



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Contribution du gradient alvéolo-artériel et de l'index de Qanadli
dans la démarche diagnostique et pronostique de l'embolie
pulmonaire chez le patient BPCO consultant au service d'accueil
des urgences**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2021 à 18 heures
au Pôle Formation
par **Pauline KOCH**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseur :

Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur TERENCE AHUI

AVERTISSEMENT

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

Table des matières

Introduction	1
I. Définition de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).....	1
II. Mécanismes physiopathologiques de la BPCO.....	1
III. Epidémiologie de la BPCO.....	2
IV. Définition de l'exacerbation aiguë de BPCO (EABPCO).....	3
V. Epidémiologie de l'embolie pulmonaire (EP) chez le patient BPCO	4
VI. Diagnostic actuel de l'embolie pulmonaire	5
VII. Historique de la capnométrie et intérêt physiopathologique.....	6
VIII. Application technique.....	7
IX. Indications actuelles de la capnométrie	7
X. Index d'obstruction artérielle de Qanadli.....	8
XI. Impact du score de Qanadli sur le pronostic et la survie des patients	8
XII. La problématique de l'EP chez le patient BPCO.....	9
XIII. Objectifs de l'étude.....	11
Matériels et méthodes	12
I. Type d'étude	12
II. Lieu de l'étude	12
III. Recueil de données	12
IV. Critères d'inclusion	13
V. Critères d'exclusion.....	13
VI. Données recueillies.....	13
VII. Déroulement de l'étude	14
1. Score de Genève révisé.....	15
2. D-Dimères	15
3. Angioscanner thoracique et calcul de l'index de Qanadli.....	16
4. Gradient alvéolo-artériel.....	17
VIII. Ethique et déclaration CNIL	17
IX. Analyses statistiques	18
Résultats	19
I. Description de la population de l'étude.....	19
II. Taux de prévalence de l'EP chez le patient BPCO	22
III. Evaluation des tests diagnostiques	22
1. Stratégie diagnostique actuelle de l'EP	22

2.	Le gradient alvéolo-artériel.....	23
IV.	Etude de l'index d'obstruction artérielle de Qanadli	25
1.	Index d'obstruction artérielle de Qanadli et gradient alvéolo-artériel chez les patients EP+	25
2.	IOA et probabilité clinique selon le score de Genève	25
3.	Impact de la charge embolique sur la morbidité.....	26
4.	Evaluation du degré d'obstruction artérielle sur la mortalité intra hospitalière	27
	Discussion	28
I.	Caractéristiques de l'EP chez le patient BPCO.....	28
II.	Utilisation du gradient alvéolo-artériel dans la stratégie diagnostique de l'EP chez le patient BPCO	29
III.	Index d'obstruction artérielle de Qanadli.....	32
	Conclusion	36
	Références	37
I.	ANNEXE 1.....	47
II.	ANNEXE 2.....	48
III.	ANNEXE 3.....	49
IV.	ANNEXE 4.....	51
V.	ANNEXE 5.....	52

Glossaire

(Par ordre d'apparition)

EP :	Embolie pulmonaire
BPCO :	Bronchopneumopathie chronique obstructive
SAU :	Service d'accueil des urgences
GOLD :	Global initiative for chronic obstructive lung disease
VEMS :	Volume expiratoire maximal à la première seconde
IL:	Interleukines
CRP :	Protéine C réactive
TNF alpha :	Facteur de nécrose tumorale alpha
OMS :	Organisation mondiale de la santé
TVO :	Trouble ventilatoire obstructif
ALD :	Affection de longue durée
EABPCO :	Exacerbation aiguë de BPCO
TVP :	Thrombose veineuse périphérique
V/P :	Ventilation / Perfusion
EtCO ₂ :	End tidal CO ₂ : CO ₂ en fin d'expiration
PaCO ₂ :	Pression alvéolaire en CO ₂
PACO ₂ :	Pression artérielle en CO ₂
ACR :	Arrêt cardio-respiratoire
MCE :	Massage cardiaque externe
RACS :	Reprise d'une activité cardiaque spontanée
IOA :	Index d'obstruction artérielle
HTAP :	Hypertension artérielle pulmonaire
DD+ :	D-dimères positifs

Se :	Sensibilité
Sp :	Spécificité
VPP :	Valeur prédictive positive
VPN :	Valeur prédictive négative
IC 95 % :	Indice de confiance à 95 %
HNF :	Héparine non fractionnée
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
AVK :	Antivitamines K
AOD :	Anticoagulants oraux directs
MTEV :	Maladie thromboembolique veineuse
FC :	Fréquence cardiaque
FR :	Fréquence respiratoire
PAS :	Pression artérielle systolique
PAD :	Pression artérielle diastolique
SpO2 :	Saturation pulsée en oxygène
t°:	Température
O2 :	Oxygène
CPP :	Comité de protection des personnes
CNIL :	Commission nationale de l'informatique et des libertés
ROC :	Receiver operating characteristics
IMC :	Indice de masse corporelle
ET :	Écart-type
AUC :	Area under the curve : Aire sous la courbe

Résumé

Contexte : Les exacerbations aiguës de BPCO émaillent l'évolution de la maladie. L'embolie pulmonaire fait partie des diagnostics fréquents et graves à évoquer. La démarche diagnostique actuelle est limitée par une symptomatologie aspécifique, un état pro-inflammatoire chronique et une hypercoagulabilité pouvant fausser le dosage des D-dimères. Il s'agit de deux pathologies à l'origine d'une morbi-mortalité importante. L'objectif de notre étude est d'étudier la contribution du gradient alvéolo-artériel mesuré par capnométrie nasale et du score scanographique de Qanadli dans la démarche diagnostique et pronostique de l'embolie pulmonaire chez le patient BPCO consultant au SAU.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale et multicentrique réalisée au sein des services des urgences des centres hospitaliers de Béthune et de Lens.

Les inclusions ont eu lieu sur trois périodes : de mai à août 2016, de mars à juin 2017 et de mars 2020 à février 2021. Tous les patients âgés de 18 ans et plus présentant une exacerbation aiguë de leur maladie étaient éligibles. La démarche diagnostique suivait les recommandations de l'ESC à laquelle s'ajoutait le calcul d'un gradient alvéolo-artériel mesuré par capnométrie nasale. L'index de Qanadli était ensuite calculé sur l'angioscanner thoracique.

Résultats : 80 patients ont été inclus, 63 ont été analysés, 9 patients ayant des D-dimères positifs après ajustement sur l'âge présentaient le diagnostic d'EP à l'angioscanner thoracique. La prévalence de l'embolie pulmonaire était de 14 %. Il s'agissait à 78 % d'hommes, 77 % présentaient un tabagisme sévère ou non et 52 %

des patients un stade 4 à la classification de GOLD. Une courbe ROC a été utilisée, on retrouvait une aire sous la courbe (AUC) à 0.69 [0.55-0.82] IC 95 %. Pour un seuil d'EtCO₂-PACO₂ fixé à 13 mmHg, on obtenait pour un IC 95 % : une Se à 67 % [30-93 %] et une Sp à 61 % [47-74 %]. En utilisant un seuil d'EtCO₂-PACO₂ à 10 mmHg, on obtenait pour un IC 95 % : une Se à 100 % [66-100 %], une Sp à 46 % [33-60 %]. Plus la probabilité clinique était élevée selon Genève, plus on notait une tendance à la hausse de l'IOA mais sans significativité. On retrouvait une différence significative entre l'atteinte artérielle bilatérale et l'IOA avec une moyenne de 30.6 % d'obstruction (p = 0.024).

Conclusion : L'utilisation du gradient alvéolo-artériel pourrait s'intégrer dans la démarche diagnostique de l'EP chez le patient BPCO.

L'index d'obstruction artérielle de Qanadli semble utile à la stratification du risque et à l'évaluation des comorbidités notamment de la dysfonction ventriculaire droite.

Introduction

I. Définition de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La BPCO ou bronchopneumopathie chronique obstructive est une maladie respiratoire chronique définie par une symptomatologie respiratoire persistante à type de toux, de dyspnée et d'expectorations. Elle est l'expression clinique d'anomalies des bronches et alvéoles. A l'origine de cette maladie, on retrouve une exposition environnementale répétée et prolongée au tabac, qui en est la première étiologie, ainsi qu'aux polluants environnementaux. Ces stimuli nocifs font partie intégrante du trépied diagnostique de la maladie (1,2).

La BPCO est définie en quatre stades de sévérité selon la classification de GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease) sur la base de la mesure du VEMS (Volume Expiratoire Maximal à la première seconde) par spirométrie après prise de bronchodilatateurs (3,4) (ANNEXE 1).

II. Mécanismes physiopathologiques de la BPCO

Les mécanismes physiopathologiques entrant en jeu sont à l'origine d'un état d'hypercoagulabilité majorant les événements thrombo-emboliques veineux (5). Ces mécanismes sont encore largement inconnus mais quatre facteurs semblent néanmoins se distinguer : un stress oxydatif, un état inflammatoire systémique chronique affectant les fonctions des cellules endothéliales et impliquant les interleukines 6-8 (IL 6-8), un état d'hypercoagulabilité et une activation plaquettaire (6,7). On retrouve donc dans le plasma de ces patients une quantité plus importante de protéines pro-inflammatoires : la protéine C réactive (CRP), le fibrinogène, les

IL 6-8, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) à l'origine du développement de désordres thromboemboliques (8).

III. Epidémiologie de la BPCO

Du point de vue épidémiologique, la BPCO est un enjeu majeur de santé publique. La prévalence de cette maladie reste difficile à estimer du fait d'un sous diagnostic de celle-ci. Selon les études, les prévalences varient de 3.2 % à 9.2 % (4,9,10).

Les données les plus importantes et les plus significatives émanent de l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui estime et probablement sous-estime la prévalence de la maladie dans le monde à 64 millions de personnes atteintes, avec plus de 3 millions de décès en 2005 soit 5 % de l'ensemble des décès survenus dans le monde cette même année. En 2002, la BPCO figurait en 5^{ème} position dans les causes mondiales de décès. Les projections mises à jour par le rapport de Mathers feraient de la BPCO la 3^{ème} cause de décès dans le monde en 2030, avec une augmentation de plus de 30 % du nombre de décès sur dix ans (11).

En France, il existe une disparité selon les régions avec les régions des Hauts-de-France et du Grand Est qui demeurent les plus touchées. Dans l'étude ELISABET, sur un échantillon de population concernant les villes de Lille et Dunkerque les prévalences de ce trouble ventilatoire obstructif (TVO) étaient estimées à 16 % pour la ville de Lille et 13.7 % pour la ville de Dunkerque (12). *Molinari et al* mettent en avant un gradient Nord-Sud avec, en 2012, un taux d'admission à l'hôpital de 686 /100 000 habitants par an dans les départements situés au nord de Paris contre 236 /100 000 habitants par an dans le reste des départements français (13).

Il s'agit d'une maladie largement sous diagnostiquée du fait d'une symptomatologie peu spécifique et d'une complexité diagnostique.

De manière plus globale, la BPCO génère un coût financier et non des moindres pour la société en raison des dépenses liées au diagnostic et au suivi de la maladie. Elle est d'ailleurs reconnue comme affection de longue durée (ALD n°14). Elle a également un impact en termes de morbidité avec une altération de la qualité de vie marquée par : l'aggravation d'autres pathologies associées, un retentissement psychologique non négligeable et une perte d'autonomie du fait de la répétition des exacerbations aiguës.

Un bilan qui continuera de s'alourdir avec le vieillissement de la population et l'exposition accrue aux facteurs environnementaux.

IV. Définition de l'exacerbation aiguë de BPCO (EABPCO)

Les exacerbations aiguës de BPCO émaillent donc l'évolution de la maladie. Elles se définissent comme l'aggravation aiguë et persistante de symptômes respiratoires au-delà des variations quotidiennes imposant une modification des thérapeutiques (3,14).

En cas d'exacerbation aiguë de BPCO, tout médecin se doit de rechercher l'étiologie de cette décompensation. Parmi les diagnostics les plus fréquents et les plus graves, on met en évidence le diagnostic d'embolie pulmonaire.

V. Épidémiologie de l'embolie pulmonaire chez le patient BPCO

Tout comme la prévalence de la BPCO, la prévalence de l'embolie pulmonaire dans cette population varie en fonction des études. Dans les années 90, les premières études réalisées sur vivants et non sur cadavres, comme c'était le cas jusqu'alors, montrent une prévalence de 20-29 % (15).

Par la suite, deux méta-analyses ont mis en avant des prévalences allant de 3.3 % à 29.1 % : 3.3 % pour *Rutshmann et al*, 10.9 % pour *Bertoletti et al*, en passant par 25 % pour *Tillie-Leblond et al*, jusqu'à 29.1 % pour *Akpinar et al* (16–21). Des variations expliquées par des différences de population d'étude, de lieu de recrutement des patients, de variations de taille des échantillons et de modalités diagnostiques.

Les dernières données en date mettent en avant une prévalence de 5.9 % chez les patients BPCO (22). Il existe dans la population générale, un taux d'incidence de l'embolie pulmonaire de 39 à 183 / 100 000 habitants par an contre des taux d'incidence de 1 185 / 100 000 habitants par an chez le patient BPCO (23–25).

Heit et al met en avant chez le patient non BPCO une surmortalité de la pathologie embolique avec un risque de décès précoce dix-huit fois plus élevé qu'après un épisode de thrombose veineuse périphérique (TVP) (24). Dans cette étude, il décrit des facteurs indépendants de réduction de survie après un épisode thromboembolique veineux tels que l'âge, le sexe masculin, les maladies pulmonaires chroniques dont la BPCO.

Au-delà d'une prévalence plus élevée que dans la population générale, il existe un risque quatre à six fois plus important de développer une maladie thromboembolique veineuse chez le patient BPCO (21,25). On retrouve également un risque majoré de récurrence et enfin une mortalité multipliée par deux parmi ces patients (19,22,26,27).

En 2019, *Borvik et al* met d'ailleurs en évidence une corrélation entre la stratification du stade de la BPCO et le risque de mortalité (27). L'une des explications déjà avancée précédemment est celle d'un état d'hypercoagulabilité plus important à laquelle s'ajoute une fragilité accrue des patients.

VI. Diagnostic actuel de l'embolie pulmonaire

Le diagnostic actuel de l'embolie pulmonaire repose sur un faisceau d'arguments à la fois cliniques et biologiques permettant d'établir un score de probabilité (23,28).

Lors de la présentation du patient à l'hôpital, les premiers symptômes évocateurs de la pathologie sont peu spécifiques : il s'agit d'une dyspnée, une douleur thoracique, une syncope, une hémoptysie ou encore une détresse respiratoire aiguë (23).

D'autres éléments paracliniques vont étayer cette hypothèse : une hypoxémie et / ou un effet shunt au gaz du sang, des anomalies électrocardiographiques telles qu'une tachycardie sinusale ou un aspect S1Q3, des anomalies radiographiques telles qu'une ascension de coupole diaphragmatique, des signes d'insuffisance cardiaque droite ou d'infarctus pulmonaire, une atélectasie et un épanchement pleural.

La stratégie diagnostique actuelle, repose sur le calcul d'une probabilité clinique selon les scores de Genève et Wells (ANNEXE 3). Lorsque cette probabilité est faible ou intermédiaire, il faut alors doser les D-dimères avec un ajustement sur l'âge au-delà de 50 ans. Pour rappel, les D-dimères sont des produits de dégradation de la fibrine, qui, est elle-même synthétisée lors du processus d'activation de la coagulation. Ils sont le reflet d'une activité pro-coagulante quelle qu'en soit l'étiologie. Leur dosage n'est donc pas pathognomonique du diagnostic.

La probabilité clinique calculée associée au dosage des D-Dimères écartent le diagnostic d'EP chez 30 % des patients suspects d'EP (28). Lorsque la probabilité calculée est élevée ou lorsque l'on fait face à une probabilité faible / intermédiaire associée à des D-dimères ajustés à l'âge au-delà de la norme, la réalisation d'un angioscanner s'impose.

L'étude PIOPED II a conduit à remplacer la scintigraphie ventilation / perfusion (V/P) par l'angioscanner multi-coupes dans le diagnostic d'EP qui devient le Gold standard. Les résultats de l'étude de *Stein et al* mettent en avant une sensibilité de 83 % et une spécificité de 96 % de l'angioscanner dans le diagnostic d'EP (29). Néanmoins, en cas de contre-indication la scintigraphie V/P reste de mise.

VII. Historique de la capnométrie et intérêt physiopathologique

L'utilisation de la capnographie remonte aux années 40-50 (30,31). Elle fut d'abord utilisée à l'état de recherche, puis, appliquée à l'anesthésie. Les premières études impliquant le diagnostic d'embolie pulmonaire remontent aux années 1960 avec *Robin, Severinghaus et al* et *Burki et al* qui utilisent la physiopathologie de l'embolie pulmonaire pour développer le concept de la capnographie comme outil diagnostique (32–34).

En effet, le CO₂ mesuré en fin d'expiration (EtCO₂) est le reflet de 3 phénomènes fondamentaux: le métabolisme cellulaire par la production de CO₂ au niveau tissulaire, la ventilation alvéolaire et la perfusion pulmonaire (35).

D'un point de vue physiopathologique, l'embolie pulmonaire est caractérisée par une majoration de l'espace mort alvéolaire du fait de zones ventilées mais non perfusées (36). Ce défaut de perfusion est à l'origine d'un défaut d'élimination du CO₂

et donc à la fois d'une élévation de la pression artérielle en CO₂ (PACO₂) et d'une diminution de la pression partielle du CO₂ en fin d'expiration (EtCO₂).

En dehors de tout état pathologique, il existe un petit gradient physiologique de diffusion PACO₂-EtCO₂ qui avoisine les 2 à 5 mmHg (37). Dans le cadre d'une embolie pulmonaire, ce gradient se majore.

VIII. Application technique

Les prémices de la découverte de l'utilisation de ce gradient alvéolo-artériel utilise l'équation dérivée de Bohr afin de calculer le pourcentage de poumon ventilé ayant perdu sa perfusion selon la formule : $[(PaCO_2 - PACO_2) * 100] / PaCO_2$, où la PaCO₂ représente la pression alvéolaire en CO₂ et la PACO₂ la pression artérielle en CO₂ (32). Les premières études réalisées sur des chiens montrent que les variations du gradient alvéolo-artériel sont corrélées aux modifications de l'espace mort lié à l'occlusion des vaisseaux (33,38).

Cette technique, délaissée durant quelques années, présente son grand retour à la fin des années 90 notamment avec l'apparition de nouvelles machines plus performantes qui utilisent les propriétés du CO₂ à absorber les rayons infrarouges (37,39).

IX. Indications actuelles de la capnométrie

Les indications actuelles de la capnométrie sont nombreuses : elle permet de vérifier le bon positionnement de la sonde endotrachéale lors de l'intubation, d'optimiser la ventilation, d'évaluer l'état hémodynamique notamment en détectant

précocement les épisodes hypotensifs (40). Par ailleurs, le monitoring de la PaCO₂ dans l'arrêt cardio-respiratoire (ACR) joue un rôle pronostique, il reflète l'efficacité du massage cardiaque externe (MCE) et est un marqueur précoce de reprise d'une activité cardiaque spontanée (RACS) (41).

La mesure se fait après six cycles ventilatoires afin d'obtenir une valeur fiable non artéfactée par la présence de CO₂ dans l'estomac (42).

Enfin, et non des moindres, il s'agit d'un système simple, peu coûteux, non invasif dont l'utilisation ne requiert aucune formation (43).

X. Index d'obstruction artérielle de Qanadli

Lorsque l'angioscanner est devenu l'examen de référence du diagnostic de l'embolie pulmonaire, *Qanadli* s'est intéressé à la pertinence et à la fiabilité de développer un index de mesure du degré d'obstruction du lit artériel pulmonaire (44). Il a pu concevoir un outil objectif, reproductible et non invasif.

L'objectif de la création de ce score étant de stratifier le risque des patients, leur pronostic et d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques entreprises.

XI. Impact du score de Qanadli sur le pronostic et la survie des patients

Depuis la création de ce score, de nombreuses études ont étudié l'impact de la quantification de la charge embolique sur le pronostic et notamment sur la survie des patients.

Une des premières études publiées dans *Radiology* par *Wu et al* en 2004 met en évidence, pour un index d'obstruction de 60 % du lit artériel, un pourcentage de

détection des patients ayant survécu de 98 % et de 83 % pour ceux décédés (45). *Praveen Kumar et al* confirme les résultats de cette étude en utilisant le même cut-off d'obstruction à 60 % avec une mortalité évaluée à 24.1 % (46).

A moyen terme, soit à 30 jours du diagnostic d'embolie pulmonaire, on observe une augmentation significative du taux de mortalité pour un index d'obstruction artérielle (IOA) au-delà de 36.5 % (47–49).

Par ailleurs, il est décrit que la quantification de la charge embolique est un facteur indépendant de défaillance du ventricule droit et à plus long terme de développement d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dès que l'index d'obstruction est supérieur à 30 % (46,47,49,50).

Au-delà d'un impact sur la mortalité, la morbidité est également impactée ; en effet, l'index d'obstruction s'associe à un risque de récurrence d'évènements thromboemboliques et d'allongement de la durée d'hospitalisation (49).

A l'heure actuelle, il s'agit d'un score pertinent puisque le scanner fait partie intégrante du diagnostic et que l'optimisation des prises en charge, notamment ambulatoires, nous pousse à établir un pronostic rapide.

XII. La problématique de l'EP chez le patient BPCO

La BPCO est un enjeu de santé publique d'autant plus dans notre région où les taux d'hospitalisation (9) des exacerbations de BPCO se calquent sur les variations régionales de prévalence de la BPCO et sont estimées entre 100 000 et 150 000 en 2015 soit un taux brut de 15.9 à 24.9 pour 100 000 habitants. Autre donnée importante, le taux d'hospitalisation a augmenté de + 18 % entre 2007 et 2012 (13).

Parmi les différentes problématiques causées par cette pathologie, celle du retard diagnostique est de loin la plus importante et s'explique par une symptomatologie aspécifique de ces deux pathologies combinées à l'origine d'une morbi-mortalité accrue (51).

Il existe également un enjeu financier avec un coût estimé à 680 millions d'euros en France pour la BPCO et 8.5 milliards d'euros en Europe pour l'embolie pulmonaire (14,23). Il est donc nécessaire de diagnostiquer à bon escient et de pouvoir optimiser la prise en charge.

Les stratégies diagnostiques actuelles sont impactées par les spécificités de cette pathologie : il existe un état pro-inflammatoire chronique et une hypercoagulabilité pouvant fausser le dosage des D-dimères (52,53). L'injection de produit de contraste est également pourvoyeuse d'effets indésirables chez des patients au terrain fragile et parfois polyopathologiques.

Deux études ont été menées dans les centres hospitaliers de Béthune et Lens de mai 2016 à juin 2017.

Une première étude pilote a évalué l'apport combiné de la capnométrie avec le calcul du ΔCO_2 , et de l'échographie pulmonaire selon le « Blue protocol » dans la démarche d'exclusion de l'EP chez le patient BPCO (54). Pour un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg chez le patient BPCO avec D-dimères positifs (DD +), l'exclusion d'une EP pouvait se faire selon une Sensibilité (Se) à 100 %, une Spécificité (Sp) à 69.2 %, une valeur prédictive positive (VPP) à 56 % et une valeur prédictive négative (VPN) à 100 %.

Une seconde étude s'est intéressée à l'évaluation d'un gradient alvéolo-artériel < 6 mmHg dans la démarche d'exclusion de l'embolie pulmonaire dans cette même population consultant aux urgences (55). Cette étude montrait que pour un gradient

alvéolo-artériel < 6 mmHg la Sensibilité était de 46 % IC 95 % [26 ; 66] et la Spécificité de 100 % IC 95 % [39 ; 100], la VPN était de 100 % IC 95 % [73 ; 100] et la VPP à 22 % IC 95 % [6 ; 47]. Un ajustement du seuil a été réalisé sur les données permettant d'affiner les résultats, ainsi pour un seuil à 10 mmHg, on trouvait une Se de 61 % IC 95 % [40 ; 79], une Sp de 100 % IC 95 % [39 ; 100], une VPN de 100 % IC 95 % [79 ; 100] et une VPP égale à 28 % IC 95 % [8 ; 58].

L'utilisation d'un gradient alvéolo-artériel semble donc intéressante dans le diagnostic d'exclusion de l'embolie pulmonaire. Il reste à définir des seuils d'exclusion les plus discriminants possibles.

Le score de Qanadli n'a pu être utilisé jusqu'alors dans ces deux études mais semble prometteur dans cette démarche diagnostique et pronostique selon les travaux de *Zafiria et al* qui montrent une corrélation entre le degré d'obstruction artérielle pulmonaire et les valeurs gazométriques (56). Ainsi, pour des valeurs de PaCO₂ < 30 mmHg, la Se est de 78 % et la Sp de 82 %, pour un degré d'obstruction > 50 %.

XIII. Objectifs de l'étude

L'objectif premier est d'étudier la contribution d'un gradient alvéolo-artériel mesuré par capnométrie nasale dans la démarche diagnostique de l'EP chez le patient BPCO consultant aux urgences pour une exacerbation de sa pathologie.

Secondairement, il s'agira :

- d'établir un éventuel lien statistique entre la quantification de la charge embolique selon Qanadli et le gradient alvéolo-artériel,
- puis d'apprécier si le degré de probabilité clinique calculé selon le score de Genève est corrélé à l'index d'obstruction artérielle,

- et enfin d'évaluer l'impact de l'index d'obstruction artérielle sur la morbi-mortalité de ces patients.

Matériels et méthodes

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale et multicentrique portant sur les patients BPCO consultant aux urgences pour une exacerbation de leur pathologie.

Les inclusions ont eu lieu sur trois périodes différentes : de mai à août 2016, de mars à juin 2017 et de mars 2020 à février 2021.

II. Lieu de l'étude

Cette étude a été réalisée au sein des services des urgences du Centre Hospitalier de Béthune et du Centre Hospitalier de Lens.

III. Recueil de données

Les données ont été recueillies via les dossiers médicaux des patients. Les équipes médicales et paramédicales étaient sensibilisées aux critères d'inclusion. Dès qu'un patient correspondait aux critères, une fiche de recueil standardisée était remplie. Puis, le reste des données a été collecté via le dossier médical du patient grâce au logiciel « URQUAL ».

Les données, une fois récoltées, ont été pseudonymisées et traitées à l'aide d'un tableur EXCEL®.

IV. Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de 18 ans et plus présentant une exacerbation aiguë de leur maladie : la BPCO étaient éligibles à cette étude. Une exacerbation aiguë de BPCO est définie comme un « événement aigu avec aggravation durable des symptômes respiratoires (> 1 jour) au-delà de leurs variations habituelles et imposant une modification du traitement » par le *Collège des Enseignants de Pneumologie*. (2)

V. Critères d'exclusion

Les patients présentant les critères suivants étaient exclus :

- un âge < 18 ans ;
- un refus de participer à l'étude ;
- un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min/1,73 m² selon la formule du CKD-EPI ;
- un traitement anticoagulant : HNF, HBPM, AVK, AOD ;
- une allergie au produit de contraste iodé ;
- les femmes enceintes.

VI. Données recueillies

Les données recueillies pour l'étude étaient les suivantes :

- le sexe ;
- l'âge ;
- le poids, la taille, l'IMC ;
- le stade de la BPCO ;
- les antécédents de cardiopathie, de néoplasie et de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ;

- la présence d'un traitement anticoagulant dans le traitement au domicile ;
- la présence d'une oxygénothérapie longue durée dans le traitement au domicile ;
- la prise d'une corticothérapie ou antibiothérapie récente ;
- les paramètres vitaux : la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (FR), la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD), la saturation pulsée en oxygène (SpO2), la température (t°), la quantité d'oxygène délivrée aux urgences (O2) ;
- le motif de consultation initial ;
- la présence d'un tabagisme actif ;
- la présence de signes d'insuffisance cardiaque droite ou de signes de choc ;
- le score de Genève ;
- la probabilité clinique issue du score de Genève ;
- la pression télé-expiratoire en CO2 (PEtCO2) ;
- la pression artérielle en dioxyde de carbone (PACO2) ;
- les paramètres biologiques : D-dimères, leucocytes, CRP, clairance ;
- la réalisation d'un angioscanner thoracique ;
- le diagnostic final retenu ;
- le mois d'inclusion ;
- le devenir des patients : hospitalisation, service et durée d'hospitalisation ou retour au domicile ;
- la mortalité per hospitalisation et la cause.

VII. Déroulement de l'étude

Selon les critères d'éligibilité précédemment définis et selon les *Guidelines de l'European Society of Cardiology (ESC)* en date de 2019, la démarche diagnostique

du patient BPCO en exacerbation consultant aux urgences suivait le modèle suivant : un interrogatoire reprenant les traitements au domicile, les allergies, l'histoire de la maladie, une prise des paramètres vitaux et un examen clinique (ANNEXE 2) (23).

Puis, il s'agissait de calculer une probabilité clinique avec ces renseignements : le score de Genève modifié simplifié (ANNEXE 3).

Par la suite, le patient bénéficiait d'une prise de sang permettant le dosage des D-Dimères et d'une gazométrie artérielle renseignant la PACO₂.

Dans le même temps, une mesure de l'EtCO₂ était réalisée via la capnométrie nasale.

1. Score de Genève révisé

Ce score comprend neuf items et permet de définir une probabilité clinique : faible (score < 3), intermédiaire (entre 4 et 10) ou élevée (score > 10) d'EP (ANNEXE 3).

2. D-Dimères

Il s'agissait ensuite de doser les D-dimères par l'intermédiaire d'une prise de sang. Au sein des établissements hospitaliers de Béthune et Lens, l'analyse reposait sur une technique immunoturbidimétrique, *Stago d-dimer Liatest®* avec un seuil de positivité fixé à 0.5 µg/mL pour un âge < 50 ans ; au-delà de 50 ans, un ajustement sur l'âge est réalisé selon la formule : âge*10 µg/L.

Ainsi, lorsque le taux de D-dimères était au-delà du seuil de positivité dans un contexte de probabilité clinique faible ou intermédiaire, la réalisation d'un angioscanner s'imposait.

3. Angioscanner thoracique et calcul de l'index de Qanadli

L'angioscanner thoracique était donc réalisé afin de mettre en évidence le diagnostic d'embolie pulmonaire dans deux cas de figure : soit la probabilité calculée avec le score de Genève était élevée, soit la probabilité clinique était faible ou intermédiaire mais associée à des D-dimères ajustés à l'âge au-delà de la norme. La mise en évidence d'un thrombus dans le lit artériel pulmonaire confirmait le diagnostic d'EP.

Aux centres hospitaliers de Béthune et Lens, les images étaient acquises par l'intermédiaire d'un scanner multibarrette *Somaton definition AS* de la marque Siemens®, avec un injecteur *Mallinckrodt Optivantage Injector CT™*.

Une fois le scanner réalisé et le diagnostic d'embolie pulmonaire posé, l'index d'obstruction de Qanadli pouvait être calculé (44). Pour calculer ce score, il faut savoir que l'arbre pulmonaire artériel de chaque poumon est divisé en dix artères segmentaires (trois pour les lobes supérieurs, deux pour le lobe moyen et la lingula, et cinq pour les lobes inférieurs). La présence d'un embole dans une artère segmentaire coûte pour 1 point, les embolies situés dans les artères segmentaires les plus proximales sont cotés du nombre d'artères naissant distalement. Un facteur de pondération est ensuite affecté à chaque valeur en fonction du degré d'obstruction : 0 = pas de thrombus, 1 = thrombus partiellement occlusif, 2 = occlusion totale. L'index maximal est de 40 par patient. Enfin, la valeur est ramenée à un pourcentage d'obstruction artérielle selon la formule : $\sum [(n*d) / 40*100]$, où « n » correspond au nombre de branches obstruées et « d » au degré d'obstruction.

Ce score a été calculé par un radiologue à l'aveugle du diagnostic fait par ses confrères.

4. Gradient alvéolo-artériel

Comme vu précédemment, en cas d'EP, on observe une majoration de l'espace mort alvéolaire à l'origine d'un défaut d'élimination du CO₂ et donc d'une élévation de la pression artérielle en CO₂ (PACO₂) et d'une diminution de la pression partielle du CO₂ en fin d'expiration (EtCO₂). Cette différence est à l'origine d'un gradient : PACO₂-EtCO₂ qui se majore au-delà de variations physiologiques retrouvées aux environs de 3 mmHg.

Il nous faut donc mesurer la PACO₂ et l'EtCO₂. La première valeur se mesure grâce à la gazométrie artérielle, la seconde grâce à la capnométrie nasale.

La valeur de l'EtCO₂ est obtenue en ventilation spontanée via des lunettes nasales, bouche fermée après six cycles ventilatoires.

Aux centres hospitaliers de Béthune et Lens, on utilise des lunettes de capnométrie Philips M4689A™ *Microstream*. Ce système utilise les propriétés du CO₂ à absorber des longueurs d'ondes spécifiques de la lumière infrarouge pour quantifier le taux de CO₂ avec des données acquises quasiment en temps réel (35).

VIII. Ethique et déclaration CNIL

L'étude réalisée n'impacte pas la prise en charge diagnostique et thérapeutique du patient qui suit les recommandations actuelles de l'ESC (23).

Les patients ont bénéficié d'une information claire et un affichage était retrouvé dans les différents centres.

Le protocole a été soumis au Comité de protection des personnes (CPP) qui a rendu un avis favorable au 3 novembre 2016 (ANNEXE 4).

L'ensemble des données ont été pseudonymisées.

L'étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) selon la référence MR-004 (ANNEXE 5).

IX. Analyses statistiques

Les données démographiques, cliniques et biologiques qualitatives ont été exprimées en nombre (pourcentage) et les quantitatives en moyenne (\pm écart-type).

Les comparaisons entre variables continues ont été étudiées à l'aide d'un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney. Pour les variables catégorielles, un test de Fisher a été réalisé.

Un test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé dans l'analyse de l'IOA et du score de Genève.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec des hypothèses bilatérales. Le seuil de significativité de p était de : $p < 0,05$.

La courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) a été réalisée pour le calcul du seuil optimal du gradient ΔCO_2 dans l'élimination du diagnostic d'EP avec calcul de l'AUC (Area Under Curve).

Les performances intrinsèques et extrinsèques du test diagnostic gradient ΔCO_2 ont été réalisées en termes de Sensibilité (Se), Spécificité (Sp), Valeur prédictive positive (VPP) et Valeur prédictive négative (VPN) avec un indice de confiance à 95 % (IC 95 %).

Les logiciels : *Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications. 2020. Available on : <https://www.pvalue.io/fr> et R Core Team, 2016. R : A Language and Environment for*

Statistical Computing, Vienna, Austria. Available at : <https://www.R-project.org/>. ont été utilisés pour réaliser les analyses statistiques.

Résultats

I. Description de la population de l'étude

Au total, 80 patients ont été inclus de 2016 à 2021. Parmi ces patients, 63 ont été analysés et 17 exclus : 10 étaient sous anticoagulants, 2 présentaient une insuffisance rénale aiguë et 5 présentaient des données manquantes pour l'analyse (Figure 1). Pour finir, 9 patients ayant des D-dimères positifs après ajustement sur l'âge présentaient le diagnostic d'EP (EP +) à l'angioscanner thoracique.

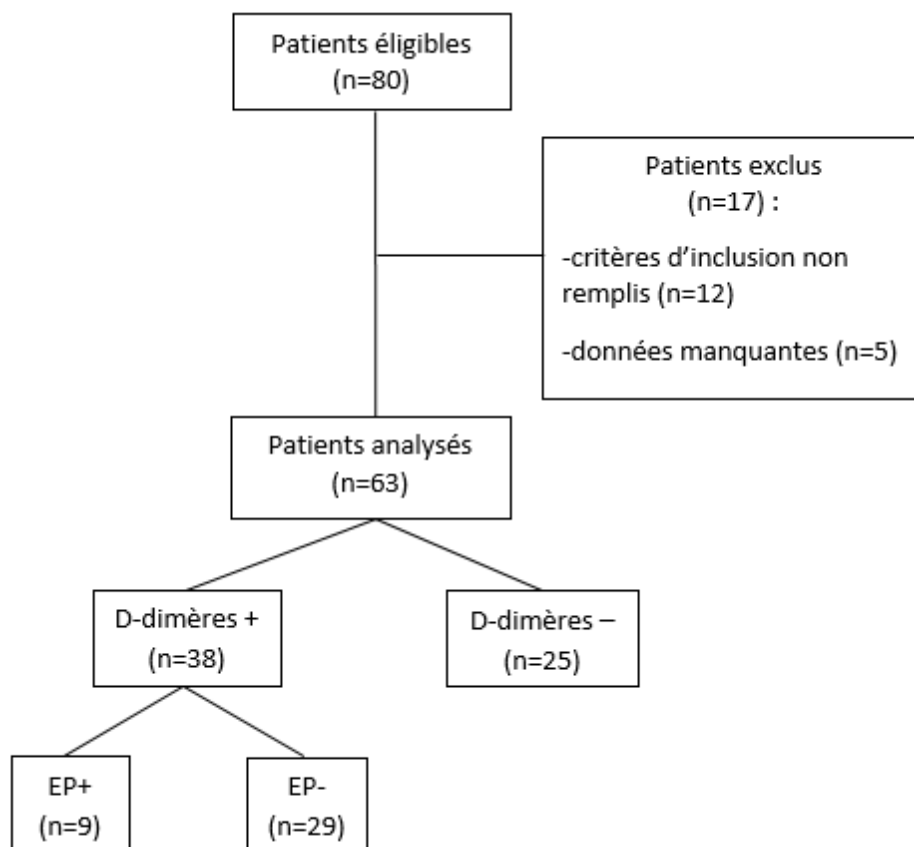


Figure 1 : Flow chart

Les patients étaient comparables pour l'ensemble des caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques rapportées dans le tableau 1 excepté pour l'âge. En effet, la moyenne d'âge sur la population totale était de 68.5 (\pm 12.7) ans, 69 (\pm 12.7) ans pour les patients dont le diagnostic d'EP était éliminé et 78.7 (\pm 6.24) ans pour les patients EP +. Il s'agissait essentiellement d'hommes pour 78 % de la population incluse. Concernant l'IMC, la moyenne était de 29.1 (\pm 12.5) kg/m², soit un surpoids.

Les patients présentaient majoritairement une IRC (81 %) avec 52 % des patients stade 4 à la classification de GOLD.

Un tabagisme sevré ou non était retrouvé chez 77 % de la population de l'étude.

La dyspnée restait le motif le plus fréquent de consultation aux urgences (73 %) suivi de la détresse respiratoire (17 %) et du malaise (8.5 %).

	Population totale	EP +	EP -	p
n (N %)	63	9 (14 %)	54 (86 %)	
Caractéristiques générales				
Sexe masculin	49 (78 %)	8 (89 %)	41 (76 %)	0,67
Âge (années) moyenne (ET)	68.5 (12.7)	78.7 (± 6.24)	69 (± 12.7)	0,029
IMC (kg/m ²), moyenne (ET)	29.1 (12.5)	26.6 (± 6.73)	29.5 (± 13.1)	0,68
Stades BPCO				
GOLD 1	9 (15 %)	2 (22 %)	7 (13 %)	0,59
GOLD 2	9 (15 %)	2 (22 %)	7 (13 %)	
GOLD 3	12 (19 %)	2 (22 %)	10 (19 %)	
GOLD 4	32 (52 %)	3 (33 %)	29 (55 %)	
Antécédents et traitements				
Cardiopathie	12 (19 %)	1 (11 %)	11 (21 %)	0,68
Insuffisance respiratoire chronique	50 (81 %)	5 (56 %)	45 (85 %)	0,062
Cancer	9 (14 %)	0 (0 %)	9 (17 %)	0,33
Tabac	43 (77 %)	4 (50 %)	39 (81 %)	0,074
Oxygène longue durée	19 (31 %)	2 (22 %)	17 (33 %)	0,71
Antibiothérapie récente	3 (4.9 %)	2 (22 %)	1 (1.9 %)	0,054
Corticothérapie récente	5 (8.2 %)	2 (22 %)	3 (5.8 %)	0,15
Constantes				
FC (bpm) moyenne (ET)	94.7 (21.5)	89.7 (± 32.1)	95.6 (± 19.5)	0,27
FR (/min) moyenne (ET)	24.3 (5.34)	21.7 (± 5.72)	24.8 (± 5.20)	0,11
PAS (mmHg) moyenne (ET)	135 (20.2)	144 (± 16.2)	133 (± 20.5)	0,13
PAD (mmHg) moyenne (ET)	75.6 (18.7)	78.7 (± 15.5)	75.1 (± 19.3)	0,79
SpO ₂ (%) moyenne (ET)	92.7 (5.70)	94.3 (± 3.84)	92.5 (± 5.94)	0,36
t° (°C) moyenne (ET)	36.8 (0.593)	36.7 (± 0.640)	36.8 (± 0.589)	0,65
O ₂ (L/min) moyenne (ET)	1.38 (2.02)	1.50 (± 2.35)	1.36 (± 1.98)	0,95
Motif de consultation				
DRA	10 (17 %)	1 (11 %)	9 (18 %)	0,056
Dyspnée	43 (73 %)	5 (56 %)	38 (76 %)	
Malaise	5 (8.5 %)	3 (33 %)	2 (4 %)	
Toux	1 (1,7 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
Paraclinique				
Leucocytes (/mm ³) moyenne (ET)	11513 (4663)	10347 (± 3281)	11711 (± 4855)	0,61
CRP (mg/L) moyenne (ET)	55.5 (75.8)	31.8 (± 40.7)	59.6 (± 79.9)	0,99
Clairance (ml/min/1,73 m ²) moyenne (ET)	103 (39.7)	82.0 (± 23.4)	107 (± 40.9)	0,058
ET : écart-type / FC : fréquence cardiaque / FR: fréquence respiratoire / PAS: pression artérielle systolique / PAD: pression artérielle diastolique / SpO ₂ : saturation pulsée en oxygène / t°: température / O ₂ : débit d'oxygène / DRA: détresse respiratoire aiguë				

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

II. Taux de prévalence de l'EP chez le patient BPCO

La prévalence de l'EP chez le patient BPCO consultant aux urgences pour exacerbation aiguë de sa maladie est de 14 % dans notre étude (Figure 2).

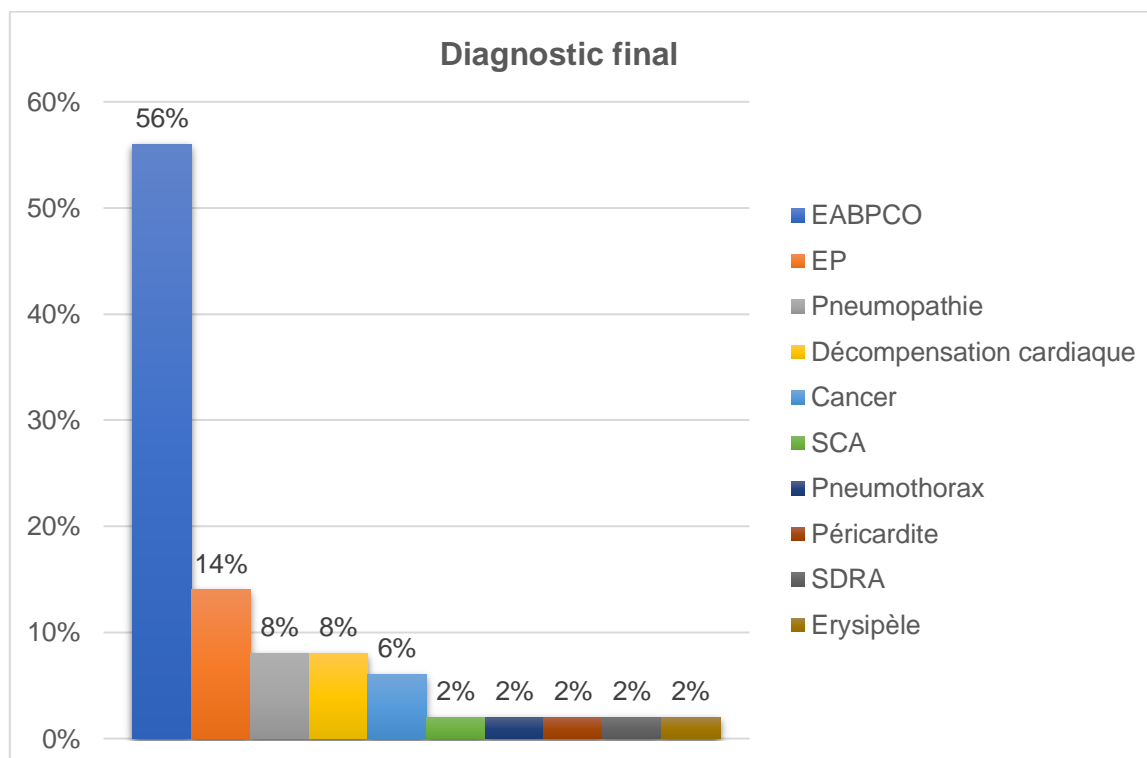


Figure 2 : Prévalence de l'EP chez le BPCO

III. Evaluation des tests diagnostiques

1. Stratégie diagnostique actuelle de l'EP

Il existe une différence statistiquement significative pour l'ensemble des tests réalisés chez les patients EP + et EP - (Tableau 2). Chez les patients diagnostiqués EP + grâce à l'angioscanner thoracique, tous présentent des D-dimères+ : soit 9 patients (100 %). Parmi eux, 3 patients (33 %) présentent une probabilité clinique

élevée selon le score de Genève modifié simplifié. Enfin, 22 patients ne présentant pas d'EP ont bénéficié d'un scanner soit 41 % des patients EP -.

	Population totale	EP+	EP-	p
n (N %)	63	9 (14 %)	54 (86 %)	
Genève modifié simplifié				
Probabilité faible	13 (21 %)	2 (22 %)	11 (20 %)	0,022
Probabilité intermédiaire	45 (71 %)	4 (44 %)	41 (76 %)	
Probabilité élevée	5 (8 %)	3 (33 %)	2 (4 %)	
Paraclinique				
D-dimères +	38 (60 %)	9 (100 %)	29 (54 %)	<0,01
GOLD Standard				
Angioscanner thoracique	31 (48 %)	9 (100 %)	22 (41 %)	<0,01

Tableau 2 : Profil des patients dans le diagnostic actuel de l'EP

2. Le gradient alvéolo-artériel

Le tableau 3 présente les moyennes gazométriques en fonction des profils patients EP + et EP -.

Il n'existe pas de différence statistique significative du gradient alvéolo-artériel (EtCO₂-PACO₂) entre les deux groupes de patients EP + et EP - ($p = 0.075$).

	Population totale	EP+	EP-	p
n (N %)	63	9 (14 %)	54 (86 %)	
EtCO ₂ (mmHg)	31.6 (± 10.1)	25.6 (± 7.28)	32.6 (± 10.2)	0,068
PACO ₂ (mmHg)	45.4 (± 14.8)	42.3 (± 12.7)	45.9 (± 15.1)	0,37
EtCO ₂ -PACO ₂ (mmHg)	14.1 (± 12.1)	16,8 (± 6,27)	13,6 (± 12,8)	0,075

Tableau 3 : Profil gazométrique des patients

Afin d'analyser les performances de ce test, une courbe ROC a été utilisée (Figure 3). On retrouvait une aire sous la courbe (AUC) à 0.69 [0.55-0.82] IC 95 %.

En utilisant un seuil d'EtCO₂-PACO₂ fixé à 13 mmHg, on obtenait pour un IC 95 % : une Se à 67 % [30-93 %], une Sp à 61 % [47-74 %], une VPP à 22 % [9-42 %] et une VPN à 94 % [78-98 %].

En utilisant un seuil d'EtCO₂-PACO₂ fixé à 10 mmHg, on obtenait pour un IC 95 % : une Se à 100 % [66-100 %], une Sp à 46 % [33-60 %], une VPP à 24 % [11-40 %] et une VPN à 100 % [86-100 %].

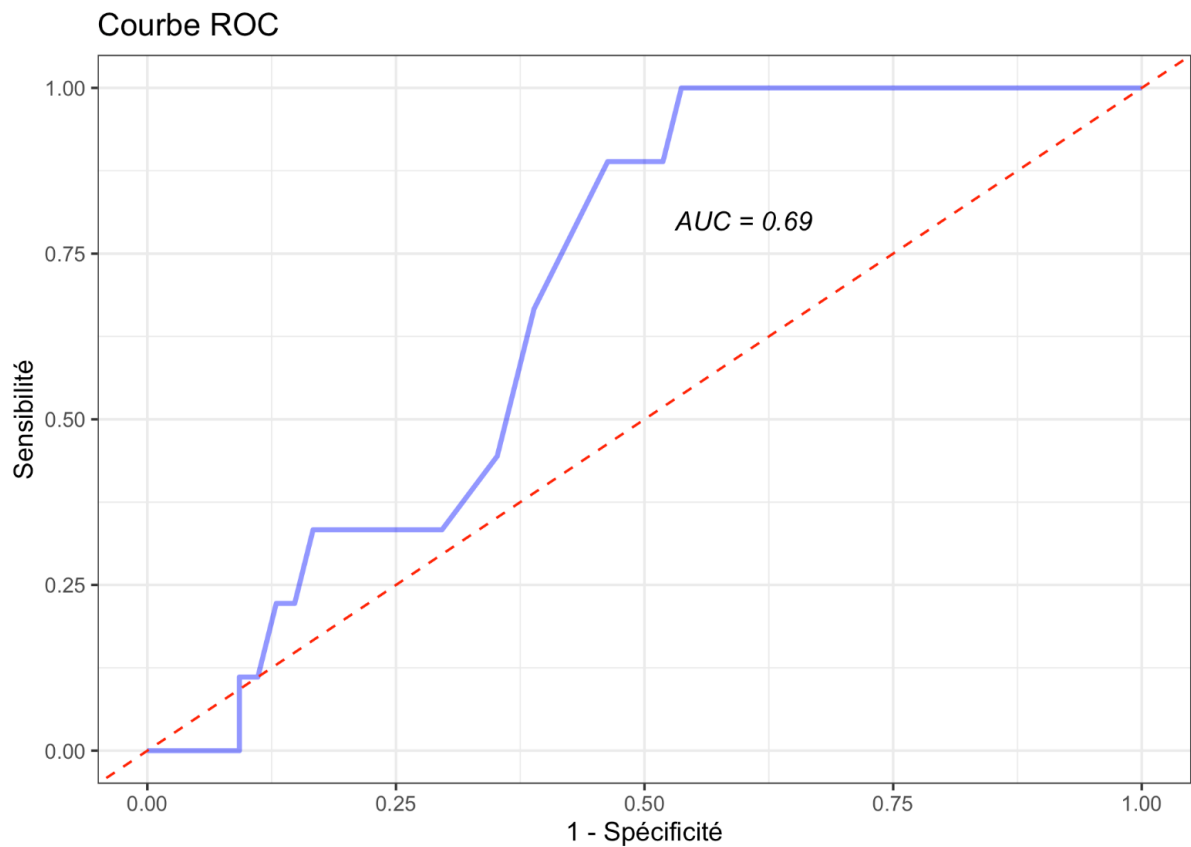


Figure 3 : Courbe ROC

IV. Etude de l'index d'obstruction artérielle de Qanadli

1. Index d'obstruction artérielle de Qanadli et gradient alvéolo-artériel chez les patients EP+

Parmi les objectifs secondaires de cette étude, il a été étudié la quantification de la charge embolique en fonction du gradient alvéolo-artériel.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistique significative entre le degré d'obstruction artérielle de Qanadli mesuré sur scanner thoracique injecté : moyenne de 16.8 % (± 6.72) ($p = 0.39$) et le gradient alvéolo-artériel : moyenne de 16,8 mmHg ($\pm 6,27$) ($p = 0.075$).

Une nouvelle analyse a été menée en utilisant des niveaux de degré d'obstruction. Celle-ci ne met pas en avant de différence significative concernant le gradient alvéolo-artériel calculé en fonction de paliers d'obstruction artérielle (Tableau 4).

Degré d'obstruction	n	IOA	Gradient alvéolo-artériel	p
≥ 20 %	4	37,5 ($\pm 10,7$)	16,75 ($\pm 5,8$)	
< 20 %	5	9,7 (± 6)	16,8 ($\pm 6,7$)	0,62
≥ 30 %	3	41,6 ($\pm 9,2$)	14,3 ($\pm 4,7$)	
< 30 %	6	14,7 ($\pm 9,6$)	17,5 ($\pm 6,3$)	0,96
≥ 40 %	2	47,5 (± 5)	15,5 ($\pm 5,5$)	
< 40 %	7	14,78 ($\pm 9,6$)	16,7 ($\pm 6,1$)	0,5

Tableau 4 : Niveau d'obstruction artérielle et gradient alvéolo-artériel

2. IOA et probabilité clinique selon le score de Genève

Il s'agissait ensuite d'analyser les classes de probabilité clinique d'EP selon Genève en fonction du score de Qanadli (Tableau 5). On ne retrouvait pas statistiquement de différence significative entre les classes en fonction du degré d'obstruction artérielle.

Probabilité	Basse	Intermédiaire	Élevée	P
IOA moyenne	20 (± 7,07)	19,6 (± 23)	26,7 (± 17,7)	0,7
IOA médiane	20.0 [17.5; 22.5]	11.8 [4.38; 27.0]	30.0 [18.8; 36.2]	

Tableau 5 : IOA et score de Genève modifié simplifié

3. Impact de la charge embolique sur la morbidité

Enfin, le dernier objectif secondaire recherchait l'impact de la charge embolique sur la morbi-mortalité. Nous nous sommes donc intéressés aux signes cliniques de défaillance ventriculaire droite ainsi qu'aux états de choc (Tableau 6). On ne relevait qu'un patient présentant des signes de choc dans notre étude. Il n'a donc pas été décrit. On remarquait un lien statistique entre l'obstruction artérielle bilatérale et le degré d'obstruction artérielle sans pouvoir établir de palier. Ainsi pour 30.6 % (± 14.4) d'obstruction en moyenne ($p = 0.024$), l'atteinte touchait les deux arbres artériels pulmonaires.

Degré d'obstruction	n	Signes d'insuffisance cardiaque droite	Obstruction artérielle bilatérale	p
Population générale EP +	9	25.9 (± 21.0)	30.6 (± 14.4)	0.024
≥ 20 %	4	41.25 (± 11.25)	37.5 (± 10.75)	
< 20 %	5	10.5 (± 11.3)	16.8 (± 2.47)	0.2
≥ 30 %	3	41.25 (± 11.25)	41.6 (± 9.2)	
< 30 %	6	10.5 (± 11.3)	19.5 (± 5.07)	0.1
≥ 40 %	2	52.5 (±)	47.5 (± 5)	
< 40 %	7	17.0 (± 13.8)	22.1 (± 6.69)	0.057

Tableau 6 : Niveau IOA et défaillance ventriculaire droite

Il a été décrit en moyenne une durée d'hospitalisation de 5.89 (\pm 1.76) jours (Tableau 7).

Degré d'obstruction	n	Durée d'hospitalisation (Jours)
Population générale EP +	9	5.89 (\pm 1.76)
\geq 20 %	4	5.75 (\pm 1.9)
< 20 %	5	6.00 (\pm 1.58)
\geq 30 %	3	6.00 (\pm 2.1)
< 30 %	6	5.83 (\pm 1.47)
\geq 40 %	2	5.50 (\pm 2.5)
< 40 %	7	6.00 (\pm 1.41)

Tableau 7 : Niveau IOA et durée d'hospitalisation

4. Evaluation du degré d'obstruction artérielle sur la mortalité intra hospitalière

Le dernier critère étant la mortalité, elle a été analysée en fonction de niveaux d'obstruction artérielle (Tableau 8).

Degré d'obstruction	Nombre de décès
Population générale EP+	2 (22 %)
\geq 20 %	1 (25 %)
< 20 %	1 (20 %)
\geq 30 %	0
< 30 %	2 (33 %)
\geq 40 %	0
< 40 %	2 (29 %)

Tableau 8 : Niveau IOA et mortalité durant l'hospitalisation

Discussion

I. Caractéristiques de l'EP chez le patient BPCO

Dans notre étude, la prévalence de l'EP chez le patient BPCO est de 14 %, il s'agit de la deuxième étiologie de dyspnée après l'EABPCO. Cette prévalence élevée fait écho aux données larges de la littérature notamment retrouvées dans la méta-analyse d'*Aleva et al* et dans la revue systématique de littérature de *Pourmand et al* avec des prévalences allant de 3.3 % à 29.1 % (16,17).

On retrouve les problématiques énoncées précédemment concernant le diagnostic de l'EP chez le patient BPCO avec : une clinique aspécifique ; la dyspnée est le motif de consultation retrouvé chez 56 % des patients EP + et un état pro-inflammatoire avec un syndrome inflammatoire biologique : la CRP est à 31.8 mg/L chez les patients EP +, 59.6 mg/L chez les patients EP - (8,23).

Concernant le tabagisme, qu'il soit sevré ou non, il est présent chez 77 % de la population totale de l'étude. Une constante dans cette pathologie où la première étiologie est l'exposition au tabac (1,2,4).

Plus de la moitié des patients ne présentant pas d'EP, soit 54 %, ont eu des D-dimères positifs conduisant à la réalisation de 22 angioscanners thoraciques exposant aux radiations ainsi qu'à une néphrotoxicité potentielle du produit de contraste.

La stratégie diagnostique actuelle n'est donc pas optimale, il est nécessaire d'envisager d'autres tests diagnostiques tels que l'utilisation de la mesure différentielle du CO₂ par capnométrie nasale.

II. Utilisation du gradient alvéolo-artériel dans la stratégie diagnostique de l'EP chez le patient BPCO

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence statistique entre les groupes EP + et EP - concernant les moyennes des gradients alvéolo-artériels en CO₂. En effet chez le patient EP + on retrouve un gradient moyen à 16.8 ($\pm 6,27$) mmHg et chez le patient EP - un gradient moyen à 13,6 ($\pm 12,8$) mmHg, $p = 0.075$. On observe tout de même une tendance, avec, un gradient qui semble plus élevé chez les patients EP +, résultat qui s'inscrit dans une logique d'accroissement de l'espace mort alvéolaire et de diminution de l'élimination du CO₂ en cas d'EP (36).

Bien que les effectifs soient faibles, ce test diagnostique a fait l'objet d'une analyse de performance par courbe ROC. En utilisant un seuil d'EtCO₂-PACO₂ fixé à 13 mmHg, on obtenait pour un IC 95 % : une Se à 67 % [30-93 %], une Sp à 61 % [47-74 %], une VPP à 22 % [9-42 %] et une VPN à 94 % [78-98 %]. En utilisant un seuil d'EtCO₂-PACO₂ fixé à 10 mmHg, on obtenait pour un IC 95 % : une Se à 100 % [66-100 %], une Sp à 46 % [33-60 %], une VPP à 24 % [11-40 %] et une VPN à 100 % [86-100 %].

Ces résultats ne peuvent être interprétés compte tenu du faible effectif mais sont néanmoins intéressants et posent la question de définir une valeur seuil optimale pour le diagnostic d'EP. En reprenant notre étude, pour des seuils différents, on constate que les performances varient, ainsi se pose la question d'obtenir une meilleure sensibilité ou spécificité du test. Dans ce contexte, avoir une bonne sensibilité nous permet de débiter une prise en charge précoce avec un traitement adapté par anticoagulants, mais, il est nécessaire d'avoir une spécificité correcte pour ne pas traiter à tort des patients qui ne le nécessitent pas avec une thérapeutique qui n'est

pas sans conséquence. Enfin, une VPN élevée, comme c'est le cas dans notre étude, nous permettrait d'éviter un certain nombre de scanner.

Plusieurs biais peuvent être décrits : l'existence d'un faible effectif, seulement 9 patients EP + pour une population totale incluse de 63 patients. La durée de la période d'inclusion a cependant été anticipée pour permettre un recrutement conséquent, malheureusement la pandémie mondiale du COVID-19 qui a débuté en 2020 a très largement freiné le nombre d'inclusions.

De plus, le mode de recueil des données de cette étude observationnelle a conduit à un biais d'information engendrant des pertes et contribuant à l'exclusion de patients et au manque de puissance.

La population recrutée présente également des résultats très hétérogènes concernant les valeurs du gradient de CO₂. En effet, l'écart-type du gradient des patients EP + est de 12.8 mmHg tandis qu'il est de 6.72 mmHg pour les patients EP-. Le peu de données, encore une fois, engendre une dispersion importante des valeurs.

Dans la littérature, dès la fin des années 90, *Kline et al* met en évidence un EtCO₂ significativement plus bas chez les patients EP + (57,58). Par la suite, les travaux de *Verschuren et al* s'attelleront à l'utilité d'un gradient alvéolo-artériel en CO₂ dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire afin de réduire notamment le nombre d'imagerie réalisée (39). Selon les études, des seuils variables de gradient alvéolo-artériel en CO₂ ont été utilisés dans le diagnostic d'élimination d'EP, *Verschuren* utilise le seuil de 3 mmHg avec une Se à 77 % et une Sp à 70 % (39). D'autres auteurs utiliseront uniquement la PACO₂ avec un seuil de 40 mmHg dans l'étude multicentrique récente de *Dentali et al* ou encore uniquement la PEtCO₂ avec un seuil de 28 mmHg dans l'étude de *Rumpf et al* (59,60). La significativité des résultats s'explique par des études

de plus forte puissance, avec des échantillons de population plus importants sur plusieurs centres.

L'utilisation de ce test rentre dans une démarche diagnostique et s'associe aux outils diagnostics actuels. En effet, le gradient à lui seul n'est pas suffisant, mais nécessite d'être combiné au dosage des D-dimères et au calcul des scores de Genève ou Wells. Ainsi il a été montré par *Yoon et al* qu'un gradient alvéolo-artériel anormalement élevé combiné à des D-Dimères positifs faisait passer la Sp de 38.5 % à 78 % comparé aux D-dimères seuls, tout en gardant une Se à 100 % dans les deux cas (61). Dans la même optique, *Sanchez et al* utilise l'équation de Bohr : $(\text{PACO}_2 - \text{PEtCO}_2) / \text{PACO}_2$ et la probabilité clinique dans la démarche diagnostique de l'EP (62). Parmi ces résultats, on retrouve pour une probabilité clinique faible associée à un espace mort < 0.15 , une exclusion du diagnostic d'EP avec une Se de 99.1 % ; pour l'utilisation seule de l'espace mort alvéolaire < 0.15 , une Se à 68.5 % et un Sp à 81.5 % et enfin pour une probabilité clinique forte associée à un espace mort alvéolaire > 0.15 , une Se à 31.5 % et une Sp à 100 %. Enfin, la méta-analyse de *Manara et al* qui a inclus 2 291 patients pour une prévalence d'EP de 20 %, fait remarquer l'intérêt de l'utilisation de la capnométrie non pas seule mais combinée aux D-dimères (63).

L'avantage de la capnométrie est d'être non invasive, simple d'utilisation, rapide, peu coûteuse.

Il serait donc intéressant d'étudier la mesure de ce gradient sur une population plus importante, multicentrique et de pouvoir définir un seuil permettant d'avoir une performance diagnostique la meilleure possible combinée aux tests déjà existants.

III. Index d'obstruction artérielle de Qanadli

Nous avons par la suite étudié la sous-population EP + et cherché à établir un lien statistique entre les tests diagnostiques précédemment utilisés et le degré d'obstruction artérielle.

Dans notre étude, parmi ces tests diagnostiques, nous avons remarqué que le gradient alvéolo-artériel n'était pas corrélé au degré d'obstruction artérielle. Mais, nos valeurs de gradient gazométrique n'excédaient pas 17.5 mmHg en moyenne et notre faible effectif ne nous permettait pas de mettre en évidence une éventuelle différence. Pour autant ces résultats sont prometteurs, dans l'étude de *Metafratzi et al.*, comprenant 78 patients dont 34 patients EP +, il a été mis en évidence une forte corrélation entre la sévérité de l'obstruction artérielle et les valeurs gazométriques. Pour une obstruction de plus de 50% du lit artériel pulmonaire, on observait une capnie à moins de 30 mmHg avec une Se à 78 % et une Sp à 82 % (56).

Puis, nous nous sommes intéressés à un éventuel lien entre le score de probabilité clinique de Genève et l'IOA. Dans notre étude, le score de Genève a été préférentiellement choisi par rapport au score de Wells car celui-ci ne comporte pas de variable subjective comme c'est le cas avec le score de Wells : « autre diagnostic au moins aussi probable que l'EP ». Plus la probabilité clinique est élevée, plus nous observons une tendance à la hausse du pourcentage d'obstruction artérielle mais sans différence significative. Ces résultats sont retrouvés dans l'étude serbe *d'Obradovic et al* qui retrouve un index de Qanadli plus élevé chez les patients ayant un score de Wells élevé mais avec une corrélation positive faible, le principal biais de cette étude réside dans le fait que l'angioscanner était réalisé en moyenne à 4 jours de l'admission soit après initiation du traitement anticoagulant et stabilisation du patient (64).

Deux autres études ont montré cette corrélation entre des valeurs élevées du score de Qanadli et une probabilité clinique forte selon Wells (65,66) .

Une des principales pistes de recherche concernant l'index de Qanadli est son utilisation dans la prédiction de la morbi-mortalité. En mettant au point ce score non invasif, simple, objectif et reproductible, *Qanadli et al* a démontré que le degré d'obstruction vasculaire pulmonaire était le facteur déterminant de la réponse ventriculaire droite (44). Dans les années 2000, il a évoqué l'utilité de cet index dans la stratification du risque pour les patients et dans leur pronostic. De très nombreuses études ont par la suite étudié ces hypothèses.

Chez le patient BPCO présentant une symptomatologie évocatrice d'une embolie pulmonaire, il est d'une part nécessaire de faire un diagnostic rapide afin de débiter les thérapeutiques adaptées et d'autre part de pouvoir stratifier le risque afin de réduire la morbi-mortalité.

Ce score peut être appliqué aux populations de patients BPCO et non BPCO (67).

Nous avons donc étudié premièrement l'impact de la charge embolique sur la morbidité. On mettait en évidence une différence significative entre l'atteinte artérielle bilatérale et l'IOA avec une moyenne de 30.6 % d'obstruction ($p = 0.024$). Le pourcentage d'obstruction moyen est donc faible pour obtenir une atteinte bilatérale. Dès 25.9 % d'atteinte en moyenne, on notait la présence de signes droits sans pouvoir émettre de corrélation statistique. Le dernier paramètre étudié concernant la morbidité était la durée d'hospitalisation, de 6 jours en moyenne sans variation selon le degré d'IOA.

Dans un second temps, nous avons mis en évidence une mortalité de 22 % chez ce groupe de patients EP + sans pouvoir établir de lien statistique entre la charge embolique et la mortalité.

Le principal biais de cette étude reste le manque de puissance lié au faible effectif, celui-ci ne nous permet que d'émettre des hypothèses et des pistes de recherche pour le futur.

Il est intéressant de mettre ces résultats en perspective avec la littérature scientifique. En effet, en 2004, *Wu et al* conduit une étude préliminaire qui suggère que la quantification de la charge embolique est un facteur pronostique important chez les patients EP + (45). En utilisant un seuil d'obstruction > 60 %, il détecte 98 % des survivants et 83 % des patients décédés. Les travaux se poursuivront avec l'étude internationale, multicentrique, prospective de *Vedovati et al* qui a inclus 579 patients et montré un lien statistique entre l'atteinte des principales artères pulmonaires et le risque de mortalité toutes causes confondues ou de détérioration clinique (67).

Qanadli poursuit son travail en 2017 avec une étude prospective multicentrique incluant 291 patients et démontre que l'IOA est associé à une mortalité liée à l'EP à 90 jours.

Dans cette étude, on retrouve également un de nos résultats puisque le degré d'obstruction est significativement plus élevé lors de la présence de signes droits.

Nous évoquons dans notre étude le fait qu'à partir de 25 % d'obstruction en moyenne la clinique retrouvait des signes d'insuffisance cardiaque droite. Il a été prouvé qu'une obstruction de plus de 30 % de la circulation pulmonaire est suffisante pour majorer les résistances vasculaires pulmonaires et créer une hypertension pulmonaire significative (50). Dans ce sens, *Serra et al* prouve que l'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire à deux ans de suivi est associée à un index de Qanadli élevé lors

du diagnostic. Ces résultats sont à prendre avec du recul, l'effectif de patients recrutés étant faible.

Enfin, plus récemment, chez les patients classés à haut risque, on a pu remarquer une corrélation entre la stratification de ce risque et la charge embolique définie par l'index de Qanadli, avec une AUC à 0.952 (48).

Les différentes limites de l'étude ont été énoncées au fur et à mesure de la discussion, elles se basent surtout sur un manque de puissance lié au manque d'effectif dont les causes sont un défaut de recrutement et un manque de données engendrant une exclusion des patients.

Il convient bien évidemment de s'intéresser à une population plus importante en termes d'effectifs afin de pouvoir au mieux s'approcher de la réalité et émettre des hypothèses solides sur de nouveaux outils diagnostiques telle que la capnométrie nasale. Dans cette même idée, l'étude de l'impact de la charge embolique sur la survie pourrait permettre une anticipation des complications à plus ou moins long terme.

La BPCO n'est pas un sujet récent mais reste un sujet d'actualité au vu de l'évolution épidémiologique de la pathologie. Dans cette nouvelle ère de la médecine 2.0, il semble pertinent de développer de nouveaux outils à la fois diagnostiques et pronostiques. Dans cette perspective, l'utilisation de modèles de réseaux de neurones artificiels imitant le fonctionnement humain et appartenant à la technologie du « deep learning » pourrait permettre, notamment, de quantifier la charge embolique de manière précise, stratifier le risque et renseigner sur la survie (68).

Conclusion

L'embolie pulmonaire et la BPCO sont deux pathologies à l'origine d'une morbi-mortalité importante. L'accroissement de l'incidence de la BPCO ces prochaines années nous pousse à diagnostiquer plus précocement et finement l'embolie pulmonaire lors d'exacerbation aiguë de BPCO.

L'intégration du gradient alvéolo-artériel mesuré par la capnométrie nasale dans la démarche diagnostique actuelle de l'embolie pulmonaire semble être intéressante.

Le calcul de l'index de Qanadli sur l'angioscanner thoracique compléterait la prise en charge en renseignant les facteurs de morbidité notamment la dysfonction ventriculaire droite, la stratification du risque et la mortalité potentielle.

Il s'agit donc d'intégrer ces deux méthodes à la démarche diagnostique et pronostique de l'EP chez le patient BPCO.

Ces résultats sont une base de discussion et nécessiteront une étude plus puissante afin d'être extrapolés.

Références

1. Mirza S, Clay RD, Koslow MA, Scanlon PD. COPD Guidelines: A Review of the 2018 GOLD Report. *Mayo Clin Proc.* oct 2018;93(10):1488-502.
2. Collège des Enseignants de Pneumologie. 7ème édition du Référentiel du Collège des Enseignants de Pneumologie (CEP) pour la préparation des ECN – CEP [Internet]. 2020 [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <http://cep.splf.fr/edition-2021-du-referentiel-du-college-des-enseignants-de-pneumologie-cep-pour-la-preparation-des-ecn-7eme-edition/>
3. Recommandations pour la Pratique Clinique – SPLF Prise en charge de la BPCO [Internet]. Société de Pneumologie de Langue Française. 2020 [cité 4 avr 2021]. Disponible sur: <https://splf.fr/recommandations-pour-la-pratique-clinique-splf-prise-en-charge-de-la-bpco-2/>
4. Fuhrman C, Delmas M-C. Épidémiologie descriptive de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) en France. *Wwwem-Premiumcomdatarevues07618425v27i2S0761842509000321* [Internet]. 3 mars 2010 [cité 15 juin 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/244927/resultatrecherche/1>
5. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2 nov 2003;22(46 suppl):28s-32s.
6. Fimognari FL, Scarlata S, Conte ME, Incalzi RA. Mechanisms of atherothrombosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008;3(1):89-96.

7. Cao Y-Q, Dong L-X, Cao J. Pulmonary Embolism in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl)*. 20 juill 2018;131(14):1732-7.
8. Mejza F, Lamprecht B, Niżankowska-Mogilnicka E, Undas A. Arterial and venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease: from pathogenic mechanisms to prevention and treatment. *Adv Respir Med*. 2015;83(6):485-94.
9. BPCO et insuffisance respiratoire chronique [Internet]. Santé Publique France. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bpco-et-insuffisance-respiratoire-chronique
10. Respiratory diseases statistics - Statistics Explained [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Respiratory_diseases_statistics&oldid=497079#Deaths_from_diseases_of_the_respiratory_system
11. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLOS Med*. 28 nov 2006;3(11):e442.
12. Quach A, Giovannelli J, Chérot-Kornobis N, Ciuchete A, Clément G, Matran R, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011–2013. *Respir Med*. 1 déc 2015;109(12):1553-61.
13. Molinari N, Chanez P, Roche N, Ahmed E, Vachier I, Bourdin A. Rising total costs and mortality rates associated with admissions due to COPD exacerbations. *Respir Res*. 14 nov 2016;17(1):149.

14. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Bernady A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir.* avr 2017;34(4):282-322.
15. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. [Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations]. *Rev Mal Respir.* sept 2002;19(4):415-23.
16. Pourmand A, Robinson H, Mazer-Amirshahi M, Pines JM. Pulmonary Embolism Among Patients With Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications For Emergency Medicine. *J Emerg Med.* 1 sept 2018;55(3):339-46.
17. Aleva FE, Voets LWLM, Simons SO, de Mast Q, van der Ven AJAM, Heijdra YF. Prevalence and Localization of Pulmonary Embolism in Unexplained Acute Exacerbations of COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 1 mars 2017;151(3):544-54.
18. 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.* 1 févr 2007;62(2):121-5.
19. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, Sahuquillo JC, Conget F, Pedrajas JM, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res.* 18 juill 2013;14(1):75.
20. Akpınar EE, Hosgun D, Akpınar S, Atac GK, Doganay B, Gulhan M, et al. Incidence of pulmonary embolism during COPD exacerbation. *J Bras Pneumol.* févr 2014;40(1):38-45.

21. 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.
22. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, Roy P-M, Le Mao R, Gagnadoux F, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA.* 5 janv 2021;325(1):59-68.
23. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 21 janv 2020;41(4):543-603.
24. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* janv 2016;41(1):3-14.
25. 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.
26. 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.* 1 avr 2012;39(4):862-8.
27. Børvik T, Brækkan SK, Evensen LH, Brodin EE, Morelli VM, Melbye H, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Mortality in Patients with Venous Thromboembolism-The Tromsø Study. *Thromb Haemost.* mars 2020;120(3):477-83.

28. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnostic de l'embolie pulmonaire. *Rev Médecine Interne*. 1 juill 2019;40(7):440-4.
29. 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.
30. Krauss B, Hess DR. Capnography for Procedural Sedation and Analgesia in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 1 août 2007;50(2):172-81.
31. Verschuren F, Perrier A. Splendors and miseries of expired CO₂ measurement in the suspicion of pulmonary embolism. *Crit Care*. 27 janv 2010;14(1):110.
32. 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.
33. Severinghaus JW, Stupfel M. Alveolar dead space as an index of distribution of blood flow in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol*. mai 1957;10(3):335-48.
34. Burki NK. The dead space to tidal volume ratio in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. avr 1986;133(4):679-85.
35. Bhavani Shankar Kodali MD. Capnography [Internet]. Capnography. [cité 9 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.capnography.com/>
36. Verscheure S, Massion PB, Verschuren F, Damas P, Magder S. Volumetric capnography: lessons from the past and current clinical applications. *Crit Care*. 23 juin 2016;20(1):184.
37. Soltner C, Huztinger J, Beydon L. Monitoring du CO₂ expiré. *Réanimation*. 1 janv 2004;13(1):62-70.

38. Hatle L, Rokseth R. The Arterial to End-Expiratory Carbon Dioxide Tension Gradient in Acute Pulmonary Embolism and Other Cardiopulmonary Diseases. *Chest*. 1 oct 1974;66(4):352-7.
39. Verschuren F, Liistro G, Coffeng R, Thys F, Roeseler J, Zech F, et al. Volumetric Capnography as a Screening Test for Pulmonary Embolism in the Emergency Department. *Chest*. mars 2004;125(3):841-50.
40. Aminiahidashti H, Shafiee S, Zamani Kiasari A, Sazgar M. Applications of End-Tidal Carbon Dioxide (ETCO₂) Monitoring in Emergency Department; a Narrative Review. *Emerg Tehran Iran*. 2018;6(1):e5.
41. Long B, Koyfman A, Vivirito MA. Capnography in the Emergency Department: A Review of Uses, Waveforms, and Limitations. *J Emerg Med*. déc 2017;53(6):829-42.
42. Rayeh-Pelardy F, Richard G, Lardeur J-Y. Indications de la capnographie en préhospitalier et aux urgences. 2009;8.
43. 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.
44. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurole B, Oliva VL, et al. New CT Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism. *Am J Roentgenol*. 1 juin 2001;176(6):1415-20.
45. Wu AS, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW. CT Pulmonary Angiography: Quantification of Pulmonary Embolus as a Predictor of Patient Outcome—Initial Experience. *Radiology*. 1 mars 2004;230(3):831-5.
46. 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.* 1 nov 2014;66(6):629-34.

47. Sen HS, Abakay Ö, Cetincakmak MG, Sezgi C, Yilmaz S, Demir M, et al. A single imaging modality in the diagnosis, severity, and prognosis of pulmonary embolism. *BioMed Res Int.* 2014;2014:470295.

48. Shen C, Yu N, Wen L, Zhou S, Dong F, Liu M, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on the clot volume and right ventricular dysfunction on CT pulmonary angiography. *Clin Respir J.* nov 2019;13(11):674-82.

49. Méan M, Tritschler T, Limacher A, Breault S, Rodondi N, Aujesky D, et al. Association between computed tomography obstruction index and mortality in elderly patients with acute pulmonary embolism: A prospective validation study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179224.

50. Ghaye B, Ghuyssen A, Bruyere P-J, D'Orio V, Dondelinger RF. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* févr 2006;26(1):23-39; discussion 39-40.

51. Bertolotti L. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients suspects d'embolie pulmonaire : problématique particulière en cas de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive [Internet] [Thèse de Doctorat]. Faculté de médecine de Saint-Etienne; 2011 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2011STET005T>

52. Akpınar EE, Hoşgün D, Doğanay B, Ataç GK, Gülhan M. Should the cut-off value of D-dimer be elevated to exclude pulmonary embolism in acute exacerbation of COPD? *J Thorac Dis.* août 2013;5(4):430-4.

53. Vossen JA, Albrektson J, Sensarma A, Williams SC. Clinical usefulness of adjusted D-dimer cut-off values to exclude pulmonary embolism in a community hospital emergency department patient population. *Acta Radiol.* 1 sept 2012;53(7):765-8.
54. Hochart-Beuque C. Evaluation d'outils non invasifs dans la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire chez les patients se présentant aux urgences pour une exacerbation de BPCO [Internet] [Thèse de Doctorat]. [Lille]: Faculté de médecine Henri Warembourg à Lille; 2016 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-6957>
55. Ahui T. 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 [Internet] [Thèse de Doctorat]. [Lille]: Faculté de médecine Henri Warembourg à Lille; 2017 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-8993>
56. Metafratzi ZM, Vassiliou MP, Maglaras GC, Katzioti FG, Constantopoulos SH, Katsaraki A, et al. Acute Pulmonary Embolism: Correlation of CT Pulmonary Artery Obstruction Index with Blood Gas Values. *Am J Roentgenol.* 1 janv 2006;186(1):213-9.
57. Kline JA, Meek S, Boudrow D, Warner D, Colucciello S. Use of the Alveolar Dead Space Fraction (Vd/Vt) and Plasma D-dimers to Exclude Acute Pulmonary Embolism in Ambulatory Patients. *Acad Emerg Med.* 1997;4(9):856-63.
58. Kline JA, Israel EG, Michelson EA, O'Neil BJ, Plewa MC, Portelli DC. Diagnostic Accuracy of a Bedside D-dimer Assay and Alveolar Dead-Space Measurement for

Rapid Exclusion of Pulmonary Embolism: A Multicenter Study. JAMA. 14 févr 2001;285(6):761-8.

59. Dentali F, Pomero F, Micco PD, La Regina M, Landini F, Mumoli N, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary embolism in patients with suspected acute exacerbation of COPD: a multi-center study. Eur J Intern Med. oct 2020;80:54-9.

60. Rumpf TH, Križmarić M, Grmec Š. Capnometry in suspected pulmonary embolism with positive D-dimer in the field. Crit Care. 8 déc 2009;13(6):R196.

61. 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.

62. Sanchez O, Wermert D, Faisy C, Revel M-P, Diehl J-L, Sors H, et al. Clinical probability and alveolar dead space measurement for suspected pulmonary embolism in patients with an abnormal D-dimer test result. J Thromb Haemost JTH. juill 2006;4(7):1517-22.

63. Manara A, D'hoore W, Thys F. Capnography as a Diagnostic Tool for Pulmonary Embolism: A Meta-analysis. Ann Emerg Med. 1 déc 2013;62(6):584-91.

64. Obradović D, Joveš B, Pena Karan S, Stefanović S, Ivanov I, Vukoja M. Correlation between the Wells score and the Quanadli index in patients with pulmonary embolism. Clin Respir J. nov 2016;10(6):784-90.

65. Rodrigues B, Correia H, Figueiredo A, Delgado A, Moreira D, Ferreira Dos Santos L, et al. [Clot burden score in the evaluation of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism: quantifying the cause and clarifying the consequences].

Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol. nov 2012;31(11):687-95.

66. İnönü H, Acu B, Pazarlı AC, Doruk S, Erkorkmaz Ü, Altunkaş A. The value of the computed tomographic obstruction index in the identification of massive pulmonary thromboembolism. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* juin 2012;18(3):255-60.

67. Vedovati MC, Becattini C, Agnelli G, Kamphuisen PW, Masotti L, Pruszczyk P, et al. Multidetector CT scan for acute pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest.* déc 2012;142(6):1417-24.

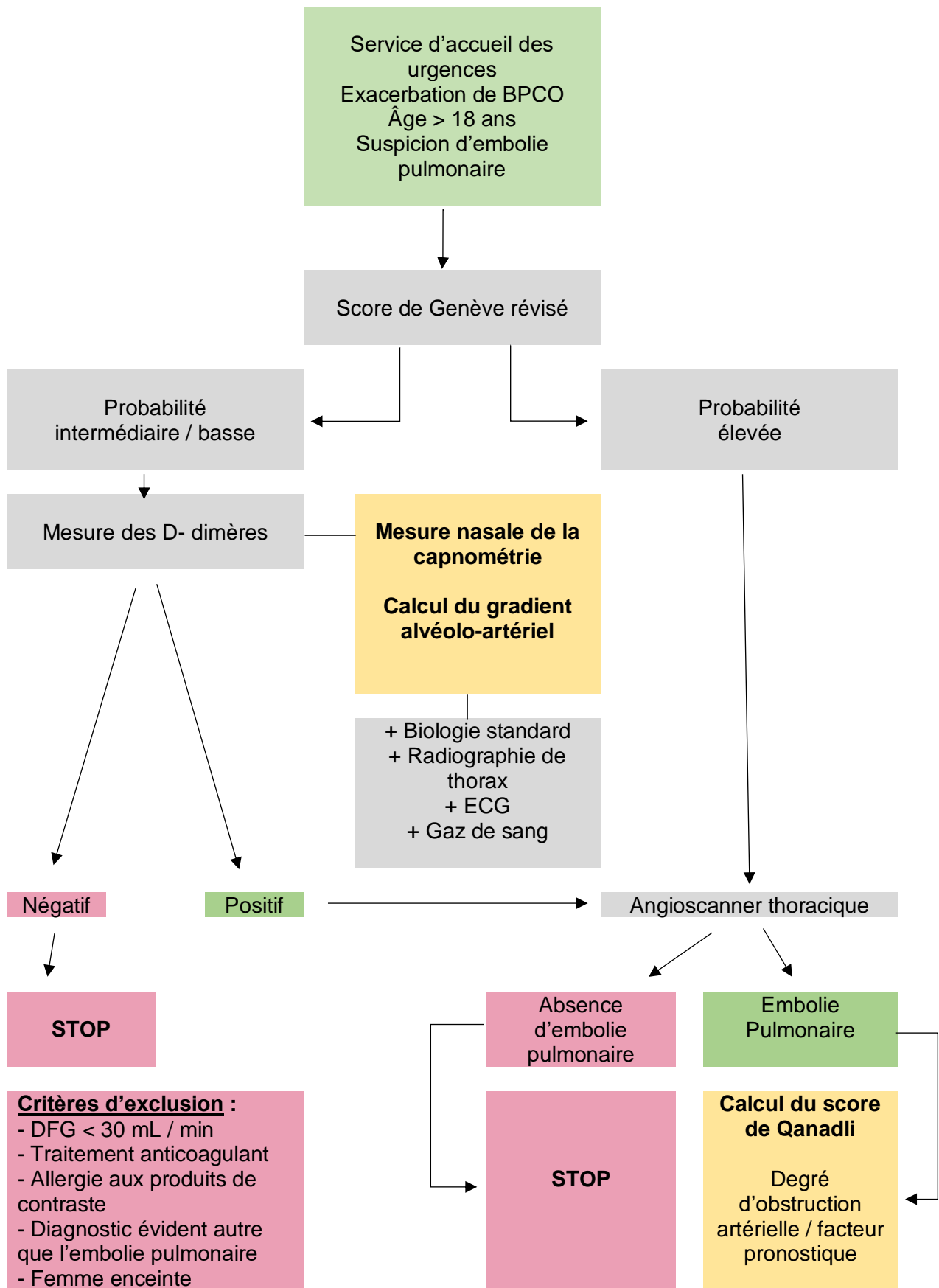
68. Shen C, Yu N, Zhou S, Lan X, Wen L, Wang J, et al. Comparison study between neural network model and multiple linear regression in predicting pulmonary artery obstruction index in pulmonary embolism. *Chin J Radiol.* 2019;16-20.

I. ANNEXE 1

Classification de GOLD : classifie la sévérité de l'obstruction bronchique en 4 stades. Le VEMS (Volume expiratoire maximal à la première seconde) est exprimé en pourcentage de la valeur prédite après prise de bronchodilatateurs (2).

Grade GOLD 1	Obstruction bronchique légère	VEMS \geq 80 %
Grade GOLD 2	Obstruction bronchique modérée	VEMS 50-80 %
Grade GOLD 3	Obstruction bronchique sévère	VEMS 30-49 %
Grade GOLD 4	Obstruction bronchique très sévère	VEMS < 30 %

II. ANNEXE 2



III. ANNEXE 3

Scores de probabilité clinique de Genève et Wells.

Score de WELLS	
Variable	Points
<u>Facteurs de risque</u>	
- Antécédents personnels d'EP ou TVP	+ 1.5
- Chirurgie ou immobilisation < 4 semaines	+ 1.5
- Cancer actif	+ 1
<u>Symptômes</u>	
- Hémoptysie	+ 1
<u>Signes cliniques</u>	
- FC >100 bpm	+ 1.5
- Signes cliniques de TVP	+ 3
- Diagnostic alternatif au moins aussi probable que l'EP	+ 3
TOTAL	
<u>Probabilité clinique d'embolie pulmonaire :</u>	
Faible	< 1
Intermédiaire	2-6
Forte	≥ 7

IV. ANNEXE 4

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 Béthune
27 rue Delbeque
CS 10809
62408 BETHUNE

Membres titulaires :
R. BEUSCART
S. COSTA
A. De BOUVET
X. LABBEE
R. MATTIS
P. OCKRI
G. MARCHAL
J.L. CHARDRON
N. MESSAADI
S. BONTEMPS
L. WILLIATTE-PELLETERI

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

Objet : Etude HP 16/44 non interventionnelle

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 vue 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 Lagasse
CHRU LILLE - CS 70001
59037 LILLE CEDEX

Secrétaire :
Marie-Noëlle Zamora-Raux
Bâtiment ex USN B
6 rue du Professeur Lagasse
CHRU LILLE
CS 70001
59037 LILLE Cedex

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

page 1

V. ANNEXE 5



RÉCÉPISSÉ DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN: 13 00 23583 00011
Adresse : 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	Code NAF: 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : Diagnostic et pronostic de l'embolie pulmonaire
Référence Registre DPO : 2020-35
Responsable du traitement / Chargé (e) de la mise en œuvre : M. Dominique LACROIX Interlocuteur (s) : Mme Pauline KOCH

Fait à Lille,

Jean-Luc TESSIER

Le 29 septembre 2020

Délégué à la Protection des Données

AUTEUR : Nom : KOCH

Prénom : Pauline

Date de soutenance : 29 septembre 2021

Titre de la thèse : Contribution du gradient alvéolo-artériel et de l'index de Qanadli dans la démarche diagnostique et pronostique de l'embolie pulmonaire chez le patient BPCO consultant au service d'accueil des urgences.

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : *Médecine d'urgence*

DES + spécialité : *DES Médecine d'urgence*

Mots-clés : BPCO, embolie pulmonaire, capnométrie, gradient alvéolo-artériel, index de Qanadli

Résumé

Contexte :

Les exacerbations aiguës de BPCO émaillent l'évolution de la maladie. L'embolie pulmonaire fait partie des diagnostics fréquents et graves à évoquer. La démarche diagnostique actuelle est limitée par une symptomatologie aspécifique, un état pro-inflammatoire chronique et une hypercoagulabilité pouvant fausser le dosage des D-dimères. Il s'agit de deux pathologies à l'origine d'une morbi-mortalité importante. L'objectif de notre étude est d'étudier la contribution du gradient alvéolo-artériel mesuré par capnométrie nasale et du score scanographique de Qanadli dans la démarche diagnostique et pronostique de l'embolie pulmonaire chez le patient BPCO consultant au SAU.

Méthode :

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale et multicentrique réalisée au sein des services des urgences des centres hospitaliers de Béthune et de Lens. Les inclusions ont eu lieu sur trois périodes : de mai à août 2016, de mars à juin 2017 et de mars 2020 à février 2021. Tous les patients âgés de 18 ans et plus présentant une exacerbation aiguë de leur maladie étaient éligibles. La démarche diagnostique suivait les recommandations de l'ESC à laquelle s'ajoutait le calcul d'un gradient alvéolo-artériel mesuré par capnométrie nasale. L'index de Qanadli était ensuite calculé sur l'angioscanner thoracique.

Résultats :

80 patients ont été inclus, 63 ont été analysés, 9 patients ayant des D-dimères positifs après ajustement sur l'âge présentaient le diagnostic d'EP à l'angioscanner thoracique. La prévalence de l'embolie pulmonaire était de 14 %. Il s'agissait à 78 % d'hommes, 77 % présentaient un tabagisme sévré ou non et 52 % des patients un stade 4 à la classification de GOLD. Une courbe ROC a été utilisée, on retrouvait une aire sous la courbe (AUC) à 0.69 [0.55-0.82] IC 95 %. Pour un seuil d'EtCO₂-PACO₂ fixé à 13 mmHg, on obtenait pour un IC 95 % : une Se à 67 % [30-93 %] et une Sp à 61 % [47-74 %]. En utilisant un seuil d'EtCO₂-PACO₂ à 10 mmHg, on obtenait pour un IC 95 % : une Se à 100 % [66-100 %], une Sp à 46 % [33-60 %]. Plus la probabilité clinique était élevée selon Genève, plus on notait une tendance à la hausse de l'IOA mais sans significativité. On retrouvait une différence significative entre l'atteinte artérielle bilatérale et l'IOA avec une moyenne de 30.6 % d'obstruction (p = 0.024).

Conclusion : L'utilisation du gradient alvéolo-artériel pourrait s'intégrer dans la démarche diagnostique de l'EP chez le patient BPCO.

L'index d'obstruction artérielle de Qanadli semble utile à la stratification du risque et à l'évaluation des comorbidités notamment de la dysfonction ventriculaire droite.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseurs : Monsieur le Docteur Olivier LE ROUZIC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur TERENCE AHUI