



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Pertinence d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2017 à 16 heures
Au Pôle Formation

Par Terence Ahui

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric Wiel

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel

Monsieur le Docteur Jean-Marie Renard

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Alain-Éric Dubart

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AOD : Anticoagulant Oral Direct

AVK : Anti-Vitamine K

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

bpm : Battements par minute

CH : Centre Hospitalier

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

DD (+/-) : D-Dimères (positifs/négatifs)

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EA : Exacerbation Aiguë

ECG : Electrocardiogramme

EFR : Epreuve Fonctionnelle Respiratoire

EP (+/-) : Embolie Pulmonaire (positive/négative)

ESC : European Society of Cardiology

EtCO₂ : End Tidal CO₂

GOLD : Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire

HDM : Histoire de la Maladie

HNF : Héparine Non Fractionnée

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRC : Insuffisance Respiratoire Chronique

mmHg : Millimètre de Mercure

MVTE : Maladie Veineuse Thrombo –Embolique

OAPc : Œdème Aigu Pulmonaire cardiogénique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PaCO₂ : Pression artérielle en CO₂

PCI : Produit de Contraste Iodé

PemCO₂ : Pression expirée maximale en CO₂

PTX : Pneumothorax

ROC : Receiver Operating Characteristic

RVN : Rapport de Vraisemblance Négatif

RXT : Radio de Thorax

SCA : Syndrome Coronaire Aigu

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

SAU : Service d'Accueil des Urgences

Terence AHUI

Se : Sensibilité

Sp : Spécificité

VPP : Valeur Prédictive Positive

VPN : Valeur Prédictive Négative

Table des matières

Résumé	1
INTRODUCTION	4
I. Définition et épidémiologie de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).....	4
II. Capnométrie nasale.	6
III. Stratégie diagnostique actuelle de l'Embolie pulmonaire.	8
IV. Problématique de l'EP dans la BPCO et étude pilote sur la capnométrie.	10
V. Objectifs de l'étude.	12
MATERIELS ET METHODES.....	13
I. Type d'étude	13
II. Population	13
A. Critères d'inclusion	13
B. Critères d'exclusion	13
III. Recueil des données	14
IV. Déroulement de l'étude	14
A - Protocole de prise en charge des patients éligibles à l'étude.....	14
B - Recommandations de la société européenne de cardiologie sur la prise en charge diagnostique de l'embolie pulmonaire	15
1. Probabilité clinique pré-test	16
2. D-dimères.....	16

3. Angioscanner thoracique	17
4. Echographie veineuse 4 points	18
V. Capnométrie	18
VI. Statistiques	19
VII. Ethique	20
Résultats	21
I. Population	21
I. Evaluation du test diagnostique	27
II. Echographie veineuse des membres inférieurs.....	29
III. Score de Qanadli, gradient alvéolo-artériel et d-dimères.	29
Discussion	30
I. Prévalence de l'EP.	30
II. Capnométrie nasale	31
III. Limites de l'étude	33
Conclusion.....	34
Références bibliographiques	35
ANNEXES	39
Annexe 1 : Classification GOLD de la sévérité de la BPCO.....	39
Annexe 2 : Algorithme de prise en charge.....	40
Annexe 3 : Score de Genève révisé.	41

Annexe 4 : Accord CPP.	42
Annexe 5 : Déclaration CNIL.	43
Annexe 6 : Schéma de traitement CNIL.	44

Résumé

Contexte : Les exacerbations bronchiques ponctuent la vie des patients atteints de BPCO. La cause retrouvée est majoritairement d'origine infectieuse. Mais dans 20 à 30 % des cas, l'étiologie n'est pas inconnue.

Selon les études, l'embolie pulmonaire serait responsable de 5 à 25% des décompensations de BPCO.

Notre étude avait pour but d'étudier la pertinence d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.

Méthode : Etude observationnelle, multicentrique, transversale. Les patients inclus étaient issus des centres hospitaliers de Béthune, Lens et du centre hospitalier régional universitaire de Besançon, de mai à août 2016 et de mars à août 2017. Tous les patients âgés de 18 ans et plus, admis au SAU pour exacerbation bronchique étaient éligibles. Ils bénéficiaient de la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire selon l'ESC et de la mesure d'un gradient alvéolo-artériel par la capnométrie nasale.

Résultats : 48 patients ont été inclus. 33 avaient des d-dimères positifs et 15 des d-dimères négatifs. 4 EP ont été confirmées dans la population d-dimères positifs. Ils avaient en moyenne $75,6 \pm 12,5$ ans, étaient à 81,8% des hommes. Le stade de BPCO, selon la classification GOLD, était côté à III ou IV pour 65,2% d'entre-eux.

Le gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg avait une très bonne spécificité à 100 % IC95% [39 ; 100], une sensibilité à 46% IC95% [26 ; 66] et une valeur prédictive négative à 100% IC95% [73 ; 100]. L'aire sous la courbe était mesurée à 0,72 IC95% [0,55 ; 0,89].

Un seuil < 10 mmHg présentait de meilleures performances avec une spécificité à 100% IC95% [39 ; 100], une sensibilité à 61% IC95% [40 ; 79] et une aire sous la courbe à 0,80.

Conclusion : un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale pourrait permettre d'exclure de manière non invasive et sereine le diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.

INTRODUCTION

I. Définition et épidémiologie de la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).

La BPCO est une maladie respiratoire chronique. Elle est caractérisée par une inflammation de l'arbre bronchique associant une augmentation de la production de mucus, une diminution du diamètre des bronches et bronchioles et une destruction progressive de la muqueuse ciliaire. Les étiologies sont nombreuses mais le premier facteur prédisposant est le tabagisme actif ou non.

Le diagnostic peut être posé à la suite d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec une spirométrie montrant un syndrome obstructif non réversible totalement aux bêta-2-mimétiques et anticholinergiques.

La BPCO peut être classée en 4 stades en fonction des résultats de la spirométrie, c'est la classification GOLD (Global initiative for Obstructive Lung Disease).

Il existe 4 classes de sévérités croissantes (Annexe 1).

La prévalence de la BPCO en France, est de l'ordre de 5 à 10 % des adultes de plus de 45 ans (1).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit qu'elle figurera au 5^{ème} rang des causes de mortalité en 2030 (1). La BPCO est responsable d'une morbi-

mortalité importante, on estime qu'elle est la cause de 69 000 à 112 000 hospitalisations et de 16 500 morts par an (1).

La bronchopneumopathie obstructive est une maladie chronique évoluant progressivement vers un déclin respiratoire qui aboutit à une insuffisance respiratoire chronique (IRC). Cette pathologie est émaillée d'évènements aigus appelés Exacerbations Aiguës (EA).

Les EA sont définies par l'altération de l'état respiratoire de base du patient atteint de BPCO avec une augmentation de la dyspnée, de la toux, des expectorations ainsi que par l'augmentation de la purulence de ces dernières.

Il existe différentes étiologies aux EA et il incombe au médecin urgentiste de la rechercher afin d'orienter sa prise en charge thérapeutique. L'infection est souvent retrouvée comme facteur déclenchant, mais il y aurait 30 % d'EA dont l'étiologie est inconnue. Des travaux récents observent que l'Embolie Pulmonaire (EP) serait responsable de près de 20 % des cas (2) alors que d'autres comme *Rutschmann & al* ne situent cette prévalence qu'à hauteur de 3,3 à 8 % (3).

L'embolie pulmonaire fait partie de la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE) comme la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs (TVP). La BPCO est une maladie inflammatoire chronique et il est maintenant reconnu que la MVTE fait partie des facteurs déclenchants des EA (4). De plus la BPCO est un facteur de mauvais pronostic chez un patient ayant une EP (5).

Le diagnostic d'une embolie pulmonaire est difficile dans la population générale du fait du peu de spécificité des symptômes mais elle l'est encore plus chez un patient BPCO. Il existe une grande similitude clinique dans les exacerbations de

BPCO et l'EP. L'étude lilloise de *Tillie-Leblond et al* a montré qu'il n'existait aucune différence clinique ni gazométrique entre les patients BPCO avec EP et ceux sans EP (6). Le risque est de négliger l'embolie pulmonaire entraînant un retard diagnostique et une mortalité conséquente (7). Le diagnostic de l'embolie pulmonaire en cas d'exacerbation bronchique dans la population des BPCO est un véritable challenge diagnostique pour l'urgentiste en restant pertinent, avec une utilisation raisonnée des examens paracliniques.

II. Capnométrie nasale.

La capnométrie est connue depuis longtemps. Elle permet de mesurer la fraction de CO₂ expirée par un patient. Cette fraction expirée de CO₂ appelé EtCO₂ pour End Tidal CO₂, dont l'unité est le millimètre de Mercure (mmHg), est utilisée pour monitorer les patients en arrêt cardiaque et vérifier la bonne position de la sonde d'intubation. La fraction expirée de CO₂ permet de quantifier l'espace mort alvéolaire. L'espace mort alvéolaire est une zone pulmonaire ventilée mais non perfusée. Le dioxyde de carbone issu du métabolisme cellulaire ne peut être évacué par voie respiratoire et s'accumule dans le sang. Il en résulte une augmentation de la pression artérielle en CO₂ (PaCO₂) et une diminution de l'EtCO₂.

Dans une EP, il existe un thrombus artériel empêchant la bonne vascularisation d'une partie du poumon et engendre un espace mort que la capnométrie pourrait mettre en évidence.

Robin & al avait déjà pressenti l'intérêt de cette technique en 1959 (8), dans son article *A physiological approach to diagnosis of acute pulmonary embolism*. L'étude

de *Claude Chopin & al.* abonde dans ce sens. Cette étude porte sur l'intérêt de la capnographie comme outil diagnostique de l'embolie pulmonaire chez les patients BPCO en détresse respiratoire aiguë. Ils ont inclus 44 patients BPCO admis en soins intensifs pour détresse respiratoire aiguë. Ces sujets étaient ventilés mécaniquement. La méthode consistait en une interruption de la ventilation mécanique permettant d'obtenir une expiration passive et ainsi de mesurer la pression partielle expirée maximum en CO₂ (P_{em}CO₂) avec la mesure simultanée de la PaCO₂ par l'intermédiaire d'un gaz du sang artériel. Le ratio $R = \frac{1 - P_{em}CO_2}{PaCO_2} \times 100$ était calculé. Ils ont montré que la P_{em}CO₂ et le ratio étaient significativement différents entre les groupes EP+ et EP-. De plus, la sensibilité et la valeur prédictive négative étaient à 100 % permettant d'éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire de façon certaine (9).

Cependant la mesure du gradient alvéolo-artériel par la capnométrie a été délaissée pendant de nombreuses années du fait de difficultés techniques et de l'avènement de l'angioscanner thoracique spiralé. Il existe un regain d'intérêt pour cette technique depuis une vingtaine d'années (10)(11)(12).

La capnométrie incluse dans les stratégies diagnostiques comportant l'établissement des scores de probabilité clinique pré-test tels que le score de Wells ou de Genève et le dosage des d-dimères, pourrait être un test diagnostique complémentaire permettant d'améliorer l'arbre décisionnel de recherche d'embolie pulmonaire en permettant une amélioration de la pertinence de réalisation des examens complémentaires comme le scanner. *Kline et al* (13)(14) ont montré qu'un gradient alvéolo-artériel par la mesure de la capnométrie nasale chez des patients suspects d'EP et des d-dimères normaux permettaient d'exclure une EP avec une sensibilité de 100 % IC95%(88-100%).

De nos jours, la capnométrie peut être réalisée de manière non invasive par l'intermédiaire d'un embout nasal, avec la possibilité de délivrer de l'oxygène si le patient en a besoin sans interférer avec les mesures. *Yoon et al.* (15) ont confirmé l'intérêt de la capnométrie pour le diagnostic d'exclusion de l'EP dans un service d'urgence. Cette étude montre que l'association capnométrie/d-dimères est meilleure dans le diagnostic d'EP que les d-dimères seuls.

III. Stratégie diagnostique actuelle de l'Embolie pulmonaire.

L'embolie pulmonaire est un challenge diagnostique pour les médecins urgentistes. La faible spécificité et l'étendue des symptômes cliniques ne rendent pas son diagnostic facile. C'est pourtant une maladie grave et un facteur de mauvais pronostic notamment dans la BPCO.

De ce fait, ont été mis en place de nombreux algorithmes cliniques permettant d'établir une stratégie diagnostique fiable visant à faire diminuer le retard diagnostique et ainsi faire baisser la mortalité imputable à cette pathologie.

Il existe des scores de probabilité clinique pré-test tels que le score de Wells ou le score de Genève. Ces scores contiennent plusieurs items auxquels sont attribués des points. Ils permettent de stratifier la probabilité clinique en trois grades, du risque faible à élevé, en passant par le risque intermédiaire. Certes ces scores ne sont pas infaillibles, le score de Wells intégrant un critère subjectif « autre diagnostic au moins aussi probable que l'EP », entraînant une augmentation du nombre de patients à bas risque mais ils permettent un début de réponse. A ces scores sont associés des examens comme le dosage des d-dimères et l'angioscanner thoracique spiralé.

Les d-dimères sont issus du processus de dégradation de la fibrine lors d'un phénomène thrombotique. Ils sont augmentés dans de nombreuses autres situations telles que la grossesse et certaines maladies inflammatoires systémiques. Grâce à leur grande valeur prédictive négative, ils permettent d'exclure de manière sereine une EP chez les patients à risque faible et intermédiaire s'ils sont négatifs selon l'ESC. Une augmentation des d-dimères au-delà de 500 µg/L ou (âgex10) µg/L chez les patients de plus de 50 ans oblige le clinicien à avancer dans la démarche diagnostique de l'EP en prescrivant un angioscanner thoracique, gold standard actuel pour le diagnostic d'embolie pulmonaire.

Actuellement, l'angioscanner thoracique est le Gold standard dans la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire (16). Il a remplacé successivement l'angiographie et la scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion. Ce dernier examen reste une alternative à l'imagerie scannographique en présence de contre-indications comme l'allergie au produit de contraste iodé (PCI) ou en cas d'insuffisance rénale. Le scanner permet de s'affranchir des modifications des rapports ventilation/perfusion inhérents aux patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive, ne permettant pas de statuer sur le diagnostic d'EP.

Avant l'avènement de l'imagerie scannographique, le diagnostic d'embolie pulmonaire était confirmé par l'angiographie pulmonaire. C'était un examen invasif, nécessitant un cathétérisme artériel. Un score d'obstruction était apparenté à cette technique, l'index de Miller. Pour le scanner a été conçu un autre index d'obstruction appelé index de QANADLI. Ce dernier permet une quantification du degré d'obstruction du lit artériel pulmonaire et donc de la gravité de l'embolie pulmonaire.

L'intérêt de posséder un index d'obstruction artérielle réside dans la simplicité de calcul de ce dernier, sa reproductibilité et dans sa capacité à stratifier la gravité de

l'obstruction et ses conséquences hémodynamique et d'aider au choix de la stratégie thérapeutique comme l'ont montré *Kumar & al et Yu & al* (17)(18).

L'échographie veineuse 4 points des membres inférieurs est recommandée mais très rarement pratiquée dans la démarche d'exclusion de l'embolie pulmonaire. Elle a pour but de rechercher une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. C'est un examen non invasif, facile et rapide (19).

IV. Problématique de l'EP dans la BPCO et étude pilote sur la capnométrie.

Nous l'avons vu, la BPCO est un facteur de risque de MVTE. La BPCO étant une maladie inflammatoire, il existe un état pro-coagulant favorisant la survenue d'évènements thrombo-emboliques confirmé par des travaux comme celui de *Jankowski & al* (20). Il semblerait qu'il y ait une activité pro thrombotique spécifique chez les patients BPCO en particulier au niveau pulmonaire, par modification des cellules endothéliales pulmonaire (21).

Le travail de *Bertoletti et al* montre que la MVTE se présente, chez les patients BPCO majoritairement sous la forme d'une EP plutôt qu'une TVP en comparaison aux patients non-BPCO. De plus, les patients souffrant de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive ont un pronostic moins bon. Ils meurent davantage d'une EP, première cause de décès à trois mois et souffrent plus d'hémorragie liée à la thérapeutique, qui nécessitent à la fois prescription d'anticoagulants mais aussi de corticoïdes pourvoyeurs d'hémorragies digestives (7). La difficulté clinique à diagnostiquer l'EP chez ces patients pourrait faire craindre un sous-diagnostic, d'autant plus grave au vu des conséquences sur la mortalité et le devenir des

patients. Il s'agirait donc de trouver un outil diagnostique non invasif, intégré à la démarche actuelle incluant le calcul de la probabilité clinique associant le dosage des d-dimères et l'utilisation du score de Genève évitant ainsi la réalisation massive d'angioscanner pulmonaire chez tous ces patients.

Une étude pilote a été initiée au Centre Hospitalier de Béthune de mai à août 2016. Elle avait pour objectif d'évaluer des outils diagnostiques non invasifs dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au Service d'Accueil des Urgences (SAU), à risque faible et intermédiaire. Parmi ces outils non invasifs, figurait la capnométrie nasale.

Tout patient âgé de plus de 18 ans admis au SAU bénéficiait d'une mesure de la capnométrie nasale associée à un dosage des d-dimères et une mesure de la PaCO₂ par gaz du sang artériel afin de mesurer le gradient alvéolo-artériel.

Les patients avec des d-dimères positifs bénéficiaient ensuite d'une imagerie par scanner afin de conclure à la présence ou l'absence d'EP.

On observait que chez les patients BPCO en EA avec des DD+, la mesure du gradient alvéolo-artériel par la capnométrie nasale inférieure à 6 mmHg permettait d'exclure l'EP avec une sensibilité (Se) à 100 % IC95% (50,6-100%), une spécificité (Sp) à 69,2 IC95% (42-87,4%), une Valeur Prédictive Positive (VPP) à 0,56 et une Valeur Prédictive Négative (VPN) à 1 et un Rapport de Vraisemblance Négatif (RVN) à 0.

Ces résultats étaient encourageants et méritaient d'être confirmés.

V. Objectifs de l'étude.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la pertinence diagnostique d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.

Les objectifs secondaires étaient :

1. D'évaluer la pertinence d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg, par la mesure de la capnométrie nasale associée à une échographie veineuse 4 points négative, dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.
2. La mise en évidence d'une corrélation statistique entre le gradient alvéolo-artériel, le dosage des d-dimères et le score de gravité scannographique de l'EP (Index QANADLI).

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Notre étude était observationnelle, transversale et multicentrique.

La population était issue du SAU des Centres Hospitaliers (CH) de Béthune, Lens et du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon.

Les inclusions ont eu lieu du 13 mai au 28 août 2016 et du 10 mars au juin 2017.

II. Population

A. Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de plus de 18 ans et admis au SAU pour exacerbation de BPCO étaient éligibles à notre étude.

B. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion retenus étaient :

- Insuffisance rénale chronique avec Clearance de la créatinine < 30 mL/min selon la formule du CKD-EPI.
- Allergie au produit de contraste iodé. (PCI).
- Traitement anticoagulant en cours (HNF, HBPM, AVK, AOD).
- Signes de choc, ou instabilité hémodynamique.

- Causes évidentes d'exacerbation bronchique mises en évidence grâce aux examens initiaux, à savoir l'électrocardiogramme (ECG) et la radiographie thoracique (RXT) : pneumopathie, syndrome coronaire aigu (SCA), œdème aigu pulmonaire cardiogénique (OAPc), pneumothorax (PTX).

III. Recueil des données

Les données de l'examen clinique et des examens complémentaires étaient recueillies à l'aide d'une fiche de recueil standardisée.

Ces données étaient pseudonymisées directement et traitées à l'aide d'un tableur Excel®.

IV. Déroulement de l'étude

A - Protocole de prise en charge des patients éligibles à l'étude

Tout patient âgé de 18 ans et plus admis au SAU pour exacerbation de BPCO était éligible. Il lui était dispensée une information claire sur le but de l'étude, le protocole de l'étude en termes simples à l'aide d'une lettre d'information remise dès son admission. Son consentement éclairé était recueilli. Il lui était possible de quitter l'étude à tout moment.

Une fois informé, le patient bénéficiait de la prise en charge diagnostique habituelle de l'EP selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC). Le médecin recueillait l'histoire de la maladie (HDM), des antécédents et procédait à un examen clinique avec auscultation cardiopulmonaire. Il recherchait des signes de TVP et évaluait la probabilité clinique pré-test à l'aide du score de Genève révisé (Annexe 3). Il bénéficiait d'une prise de sang par ponction veineuse pour dosage des d-dimères et d'une gazométrie artérielle par ponction de l'artère radiale afin de recueillir la PaCO₂, ainsi qu'une radio de thorax et d'un ECG 12 dérivations. Dans le même temps, la mesure de l'EtCO₂ était réalisée par l'intermédiaire de la capnométrie nasale. Le courrier de sortie était relu afin d'établir le diagnostic final. Le protocole de notre étude est en annexe 2.

B - Recommandations de la société européenne de cardiologie sur la prise en charge diagnostique de l'embolie pulmonaire

L'ESC et l'étude PIOPED II (22)(23) recommandent d'établir la probabilité clinique pré-test à l'aide du score de Wells ou de Genève (24) afin de stratifier le risque, un dosage de d-dimères sanguins pour les patients à risque faible et intermédiaire et un angioscanner thoracique en cas de positivité des d-dimères.

1. Probabilité clinique pré-test

Le score de probabilité clinique pré-test choisi dans cette étude est le score de Genève révisé (annexe 3).

Ce score présente comme avantage de reposer uniquement sur des variables objectives à l'inverse du score de Wells qui présente une variable subjective : « autre diagnostic au moins aussi probable que l'EP ».

Le score de Genève révisé comprend 9 items avec chacun une cotation définie. En résultent trois risques de probabilité clinique : bas risque (score < 3), risque intermédiaire (4 < score < 10) et haut risque (score > 11). Les probabilités respectives sont de 5 à 12 %, 25 à 33 % et 61 à 83%.

2. D-dimères

Il a été établi que pour un âge supérieur à 50 ans la spécificité de ce dosage était meilleur avec un ajustement à l'âge selon la formule : âge x 10 µ/L (25).

Nous avons donc décidé de retenir ce taux pour notre étude. Le dosage des d-dimères était effectué par l'intermédiaire d'un prélèvement sanguin par ponction veineuse. Aux centres hospitaliers de Béthune et Lens, l'analyse reposait sur une technique immunoturbidimétrique, *Stago d-dimer Liatest®*, avec un seuil de positivité à 0,5 µg/mL. Au CHRU de Besançon, le laboratoire utilisait la trousse diagnostique *STA R Max®* de chez Stago avec comme seuil de positivité pour un âge < 50 ans à 500 ng/mL.

Selon notre protocole et les recommandations de l'ESC, les patients ayant un taux de d-dimères positifs bénéficiaient d'une imagerie pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'EP.

Les investigations étaient arrêtées à ce stade en cas de négativité du dosage des d-dimères.

3. Angioscanner thoracique

Les patients à risque faible et intermédiaire ayant un dosage de d-dimères positifs ainsi que ceux étant à risque élevé bénéficiaient d'un angioscanner thoracique.

Un angioscanner thoracique sera considéré comme positif si on visualise un thrombus dans les artères pulmonaires lobaires ou segmentaires.

Les patients ayant un angioscanner positif étaient notés EP+, ceux ayant un angioscanner négatif comme EP-.

Pour définir le degré d'obstruction artériel (index de QANADLI), on considérait que l'arbre artériel pulmonaire possédait 10 artères segmentaires (3 pour le lobe supérieur, 2 pour le lobe moyen et 5 pour le lobe inférieur). Un thrombus présent dans une artère segmentaire était côté 1 alors que la présence d'un thrombus présent dans une artère lobaire recevait un score fonction du nombre d'artères segmentaires issues de cette artère lobaire. De plus, l'index était pondéré d'un facteur dépendant du degré d'obstruction du vaisseau. Un facteur 0 était attribué si

aucun thrombus n'était retrouvé, 1 si l'occlusion était partielle et 2 si l'occlusion était complète. Pour conclure l'index maximal est de 40.

Au centre hospitalier de Béthune, les images étaient acquises à l'aide d'un scanner multibarette *Somatom Definition AS* de marque Siemens™, avec un injecteur *Mallinckrodt Optivantage Injector CT*™. Au CHRU de Besançon, l'appareil utilisé était un scanner multibarette *Somatom Definition AS 128* de marque Siemens™ avec un injecteur *CT express Bracco*™. L'index de QANADLI était reporté sur la fiche de recueil en cas d'EP.

4. Echographie veineuse 4 points

Dans notre étude, l'échographie était réalisée en amont de l'angioscanner thoracique chez les patients à probabilité clinique faible et intermédiaire à l'aide d'une sonde linéaire de haute fréquence en faisant des coupes transversales. L'appareil utilisé à Béthune était de type Philips IE 33™. La réalisation de cette échographie était laissée au libre arbitre du médecin urgentiste en fonction de ses compétences.

V. Capnométrie

La capnométrie est un examen non invasif permettant d'évaluer l'espace mort alvéolaire. Cet espace mort augmente durant une embolie pulmonaire témoignant des zones ventilées mais non perfusées. En cas d'embolie pulmonaire, le CO₂ dissout dans le sang ne peut être évacué, ce qui a pour effet d'augmenter la PaCO₂ et de diminuer l'EtCO₂. En résulte un gradient alvéolo-artériel (PaCO₂-EtCO₂) plus grand.

Dans notre étude, la capnométrie était réalisée en même temps que la mesure des paramètres vitaux, par l'intermédiaire d'un embout nasal de marque *Philips M4689A™ Microstream*, chez un patient en décubitus dorsal, dossier à 45°, respirant bouche fermée. Si nécessaire de l'oxygène était administré au patient. La mesure était notée sur la fiche de recueil standardisée après 6 cycles successifs homogènes. La PaCO₂ était mesurée par l'intermédiaire d'un gaz du sang artériel sur un tube hépariné par ponction de l'artère radiale. Le gaz du sang était fait en même temps que la mesure de l'EtCO₂.

Le gradient alvéolo-artériel était calculé par la formule suivante : PaCO₂-EtCo₂.

Un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg était considéré comme négatif.

VI. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.3.3 (2017-3-6).

La population a été divisée selon la positivité des d-dimères par une analyse univariée.

Les variables descriptives étaient exprimées en moyenne \pm avec intervalle de confiance à 95%.

Le calcul de l'intervalle de confiance pour les variables quantitatives continues était effectué par l'intermédiaire du théorème central limite et pour les variables discontinues, par une loi binomiale.

L'évaluation du test diagnostique, c'est-à-dire la comparaison de la capnométrie selon la positivité des d-dimères, a nécessité l'utilisation d'une analyse bivariée avec le Test de Wilcoxon.

Les performances intrinsèques et extrinsèques de ce test étaient exprimées par la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN).

Une courbe ROC a été réalisée pour le seuil de 6 mmHg fixé pour notre étude et une autre courbe pour définir le seuil optimal pour éliminer l'EP.

VII. Ethique

Notre étude ne modifie en rien la prise en charge diagnostique actuelle de l'EP et suit les recommandations éditées par l'ESC en 2014.

Nous avons soumis le protocole au Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest IV, qui nous a rendu un avis favorable en date du 03/11/2016. (Annexe 4)

Notre étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission National Informatique et Liberté (CNIL) (Annexes 5 et 6).

Les patients, participant à l'étude, ont bénéficié d'une information claire avant toute inclusion.

Les données recueillies pour notre travail ont été pseudonymisées.

Résultats

I. Population

Parmi les patients admis au SAU pendant la période d'inclusion pour exacerbation de BPCO, 53 ont été inclus au SAU des centres hospitaliers de Béthune et Lens, entre le 13 mai 2016 et le 28 août 2016 et entre le 10 mars et le 4 août 2017, pour exacerbation de BPCO, 4 à Lens, 49 à Béthune et 0 à Besançon.

5 patients ont été exclus : 3 patients présentaient une insuffisance rénale aiguë et 2 étaient sous anticoagulant. Les effectifs sont rappelés dans la figure 1.

Au total, 48 patients ont été inclus dans notre étude.

13 patients avaient des d-dimères négatifs et 33 patients avaient des d-dimères positifs.

Figure 1 Flow chart

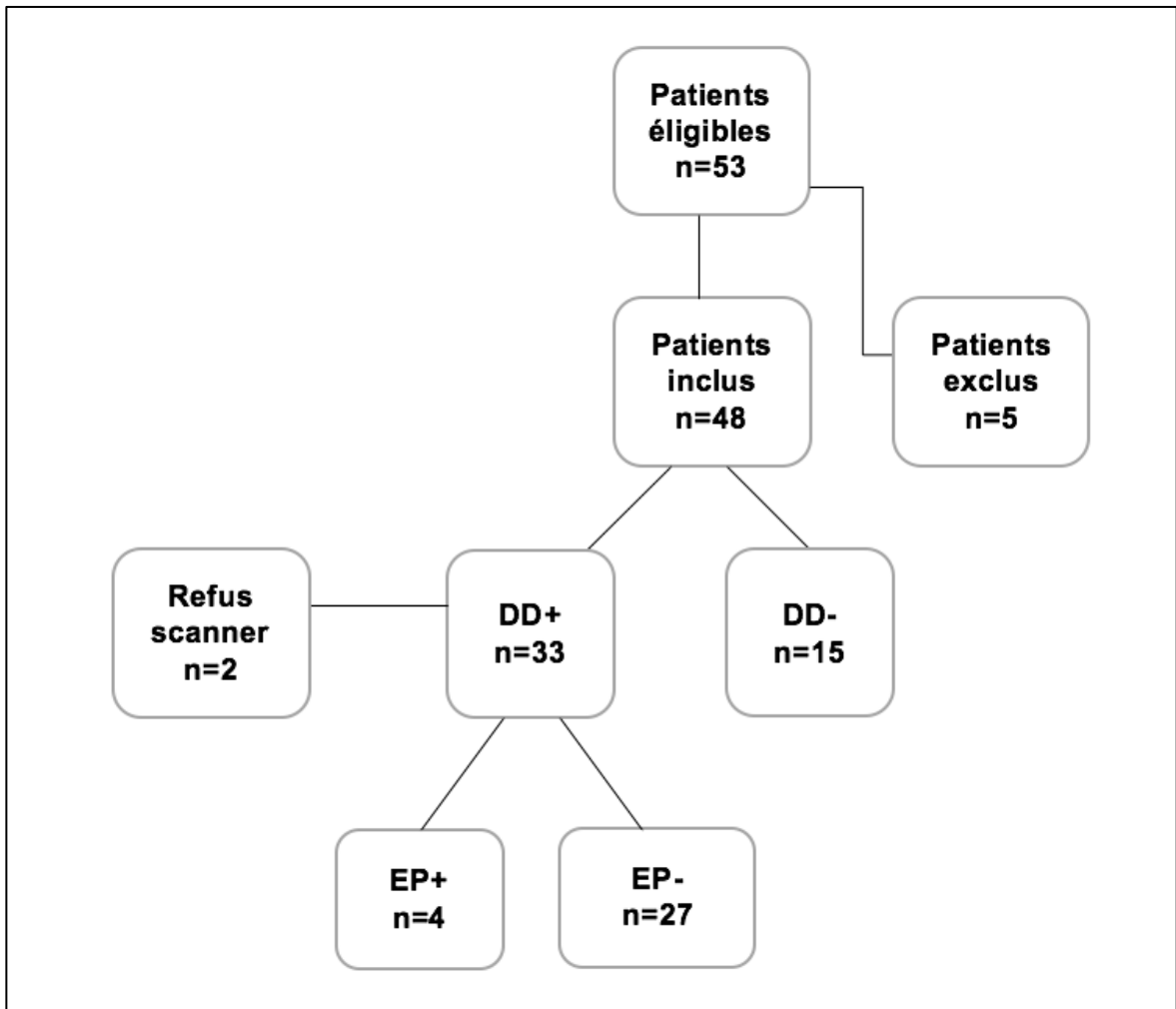


Tableau 1 : Caractéristiques de la population.

Données	Population totale	Population D-dimères positifs	Population D-dimères négatifs
Nombre	48	33	15
Age (en années) (moy ± écart type)	72,8 ± 12,8	75,6 ± 12,5	65,3 ± 9,9
Sexe			
Homme N (%)	41 (78,9%)	27 (81,8%)	11 (73,3%)
Femme N (%)	11 (21,1%)	6 (18,2%)	4 (26,7%)
IMC (kg/m²) (moy ± écart type)	25,2 ± 6,1	24,12 ± 6,1	27,02 ± 5,9
Stade BPCO			
Stade I/II N (%)	10 (29,4%)	8 (34,8%)	2 (18,2%)
Stade III/IV N (%)	24 (70,6%)	15 (65,2%)	9 (81,8%)
Cardiopathie N (%)	6 (23,1%)	3 (20%)	3 (27,2%)
Cancer N (%)	5 (10%)	5 (14,7%)	0
Taux de D-dimère (µg/L) (moy ± écart-type)	1784 ± 2905	2532 ± 3302	315 ± 67
Fréquence Cardiaque (bpm) (moy ± écart-type)	90 ± 21	98 ± 20	96 ± 20
Fréquence Respiratoire (cycles/min) (moy ± écart-type)	25 ± 6	26 ± 6	25 ± 5
Tension artérielle systolique (mmHg) (moy ± écart-type)	135 ± 18	138 ± 18	137 ± 19
Tension artérielle diastolique (mmHg) (moy ± écart-type)	69,5 ± 18	78 ± 20	67,5 ± 13
Saturation en oxygène (%) (moy ± écart-type)	93 ± 4	94 ± 5	95 ± 3
Débit d'oxygène (L/min) (moy ± écart-type)	3 ± 3	3 ± 3	2 ± 4
Température (°C) (moy ± écart-type)	36,9 ± 0,63	36,8 ± 0,7	36,9 ± 0,4
EVA	0	0	0
PEtCO₂ (mmHg) (moy ± écart-type)	33 ± 10	32,6 ± 9,9	34,8 ± 10,7
PaCO₂ (mmHg) (moy ± écart-type)	45,5 ± 14,78	43,2 ± 13,9	51,57 ± 15,4
Gradient alvéolo-artériel (mmHg) (moy ± écart-type)	12,43 ± 10,8	10,67 ± 9,45	16,14 ± 12,41
Leucocytes (moy ± écart-type)	11468 ± 4819	11520 ± 5305	10740 ± 3909
CRP (mg/L) (moy ± écart-type)	59,4 ± 75,3	61 ± 66,8	45,5 ± 77,58
Clearance créatinine (moy ± écart-type)	102,3 ± 55,6	103,9 ± 43,2	123 ± 67,21

1.1- Population avec DD négatifs

Dans la population d-dimères négatifs, les hommes représentaient 73,33% avec un âge moyen de 65 ± 9 ans, un IMC à 27,02. 80 %, avaient un stade de BPCO à IV selon la classification GOLD.

Deux patients souffraient de cardiopathie (20%), 8 d'insuffisance respiratoire chronique (80%) et aucun de pathologie néoplasique. 50 % de la population avait un score de Genève bas et 50 % un score intermédiaire.

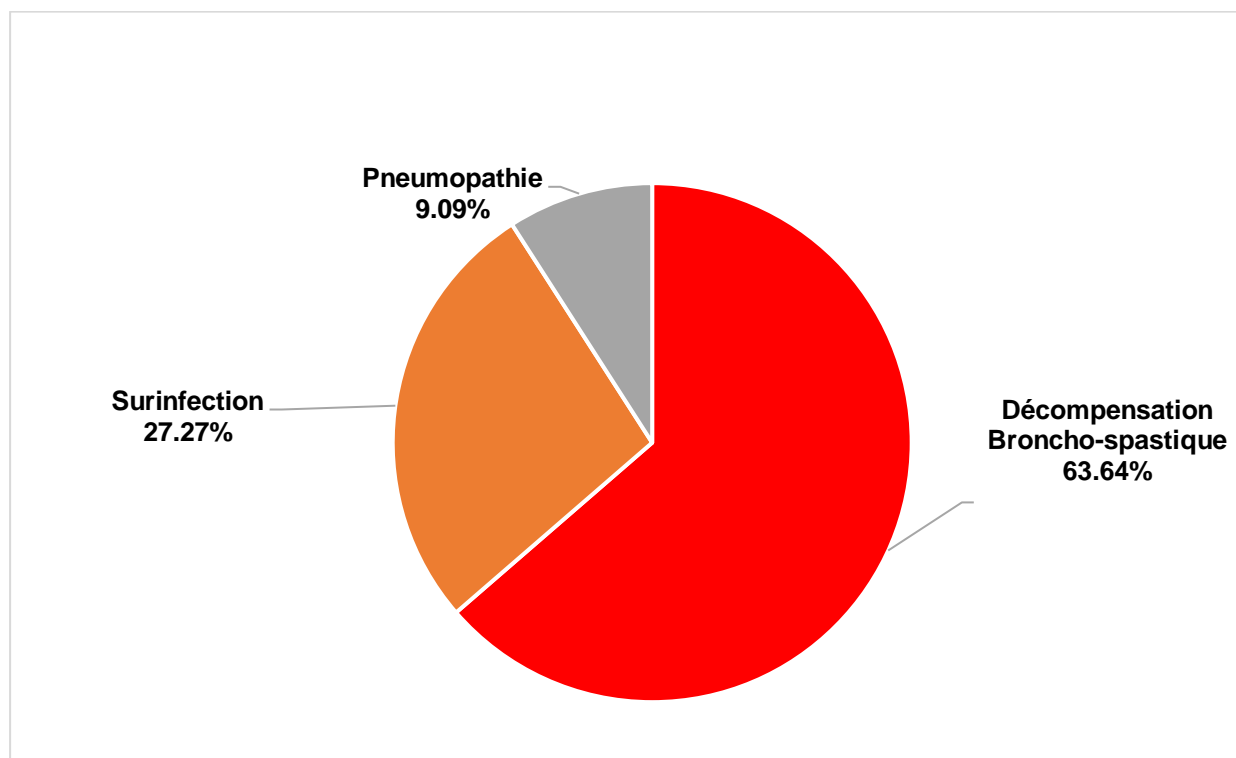
La valeur moyenne des d-dimères était à $315,2 \pm 67$ µg/L avec un minimum à 230 µg/L et un maximum à 480 µg/L.

La valeur moyenne de PEtCO₂ était de $34,8 \pm 10,7$ mmHg IC95% [29,18 ; 40,42]. La PaCO₂ était mesurée à $51,57 \pm 15,4$ mmHg soit un gradient alvéolo-artériel à $16,14 \pm 12,41$ IC95% [8,98 ; 23,8].

35,71 % des patients avaient donc un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg IC95% [12,76 ; 64,86].

Le diagnostic final retenu était une décompensation broncho-spastique pour 63,64% des patients, une surinfection bronchique pour 27,27%, une pneumopathie pour 9,09% des patients restants.

Figure 2 Diagnostic final retenu d-dimères négatifs



1.2- Population avec DD positifs.

Dans la population d-dimères positifs, les hommes représentaient 81,82% des effectifs. Ils étaient âgés de $75 \pm 12,5$ ans et avaient un IMC de l'ordre de $24,12 \pm 6,1$ kg/m².

Le stade de BPCO selon la classification GOLD était à 3.

Deux patients souffraient de cardiopathie (14,29%), 9 d'insuffisance respiratoire chronique (64,29%) et 5 de pathologie néoplasique soit 15,15%.

28 patients avaient un score de Genève moyen soit 87,5% et 2, un score bas, soit 6,25%.

La valeur moyenne des d-dimères était de 2532 ± 3302 µg/L avec un minimum à 530 µg/L et un maximum à 18970 µg/L.

En moyenne, la capnométrie nasale mesurait une EtCO₂ à 32,6 ± 9,9 mmHg IC95% [29,07 ; 36,12]. La PaCO₂ était mesurée à 43,15 ± 13,9 mmHg, IC95% [38,24 ; 48,06], soit un gradient alvéolo-artériel à 10,67 ± 9,45 mmHg, IC95% [7,29 ; 14,05].

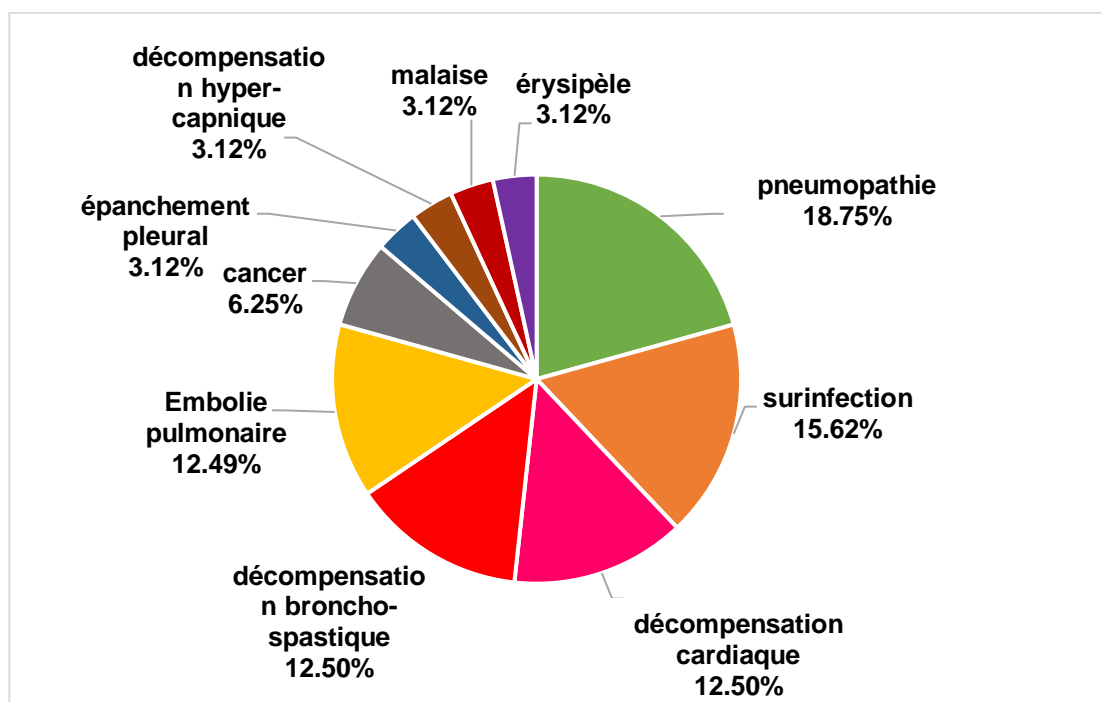
61,29% des patients, ayant des d-dimères positifs, avaient un gradient alvéolo-artériel > 6 mmHg IC95% [42,19 ; 78,15].

Deux patients (10%) avaient une échographie veineuse des membres inférieurs positive, c'est-à-dire retrouvant une thrombose veineuse profonde proximale.

Trente-deux patients ont bénéficié d'un angioscanner thoracique. Pour 4 d'entre-eux l'angioscanner retrouvait une embolie pulmonaire, soit une prévalence de l'EP à 12,5 %, IC95% [3,51 ; 28,99].

Le diagnostic final retenu est représenté dans la figure 3.

Figure 3 Diagnostic final d-dimères positifs



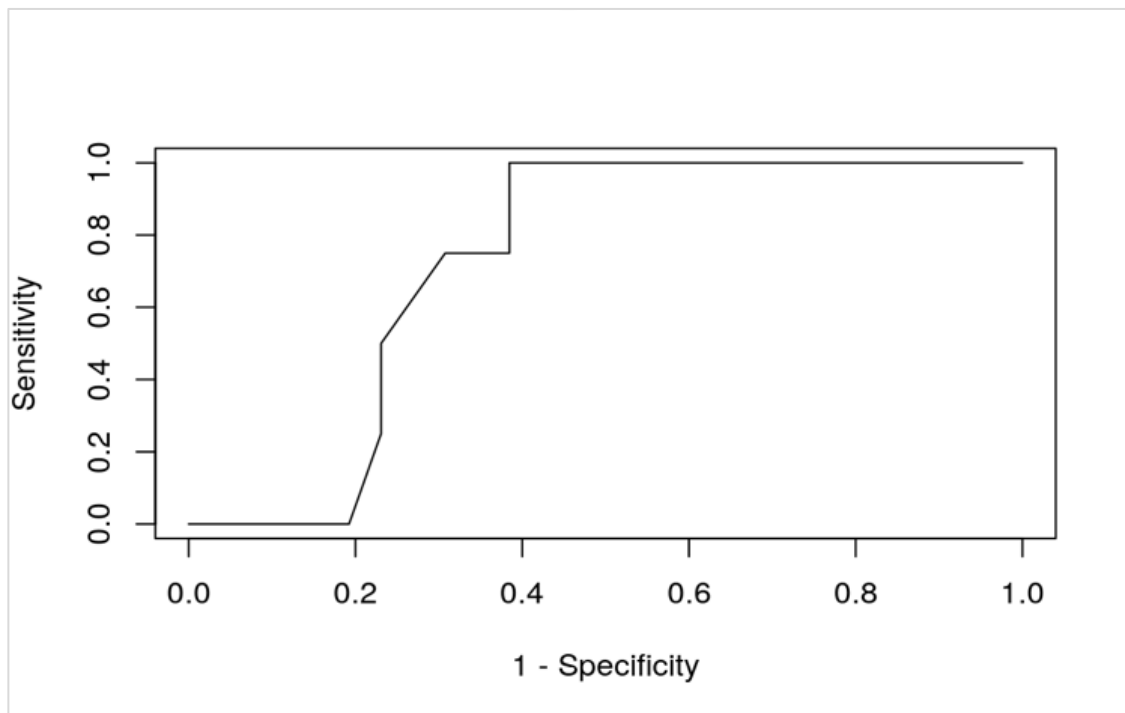
I. Evaluation du test diagnostique

Les performances du test diagnostique de notre étude, à savoir le gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg ont été analysées dans les sous-groupes d-dimères négatifs et d-dimères positifs, donc sur un effectif de 44 patients. Il y avait 4 données manquantes.

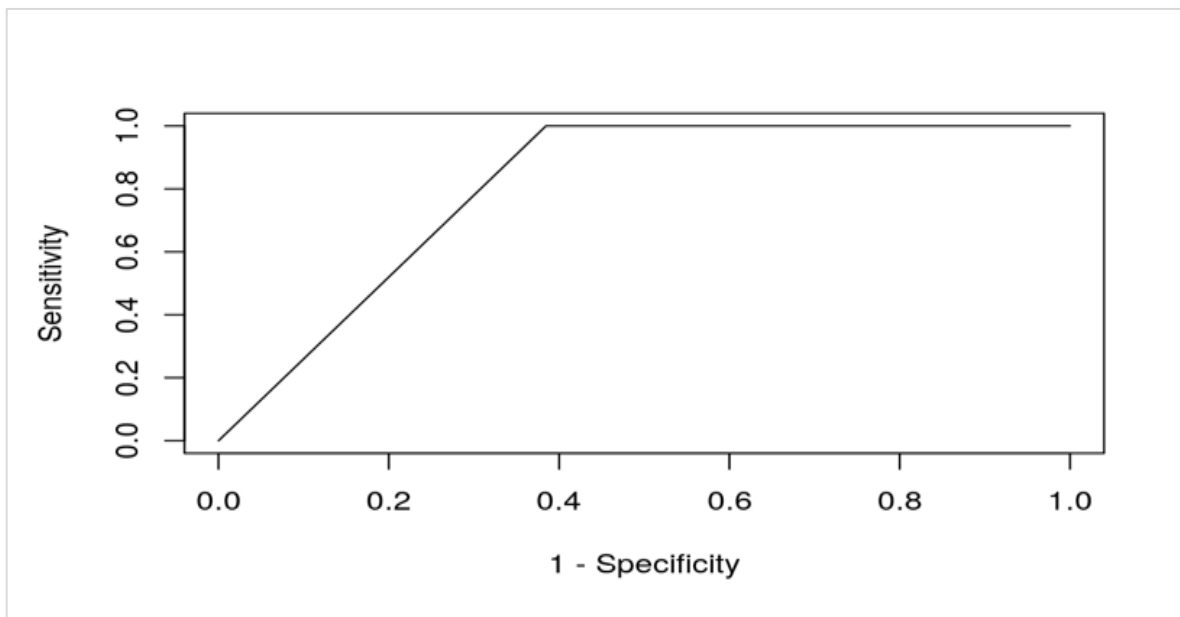
Il n'y avait pas de différence significative du gradient alvéolo-artériel entre les deux sous-groupes de notre étude ($p=0,0962$).

Tous les patients appartenant au sous-groupe d-dimères positifs et ayant une EP avaient un gradient alvéolo-artériel > 6 mmHg. Tous les patients DD+ et un gradient alvéolo-artériel <6 mmHg n'avaient pas d'EP. Dans notre étude, la sensibilité du gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale avait une sensibilité mesurée à 46% IC95% [26 ; 66], une spécificité à 100% IC95% [39 ; 100], une VPN à 100% IC95 % [73 ; 100] et une VPP mesurée à 22% IC95% [6 ; 47].

Une courbe ROC a été faite avec une aire sous la courbe égale à 0,72 IC95% [0,55 ; 0,89].

Figure 4 Courbe ROC seuil à 6 mmHg.

Nous avons recherché s'il existait un seuil plus discriminant pour éliminer l'embolie pulmonaire par l'intermédiaire de la capnométrie nasale. Les analyses ont montré qu'un gradient alvéolo-artériel inférieur à 10 mmHg aurait une sensibilité égale à 61% IC95% [40 ; 79], une spécificité de 100% IC 95% [39 ; 100], une VPN de 100% IC95% [79 ; 100] et une VPP égale à 28% IC95% [8 ; 58] et une aire sous la courbe à 0,80.

Figure 5: Courbe ROC seuil à 10 mmHg.

II. Echographie veineuse des membres inférieurs

Dans notre étude, l'un des objectifs secondaires était d'évaluer la pertinence d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg et une échographie veineuse des membres inférieurs négative dans la démarche d'exclusion de l'embolie pulmonaire chez les patient en EA au SAU à risque faible et intermédiaire. Les analyses statistiques démontrent une sensibilité égale à 100% IC95% [39 ; 1], une spécificité à 56% IC95% [29 ; 80], une VPP de 36% IC95% [10 ; 69] et une VPN à 100 IC95% [66 ; 100].

III. Score de Qanadli, gradient alvéolo-artériel et d-dimères.

Le deuxième objectif secondaire de notre étude était la recherche d'une association statistique entre l'importance du gradient alvéolo-artériel, les d-dimères et le score de gravité scannographique de l'EP.

Pour des raisons organisationnelles, le score de QANADLI n'a pu être mesuré par nos radiologues et nous n'avons donc pas pu l'intégrer dans l'analyse statistique.

Discussion

I. Prévalence de l'EP.

La prévalence de l'EP dans notre étude est de 12,5%. C'est une prévalence relativement élevée mais plus faible que celle retrouvée dans les études de *Tillie-Leblond & al* ou celle de *Lesser & al*. Alors que *Rutschmann & al* ne retrouvait lui qu'une prévalence de 3% chez les patients en exacerbation bronchique (2)(26)(3).

Notre résultat peut être soumis à caution à cause de notre faible effectif du fait des modalités d'inclusion. En effet, notre population a été incluse sur deux périodes estivales, peu propices aux exacerbations bronchiques.

Notre faible effectif s'explique aussi paradoxalement par le fait que l'étude soit multicentrique. L'adhésion du personnel n'a pas été la même dans chaque centre, un certain nombre de sujets potentiellement éligibles n'ont pas été inclus.

Concernant les centres d'inclusion, deux étaient dans la même région géographique présentant la même prévalence de patients atteints de BPCO. On connaît la forte prévalence du tabagisme dans la région Haut-de-France. La prévalence du tabagisme quotidien dans la région Haut-de-France en 2014 était à 30,9%. Alors que pour le troisième centre, Besançon, situé dans le département du Doubs, dans la région Bourgogne-Franche-Comté, cette prévalence n'est qu'à 26,2% (27).

II. Capnométrie nasale

La mesure du gradient alvéolo-artériel par la capnométrie est un test connu depuis longtemps. Son utilisation est recommandée dans le monitoring des patients intubés et comme facteur pronostique dans la réanimation de l'arrêt cardio-respiratoire.

La physiopathologie de l'embolie pulmonaire entr'ouvre une nouvelle perspective pour ce test. Déjà en 1959, *Robin & al (8)* proposait son utilisation dans le diagnostic de l'EP, pathologie difficile à diagnostiquer. Mais malheureusement les limitations techniques et les résultats contradictoires ont peu à peu éloigné la recherche de ce thème. Au début des années 1990, l'article d'une équipe lilloise menée par le Professeur Chopin a redonné un souffle nouveau sur la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire (9). Ils se sont intéressés au gradient alvéolo-artériel chez des patients intubés et ventilés mécaniquement au cours d'une détresse respiratoire aiguë et à l'antécédent de BPCO. Leur étude montrait que le CO₂ expiré était moins important que le CO₂ sanguin chez les sujets ayant une EP et cela avec une sensibilité et une valeur prédictive négative bonnes. D'autres études comme celle de *Kline & al* en 1997, renforce l'utilité de la capnométrie comme outil diagnostique non invasif dans la démarche diagnostique de l'EP en l'intégrant avec le dosage des d-dimères. En effet, cette étude montre qu'un espace mort alvéolaire < 0,2 associé à des d-dimères < 0,5µg/L diminuait la probabilité d'avoir une EP chez les patients ambulatoires (13).

Yoon & al confirme l'intérêt de l'association des d-dimères avec la mesure de l'espace mort alvéolaire pour le diagnostic d'embolie pulmonaire dans les structures d'urgences. Cette association a une meilleure performance que les d-dimères seuls (15). La méta-analyse de *Manara & al* publiée en 2013, confirme l'intérêt de la

mesure du gradient alvéolo-artériel par la capnométrie pour éliminer l'embolie pulmonaire dans les structures d'urgence chez des patients avec un probabilité pré-test inférieure ou égale à 10% (28).

Dans notre étude, avec un seuil inférieur à 6 mmHg, la sensibilité était égale à 46%, la spécificité à 100% et des faux positifs à 0. Tous les patients n'ayant pas d'EP avaient un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg. Ces résultats sont assez superposables à ceux de *Yoon & al* avec la pondération nécessaire du fait du plus faible effectif de notre étude. L'utilisation de la capnométrie nasale aurait pu permettre d'éviter 14 angioscanners, donc une irradiation inutile et diminuer le risque de néphropathie induite par le produit de contraste iodé.

D'un point de vue technique, la capnométrie est un atout car rapide, facilement interprétable et n'entraînant pas un coût exorbitant. Les nouveaux dispositifs permettent de délivrer de l'oxygène au patient sans interférer avec la mesure. La réserve que l'on peut toutefois apporter concerne les patients respirant bouche ouverte, le dispositif étant semblable aux lunettes à oxygène.

Cette étude analysait le seuil de 6 mmHg. Une étude préliminaire menée au centre hospitalier de Béthune s'intéressait aux outils diagnostiques non invasifs dans la démarche d'exclusion de l'EP chez les patients BPCO. La capnométrie nasale faisait partie de ces tests. Les investigateurs avaient déterminé le seuil de 6 mmHg comme suffisamment discriminant avec une sensibilité et une valeur prédictive négative satisfaisantes. Les résultats de notre étude confirment cela. Notre analyse statistique réajustait ce seuil à 10 mmHg avec de meilleures performances notamment vis-à-vis de la spécificité et de l'aire sous la courbe ROC.

III. Limites de l'étude

Notre étude souffre de plusieurs lacunes, la première étant le faible nombre de sujets inclus, expliqué par deux choses : la période d'inclusion et la méthode d'inclusion.

En effet, les inclusions se sont faites pendant une période estivale peu propice aux exacerbations de BPCO. D'autre part, nous avons éprouvé quelques difficultés à faire participer les équipes médicales et paramédicales à notre étude et de ce fait tous les patients éligibles n'ont pas été forcément inclus.

La réalisation des échographies veineuse des membres inférieurs était soumise à la présence et à la disponibilité des médecins formés à cette technique, limitant ainsi le nombre d'échographie réalisé.

Conclusion

Le diagnostic de l'embolie pulmonaire est un challenge pour tout médecin et sa non-reconnaissance est responsable d'une hausse de la morbi-mortalité. Les différentes études de ces dernières décennies tendent à montrer la part non négligeable de l'embolie pulmonaire comme facteur étiologique des exacerbations de BPCO. Les algorithmes diagnostiques, les scores de probabilité clinique ont bien évolué mais aucun n'existe pour la population spécifique des BPCO.

La capnométrie nasale semble être un outil prometteur et pourrait permettre une avancée dans ce domaine. La mesure du gradient alvéolo-artériel, associée au dosage des d-dimères après évaluation de la probabilité clinique pré-test, est intéressante.

Encore une fois, étant donné le faible effectif, ces résultats ne peuvent pas, pour le moment, nous autoriser à intégrer la capnométrie nasale dans l'algorithme diagnostique de l'embolie pulmonaire mais renforce l'intérêt de la recherche dans la population spécifique que représente la BPCO.

La poursuite de ce travail permettra, nous l'espérons, d'être plus pertinent.

Références bibliographiques

1. Fuhrman C, Delmas M-C. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Rev Mal Respir.* févr 2010;27(2):160-8.
2. Tillie-Leblond I, Marquette C-H, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel A-B, et al. Pulmonary Embolism in Patients with Unexplained Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence and Risk Factors. *Ann Intern Med.* 21 mars 2006;144(6):390-6.
3. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti P-A, Bridevaux P-O, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax.* févr 2007;62(2):121-5.
4. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. Embolie pulmonaire et formes sibilantes des décompensations de bronchopneumopathie chronique obstructive. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0761842500190004415](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0761842500190004415) [Internet]. 24 avr 2008 [cité 12 sept 2016]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/151409/resultatrecherche/1](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/151409/resultatrecherche/1)
5. Park SH. Pulmonary embolism is more prevalent than deep vein thrombosis in cases of chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases. *SpringerPlus.* 2016;5(1):1777.
6. Tillie-Leblond I, Perez T, Scherpereel A, Zanetti CH, Lafitte JJ, Tonnel AB, et al. Caractéristiques cliniques de l'embolie pulmonaire chez le patient BPCO. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0761842500210HS1346](http://www.em-premium.com/doc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0761842500210HS1346) [Internet]. 17 avr 2008 [cité 12 sept 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/144790/resultatrecherche/6>
7. Bertoletti L, Quenet S, Mismetti P, Hernández L, Martín-Villasclaras JJ, Tolosa C, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J.* avr

2012;39(4):862-8.

8. Robin ED, Julian DG, Travis DM, Crump CH. A Physiologic Approach to the Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 19 mars 1959;260(12):586-91.
9. Chopin C, Fesard P, Mangalaboyi J, Lestavel P, Chambrin MC, Fourier F, et al. Use of capnography in diagnosis of pulmonary embolism during acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* avr 1990;18(4):353-7.
10. Verschuren F, Perrier A. Splendors and miseries of expired CO₂ measurement in the suspicion of pulmonary embolism. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(1):110.
11. Riaz I, Jacob B. Pulmonary embolism in Bradford, UK: role of end-tidal CO₂ as a screening tool. *Clin Med.* 1 avr 2014;14(2):128-33.
12. Verscheure S, Massion PB, Verschuren F, Damas P, Magder S. Volumetric capnography: lessons from the past and current clinical applications. *Crit Care [Internet].* 2016 [cité 12 sept 2016];20. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918076/>
13. Kline JA, Meek S, Boudrow D, Warner D, Colucciello S. Use of the alveolar dead space fraction (V_d/V_t) and plasma D-dimers to exclude acute pulmonary embolism in ambulatory patients. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* sept 1997;4(9):856-63.
14. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH.* août 2004;2(8):1247-55.
15. Yoon YH, Lee SW, Jung DM, Moon SW, Horn JK, Hong Y-S. The additional use of end-tidal alveolar dead space fraction following D-dimer test to improve diagnostic accuracy for pulmonary embolism in the emergency department. *Emerg Med J.* 1 sept 2010;27(9):663-7.
16. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1 juin 2006;354(22):2317-27.

17. Praveen Kumar BS, Rajasekhar D, Vanajakshamma V. Study of clinical, radiological and echocardiographic features and correlation of Qanadli CT index with RV dysfunction and outcomes in pulmonary embolism. *Indian Heart J.* déc 2014;66(6):629-34.
18. Yu T, Yuan M, Zhang Q, Shi H, Wang D. Evaluation of computed tomography obstruction index in guiding therapeutic decisions and monitoring percutaneous catheter fragmentation in massive pulmonary embolism. *J Biomed Res.* nov 2011;25(6):431-7.
19. Blaivas M, Lambert MJ, Harwood RA, Wood JP, Konicki J. Lower-extremity Doppler for deep venous thrombosis--can emergency physicians be accurate and fast? *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* févr 2000;7(2):120-6.
20. Jankowski M, Undas A, Kaczmarek P, Butenas S. Activated factor XI and tissue factor in chronic obstructive pulmonary disease: links with inflammation and thrombin generation. *Thromb Res.* mars 2011;127(3):242-6.
21. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2 nov 2003;22(46 suppl):28s - 32s.
22. Members AF, Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 28 août 2014;ehu283.
23. Dalen JE. New PIOPED Recommendations for the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Am J Med.* décembre 2006;119(12):1001-2.
24. Szturmowicz M, Kacprzak A, Wyrostkiewicz D, Lewandowska K, Jędrych M, Bartoszek I, et al. Non-high risk PE in the patients with acute or exacerbated respiratory disease: the value of the algorithm based on D-dimer evaluation and Revised Geneva Score. *Adv Respir Med.* 2015;83(6):445-52.
25. Nobes J, Messow C-M, Khan M, Hrobar P, Isles C. Age-adjusted D-dimer excludes

pulmonary embolism and reduces unnecessary radiation exposure in older adults: retrospective study.

Postgrad Med J. 9 déc 2016;postgradmedj - 2016-134552.

26. Lesser BA, Leeper Jr KV, Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT, et al. The Diagnosis of Acute Pulmonary Embolism in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest. juillet 1992;102(1):17-22.

27. Bertier N. COMPARAISON RÉGIONALE DU TABAGISME ET DE L'USAGE DE CIGARETTE ÉLECTRONIQUE EN FRANCE EN 2014. BEH. 25 mai 2016;

28. Manara A, D'hoore W, Thys F. Capnography as a diagnostic tool for pulmonary embolism: a meta-analysis. Ann Emerg Med. déc 2013;62(6):584-91.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification GOLD de la sévérité de la BPCO.

Classification of COPD by impairment of lung function

Stage	Severity	Spirometry (postbronchodilator)
GOLD 1	Mild	FEV ₁ ≥80% predicted FEV ₁ /FVC <0.7
GOLD 2	Moderate	50% ≤ FEV ₁ < 80% predicted FEV ₁ /FVC <0.7
GOLD 3	Severe	30% ≤ FEV ₁ < 50% predicted FEV ₁ /FVC <0.7
GOLD 4	Very severe	FEV ₁ <30% predicted FEV ₁ /FVC <0.7

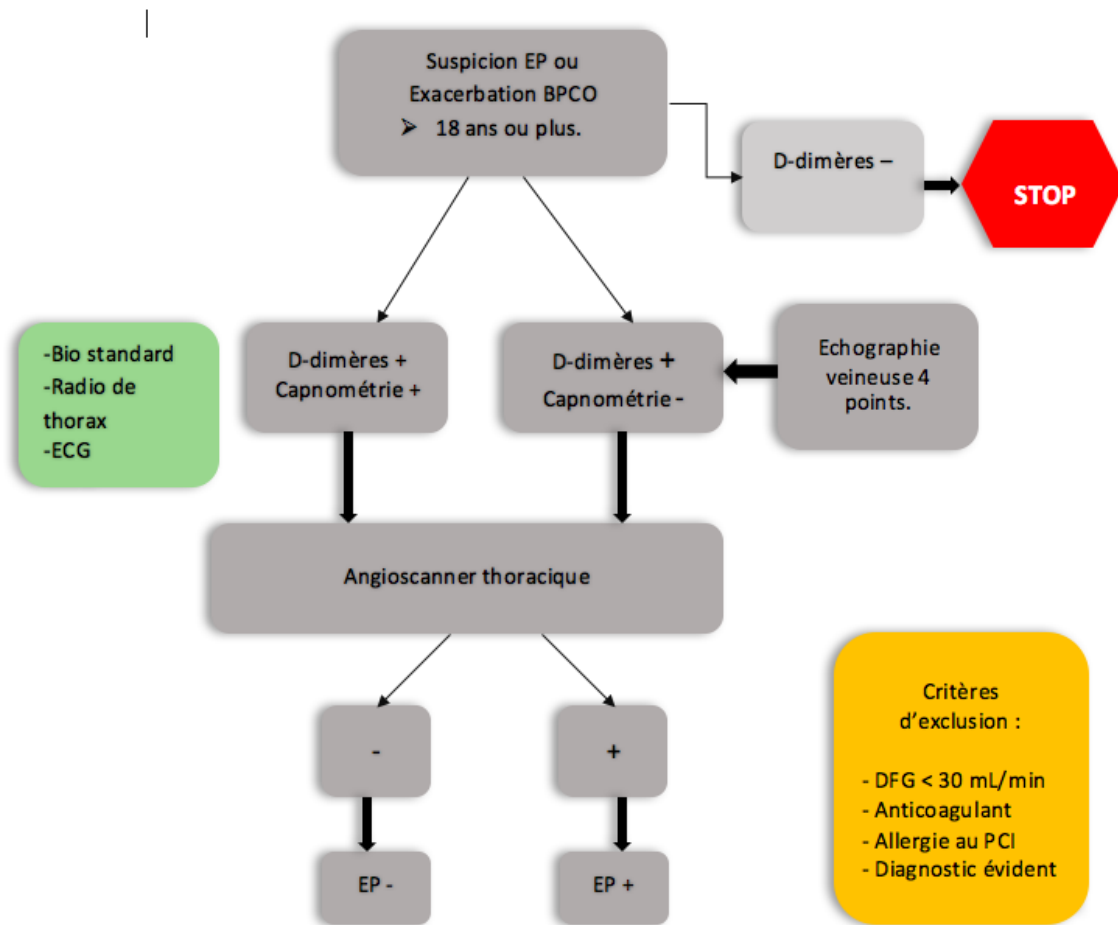
FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second; FVC: Forced vital capacity; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

Classification of COPD severity should be undertaken with care in patients with comorbid diseases or other possible contributors to shortness of breath

Postbronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) to forced vital capacity (FVC) ratio less than 0.7 is required for the diagnosis of COPD to be established

Reference: Modified from GOLD Global strategies for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2014

Annexe 2 : Algorithme de prise en charge.



Annexe 3 : Score de Genève révisé.

Tableau 2. Score de Genève révisé	
	Point
Facteurs de risque	
- Age > 65 ans	1
- Antécédents de thrombose ou embolie	3
- Chirurgie sous anesthésie générale ou fracture des membres inférieurs dans le mois précédent	2
- Cancer solide ou hématologique actif ou en rémission depuis moins d'un an	2
Symptômes	
- Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
- Hémoptysie	2
Signes cliniques	
- Douleur à la palpation d'un trajet veineux et œdème unilatéral d'un membre inférieur	4
- Fréquence cardiaque 75-94 batt/min	3
> 94 batt/min	5
→ Probabilité clinique d'EP :	
Bas	0-3
Intermédiaire	4-10
Elevé	> 10

Annexe 4 : Accord CPP.

Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV

Président : F. VASSEUR
Vice-Président : S. DUHEM
Secrétaire Général : Y. VENDEL

Lille, le 03 novembre 2016

Monsieur le Dr **DUBART-Alain-Eric**
Centre Hospitalier de Bethune
27 rue Delbeque
CS 10809
62408 BETHUNE

Membres titulaires :
R. BEUSCART
S. COSTA
A. Du BOLIVET
X. LABBEE
R. MATIS
P. ODOU
G. MARCHAL
J.L. CHARDRON
N. MESSAADI
S. BONTEMPS
L. WILLIATTE-PELLETERI

Objet : Etude HP 16/44 non interventionnelle

Membres suppléants :
M. DE MEDEIROS
M. FOULARD
P. MACLAG
C. THIERY
F. DANICOURT-BARRIER
F. MARIE
T. DANIEL
M-C. DALLE
G. BOLET
I. DELASSUS
F. ASKEVIS - LEHERPEUX
A-F. GERME
S. SION
E. AFONSO

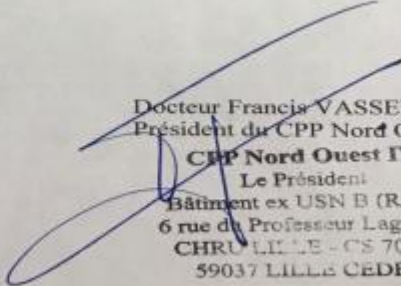
Monsieur, Cher Confrère,

Le Bureau du CPP s'est réuni concernant votre projet de recherche référencé HP 16/44 intitulé « *Evaluation d'outils diagnostiques non invasifs dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients se présentant aux urgences pour une exacerbation de BPCO* » et au vu des informations que vous nous avez communiquées (liste des pièces (courriers, mails, pièces jointes....)), le Bureau du CPP Nord Ouest IV considère votre projet comme une recherche **non-interventionnelle** qui ne requiert pas d'avis CPP et pas d'avis ANSM préalables.

Vous veillerez néanmoins à vous assurer d'être si nécessaire en règle avec la CNIL et le CCTIRS. En effet la question juridique relative à la constitution éventuelle de traitement de données automatiques directement ou indirectement nominatives (Loi informatique et liberté de 78 : CCTIRS-CNIL) pourrait se poser.

Néanmoins ce travail présente un intérêt scientifique certain et ne soulève pas de problème d'un point de vu éthique.

Je vous prie de croire, Monsieur, Cher Confrère, à l'expression de mes meilleures salutations.


Docteur Francis VASSEUR
Président du CPP Nord Ouest IV
CPP Nord Ouest IV
Le Président
Bâtiment ex USN B (RDC)
6 rue du Professeur Laguesse
CHRU LILLE - CS 70001
59037 LILLE CEDEX

Secrétariat :
Marie Noëlle Zirmoz-Raux
Bâtiment ex USNB
6 rue du Professeur Laguesse
CHRU LILLE
CS70001
59037 LILLE Cedex

Tel : 03 20 44 41 65 Fax : 03 20 44 41 63 Email : sgnordouestiv@univ-lille2.fr
<http://www.comite-de-protection-des-personnes-nord-ouest-iv.sitew.fr>

page 1

Annexe 5 : Déclaration CNIL.

Monsieur,

Vous avez sollicité une déclaration informatique et libertés pour votre projet de thèse sur la Pertinence d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.

A partir des dossiers médicaux des centres hospitaliers de Béthune, de Lens et de Besançon, vous recueillez des données anonymisées à la source pour constituer une base de données centralisée.

Les éléments en ma possession ce jour, et dans la mesure ou votre protocole d'étude ne change pas, ne nécessitent pas de déclaration informatique et Libertés. Vous devrez lors de votre recueil être très attentif à ne relever aucun élément qui pourrait permettre une identification ultérieure.

Je reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous invite à me contacter dans les plus brefs délais en cas de modification de votre protocole de recherche.

Cordialement

JL Tessier

—

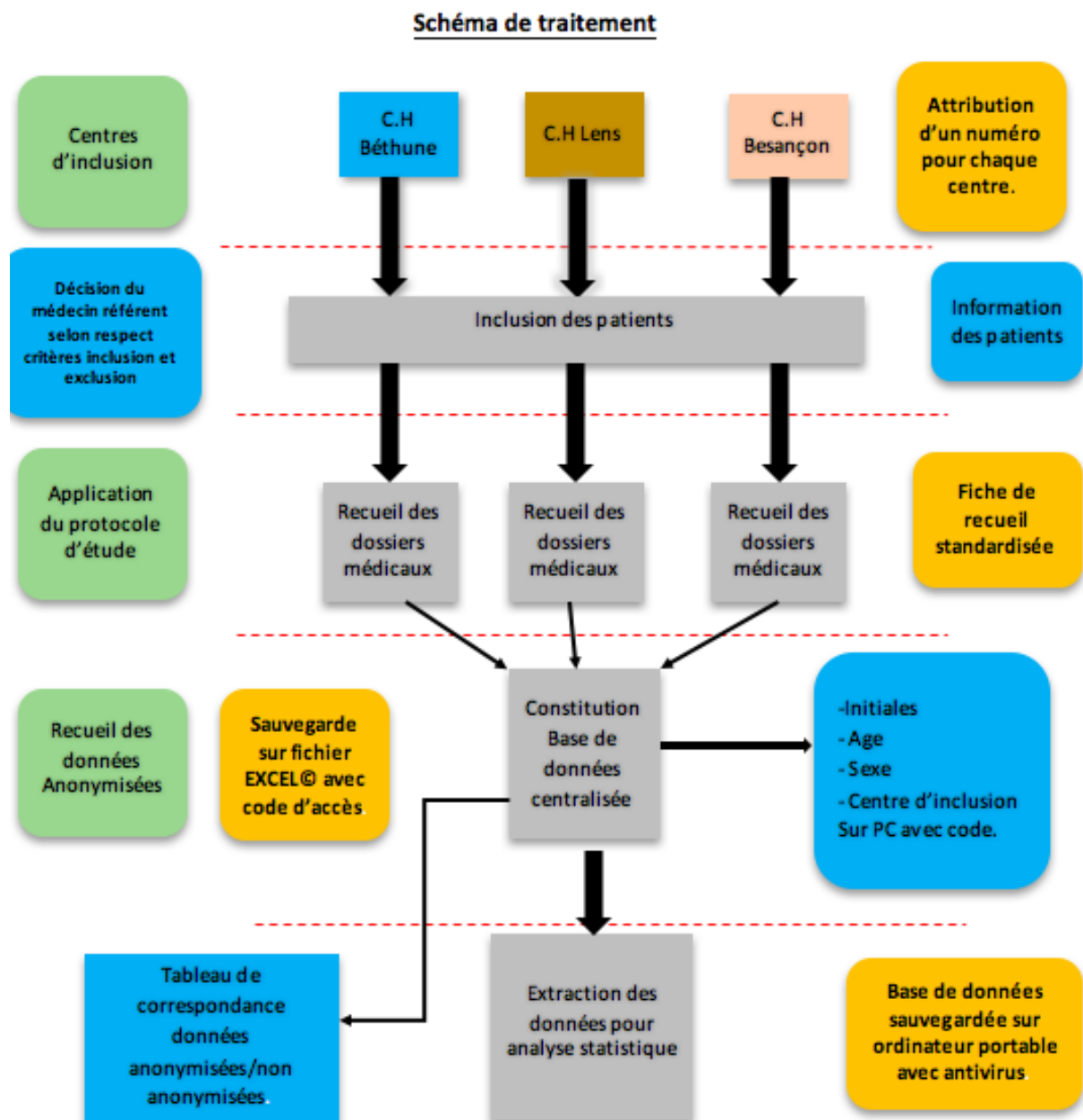


Jean-Luc Tessier Responsable du Service de Pédagogie et d'Innovation

Numériques

Correspondant Informatique et Libertés

Annexe 6 : Schéma de traitement CNIL.



AUTEUR : Nom : Ahui **Prénom :** Terence

Date de Soutenance : jeudi 12 octobre 2017

Titre de la Thèse : Pertinence d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Médecine d'Urgence*

DES + spécialité : Médecine Générale

Mots-clés : Capnométrie, Gradient alvéolo-artériel, Embolie Pulmonaire, BPCO, D-dimères

Résumé :

Contexte : Les exacerbations bronchiques ponctuent la vie des patients atteints de BPCO. La cause retrouvée est majoritairement d'origine infectieuse. Mais dans 20 à 30 % des cas, l'étiologie n'est pas retrouvée. Selon les études, l'embolie pulmonaire serait responsable de 5 à 25% des décompensations de BPCO. Notre étude avait pour but d'étudier la pertinence d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale dans la démarche d'exclusion du diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.

Méthode : Etude observationnelle, multicentrique, transversale. Les patients inclus étaient issus des centres hospitaliers de Béthune, Lens et du centre hospitalier régional universitaire de Besançon, de mai à août 2016 et de mars à août 2017. Tous les patients âgés de 18 ans et plus, admis au SAU pour exacerbation bronchique étaient éligibles. Ils bénéficiaient de la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire selon l'ESC et de la mesure d'un gradient alvéolo-artériel par la capnométrie nasale.

Résultats : 48 patients ont été inclus, 33 avaient des d-dimères positifs et 15 des d-dimères négatifs. 4 EP ont été confirmées dans la population d-dimères positifs. Ils avaient en moyenne $75,6 \pm 12,5$ ans, étaient à 81,8% des hommes. Le stade de BPCO, selon la classification GOLD, était coté à III ou IV pour 65,2% d'entre-eux.

Le gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg avait une très bonne spécificité à 100 % IC95% [39 ; 100], une sensibilité à 46% IC95% [26 ; 66] et une valeur prédictive négative à 100% IC95% [73 ; 100]. L'aire sous la courbe était mesurée à 0,72 IC95% [0,55 ; 0,89].

Un seuil < 10 mmHg présenterait de meilleures performances avec une spécificité à 100% IC95% [39 ; 100], une sensibilité à 61% IC95% [40 ; 79] et une aire sous la courbe à 0,80.

Conclusion : un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg par la mesure de la capnométrie nasale pourrait permettre d'exclure de manière non invasive et sereine le diagnostic d'embolie pulmonaire chez les patients en exacerbation bronchique au SAU, à risque faible et intermédiaire.

Composition du Jury :

Président : Pr. Éric Wiel

Assesseurs : Pr. Arnaud Scherpereel, Dr. Jean-Marie Renard, Dr. Alain-Éric Dubart