

Embolie pulmonaire grave

F. Lapostolle, L. Ameur, F. Adnet

*Samu 93 - UF Recherche-Enseignement-Qualité, Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, EA 3509,
Hôpital Avicenne, 125, rue de Stalingrad, 93009, Bobigny, France*

Auteur correspondant : frederic.lapostolle@avc.aphp.fr

INTRODUCTION

Dans le contexte de l'urgence, la prise en charge d'une embolie pulmonaire est un challenge à plusieurs titres. En premier lieu, en raison de sa fréquence et de sa gravité potentielle. En second lieu, en raison des difficultés diagnostiques qu'elle représente. Enfin, en raison des options thérapeutiques entre lesquelles il faut choisir.

- L'embolie pulmonaire est une pathologie fréquente, en particulier chez les patients hospitalisés.
- La stratégie diagnostique choisie doit être scrupuleusement adaptée à la situation et plus précisément à l'évaluation de la probabilité diagnostique et à la gravité du patient.
- L'embolie pulmonaire est une pathologie grave. Une mortalité de 10 % à trois mois lui est généralement attribuée. De l'évaluation de cette gravité découle des choix thérapeutiques, dont celui d'une fibrinolyse.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de l'embolie pulmonaire en France est estimée à plus de 60 cas pour 100.000 par an.¹ Ce chiffre est probablement sous-estimé. En effet, la recherche systématique d'une embolie pulmonaire chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde proximale est positive près d'une fois sur deux - en l'absence de signes pulmonaires. Certains arrêts cardiaques sont liés à une embolie pulmonaire, le

plus souvent non identifiée.² Enfin, son l'incidence est particulièrement élevée chez les patients hospitalisés en raison de facteurs de risques spécifiques : immobilisation, pathologie sous-jacente... En soins intensifs, en l'absence de traitement anticoagulant, l'incidence des thromboses veineuses profondes est estimée entre 10 et 20 % d'après les données issues d'essais randomisés (groupes placebo).^{3,4} L'incidence des embolies pulmonaires symptomatiques est estimée à 1 % environ. Dans une étude récente (série autopsique de 1.000 patients médicaux hospitalisés), 16 % des décès étaient dus à une embolie pulmonaire.⁵

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Les facteurs locaux participant au développement d'une thrombose veineuse ont été décrits par Virshov en 1856 : lésion de la paroi du vaisseau, stase sanguine et modification du contenu vasculaire.⁶ Les circonstances favorisant le développement d'une thrombose veineuse sont clairement identifiées (**Tableau 1**).^{7,8} Ces différents éléments sont volontiers rassemblés dans les scores. Ces derniers permettent de déterminer une probabilité d'embolie pulmonaire et conditionnent l'approche diagnostique.^{7,8} Les scores de Wells et de Genève (révisé) sont les plus utilisés (**Tableaux 2 & 3**). Néanmoins, aucun facteur de risque n'est retrouvé chez 25 % des patients.⁹

Tableau 1. Principaux facteurs de risque thromboembolique. D'après Tapson ⁸

Facteurs héréditaires*	Thrombophilie Déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S et en fibrinogène ; facteur V de Leiden, résistance à la protéine C activée, mutation du gène de la thrombine
Facteurs acquis*	Antécédent familial ou personnel de maladie thromboembolique Syndrome des antiphospholipides Immobilisation (alitement, plâtre...) Âge > 60 ans Néoplasie ou pathologie sévère évolutives, chimiothérapie Pathologie médicale aiguë

	Chirurgie majeure récente Traumatisme et/ou lésion médullaire Grossesse ou post-partum Obésité (index de masse corporelle > 30) Varices des membres inférieurs et/ou insuffisance veineuse chronique Contraception orale ou traitement hormonal substitutif
--	--

* NB : la distinction entre facteurs héréditaires et acquis est parfois trouble...

Tableau 2. Score révisé de Genève et probabilité d'embolie pulmonaire. D'après Torbicki ⁷

Variable	Points
Facteurs de risque	
Âge > 65 ans	1
Antécédent de maladie thrombo-embolique (TVP ou EP)	3
Chirurgie sous anesthésie générale ou fracture d'un membre inférieur dans le mois précédent	2
Cancer actif ou en rémission depuis moins d'un an	2
Symptômes	
Douleur unilatérale d'un membre inférieur	3
Hémoptysie	2
Signes cliniques	
Fréquence cardiaque : 75-94/min	3
Fréquence cardiaque > 95/min	5
Douleur à la palpation d'un trajet veineux ou œdème unilatéral d'un membre inférieur	4

EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde

Score	Probabilité	Prévalence
0-3	Faible	8 %
4-10	Intermédiaire	28 %
11	Forte	73 %

Tableau 3. Score de Wells et probabilité d'embolie pulmonaire. D'après Torbicki ⁷

Variable	Points
Antécédent de TVP ou EP	+ 1,5
Fréquence cardiaque > 100/min	+ 1,5
Chirurgie récente ou immobilisation	+ 1,5
Signe de TVP	+ 3
Diagnostic autre moins probable que l'EP	+ 3
Hémoptysie	+ 1
Cancer	+ 1

EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde

Score	Probabilité	Analyse
0-1	Faible	Score > 4 : EP probable Score ≤ 4 : EP improbable
2-6	Moyenne	
> 7	Forte	

L'embolie pulmonaire est donc la conséquence d'une obstruction des artères pulmonaires ou de leurs branches par des embolies, le plus souvent thrombotiques. L'embolie thrombotique qui vient obstruer l'artère pulmonaire provient généralement d'une veine des membres inférieurs.⁸ Ce thrombus peut aussi provenir des veines pelviennes, abdominales, des veines supérieures, voire des cavités cardiaques droites rendant la sémiologie clinique plus atypique. Embolie pulmonaire et maladie thromboembolique sont donc étroitement liées. L'embolie pulmonaire venant, le plus souvent, compliquer une thrombose veineuse profonde déjà connue. Ainsi, huit patients sur dix avec une embolie pulmonaire ont une thrombose veineuse profonde. Quand ce n'est pas le cas, c'est généralement parce que le thrombus a migré.⁹ A l'inverse, une thrombose veineuse profonde est retrouvée chez environ la moitié des patients avec une embolie pulmonaire.¹⁰

Au stade initial, le thrombus est peu adhérent avec un risque de migration important. Ce n'est que secondairement que la réaction inflammatoire et l'organisation de la paroi veineuse le rendent adhérent. Après migration au niveau de l'arbre artériel pulmonaire, le thrombus subit alors une lyse par activation du système fibrinolytique avec une diminution progressive et constante de l'obstruction anatomique au fil de l'évolution. Si

le thrombus migrateur est de grosse taille ou si plusieurs épisodes emboliques se sont rapidement succédé, l'amputation vasculaire pulmonaire est plus importante. Lorsqu'elle est proximale, les conséquences sur l'hématose et surtout les répercussions cardiaques sont les plus graves.

• **Conséquences respiratoires**

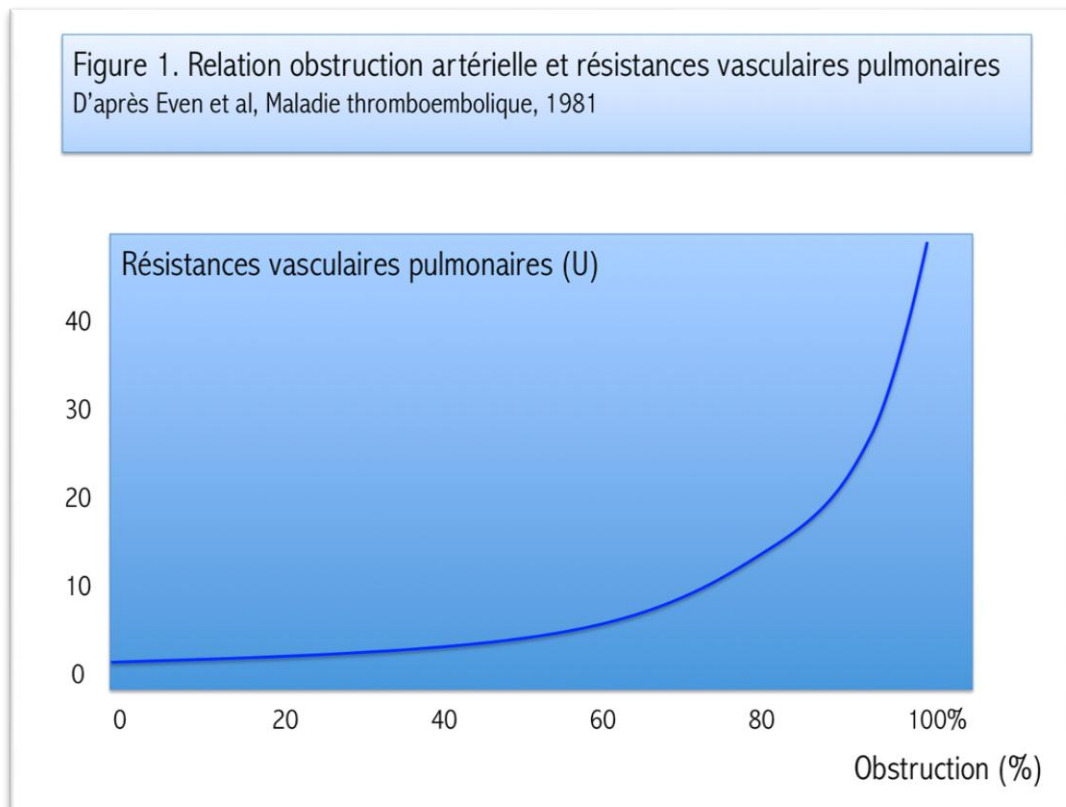
Les conséquences pulmonaires de l'embolie et de l'occlusion de l'artère pulmonaire sont la création d'un effet "espace mort" qui correspond à une zone ventilée, mais non perfusée.¹¹ Ainsi, l'hypoxie-hypocapnie définissant un "effet shunt" qui correspond à une territoire perfusé, mais non ventilé, caractéristique de l'embolie pulmonaire, est paradoxale. Il existe bien un shunt physiologique (VA/Q), généralement peu important (correspondant à quelques pour cent du débit cardiaque), qui s'élève occasionnellement jusqu'à des valeurs extrêmes dans les embolies pulmonaires massives.¹¹

Cette hypoxie-hypocapnie est engendrée par un double mécanisme, de vasoconstriction artérielle et de bronchoconstriction réactionnelles. Ces réactions affectent non seulement le territoire pulmonaire concerné par l'occlusion artérielle, mais la quasi-totalité du parenchyme pulmonaire modifiant ainsi fondamentalement la distribution des rapports ventilation/perfusion. Ces réactions seraient dues à la sécrétion de médiateurs qui ont un effet à la fois vaso et bronchoconstricteur. L'effet vasoconstricteur artériolaire est aggravé par l'ischémie artérielle.

• **Conséquences hémodynamiques**

L'altération de la distribution de la perfusion pulmonaire (et plus globalement des rapports ventilation/perfusion) est à l'origine de la modification des échanges gazeux et impacte la fonction ventriculaire droite et les relations débit/pression vasculaires.¹² L'oblitération artérielle pulmonaire entraîne une augmentation des résistances pulmonaires. La relation entre niveau d'obstruction vasculaire et augmentation des résistances vasculaires pulmonaires n'est pas linéaire, mais d'allure exponentielle (**Figure 1**). Ainsi, les résistances vasculaires pulmonaires ne sont quasiment pas modifiées jusqu'à 50 % d'obstruction, mais au-delà, l'augmentation des résistances vasculaires artérielles est brutale et rapide (Figure 1).¹² Ainsi, l'occlusion complète de l'artère pulmonaire droite (par un ballonnet) a été associée au doublement du débit sanguin dans le poumon gauche sans modifier significativement les résistances

vasculaires artérielles, amenant la pression artérielle pulmonaire à sa valeur limite (20-25 mmHg).¹³ A l'inverse, pour des niveaux d'obstruction vasculaire élevés, les résistances sont très élevées et une récurrence embolique, même de petites tailles peut entraîner une élévation dramatique des résistances vasculaires artérielles.



L'augmentation des résistances vasculaires artérielles pulmonaires se traduit par une hypertension artérielle pulmonaire. Elle est constante dès lors que l'oblitération artérielle pulmonaire dépasse 30%. Par contre, en l'absence de pathologie cardiaque ou pulmonaire sous-jacente, elle n'excède généralement pas 40 mmHg.¹⁴

L'impact sur le ventricule droit ne fait pas intervenir la seule post-charge. Il faut considérer l'impédance vasculaire pulmonaire. Elle correspond au rapport pression/débit et à la circulation pulmonaire (interactions dynamiques entre résistance, élastance et réflexion de l'onde). Ceci explique pour partie que les répercussions cardiaques de l'embolie pulmonaire ne soient pas dépendantes de la seule taille du thrombus. Ceci peut conduire à sous-estimer l'impact de post-charge lorsque le thrombus est proximal. Or, l'obstruction artérielle de l'embolie pulmonaire est le plus

souvent proximale. Moins de 6 % des caillots étaient sous segmentaires ou périphériques dans l'analyse de la grande étude PROPEd.¹⁵

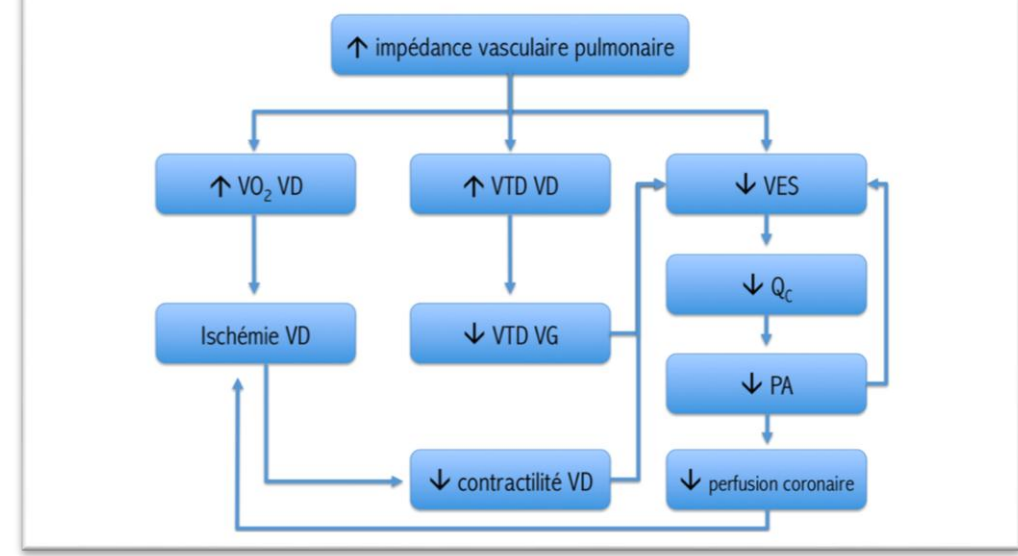
Le ventricule droit, de par son anatomie, ne peut faire face à une augmentation aiguë de la post-charge.¹⁶ Il ne peut produire une pression systolique supérieure à 60 mm Hg. Il est sensible à des augmentations, même minimes de pression. En réaction à l'augmentation de post-charge, le ventricule droit se dilate, la contraction est altérée, le volume d'éjection diminue et le septum fait saillie dans le ventricule gauche (Figure 2). En conséquence, le remplissage du ventricule gauche est diminué, par diminution du retour veineux et "intrusion" du ventricule droit dans le ventricule gauche en diastole. L'hypotension artérielle qui en découle et la distension ventriculaire droite limitent la perfusion coronaire conduisant à l'ischémie du ventricule droit.

La conséquence clinique en est donc une intolérance hémodynamique avec une dysfonction ventriculaire droite et un état de choc définissant l'embolie pulmonaire grave (Figure 2).

A cela, peut s'ajouter, en raison de la défaillance cardiaque droite (par augmentation de pression), un shunt cardiaque droit-gauche. Il est à l'origine de la réouverture du *foramen ovale* par inversion du gradient de pression physiologique qui existe normalement entre les oreillettes droite et gauche. Il peut être à l'origine d'embolies cérébrales.

Figure 2. Physiopathologie de la défaillance cardiaque dans l'embolie pulmonaire. D'après Naieje

Q_c : débit cardiaque, PA : pression artérielle, VD : ventricule droit, VES : volume d'éjection systolique, VG : ventricule gauche, VTD : volume télé-diastolique, VO_2 : consommation d' O_2



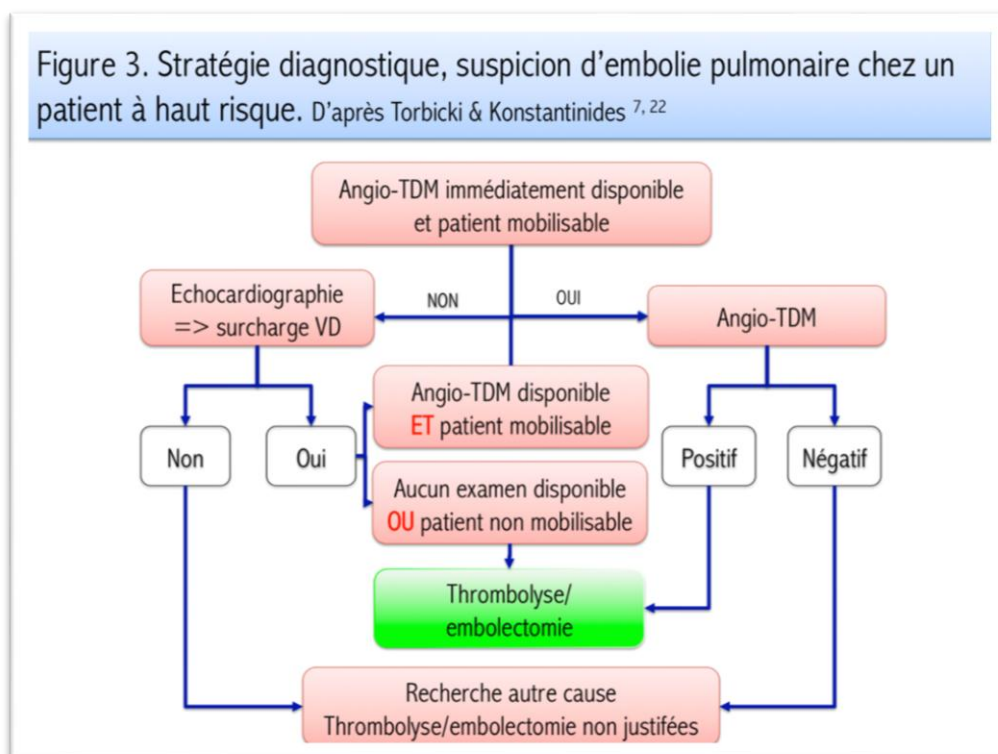
- **Conséquences cliniques [8]**

Cliniquement, les signes droits sont évidents avec une tachycardie, une distension des jugulaires, des anomalies auscultatoires (souffle d'insuffisance tricuspide, éclat du B2), un galop et hépatomégalie. La dyspnée est en théorie proportionnelle au degré d'amputation vasculaire et donc aux conséquences sur l'hématose. La gazométrie montre alors une hypoxie profonde souvent inférieure à 50 mmHg. L'hypoxémie est d'abord la conséquence de l'effet shunt lié à des rapports ventilation/perfusion bas dans les zones non embolisées. Dans les embolies pulmonaires graves, l'hypoxémie est aussi la conséquence du bas débit cardiaque et de la réouverture du foramen ovale. L'hypocapnie, par hyperventilation, est une réponse à l'hypoxémie. Elle est parfois responsable d'un bronchospasme. L'alcalose respiratoire est remplacée par une acidose métabolique dans les formes graves.

Les manifestations syncopales suggèrent une amputation vasculaire importante avec répercussions sévères sur le fonctionnement du cœur droit. Le risque majeur est le décès par arrêt cardio-respiratoire.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Les examens complémentaires standard (électrocardiogramme, radiographie et biologie) apportent des arguments en faveur de l'hypothèse d'une embolie pulmonaire et permettent d'en établir la gravité. Nous ne les évoquons que brièvement car, dans le cas de l'embolie pulmonaire grave, la stratégie diagnostique est d'emblée orientée vers la confirmation rapide du diagnostic et de la gravité pour une décision thérapeutique immédiate (**Figure 3**).^{7,8}



- L'électrocardiogramme est à la fois facile d'accès et rentable par l'ensemble des signes retrouvés (**Tableau 4**).^{7,17,18} Il permet d'écartier le diagnostic alternatif de syndrome coronaire aigu. Les signes électrocardiographiques d'embolie pulmonaire sont liés à la présence de signes de surcharge ventriculaire droite. Ces critères ont été utilisés comme critère de gravité dans les études.¹⁹

Tableau 4. Anomalies électrocardiographiques de l'EP grave

Aspect de S1Q3 (onde S en D1 et onde Q en D3) dû à une rotation axiale droite par hypertrophie des cavités droites
Bloc de branche droit ou incomplet
Troubles du rythme : fibrillation auriculaire, flutter, tachycardie ventriculaire (rare)
Troubles de la repolarisation à type d'ondes T négatives (précordiales ou inférieures)

- La dosage de D-dimère n'a généralement pas sa place dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire grave.⁷ Deux autres dosages biologiques peuvent avoir un intérêt.
- Une élévation de troponine est retrouvée chez 20 à 50 % des patients avec une embolie pulmonaire.⁷ Un taux de troponine élevé a été associé, dans une méta-analyse sur 1.985 patients, à une augmentation de mortalité [OR=5,2 (IC95% : 3,3-8,4)] et d'évènements majeurs [OR=7,0 IC95 : 2,4-20,4)]. Cependant, ce résultat n'a pas été retrouvé dans une étude n'incluant pas les patients à haut risque.²⁰
- Le BNP élevé pourrait témoigner d'une surcharge vasculaire droite chez des malades cliniquement stables et permettrait d'identifier ceux à risque de développer un état de choc. Des taux de BNP et de NT-proBNP élevés ont été associés, dans une méta-analyse, à une surmortalité respective de OR : 9,5 (IC95% : 3,2-28,6) et OR : 5,2 (IC95% : 2,2-15,1).²¹ Leur valeur pronostique est augmentée lorsqu'ils sont associés aux données cliniques et échographiques.²²
- D'autres marqueurs pronostiques (H-FABP, GDF-15) ont des résultats encourageant. Ils ne sont pas (encore) utilisés en routine.²²
- L'échographie transthoracique trouve une place de choix dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire grave.⁷ Autrefois réalisable uniquement au plateau technique de cardiologie, elle est maintenant disponible aux urgences ou en réanimation par des opérateurs formés à sa pratique. C'est l'examen de première intention lorsque l'angio-scanner n'est pas immédiatement disponible et lorsque le patient, instable, n'est pas mobilisable (Figure 3).⁷ Elle est d'autant plus précieuse qu'elle permet de confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire (grave) en écartant des autres diagnostics alternatifs de douleur thoracique, de dyspnée ou de choc : tamponnade, insuffisance cardiaque gauche, valvulopathie, syndrome coronaire aigu

(dysfonction segmentaire du ventriculaire gauche), hypovolémie...²² La démarche diagnostique se confond ici avec l'évaluation de la gravité qui repose sur la recherche d'une dysfonction ventriculaire droite (cf. infra).^{7,22}

- Lorsque le patient n'est pas mobilisable, l'échographie des veines des membres inférieurs et l'échocardiographie transœsophagienne sont utilisées en seconde intention (Figure 2).^{7,22} La recherche d'une thrombose veineuse profonde par un test de compression en quatre points (examen fémoral et poplité bilatéral) a une valeur diagnostique élevée.²³ De nombreuses études ont montré que cet examen pouvait être réalisé en quelques minutes, après une formation courte, par un médecin non radiologue avec un niveau de performance élevé.^{24,25}
- L'échocardiographie transœsophagienne peut confirmer le diagnostic de surcharge ventriculaire droite, voire mettre directement en évidence le thrombus.²²
- La tomodensitométrie est l'examen de référence.⁷ Si elle permet de confirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire, elle permet aussi d'obtenir rapidement un diagnostic alternatif : dissection aortique, tamponnade, pneumothorax... Les nouveaux scanners hélicoïdales multibarettes sont à la fois sensibles et très spécifiques pour la recherche d'une embolie pulmonaire grave. Ils permettent de visualiser le degré d'obstruction artérielle et de quantifier le l'HTAP. La tomodensitométrie permet aussi l'identification d'une dysfonction ventriculaire droite. Ainsi, sur une série récente de 431 patients, un rapport VD/VG > 0,9 en tomodensitométrie était associé à une mortalité de 16 % (vs 8 % dans le cas contraire).²⁶

CRITÈRES DE GRAVITÉ DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Selon les critères retenus, la mortalité de l'embolie pulmonaire varie de 1 à 50 %.^{8,22} Le principal déterminant de la gravité de l'embolie est son retentissement sur le ventricule droit. Comme nous l'avons vu, ce retentissement n'est pas directement corrélé à la taille du thrombus et de l'obstruction vasculaire. L'évaluation de la gravité de l'embolie pulmonaire ne saurait donc reposer préférentiellement sur l'évaluation de l'imagerie pulmonaire (taille, position, extension du thrombus). C'est la raison pour laquelle la classification "historique", anatomique, de la gravité l'embolie pulmonaire ("massive, sub-massive ou non-massive") a été récemment remplacée par une classification reposant sur le risque de décès à court terme : 'haut, intermédiaire ou faible risque'.⁸ Le

risque élevé est défini par la présence d'une dysfonction cardiaque droite responsable d'une instabilité hémodynamique, elle même définie par une pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg ou une diminution de PAS > 40 mm Hg pendant plus de 15 minutes.⁸ Ceci concerne environ 5 % des embolies pulmonaires.²² La mortalité hospitalière est supérieure à 15 %, surtout dans les premières heures. Certains patients, sans insuffisance cardiaque droite cliniquement parlante, sont aussi à risque d'évolution défavorable. Ils sont classés à risque intermédiaire. Il s'agit de patients avec une dysfonction ventriculaire droite diagnostiquée par imagerie (échographie ou TDM) ou biologie (élévation d'un peptide natriurétique, BNP ou NT-pro-BNP ou de la troponine).⁸ C'est donc bien l'instabilité hémodynamique mettant en jeu du pronostic vital à court terme qui définit une embolie pulmonaire grave et impose des mesures immédiates de réanimation. La gravité doit donc être évaluée sous trois angles : recherche d'une dysfonction ventriculaire droite, recherche d'une souffrance myocardique et évaluation clinique globale.

• Recherche d'une dysfonction ventriculaire droite

La dysfonction ventriculaire droite échographique est associée à une surmortalité, même si cette relation est imparfaite. Une dilatation de l'artère pulmonaire et du ventricule droit est le signe prédominant. Le mouvement septal paradoxal et la diminution de la taille des cavités gauches témoignent de l'obstacle à l'éjection ventriculaire droite par l'augmentation brutale des pressions et des résistances pulmonaires.^{7,22,27} Il existe une gêne au retour veineux vers les cavités gauches. Un rapport VD/VG supérieur à 1 est considéré comme le signe le plus simple et le plus sensible de surcharge du ventricule droit.⁷ Il est aisément diagnostiqué par un opérateur expérimenté. D'autres signes plus spécifiques, comme l'analyse de la cinétique de la paroi ventriculaire ont été proposés (**Tableau 5**).⁷

Noter que le diagnostic d'embolie pulmonaire par visualisation par échographie pulmonaire d'une condensation périphérique à base pleurale correspondant à l'infarctus parenchymateux a été porté avec une valeur prédictive positive de 100 % dans une étude sur 352 patients. La taille moyenne de l'infarctus était de 15 mm.²⁸

Tableau 5. Signes échographiques d'embolie pulmonaire et signes corrélés à l'importance de dysfonction du ventricule droit.

<p>Signes directs</p> <p>Thrombus dans les cavités droites</p> <p>Thrombus dans une artère pulmonaire</p> <p>Signes indirects : cœur pulmonaire aigu</p> <p>Dilatation ventriculaire droite (rapport VD/VG > 1)</p> <p>Hypokinésie du VD</p> <p>Septum paradoxal</p> <p>Hypertension artérielle pulmonaire</p> <p>Insuffisance tricuspidiennne</p> <p>Diminution du collapsus inspiratoire de la veine cave inférieure</p>

• **Recherche d'une souffrance myocardique**

Elle repose sur la troponine (Cf supra). Néanmoins, une élévation de troponine ne peut, à elle seule constituer une indication de traitement par thrombolyse.²²

• **Évaluation du terrain**

Le pronostic est aussi déterminé par le terrain et des variables cliniques standard. Un score en onze points a été proposé (**Tableau 6**). Il a surtout montré sa capacité à exclure le risque d'événement secondaire.^{7,29}

Tableau 6. Score PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) et risque de décès à un mois ^{7,29}

Données démographiques	Nombres de points
- Âge (années)	1 point par année
- Sexe masculin	10
Comorbidités	Nombre de points
- Cancer	30
- Insuffisance respiratoire	10
- Insuffisance cardiaque	10
Données cliniques	Nombre de points

- PA < 100 mm Hg	30
- FC >110/min	20
- FR > 30/min	20
- SpO ₂ < 90 %	20
- Température <36 °C	20
- Confusion/désorientation	60

Score	Risque de décès à 1 mois
< 65	Très faible
66-85	Faible
86-105	Intermédiaire
106-125	Fort
>125	Très fort

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Si le pronostic immédiat est déterminé par le retentissement hémodynamique de l'embolie pulmonaire, c'est bien la récurrence d'évènement thromboembolique qui détermine le pronostic ultérieur. Le traitement du patient avec une embolie pulmonaire grave relève donc d'une double problématique. Celle du traitement de l'embolie pulmonaire, d'une part et celle du traitement de la dysfonction ventriculaire droite, d'autre part. Même s'il est vrai que, pour partie, ces deux axes thérapeutiques peuvent converger, ils doivent être envisagés séparément.

Traitement de l'embolie pulmonaire

La principale question est celle de la place de la thrombolyse. Puisqu'un thrombus occlut l'artère, le recours à un thrombolytique relève du bon sens. La reperméabilisation précoce de l'artère pulmonaire permet une diminution rapide des résistances vasculaires, une correction de l'hypertension artérielle pulmonaire et une "décharge" du ventricule droit.⁷ Globalement, 92 % des patients répondent à la thrombolyse, selon des critères cliniques ou échographiques.⁷ Par contre, la thrombolyse est associée à un risque hémorragique, dont environ 2 % d'hémorragie cérébrale et 13 % d'hémorragies majeures.⁷ Néanmoins, il semble que ces chiffres en baisse, en particulier grâce au recours aux techniques non invasives de diagnostic.³⁰

Les études princeps sur la thrombolyse de l'embolie pulmonaire datent du milieu des années 90. L'une a inclus 101 patients et trouvé une réduction des récurrences d'embolie pulmonaire (0 % vs 9 %) et de la mortalité (0 % vs 4 %), toutes deux non significatives.³¹ L'autre a mis en évidence une réduction significative de mortalité (0 % vs 100 % ; p=0,02), sur un collectif de huit patients...³² Au-delà de ces études dont la valeur méthodologique est discutable, tout l'enjeu est de sélectionner les patients pour lesquelles la balance bénéfique/risque est favorable. Deux grandes études conditionnent cette stratégie thérapeutique. Konstantinides a comparé thrombolyse par rt-PA et placebo dans une population de patients avec une embolie pulmonaire "submassive".¹⁹ Il s'agissait d'embolies pulmonaires associées à une dysfonction du ventricule droit, à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou à des signes droits à l'ECG. Les patients avec une instabilité hémodynamique persistante (PAS < 90 mm Hg) étaient exclus. Les résultats (**Tableau 7**) étaient en faveur de la thrombolyse. Plusieurs limites à cette étude ont été relevées : le faible taux de patients ayant une dysfonction ventriculaire droite à l'échographie (30 %), l'absence d'hémorragie cérébrale et un critère de jugement composite positif largement tiré par un seul critère : la réduction (très significative) du taux d'escalade thérapeutique et plus précisément du recours à une thrombolyse secondaire.

Tableau 7. Principaux résultats de l'étude de Konstantinides ¹⁹

	Thrombolyse (N=128)	Placebo N=128)	p
Décès toute cause*	6,2 %	12,7 %	0,7
Escalade thérapeutique*	10,2 %	24,6 %	0,004
Récurrence d'EP	3,4 %	2,9 %	0,9
Saignement majeur	0,8 %	3,6 %	0,3

EP : embolie pulmonaire

* Critère de jugement principal composite

Plus récemment, Meyer a comparé thrombolyse par ténecteplase et placebo dans une population de 1.005 patients avec une embolie pulmonaire, "normotensif", à risque intermédiaire (Etude PEITHO).³³ Il s'agissait d'embolies pulmonaires associées à une dysfonction du ventricule droit (diagnostiquée à l'échographie ou au scanner) ou une

élévation de troponine. Les résultats (Tableau 8) étaient en faveur de la thrombolyse, mais le prix à payer pour ce bénéfice était une augmentation significative des hémorragies cérébrales (2,4 % vs 0,2 % ; p=0,03). La principale limite à cette étude était, là aussi, que le critère de jugement principal, positif, était largement tiré par l'un des critères : la réduction (significative) d'incidence du collapsus.

Tableau 8. Principaux résultats de l'étude PEITHO ³³

	Thrombolyse (n=128)	Placebo (n=128)	OR (IC 95 %)
Décès toute cause*	1,2 %	0,65 (0,23-1,85)	0,44 (0,23-0,87)
Décompensation hémodynamique*	1,6 %	5,0 %	0,30 (0,14-0,68)
Récurrence d'EP (à j7)	0,2 %	1,0 %	0,2 (0,02-1,68)
Saignement majeur extra-crânien (à j7)	6,3 %	1,2 %	5,55 (2,30-13,4)
AVC (à j7) #	2,4 %	0,2 %	12,10 (1,57-93,39)

AVC : accident vasculaire cérébral ; EP : embolie pulmonaire

* Critère de jugement principal composite

AVC hémorragique : 10 sur 12

L'étude PEITHO a fortement pesé dans les résultats de la dernière méta-analyse (puisqu'elle y contribuait à hauteur de 50 % des patients) (Tableau 9).³⁴ Celle-ci a retrouvé un bénéfice significatif de la thrombolyse, avec une réduction de l'escalade thérapeutique, des récurrences d'embolie pulmonaire, de la mortalité par embolie pulmonaire et de la mortalité globale. Ce bénéfice était nettement plus marqué dans les études ayant inclus des patients à haut risque (Tableau 9). Les saignements majeurs (OR : 2,91 (IC95% : 1,95-4,36) ; p<0,001) et les hémorragies fatales ou cérébrales étaient augmentées (OR : 3,18 (IC95% : 1,25-8,11 ; p=0,008).

Tableau 9. Bénéfice de la thrombolyse d'après la méta-analyse de Marti ³⁴

OR (IC95) ; p	Population globale	Patients à haut risque
Décès	0,59 (0,36-0,96) ; p=0,03	0,48 (0,2-1,15)
Décès par EP	0,29 (0,014-0,060) ; p<0,001	0,15 (0,03-0,78)
Décès ou escalade thérapeutique	0,34 (0,22-0,52) ; p<0,001	0,18 (0,04-0,79)
Récurrence d'EP	0,50 (0,27-0,94) ; p=0,03	0,97 (0,31-2,98)

L'étude PEITHO et cette méta-analyse ont été publiées après les recommandations françaises et internationales sur les indications de la thrombolyse. Ces recommandations portent des nuances quant aux indications de la thrombolyse. Selon les préconisations Françaises, la thrombolyse est "recommandée" chez les patients en état de choc.³⁵ Selon les recommandations Européennes (société Européenne de cardiologie, ESC) la thrombolyse est "au premier rang" chez les patients avec un choc cardiogénique et/ou une hypotension persistante. Selon les recommandations américaines (American Heart Association, AHA), la thrombolyse est "raisonnable" chez les patients avec une embolie pulmonaire massive et un risque hémorragique acceptable.³⁶

Par contre, pour les patients de gravité intermédiaire, les recommandations Françaises déconseillent la thrombolyse (dans l'attente des résultats de l'étude PEITHO).³⁵ Les recommandations de l'AHA, pragmatiques, indiquent que la thrombolyse peut être considérée en présence de facteurs pronostiques péjoratifs et d'un risque hémorragique faible, rejoignant en cela les recommandations de l'ESC.^{7,36} Cette recommandation semble cohérente avec les résultats de l'étude PEITHO.

Des résultats d'interprétation difficile et des recommandations inhomogènes expliquent certainement le constat récent d'une diminution progressive des embolies pulmonaires graves traités par thrombolyse observée au cours des 15 dernières années.³⁷ Alors même que, selon la même étude (observationnelle, sur 72.230 patients), la thrombolyse était associée à une réduction majeure de mortalité (8 % vs 42 %).

Enfin, rappelons que la thrombolyse systématique n'est pas indiquée en cas d'arrêt cardiaque.^{36,38}

L'embolectomie chirurgicale est envisagée en cas de contre-indication ou d'échec de la thrombolyse.⁷ Réalisée par des équipes entraînées, cette technique peut donner des résultats intéressants.²² La thrombectomie percutanée n'a pas été solidement évaluée.

Le traitement anticoagulant de l'embolie pulmonaire est une urgence. La précocité d'obtention d'une anticoagulation efficace conditionne le pronostic.³⁹ L'obtention d'une anticoagulation efficace dans les 24 premières heures a été associée à une réduction significative des récurrences thromboemboliques (2,9 % vs 8,2 % ; $p=0,02$).⁷ Le début du traitement aux urgences (10 h vs 21 h ; $p<0,01$) a été associé à une réduction significative de mortalité à J30 (4,4 vs 15,3 % ; $p<0,01$).⁴⁰

Le traitement de référence actuel associe une héparine puis un relais précoce par antivitamine K. Les héparines de bas poids moléculaire sont devenues le traitement de référence de l'embolie pulmonaire. Elles réduisent les récurrences thromboemboliques et les hémorragies.^{41,42} Néanmoins, les patients à "haut risque" ne sont généralement pas inclus dans les études. Le traitement "classique" par HNF demeure préféré dans les formes graves d'embolie pulmonaire.⁷ Il est débuté d'emblée, avant même la confirmation du diagnostic.⁷

Traitement du choc

Il s'agit essentiellement d'un traitement symptomatique, celui de la défaillance cardiaque droite et celui de l'hypoxie.

- L'oxygénothérapie vise à corriger la SpO_2 .²² En cas d'hypoxie critique ou si la détresse respiratoire n'est pas corrigée par l'oxygénothérapie nasale, le recours à l'intubation et à la ventilation mécanique peut être requis. Idéalement, l'intubation et la ventilation sont réalisées après remplissage vasculaire (cf. infra). L'intubation en séquence rapide est la règle.
- Un remplissage vasculaire est généralement réalisé. Il permet d'améliorer significativement le débit cardiaque.⁴³ Le remplissage est limité à 500 mL afin d'éviter d'accroître le volume (et l'ischémie) du ventricule droit. Si le remplissage "modeste" ne permet pas de corriger la pression artérielle et dans l'attente de l'efficacité du traitement étiologique, le recours aux catécholamines est indiqué. Dobutamine, dopamine, noradrénaline, adrénaline et plus récemment vasodilatateurs, lévosimendan, inhibiteurs des phosphodiésterases ou sildénafil ont été utilisés avec succès dans des

études animales, préliminaires ou réalisées sur de faibles effectifs.²² Il en résulte que les recommandations demeurent assez évasives quant à la catécholamine à choisir. La dobutamine ou la dopamine sont préférées en première intention ou en l'absence de choc. En cas de choc, le recours à l'adrénaline semble préférable.

RÉFÉRENCES

1. Oger E. Incidence of Venous Thromboembolism: A Community-Based Study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de La Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 83;5:657-60
2. Lapostolle F, Fabre D, Levasseur J, Adnet F. Role of Pulmonary Embolism in Cardiac Arrest after Air Travel: Clot Examination in Survivors. *Resuscitation* 80;2 155-56
3. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800
4. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Brit Med J* 2006;332:325-29
5. Kakkar N, Vasishta RK. Pulmonary embolism in medical patients: an autopsy-based study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:159-67
6. Virchow, R. *Gesammelte Abhandlungen Zur Wissenschaftlichen*. Frankfurt Meidinger, 1856.
7. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;18:2276-2315.
8. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *New Engl J Med* 2008;358:1037-52
9. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute Pulmonary Embolism: Clinical Outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-89
10. Sandler DA, Martin JF. Autopsy Proven Pulmonary Embolism in Hospital Patients: Are We Detecting Enough Deep Vein Thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203-5.
11. D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, R. Dantzker DR. The Mechanisms of Abnormal Gas Exchange in Acute Massive Pulmonary Embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:170-72.
12. Naeije R. Pulmonary Vascular Resistance. A Meaningless Variable? *Intens Care Med* 2003;29:526-29.

13. Harris P, Segel N, Bishop JM. The Relation between Pressure and Flow in the Pulmonary Circulation in Normal Subjects and in Patients with Chronic Bronchitis and Mitral Stenosis. *Cardiovascular Research* 1968;2:73-83
14. Sharma GV, McIntyre KM, Sharma S, Sasahara AA. Clinical and Hemodynamic Correlates in Pulmonary Embolism. *Clin Chest Med* 1984;5:421-37
15. Stein PD, Henry JW. Prevalence of Acute Pulmonary Embolism in Central and Subsegmental Pulmonary Arteries and Relation to Probability Interpretation of Ventilation/perfusion Lung Scans. *Chest* 1997;111: 1246-48
16. Wood KE. "Major Pulmonary Embolism: Review of a Pathophysiologic Approach to the Golden Hour of Hemodynamically Significant Pulmonary Embolism. *Chest* 2002;121: 877-905
17. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, Wells PS. Diagnostic Value of the Electrocardiogram in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol* 2000;86:807-809, A10
18. Geibel AM, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic Value of the ECG on Admission in Patients with Acute Major Pulmonary Embolism." *Eur Respir J* 2005;25:843-48
19. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W and Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. "Heparin plus Alteplase Compared with Heparin Alone in Patients with Submassive Pulmonary Embolism. *New Engl J Med* 2002;347:1143-50
20. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Circulation* 2007;116:427-33
21. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, 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
22. Konstantinides SV, Torbicki A. Pulmonary Embolism. In : *Intensive and Acute Cardiac Care, ESC Textbook*. 2011. Oxford. 659-68
23. Petrovic T, Lapostolle F. Echographie Veineuse Des Membres Inférieurs. In : *Echographie d'urgence*. 2013. Paris. Arnette. 139-46
24. Blaivas M, Lambert MJ, Harwood RA, Wood JP, Konicki J. Lower-Extremity Doppler for Deep Venous Thrombosis-Can Emergency Physicians Be Accurate and Fast? *Acad Emerg Med* 2000;7:120-26
25. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovela F, Siragusa S, Wells PS, Villalta S, Büller HR, Turpie AG, Prandoni P. Compression Ultrasonography for Diagnostic Management of Patients with Clinically Suspected Deep Vein Thrombosis: Prospective Cohort Study. *Brit Med J* 1998;316:17-20.
26. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. "Right Ventricular Enlargement on Chest Computed Tomography: A Predictor of Early Death in Acute Pulmonary Embolism." *Circulation* 2004;110: 3276-80

27. Petrovic T, Lapostolle F. Echographie Cardiaque. In : Echographie d'urgence. 2013. Paris. Arnette. 87–108.
28. Mathis G, Blank W, Reissig A, Lechleitner P, Reuss J, Schuler A, Beckh S. Thoracic Ultrasound for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Prospective Multicenter Study of 352 Patients. *Chest* 2005;128: 1531–38
29. Wicki JA, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting Adverse Outcome in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Risk Score. *Thromb Haemost* 2000;84:548–52
30. Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for Major Bleeding from Thrombolytic Therapy in Patients with Acute Pulmonary Embolism. Consideration of Noninvasive Management. *Ann Intern Med* 1994;121: 313–17
31. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus Heparin in Acute Pulmonary Embolism: Randomised Trial Assessing Right-Ventricular Function and Pulmonary Perfusion. *Lancet* 1993;341:507–11
32. Jerjes-Sanchez C1, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, Pierzo JA, Rosas E. Streptokinase and Heparin versus Heparin Alone in Massive Pulmonary Embolism: A Randomized Controlled Trial." *J Thromb Thrombolysis* 1995;2: 227–29
33. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *New Engl J Med* 2014 ;370:1402–11
34. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Heart J*, 2014 June 10
35. AFSSAPS. Recommandations de Bonne Pratique. Prévention et Traitement de La Maladie Thromboembolique Veineuse En Médecine. Décembre 2009. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddeaabab.pdf. Consulté le 18/08/2014
36. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, et al. "Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association." *Circulation* 2011;123:1788–830
37. Stein PD, Matta F. Thrombolytic Therapy in Unstable Patients with Acute Pulmonary Embolism: Saves Lives but Underused. *Am J Med* 2012;125:465–70
38. Böttiger BW, Arntz HR, Chamberlain DA, Bluhmki E, Belmans A, Danays T, Carli PA, et al. Thrombolysis during Resuscitation for out-of-Hospital Cardiac Arrest. *New Eng J Med* 2008;359:2651–62
39. Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A, and Galilei Investigators. "Subcutaneous Adjusted-Dose Unfractionated Heparin vs Fixed-Dose Low-Molecular-Weight Heparin in the Initial Treatment of Venous Thromboembolism. *Arch of Intern Med* 2004 ;164:1077–83
40. Smith SB, Geske JB, Maguire JM, Zane NA, Carter RE, Morgenthaler TI. Early Anticoagulation Is Associated with Reduced Mortality for Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 2010;137:1382–90

41. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials." *Ann Intern Med* 2004;140:175-83
42. Erkens PM, Prins MH. Fixed Dose Subcutaneous Low Molecular Weight Heparins versus Adjusted Dose Unfractionated Heparin for Venous Thromboembolism. *The Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Sept 08;(09):CD001100
43. Mercat A1, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic Effects of Fluid Loading in Acute Massive Pulmonary Embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540-44