiration artificielle et chez le patient jugé intransportable. *Réanimation.* 2001; 10: 478-83.
 78. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry J W. Arterial blood gas analysis in the assesment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest.* 1995; 107: 139-143.
 79. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of the acute thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004; 140:589-602.
 80. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* J. 2001; 135:98 -107.
 81. Deborah A.Quinn, Robert.B.Fogel, Synthia. D-Dimère in the Diagnosis of pulmonary embolism. *Pulmonary critical unit care.*1999; 153:1445-1449.
 82. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353:190-195.
 83. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thrlton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146:211-22.
 84. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Cooperative Pulmonary Embolism Registry Embolism: Results From the International Chest Radiographs in Acute Pulmonary. *Chest* 2000; 118; 33-38.

85. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1044-1049.
86. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 128:243-245.
87. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*. 1997; 111: 209-17.
88. Stavros Konstantinidis. Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction. *Current opinion in cardiology*. 2005, 20:496-501.
89. Kasper W, Konstantinides, Geibel A et AL. Managements strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1165-71.
90. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*. 1997; 134: 479-87
91. Alderson PO, Martin EC. Pulmonary embolism: diagnosis with multiple imaging modalities. *Radiology*. 1987; 257:3257-3259.
92. McNeil BJ. A diagnostic strategy using ventilation-perfusion studies in patients suspect for pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1976; 17:613-616.
93. Alderson PO, Doppman JL, Diamond SS et al. Ventilation-perfusion lung imaging and selective pulmonary angiography in dogs with experimental pulmonary embolism. *J Nucl Med*. 1978; 19:164-171.
94. Kispper MS, Moser KM, Kortman KE et al. Long term follow-up of patients with suspected pulmonary embolism and a normal lung scan. *Chest*. 1982;82:411-415.
95. Rémy J, Rémy-Jardin M, Giraud F et al. Le balayage spiralé volumique et ses applications en pathologie thoracique. *Rev Mal Resp*, 1994;11:13-27.
96. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonay angiography. *Radiology*. 1992;185:381-387.
97. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, et al. Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphie diagnosis : Helical CT Roentgnol. 1995; 164:1369-1374.
98. Van Rossum AB, Pattynama PM, Tjin ER et al. Pulmonary embolism validation of spiral Ctangiography in 149 patients. *Radiology*. 1996;201: 467-470.
99. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, et al. Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram- prospective comparison with scintigraphy. *Radiology*. 2000; 215:535-542.
100. Mercat M, Orliaguet G. Traitement symptomatique de la défaillance cardiorespiratoire de l'Embolie Pulmonaire grave. *Réanimation*. 2001; .10:495-498.
101. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1989; 80: 178-88.
102. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology*. 1984; 60: 132-5.
103. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JIE. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlation. *Circulation*. 1981; 63: 87-95.
104. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med*. 1999; 27: 540-4.
105. Ducas J, Stitz M, Gu S, Schick U, Prewitt RM. Pulmonary vascular pressure-flow characteristics, effects of dopamine before and after pulmonary embolism. *AmRevRespir Dis*. 1992 ; 146 :307-12.
106. Sharma GV, McIntyre KM, Sharma S, Sasahara AA.. Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med*. 1984; 5: 421-37.
107. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of heamodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction .*Cardiovasc Res*. 2000; 48:23-33.
108. Molloy DW, Lee KY, Jones D, Penner B, Prewitt RM. Effects of noradrenaline and isoproterenol on cardiopulmonary function in a canine model of acute pulmonary hypertension. *Chest*. 1985 ; 88 : 432-5.
109. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 130: 870-4.
110. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
111. Blondon M, Bounameaux H, Righini M. Treatment strategies for acute pulmonary embolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10:1159-71.
112. Hull R, Raskob G, Rosenblum D et al. Heparine for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1990; 322:1260-1264.
113. Schulman S, Lockner D, Bergstrom K, Blomback M. Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep venous thrombosis. *Thromb Haemosts*. 1984;52:276-280.
114. Charbonnier B. Indications des thrombolytiques. *Réanimation*. 2001; 10: 484-6.
115. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2*. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20 : 520-6.
116. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997 ; 111 : 1241-5.
117. Samuel Z, Goldhaber and C. Gregory, Elliott. Acute pulmonary embolism: Part I: Epidemiology, Pathophysiology, AND diagnosis. *Circulation*. 2003; 108: 2726-2729.
118. Hirsch J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism a statement for healthcare professionals. *Circulation*. 1996; 93: 2212-45.
119. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2001 ; 119 : 176S-93S.
120. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardi B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1998; 338: 409-15.
121. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters: indications, safety, and effectiveness. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1985-94.
122. Tardy B, Mismetti P, Page Y, Decousus H, Da Costa A, Zeni F, et al. Symptomatic inferior vena cava filter thrombosis : clinical study of 30 consecutive cases. *Eur Respir J*. 1996; 9 : 2012-6.
123. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1996; 335:1816-28.
124. Gowthami M. Arepally, M.D., and Thomas L. Ortel, M.D. Ph.D. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 355; 8:809-817.
125. Bruno Besse, Nicolas Lellouche. CAT devant une HTAP. *Cardiologie et maladies vasculaires*. édition 2005-2006. pp : 151-154.
126. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 113:2011-2020.
127. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000; 160:

- 761–68.
128. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2002; 88: 407–414.
129. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003; 139:19–25.
130. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA. A population-based prospective of the hospital incidence and case-fatality of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Arch Inter Med.* 1991; 151: 933-8.
131. Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1240–45.
132. Barrit DW, Jordan SC. Clinical features of pulmonary embolism. *Lancet* 1961, 1:729-32.
133. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* . 1960; 1:1309-12.
134. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1997; 337:663-9.
135. THE COLOMBUS INVESTIGATORS: Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 1997; 337:657-62.
136. Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ, Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. *J Orthop Trauma.* 1995; 9:1-7