

## Nouvelles approches des facteurs de risque

O. SANCHEZ<sup>1, 2, 3</sup>

### Points essentiels

- L'embolie pulmonaire est une maladie multifactorielle avec des interactions possibles entre des facteurs de risque acquis et constitutionnels.
- Certains facteurs de risque acquis sont transitoires (chirurgie, grossesse), d'autres sont persistants car liés au terrain (âge, antécédent de MTEV).
- Les anomalies de la coagulation (thrombophilie) correspondent aux facteurs de risque constitutionnels.
- Tous ces facteurs de risque n'ont pas le même poids : certains sont majeurs (chirurgie, traumatismes, cancer, déficit en antithrombine, en protéine C ou S, syndrome des antiphospholipides), d'autres sont modérés (contraception oestroprogestative, grossesse et post-partum, antécédent de MTEV, mutation Leiden du facteur V ou du gène de la prothrombine (II)), les autres sont faibles (varices, voyage en avion > 6 h).
- La présence d'un état de choc définit les embolies pulmonaires graves.
- La tolérance hémodynamique et le terrain sur lequel survient l'embolie pulmonaire permettent d'évaluer cliniquement le pronostic des patients avec une EP.
- En l'absence d'état de choc, les patients ayant une dilatation ventriculaire droite ou une élévation de certains biomarqueurs (BNP, troponine) présentent un risque de complication et de mortalité plus élevé.

1. Université Paris Descartes.

2. Service de Pneumologie et Soins Intensifs, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France.

3. INSERM U765.

Correspondance : Olivier Sanchez – Service de Pneumologie et Soins Intensifs – Hôpital Européen Georges Pompidou – 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France. Tél. : +33 1 56 09 34 61.

Fax : +33 1 56 09 32 55. E-mail : olivier.sanchez@egp.aphp.fr

## 1. Facteurs de risque d'embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire (EP) est une maladie multifactorielle avec des interactions possibles entre des facteurs de risque acquis et constitutionnels. Certains facteurs de risque acquis sont transitoires (chirurgie, grossesse), d'autres sont persistants car liés au terrain (âge, antécédent de MTEV) (**tableau 1**). Les anomalies de la coagulation (thrombophilie) correspondent aux facteurs de risque constitutionnels (**tableau 2**). Le syndrome des antiphospholipides représente des anomalies acquises de la coagulation. Tous ces facteurs de risque n'ont pas le même poids : certains sont majeurs (chirurgie, traumatismes, cancer, déficit en antithrombine, en protéine C ou S, syndrome des antiphospholipides), d'autres sont modérés

**Tableau 1** – Principaux facteurs de risque acquis de maladie thromboembolique veineuse

Facteurs de risque	Persistant	Transitoire
<b>Majeurs (Odds ratio &gt; 6)</b>		
Chirurgie récente (< 3 mois)		+
Traumatisme		+
Hospitalisation		+
Cancer avec chimiothérapie	+	
<b>Modérés (2 &lt; Odds ratio &lt; 6)</b>		
Contraception œstroprogestative		+
Traitement hormonal substitutif		+
Grossesse / post-partum		+
Antécédent de MTEV	+	
Insuffisance cardiaque congestive	+	
<b>Faibles (Odds ratio &lt; 2)</b>		
Varices	+	
Obésité	+	
Voyage prolongé > 6 h		+

**Tableau 2** – Facteurs de risque constitutionnels de maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Facteurs de risque	Prévalence (%) dans la MTEV	Odds ratio
Déficit en antithrombine	1	10
Déficit en protéine C	3	10
Déficit en protéine S	1-2	10
Mutation Leiden du gène du facteur V	20	5
Mutation du gène de la prothrombine 20210A	6	3,5
Facteur VIII > 150 %	25	2

(contraception oestroprogestative, grossesse et post-partum, antécédent de MTEV, mutation Leiden du facteur V ou du gène de la prothrombine (II)), les autres sont faibles (varices, voyage en avion > 6 h). Enfin, aucun facteur de risque n'est retrouvé chez 30-50 % des patients avec une EP. Le tabac, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle ne sont pas des facteurs de risque de MTEV.

## 2. Évaluation du pronostic

### 2.1. L'appréciation du retentissement hémodynamique par les marqueurs myocardiques

L'obstruction brutale de la circulation pulmonaire par des caillots est à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire, et d'une augmentation de la post-charge ventriculaire droite qui entraîne tachycardie, dilatation du ventricule droit (VD), augmentation du travail du VD et de la consommation en oxygène du VD, ischémie du VD par écrasement des vaisseaux coronaires sous-épicaux, compression du VG par le VD (septum paradoxal à l'échocardiographie), bas débit cardiaque et enfin une hypotension artérielle et un état de choc. Cette dysfonction ventriculaire droite peut s'apprécier à l'aide d'examen d'imagerie (échocardiographie et angioscanner multibarrettes) en mesurant notamment l'importance de la dilatation ventriculaire droite (rapport des diamètres télédiastoliques des ventricules droit et gauche), ou bien en dosant des biomarqueurs myocardiques mesurant soit la dilatation ventriculaire droite (BNP, NT-proBNP), soit son ischémie (troponines).

#### 2.1.1. BNP

Le BNP est synthétisé par les cellules myocardiques en réponse à un étirement lié à une augmentation de volume des cavités cardiaques (1). Le BNP est synthétisé sous la forme d'un pro-peptide (pro-BNP) qui est clivé en un peptide actif (BNP) et une partie terminale inactive (NT-pro-BNP) (1). Plusieurs études ont cherché à évaluer la valeur pronostique d'une élévation du taux de BNP ou de NT-pro-BNP chez les patients atteints d'EP. Trois méta-analyses ont résumé leurs résultats (2-4). Deux d'entre elles ont concerné des études ayant inclus des malades avec ou sans état de choc et démontrent qu'une élévation du taux de BNP ou de NT-pro-BNP est associée à une dysfonction ventriculaire droite et à un risque plus élevé de mortalité précoce (respectivement, odds ratio (OR) 7,6 (IC95%, 3,3-17,1) et OR 6,2 (IC95%, 3,0-12,7)) et de complications (OR 6,8 (IC95%, 4,4-10,5) et OR 6,7 (IC95%, 3,9-11,6)) (2, 3). Des résultats similaires étaient retrouvés chez les malades cliniquement stables (4).

#### 2.1.2. Troponines

La troponine cardiaque, dont l'élévation témoigne d'une ischémie myocardique, a fait l'objet de plusieurs études afin d'évaluer sa valeur pronostique chez les malades atteints d'EP. Ces résultats ont été résumés dans des méta-analyses (4, 5). Ils démontrent qu'une élévation du taux de troponine I ou T est associée à

une augmentation du risque de mortalité précoce chez les malades ayant une EP compliquée ou non d'état de choc (OR 5,2 (IC95%, 3,3-8,4) (5). Des résultats similaires sont observés chez les malades cliniquement stables (risque relatif de mortalité hospitalière de 8,3 (IC95%, 3,6-19,3)) (4). De façon intéressante, parmi les malades ayant un taux de BNP ou NT-pro-BNP élevé, ceux présentant une élévation de la troponine ont un risque accru de mortalité précoce (OR 8,0 (IC95%, 3,0-21,4) et de complications (OR 13,3 (IC95%, 2,4-74,2) (3).

Les kits de dosage conventionnels manquent de précision pour les faibles niveaux de détection. Récemment, des techniques de dosage dites « ultrasensibles » de la troponine ont été commercialisées. Elles auraient une meilleure fiabilité analytique dans les valeurs basses, là où le dosage de la troponine peut avoir une valeur décisionnelle, et donc une détection plus fréquente de petites variations de ce marqueur. Lankeit *et coll.* ont évalué la valeur pronostique de la troponine T ultrasensible (TnT-us) chez 156 patients souffrant d'EP non compliquée d'état de choc (6). Les valeurs de TnT-us variaient de 0,001 à 357,2 pg/mL [médiane 27,2 (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile 9,4-69,4) pg/mL] (6). La valeur de base de TnT-us était significativement plus élevée chez les patients qui présentaient une complication ou un décès dans les 30 jours comparativement à ceux qui n'en présentaient pas [71,7 (35,5-117,9) contre 26,4 (9,2-68,2) pg/mL; p = 0,027] (6).

En résumé, ces études montrent qu'une élévation des biomarqueurs myocardiques est associée à une augmentation du risque de mortalité précoce et de complication. Toutefois, l'abondance de la littérature ne doit pas faire illusion et ces résultats doivent être interprétés avec précaution. Ces études ont en effet plusieurs limites en commun ; elles sont toutes monocentriques, leurs effectifs sont généralement faibles, les valeurs limites des tests évalués sont généralement arbitraires et le seuil évalué variait de manière importante d'une étude à l'autre. De plus, la stabilité hémodynamique était souvent définie de façon imprécise, la mortalité hospitalière variait considérablement d'une étude à l'autre, et les médecins avaient le plus souvent connaissance du résultat des tests biologiques, ce qui a pu influencer le traitement qui était souvent mal codifié. Enfin, la majorité des études ne rapporte pas l'existence d'autres facteurs qui auraient pu influencer le pronostic et très peu tiennent compte de ces facteurs confondants dans leurs résultats.

### 2.1.3. Utilisation combinée de ces outils pronostiques

Une étude multicentrique a été réalisée dans laquelle 570 patients atteints d'EP avaient à l'admission une échocardiographie et un prélèvement sanguin pour mesure centralisée en fin d'étude des biomarqueurs myocardiques (BNP, NT-pro-BNP et troponine I) (7). Le rapport VD/VG et les taux de BNP, NT-pro-BNP et de troponine étaient significativement plus élevés chez les malades ayant présenté une complication (récidive thromboembolique ou état de choc) ou un décès dans les 30 jours. De façon intéressante, les malades avec un état de choc à l'admission avaient un taux médian de BNP, NT-pro-BNP, troponine I et un rapport VD/VG élevé mais qui n'était pas significativement différent chez ceux présentant une

complication. En revanche, chez les patients stables hémodynamiquement, ces taux étaient significativement plus élevés chez les malades avec complication (7). En analyse multivariée, la confusion mentale, témoignant d'un bas débit cérébral, (OR 6,8 (IC95%, 2,0-23,3)), l'état de choc (OR 2,8 (IC95%, 1,1-7,5)), le cancer (OR 2,9 (IC95%, 1,2-6,9)), le BNP (OR pour une élévation de 250 ng/mL 1,3 (IC95%, 1,1-1,6)) et le rapport VD/VG (OR pour une augmentation de 0,1 1,2 (IC95%, 1,1-1,4)) étaient les cinq facteurs de risque de complication précoce indépendants retrouvés (7). À partir de ces résultats, un score a été dérivé. Les malades étaient divisés en trois classes de risque croissant : classe I (faible risque, score < 7 : 2,5 % de complication à 30 jours), classe II (risque intermédiaire, score entre 7 et 17 : 11,6 %) et classe III (fort risque, score > 17 : 43,2 %) (7). Des résultats similaires étaient observés chez les malades non choqués.

### 3. Les nouveaux biomarqueurs

Le *Heart-type fatty acid binding protein* (H-FABP) est une protéine cytoplasmique de petite taille abondamment exprimée dans les tissus ayant un important métabolisme des acides gras tels le cœur ou le foie. En raison de son petit poids moléculaire, cette protéine se retrouve rapidement dans la circulation après nécrose cellulaire et possède une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de l'infarctus du myocarde. Trois études ont évalué la valeur pronostique de l'H-FABP chez les patients atteints d'EP (8-10). Ces études rapportaient que l'H-FABP était supérieure à la troponine, au NT-pro-BNP et à la myoglobine pour l'évaluation du pronostic des patients avec une EP (8-10). Un taux élevé d'H-FABP (> 6 ng/mL) avait une valeur prédictive élevée pour la survenue d'un décès lié à l'EP ou d'une complication à 1 mois mais également à plus long terme (8, 10).

Le *Growth differentiation factor* (GDF)-15 est un membre distant de la famille du *transforming growth factor* –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Dans des conditions normales, la cellule myocardique ne synthétise pas cette molécule mais son expression peut augmenter après une ischémie ou une surcharge volémique. La valeur pronostique du GDF-15 a été évaluée dans une étude ayant inclus 123 patients avec une EP (11). En analyse multivariée, l'état de choc à l'admission, la troponine I et le GDF-15 étaient indépendamment associés à la survenue d'une complication ou d'un décès à un mois (11).

### 4. Conclusion

L'évaluation des facteurs constitue une étape importante dans la prise en charge des patients atteints d'EP. Elle permet d'évaluer le pronostic à la phase aiguë et de moduler la durée de l'anticoagulation.

## Références

1. Daniels L.B., Maisel A.S. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : 2357-68.
2. Klok F.A., Mos I.C., Huisman M.V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 425-30.
3. Lega J.C., Lacasse Y., Lakhali L., Provencher S. Natriuretic peptides and troponins in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thorax* 2009 ; 64 : 869-75.
4. Sanchez O., Trinquart L., Colombet I., Durieux P., Huisman M.V., Chatellier G., Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 1569-77.
5. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007 ; 116 : 427-33.
6. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J., Dellas C., Hasenfuss G., Katus H., Konstantinides S., Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 1836-44.
7. Sanchez O., Trinquart L., Caille V., Couturaud F., Pacouret G., Meneveau N., Verschuren F., Roy P.M., Parent F., Righini M., Perrier A., Lorut C., Tardy B., Benoit M.O., Chatellier G., Meyer G. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 168-73.
8. Dellas C., Puls M., Lankeit M., Schafer K., Cuny M., Berner M., Hasenfuss G., Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010 ; 55 : 2150-7.
9. Kaczynska A., Pelsers M.M., Bochowicz A., Kostrubiec M., Glatz J.F., Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006 ; 371 : 117-23.
10. Puls M., Dellas C., Lankeit M., Olschewski M., Binder L., Geibel A., Reiner C., Schafer K., Hasenfuss G., Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 224-9.
11. Lankeit M., Kempf T., Dellas C., Cuny M., Tapken H., Peter T., Olschewski M., Konstantinides S., Wollert K.C. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 1018-25.