

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2003

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Médecine Générale

EMBOLIES PULMONAIRES MASSIVES AUX URGENCES SERIE RETROSPECTIVE
--

Présentée et soutenue publiquement le 03 JUIN 2003

Par Nicolas BINET

BU Santé
Nantes

Jury :
Président: M. le Professeur BARON
M. le Professeur GODIN
M. le Professeur POTEL
Directeur de Thèse : Docteur LECONTE

TABLE DES MATIERES

1	REVUE DE LA LITTERATURE :	6
1.1	Définition et physiopathologie:	6
1.1.1	Définition	6
1.1.2	Physiopathologie	6
1.2	Critères Diagnostiques :	9
1.2.1	Présence d'un terrain favorisant	9
1.2.2	Signes Cliniques	9
1.2.3	Signes biologiques	10
1.2.4	Signes ECG	11
1.2.5	Imagerie	12
1.2.6	Stratégie diagnostique	15
1.3	Traitements de l'embolie pulmonaire en urgence :	19
1.3.1	Oxygénation	19
1.3.2	Remplissage veineux	20
1.3.3	Drogues vaso-actives	20
1.3.4	Traitement symptomatique initial en pratique	21
1.3.5	Anticoagulants	22
1.3.6	Thrombolyse :	23
1.3.6.1	Thrombolytiques et protocoles :	23
1.3.6.1.1	Différentes molécules et mécanismes d'action	24
1.3.6.1.2	Protocoles fibrinolytiques	25
1.3.6.2	Contre-indications	26
1.3.6.3	Effets secondaires	27
1.3.6.4	Prise en charge des hémorragies	29
1.3.6.5	Réduction du risque hémorragique	29
1.3.6.6	Indications de la thrombolyse	30
1.3.7	Embolectomie chirurgicale et percutanée	32
2	PATIENTS ET METHODE :	34
2.1	Groupe embolie pulmonaire thrombolysée :	34
2.1.1	Patients	34
2.1.2	Démarche diagnostique et thérapeutique	34
2.1.3	Recueil des données	35
2.2	Recherche d'un groupe contrôle :	36
2.2.1	Population d'étude	36
2.2.2	Méthodes de recueil des données	36
2.2.3	Définition des cas	36

3	RESULTATS :	38
3.1	Répartition du groupe contrôle :	38
3.2	Composition du groupe contrôle :	40
3.3	Comparaison des deux groupes :	44
3.3.1	Comparaison d'incidence des embolies pulmonaires par catégorie d'age	44
3.3.2	Comparaison des durées d'hospitalisation par groupe	47
3.4	Résultats du groupe embolie pulmonaire thrombolysée :	47
4	DISCUSSION :	50

INTRODUCTION :

L'embolie pulmonaire aiguë est une pathologie fréquente. Elle représente 100000 cas par an en France et l'incidence dans les populations occidentales serait comprise entre 0,5 et 1 pour mille [1]. La prévalence des embolies pulmonaires dans les autopsies des patients hospitalisés est de 12 à 15 %. C'est également une pathologie grave, puisque la mortalité serait de 30% sans traitement et 2 à 8% avec traitement. Les embolies pulmonaires massives représentent une faible proportion et sont définies par leur association à un état de choc, leur mortalité précoce est très élevée.

La prise en charge des embolies pulmonaires massives, sur le plan diagnostique, nécessite l'usage des techniques d'imageries les plus récentes, scintigraphie, angioscanner, doppler veineux ou encore échographie cardiaque. Sur le plan clinique les conséquences hémodynamiques et ventilatoires font que ces patients sont très instables, et engagent donc leur pronostic vital. Leur prise en charge médicale fait appel à des équipes maîtrisant et disposant de moyens réanimatoires. La thérapeutique thrombolytique, si elle est décrite depuis 1964 n'a pas connu l'essor aussi important que celui observé dans les infarctus myocardiques aigus, probablement du fait d'effets secondaires plus importants mais également du fait qu'aucune étude de grande envergure n'avait montré d'efficacité en terme de mortalité. Les publications les plus récentes semblent montrer que la thrombolyse présente un intérêt majeur, et devrait donc connaître un essor remarquable dans un futur proche. Elle laisse donc entrevoir des perspectives bénéfiques en terme de réduction de mortalité qui n'a pas varié depuis 30 ans, et en fait donc un enjeu important de la médecine contemporaine.

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une thrombolyse par de l'alteplase (actilyse ®) selon un protocole d'administration simplifiée décrit par Sors et Goldhaber [2-3] sur une série de 21 patients porteurs d'une embolie pulmonaire massive adressés dans un service d'urgences d'un centre hospitalier universitaire. La recherche d'un

groupe témoin avait pour but de réaliser une étude rétrospective afin d'obtenir une comparaison en terme de mortalité précoce, ce qui n'était pas réalisable prospectivement sur le plan éthique, suite à l'interruption d'une étude réalisée en 1995 par *Jerjes-Sanchez C* [4].

1 REVUE DE LA LITTERATURE :

1.1 Définition et physiopathologie:

1.1.1 Définition :

L'embolie pulmonaire se définit par l'obstruction d'une ou plusieurs artères pulmonaires plus ou moins distales par un embol qui peut être de composition diverse, entraînant une défaillance de la fonction pulmonaire. Exceptionnellement graisseux, gazeux, septique ou tumoral, cet embol reste dans la très grande majorité des cas fibrinocruorique, dans le cadre d'une maladie thrombo embolique veineuse ; c'est donc de ce sujet dont nous traiterons par la suite.

La qualification aiguë se définit sur la survenue d'une embolie pulmonaire récente de moins de 5 jours.

Le terme de massive, quant à lui, fait appel à des signes cliniques de mauvaise tolérance hémodynamique avec choc cardiogénique, à savoir : une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg ou une baisse de 30 mm Hg par rapport à la pression artérielle habituelle de référence du patient [1].

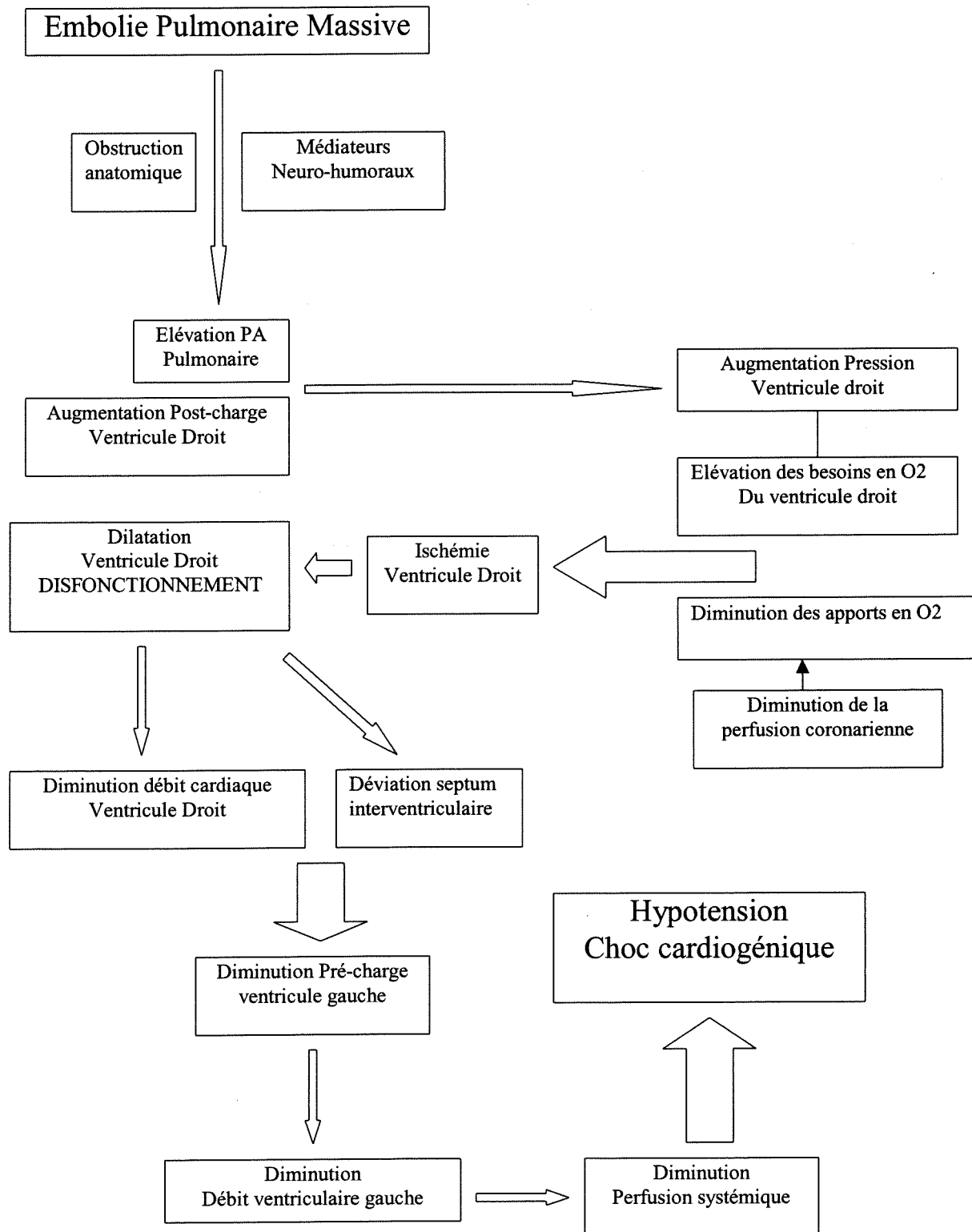
1.1.2 Physiopathologie : [5]

L'obstruction artérielle pulmonaire embolique entraîne une augmentation des résistances artérielles pulmonaires qui se répercute sur le ventricule droit par une augmentation de la post-charge. Il en résulte une augmentation des pressions ventriculaires droites auxquelles le cœur s'adapte en augmentant le travail myocardique. Dans l'embolie pulmonaire massive ce système de compensation est dépassé car l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire est trop aiguë et trop importante. La pression ventriculaire droite continue donc de croître, minorant ainsi voire inversant le gradient de pression entre les cavités cardiaques droites et

gauches, ayant pour conséquence une dilatation ventriculaire droite et une déviation du septum interventriculaire qui bombe dans le ventricule gauche. Cette déformation des cavités cardiaques entraîne une akinésie du ventricule droit mais altère également la fonction ventriculaire gauche qui se traduit par une baisse du débit cardiaque et donc de la pression artérielle systémique.

L'hypoxémie artérielle résulte d'une augmentation du rapport ventilation/perfusion secondaire à une diminution de la perfusion artérielle pulmonaire en aval de l'embol. Par ailleurs, l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire va provoquer la création de shunts diminuant donc le débit sanguin artériolaire pulmonaire et donc l'oxygénation sanguine. On notera donc : d'une part l'augmentation du gradient artério-veineux qui entraîne la réouverture d'anastomoses artério-veineuses pré-pulmonaires, et d'autre part l'inversion des pressions entre les cavités cardiaques droites et gauches qui entraîne une perméabilité du foramen ovale.

Fig. 1 : Physiopathologie de l'embolie pulmonaire aiguë : SZ. Goldhalber [5]



1.2 Critères Diagnostiques :

1.2.1 Présence d'un terrain favorisant :

La population à risque d'embolie pulmonaire correspond à celle de la maladie thrombo-embolique en général. Le sexe ratio est en faveur de la population féminine. Des suites opératoires récentes représentent un argument diagnostique important même en cas de prévention par héparine de bas poids moléculaire. Ce sont les chirurgies orthopédique, gynécologique et pontages coronariens qui représentent les activités les plus à risque dans ce domaine. Les sujets porteurs d'une anomalie de la coagulation tels que les déficits en protéines C, S , antithrombine ou une résistance à la protéine C activée (Mutation facteur V Leyden). La présence d'une affection médicale comme une néoplasie connue, l'obésité, les suites de couches ou les infarctus du myocarde représentent également des facteurs de risque. La présence d'un traitement oestrogénique qu'il soit prescrit dans le cadre d'une substitution hormonale post ménopausique ou plus simplement à titre contraceptif, et ce d'autant plus qu'il est associé à une intoxication tabagique. Les voyages en transport en commun de longue durée et plus particulièrement les transports aériens qui malgré leur caractère anodin sont des situations à risque de part la stase veineuse qu'ils engendrent.

1.2.2 Signes Cliniques :

Aucun n'est spécifique, ni pathognomonique, mais leur recherche et leur survenue vont permettre non seulement d'évoquer le diagnostic d'embolie pulmonaire mais également d'en qualifier la gravité.

- La dyspnée: de survenue brutale, à type de polypnée.
- La douleur thoracique: également de survenue brutale, elle est de type « Pleurale », majorée à l'inspiration profonde.
- Une hémoptysie.

- L'auscultation : sur le plan pulmonaire, elle est le plus souvent sans anomalie, mais elle peut cependant présenter des signes non spécifiques tels qu'un wheezing, ou un éventuel frottement pleural évocateur d'un épanchement secondaire. Sur le versant cardiaque, l'auscultation retrouvera une tachycardie associée à des signes de surcharge ventriculaire droite à type de dédoublement du B2 ou la présence d'un galop droit.
- Des signes cliniques indirects faisant suspecter des phlébites des membres inférieurs ou pelviennes.
- Des signes hémodynamiques : qui peuvent être généraux tels que la tachycardie, l'hypotension artérielle, des marbrures, une froideur des extrémités, une syncope et même la survenue d'arrêt cardio circulatoire.
- Des signes d'hypoxie avec la cyanose.
- Des signes d'insuffisance ventriculaire droite mis en évidence par une turgescence jugulaire franche.
- Une toux.
- Une fièvre.

Il faut cependant bien garder à l'esprit que seul 20% des patient chez qui on diagnostiquera une embolie pulmonaire auront présenté la triade classique : dyspnée, douleur et hémoptysie. Encore plus déroutant, chez les patient qui décèderont d'une embolie pulmonaire massive, on aura retrouvé au cours de leur examen clinique dans seulement 60% des cas une dyspnée, dans 17% des cas une douleur thoracique et dans 3% des cas une hémoptysie [6].

1.2.3 Signes biologiques :

- La gazométrie artérielle : elle reste normale dans 20% des cas d'embolie pulmonaire. Le classique effet shunt caractérisé par une hypoxie et une hypocapnie peut également se rencontrer dans l'œdème aigu du poumon ou dans une

pneumopathie mais en cas de cliché thoracique et d'auscultation pulmonaire normaux, il oriente plus spécifiquement vers une embolie pulmonaire. L'hypercapnie notamment chez le patient en état de choc, au besoin sous ventilation assistée, est le reflet de l'important espace mort qui caractérise l'embolie pulmonaire massive. Cependant la gazométrie artérielle initiale reste une source de complication hémorragique au point de ponction en cas de thrombolyse et son indication devra donc être justement pesée.

- La numération formule sanguine : elle peut être normale ou mettre en évidence une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles secondaire à une démargination leucocytaire.
- Les D-dimères : [1;7] Leur sensibilité est de 96.5% et leur très faible spécificité font que leur utilisation ne peut se concevoir qu'au travers leur valeur prédictive négative très élevée en cas de taux inférieur à 500 ng/ml, permettant d'écarter raisonnablement tout processus thrombotique en cours chez les patients qui présentent une probabilité pré-list basse. Leur interprétation est également conditionnée par l'usage de la technique Elisa pour leur dosage mais aussi une sélection rigoureuse des patients sur leurs antécédents conduisant à l'exclusion des patients : âgés (supérieur à 75 ans), récemment opérés, porteurs d'une infection ou atteint d'une affection néoplasique car ils seraient pourvoyeurs de faux positifs. Ces conditions font qu'en pratique le dosage des D-Dimères reste difficile d'utilisation.

1.2.4 Signes ECG :

L'électrocardiogramme reste inchangé par rapport à un examen de référence chez ¼ des patients. Les signes qu'il décrit ne sont pas eux non plus spécifiques mais sont des signes de cœur pulmonaire aigu: on pourra ainsi retrouver une tachycardie, une déviation axiale droite,

un bloc de branche droit, un aspect S1Q3, des troubles du rythme supra-ventriculaires (fibrillation auriculaire) ou encore des troubles de repolarisation dans le territoire antérieur. Seuls 20% des patients auront un ECG typique comportant tous ces signes, pour la majorité quelques éléments seulement seront présents.

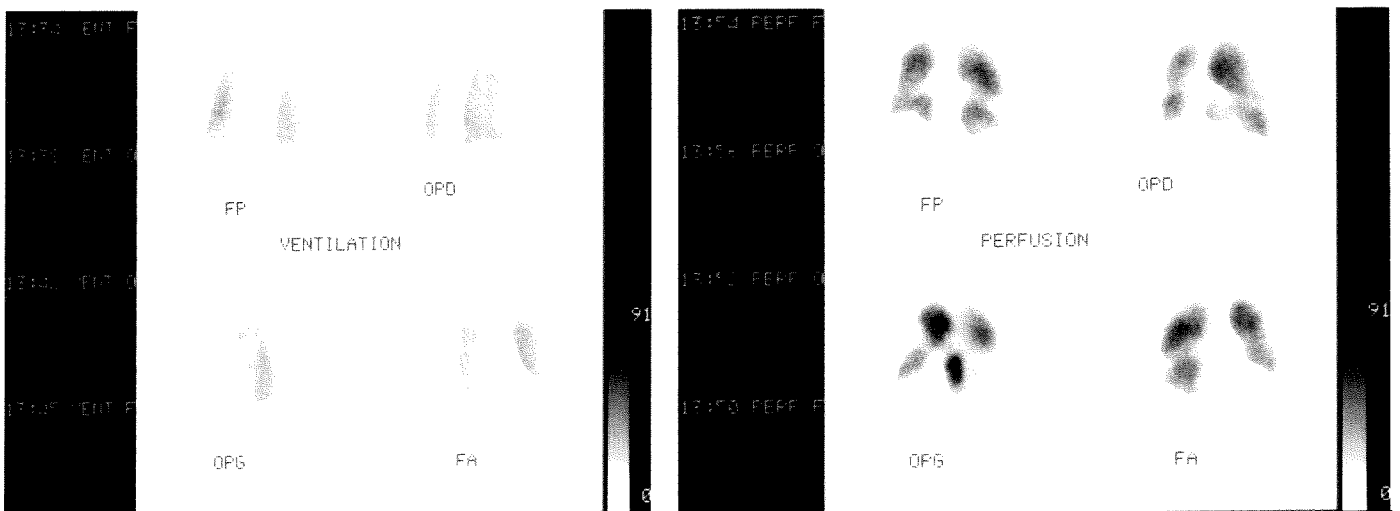
1.2.5 Imagerie :

L'imagerie reste riche et sa demande est d'autant plus pressante que l'examen clinique n'apporte pas comme nous l'avons décrit précédemment d'éléments spécifiques dans le cadre de l'embolie pulmonaire. Le clinicien peut disposer du simple cliché thoracique mais surtout de moyens plus sophistiqués que sont la scintigraphie pulmonaire, l'échographie cardiaque transthoracique et transoesophagienne, l'angioscanner spiralé, l'IRM et l'angiographie pulmonaire qui reste l'examen de référence. Cependant la disponibilité horaire et la répartition géographique de ces techniques ne sont pas uniforme et peuvent parfois laisser disposer au clinicien que d'un choix restreint.

- Radiographie thoracique : elle peut être normale ou montrer des signes tels qu'une dilatation des vaisseaux proximaux pulmonaires, des images d'atélectasies, un épanchement pleural de faible abondance, une surélévation d'une coupole diaphragmatique, une opacité alvéolo-interstitielle après quelques heures et plus tardivement mais rarement une opacité triangulaire à base pleurale et sommet hilaire (le plus souvent adjacente au diaphragme) révélatrice d'un infarctus pulmonaire.
- Scintigraphie ventilation perfusion : [6; 8] (Iconographies 1 et 2) Difficilement disponible en urgence et de disponibilité géographique très inégale, la scintigraphie ventilation perfusion, consiste à rechercher un défaut perfusionnel par comparaison des clichés dit de ventilation, aux clichés dit de perfusion, ces deux investigations étant réalisées en deux séquences distinctes successivement . Très exceptionnellement chez le sujet jeune, il peut être possible de réaliser uniquement des clichés

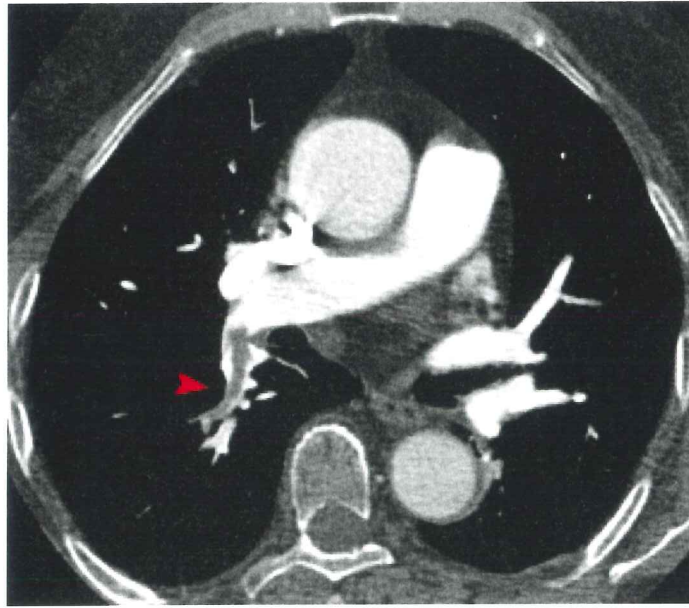
perfusionnels. Elle présente l'avantage d'être non invasive et de ne pas utiliser de substances allergisantes. Elle répondra en 3 niveaux de probabilité définis depuis l'étude PIOPED: haute probabilité, probabilité intermédiaire et faible probabilité d'embolie pulmonaire.

Iconographies 1 et 2 : Scintigraphie ventilation perfusion avec probabilité élevée d'embolie pulmonaire.



- Angioscanner spiralé : Disponible de façon plus uniforme, il va permettre de localiser précisément la ou les artères pulmonaires occluses en détectant des thrombi de façon fiable jusqu'au niveau segmentaire, avec une sensibilité et une spécificité proche de 100%. Pour les branches plus périphériques, elles sont beaucoup plus faibles, ce qui ne permet donc pas d'en faire un examen pour un diagnostic d'exclusion dans les embolies pulmonaires non massives. En revanche, il nécessite l'injection intra veineuse périphérique d'un produit de contraste iodé exposant aux risques allergiques ainsi qu'à des décompensations d'insuffisance rénale. Il nécessite également que le patient soit suffisamment stable pour réaliser une apnée durant les clichés.

Iconographie 3 : Angioscanner spiralé avec injection :



- Angiographie pulmonaire : Depuis longtemps considérée comme le « gold standard » des examens complémentaires, elle est désormais la plupart du temps numérisée. Elle réalise une cartographie des artères pulmonaires par injection de produit de contraste iodé par cathétérisme des artères pulmonaires à partir d'une veine périphérique, radiale, jugulaire ou fémorale. Méthode très invasive elle présente des risques allergiques, de survenue de troubles rythmiques cardiaques. Elle représente la méthode de référence pour exclure une embolie pulmonaire avec une sensibilité et une spécificité de 98%, mais également 1.5% de survenue de complications majeures [1].
- Echographie cardiaque [8]: Accessible directement au chevet du malade dans les services de soins intensifs de cardiologie, de réanimation polyvalente et dans la plupart des services d'urgence, l'échographie est un examen d'imagerie non invasif. Effectuée par voie trans-thoracique elle permet de visualiser le ventricule droit, d'évaluer les gradients de pression, et rechercher une akinésie totale ou partielle du ventricule droit. La réalisation par voie transoesohagienne va permettre d'affiner le diagnostic en visualisant les artères pulmonaires et les hiles et ainsi mettre en évidence

d'éventuels thrombi. La spécificité de l'échographie trans oesophagienne est estimée à 100% et sa sensibilité 79% [1]. Par ailleurs plusieurs études tendent à montrer qu'elle permet d'individualiser un sous groupe de patients pour lesquels un traitement thrombolytique serait péjoratif et pour lesquels se poserait l'indication d'un traitement chirurgical. Il s'agit des patients qui présentent un thrombus flottant dans les cavités droites, estimé à 4% des cas chez qui la thrombolyse majore le risque de récurrence emboligène, et ceux où l'on a mis en évidence la présence d'un thrombus enclavé dans le foramen ovale où la thrombolyse majorerait la survenue d'embolies paradoxales.

- **IRM :** L'angio-IRM permettrait la visualisation de thrombi sous segmentaires. Cependant cette technique est peu disponible, et la longue durée de l'examen ne le rend pas accessible aux patients instables.
- **Doppler veineux :** Il permet de rechercher une thrombose veineuse au niveau périphérique, qui serait retrouvée chez 70% des patients ayant une embolie pulmonaire confirmée angiographiquement.

1.2.6 Stratégie diagnostique :

- **Embolie pulmonaire non massive :** [1]

La démarche diagnostique en cas de suspicion clinique d'embolie non grave peut s'appuyer initialement sur la pratique de deux scores cliniques : Le score de Wells' et de Genève (Tableau 1) qui classent les patients en trois catégories de probabilités : Faibles, intermédiaires et élevées. Le score de Wells' s'appuie essentiellement sur des critères cliniques subjectifs et il présente l'intérêt de pouvoir ainsi s'adapter à des patients aussi bien ambulatoires qu'hospitalisés. Le score de Genève, lui, prend en compte d'avantage de signes biologiques et radiographiques ce qui le destine exclusivement aux patients hospitalisés. L'étude de *I. Chagnon* en 2002 [10], a montré une efficacité comparable de ces deux scores cliniques, mais

en revanche, si l'on associait le jugement clinique au score de Genève, la performance diagnostique était accrue.

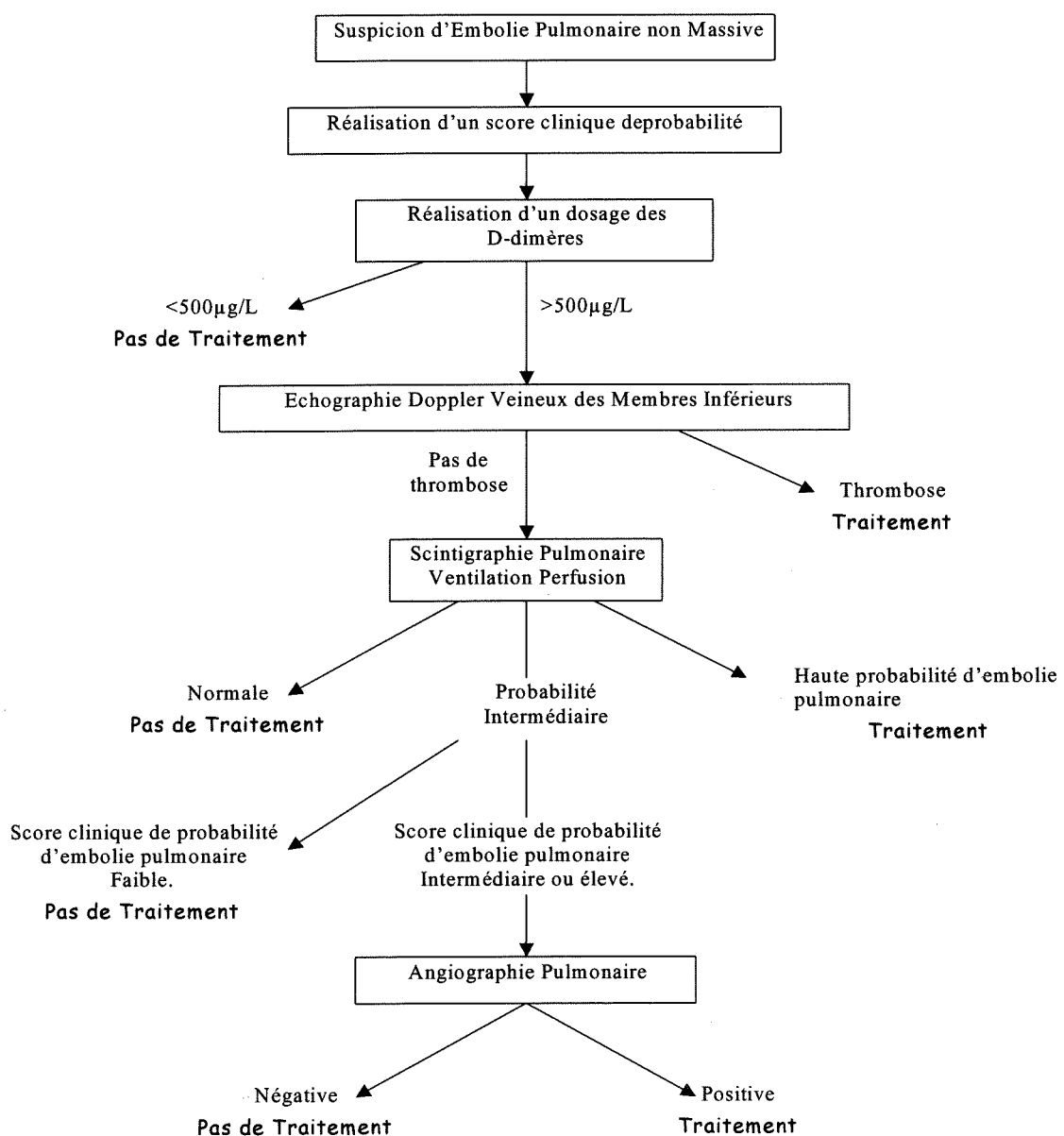
Tableau 1 : Scores cliniques. (The American Journal of Medicine – 09/2002) [10]

Score de Genève	Points	Score de Wells	Points
Antécédent d'embolie Pulmonaire ou de Thrombose veineuse profonde	2	Antécédent d'embolie Pulmonaire ou de Thrombose veineuse profonde	1,5
Fréquence cardiaque >100/min	1	Fréquence cardiaque >100/min	1,5
Chirurgie Récente	3	Chirurgie Récente ou Immobilisation	1,5
Age		Signes de thrombose veineuse profonde	3
60 - 79 ans	1	Diagnostic alternatif moins probable que l'embolie pulmonaire	3
>79 ans	2	Hemoptysie	1
PaCO ₂		Cancer	1
<4,8 kPa	2		
4,8 - 5,19 kPa	1		
PaO ₂			
<6,5 kPa	4		
6,5 - 7,99 kPa	3		
8 - 9,49 kPa	2		
9,5 - 10,99 kPa	1		
Atélectasies	1		
Elévation d'une coupole diaphragmatique	1		
Probabilité clinique		Probabilité clinique	
Faible	0 - 4	Faible	0 - 1
Intermédiaire	5 - 8	Intermédiaire	2 - 6
Elevée	> 9	Elevée	> 7

La suspicion clinique acquise l'arbre décisionnel reste bien codifié [1]. Le premier examen complémentaire réalisé est un dosage des D. DIMERES chez un patient non hospitalisé et qui ne présente aucun facteur de faux positifs. En cas de négativité (inférieur à 500 ng /L), le diagnostic d'embolie pulmonaire est récusé; en cas de positivité l'étape suivante comprend la réalisation d'un examen écho-doppler veineux. En cas de présence d'une thrombose veineuse périphérique, le diagnostic d'embolie pulmonaire est accepté, les investigations diagnostiques s'arrêtent et le patient est mis sous traitement anticoagulant. En cas de négativité du doppler veineux, on effectue une scintigraphie pulmonaire. Si elle retrouve une probabilité faible qui

est également corrélée par une faible probabilité clinique, le diagnostic d'embolie pulmonaire est récusé. Si les probabilités cliniques ou scintigraphiques sont fortes ou intermédiaires, cela conduit au dernier palier diagnostique, qui est l'angiographie pulmonaire. C'est en effet le seul examen qui peut apporter un diagnostic d'exclusion et donc faire surseoir pour le patient à un traitement anticoagulant curatif.

Shéma 2 : Algorithme décisionnel en cas de suspicion d'embolie pulmonaire non massive aux urgences. (*European society of Cardiology 2000*)[1]



- Embolie pulmonaire massive : [1]

Parmi les nombreux examens d'imagerie, tous ne sont pas accessibles au patient en état de choc qui présente une embolie pulmonaire massive, et chez qui la mise en route du traitement est urgente, car son pronostic vital est en jeu à court terme mais également du fait de la gravité des diagnostics différentiels, qui sont : la dissection aortique, la tamponnade ou le choc cardiogénique primitif. Dans ce contexte les D-dimères et le doppler veineux perdent de leur intérêt. La scintigraphie ne permet, quant à elle, pas d'éliminer les diagnostics différentiels. Le scanner spiralé semble plus intéressant dans ce contexte que l'angiographie, car il n'expose pas au risque de complications hémorragiques de la thrombolyse du fait de l'absence de voie centrale et reste plus facile à obtenir rapidement. L'échographie cardiaque semble, quant à elle, un moyen séduisant en première intention, de par sa disponibilité, sa facilité de mise en place au lit du malade, l'absence d'induction de contre-indications secondaires à la thrombolyse et la possibilité d'écarter les diagnostics différentiels les plus urgents.

On peut donc considérer que l'échographie est l'examen de première intention chez un patient hémodynamiquement instable, car elle permettra de conclure et donc de mettre en route un traitement rapide. En revanche, si le patient est stabilisé, éventuellement par les traitements symptomatiques et qu'il est capable de supporter sur le plan hémodynamique, la réalisation d'un angioscanner spiralé reste décisive, puisque cet examen apportera un diagnostic de certitude en localisant anatomiquement les thrombi dans le réseau artériel pulmonaire proximal.

1.3 Traitements de l'embolie pulmonaire en urgence :

Le traitement des embolies pulmonaires sera adapté à chaque situation et gravité. Sa mise en route devra être rapide car il est démontré que la grande partie des décès survenant pour embolie pulmonaire, surviennent dans la première heure après les premiers signes cliniques. Il faudra donc mettre en route des mesures symptomatiques visant à assurer la correction des troubles de la fonction respiratoire par une oxygénation associée ou non à une ventilation mécanique, et stabiliser le patient sur le plan hémodynamique par l'usage du remplissage et de drogues vaso-actives. Il faudra également des mesures curatives visant d'une part à éviter la récurrence embolique grâce au traitement anticoagulant, mais aussi une désobstruction vasculaire par destruction des thrombi emboliques, soit par fibrinolyse, soit par embolectomie chirurgicale ou percutanée.

1.3.1 Oxygénation :

L'hypoxémie et hypocapnie font partie intégrante du tableau d'embolie pulmonaire aiguë, mais la plupart du temps l'hypoxémie reste modérée et même, étonnement, dans certaines embolies pulmonaires massives. L'hypoxémie répond généralement bien à une oxygénation au masque nasal et le recours à la ventilation mécanique reste peu fréquent. Cette dernière, si elle doit être mise en route aura, un effet délétère sur la tolérance hémodynamique de l'embolie pulmonaire. En effet la pression positive exercée par la ventilation mécanique se traduit par une augmentation de la pression intra-thoracique qui diminue le retour veineux, aggrave l'élévation de la pression artérielle pulmonaire et donc secondairement du ventricule gauche, majorant ainsi sa défaillance. Le passage à la ventilation mécanique est donc un acte qui trouvera une indication très tardive sur des malades uniquement réanimatoires, et dans ce cas il est admis que le volume courant se situe à 7ml/Kg.

1.3.2 Remplissage veineux :

Le remplissage veineux par voie périphérique a été utilisé de façon courante lors des embolies pulmonaires notamment massives en réponse à l'hypotension systémique. En réalité, des études chez l'animal et sur l'homme ont remis en question le remplissage systématique et ont mis en évidence trois catégories de patients. Les patients qui présentent une pression artérielle normale sans défaillance ventriculaire chez qui un remplissage par macromolécules semble positif puisqu'il permet d'obtenir une élévation du débit cardiaque. Le second groupe de patient est celui des patients avec une embolie pulmonaire massive qui présentent une hypotension, chez qui le remplissage se trouve être néfaste du fait de l'incapacité cardiaque de répondre à cette surcharge volémique. La dernière catégorie est celle des patients normotendus qui présentent des signes de défaillance ventriculaire droite (embolie submassive), chez qui le bénéfice du remplissage n'est pas évident. On peut donc dire que le remplissage s'applique surtout à des embolies pulmonaires non massives, bien tolérées sur le plan hémodynamique, mais reste quantitativement très modéré, soit environ 500 mL [1].

1.3.3 Drogues vaso-actives : [1]

Leur action va se situer au niveau du débit cardiaque par des effets chronotropes et inotropes, mais aussi au niveau vasculaire en agissant sur les résistances artérielles pulmonaires et les résistances systémiques. Leurs effets positifs sont néanmoins souvent contre balancés par leurs effets indésirables qui rendent leur utilisation délicate.

- Isoproterenol : c'est une drogue d'action inotrope positive et vasodilatatrice périphérique. Son utilisation reste donc très limitée par la tachycardie qu'elle induit mais surtout la chute tensionnelle. Elle est donc peu adaptée aux patients en état de choc chez qui elle aurait un effet délétère et n'est donc pas employée.
- Norépinéphrine : elle aurait un effet positif chez le patient hypotendu. Des études chez l'animal montrent en cas d'hypotension une amélioration des chiffres tensionnels et

une augmentation du débit cardiaque. Cette amélioration ne serait pas retrouvée chez les animaux non hypotendus. Elle apparaît donc comme une drogue de choix chez le patient présentant une embolie pulmonaire massive.

- Les amines vaso-actives : La dopamine et dobutamine sont les plus communément utilisées. Une étude les concernant a montré une élévation du débit cardiaque, une stabilité des pressions systémiques et pulmonaires, sans majoration de survenue de troubles du rythme chez les sujets qui présentent une diminution du débit cardiaque sans hypotension systémique. En revanche chez les patients hypotendus, on observe également une élévation du débit cardiaque mais également 12% en plus de survenue de troubles du rythme cardiaque et 53% d'élévation des résistances artérielles pulmonaires. Dans ces conditions, il semble raisonnable de n'utiliser la dopamine et la dobutamine chez le patient présentant une embolie pulmonaire en cas de diminution de l'index cardiaque, que s'il est associé à une pression artérielle systémique non effondrée. Elles semblent donc être d'un usage plus délicat chez les sujets présentant une embolie pulmonaire massive.
- Epinéphrine : semblerait être plus indiquée en cas d'embolie pulmonaire massive , avec une hypotension systémique. Elle n'a cependant pas été évaluée au cours d'études cliniques.
- NO : Le protoxyde d'azote en inhalation agirait en abaissant la pression artérielle pulmonaire et donc celle du ventricule droit, ce qui le rendrait intéressant dans le contexte de prise en charge d'embolies pulmonaires massives mais son utilisation reste actuellement exclusivement expérimentale.

1.3.4 Traitement symptomatique initial en pratique : [11]

- Oxygénothérapie au masque nasal dont la FIO₂ sera adaptée pour obtenir une SaO₂ mesurée à l'oxymètre de pouls supérieure à 91%.

- Traitement inotrope en cas de choc ou de refroidissement des extrémités : Dobutamine à la posologie initiale de 5 mg/Kg/min par voie intraveineuse lente continue. Puis augmenter la posologie par paliers de 5 mg/Kg/min toutes les 30 minutes jusqu'à 20 mg/Kg/min, avec l'objectif d'obtenir une disparition des signes de choc. En cas d'échec, passer à la Noradrénaline à une posologie initiale de 0.2 mg/Kg/min.
- Expansion volémique : 500 mL de macromolécules administrées en 15 minutes.

1.3.5 Anticoagulants :

Le traitement anticoagulant devra être mis en route rapidement pour éviter la récurrence thrombo-embolique. Son action ne permettra pas de dissoudre le thrombus mais aura pour but d'en empêcher l'extension. La mise en route du traitement se fera sous héparine à dose curative initialement ou après thrombolyse, puis un relais par anticoagulants oraux pourra-être envisagé pour une durée de 6 mois.

- Héparine : Classiquement la mise en route du traitement est initiée par un bolus intraveineux d'héparine non fractionnée entre 5000 et 10000 UI suivi par une héparinothérapie intra veineuse au pousse seringue électrique en continue ou voie sous cutanée en trois injections quotidiennes. La dose initiale est de 400 UI/Kg par jour secondairement adaptée aux résultats du temps de céphaline activée (TCA), initialement contrôlé à la 6^{ème} et 12^{ème} heure après le début de l'administration, le but étant d'obtenir des valeurs patient comprises entre 1.5 et 2.5 fois les références du TCA témoins ou encore une activité anti-Xa entre 0.3 et 0.6 UI. Plus récemment des héparine de bas poids moléculaire ont obtenu une autorisation de mise sur le marché dans les embolies pulmonaires. Il s'agit de la Tinzaparine utilisée à la dose de 175 UIantiXa/Kg et par jour, effectuée en une injection quotidienne sous cutanée. On effectuera un dosage de l'activité antiXa uniquement en cas d'insuffisance rénale afin d'éviter un éventuel surdosage par mauvaise élimination urinaire. La présence d'une

insuffisance rénale sévère où la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min est une contre-indication absolue à leur usage. Les héparines de bas poids moléculaire seront utilisées chez des patients présentant des embolies pulmonaires non massives, car si elles se révèlent de maniement plus souple et bien adaptées à des patients de services conventionnels ou ambulatoires, elles ne peuvent en revanche être utilisées chez des patients qui ont été ou risque d'être thrombolysés. En effet, du fait de leur longue demi-vie et donc de leur faible réversibilité, elles ne sont pas adaptées face à un risque hémorragique important. Quelque soit l'héparine utilisée, il faut d'une part prendre en compte les contre-indications qui sont un saignement actif, une chirurgie récente, des désordres hémostatiques ou une hypertension artérielle non contrôlée et, d'autre part mettre en route une surveillance de la numération plaquettaire de façon bihebdomadaire.

- Anticoagulants oraux : Tous ont l'indication en relais de l'héparinothérapie. Ils agissent sur les facteurs II, VII, IX, X et les protéines C et S, le but étant d'obtenir un INR à un taux thérapeutique compris entre 2 et 3 avec un chevauchement de l'héparinothérapie de quatre à cinq jours, et de deux jours après équilibration de l'INR du fait de la demi-vie plus longue des protéines C et S, la durée minimale de traitement après une embolie pulmonaire étant de six mois.

1.3.6 Thrombolyse :

1.3.6.1 Thrombolytiques et protocoles :

Contrairement au traitement héparinique, le traitement fibrinolytique a pour objectif de lyser le thrombus afin de permettre une reperfusion rapide des territoires pulmonaires. Trois molécules thrombolytiques sont utilisées dans le traitement des embolies pulmonaires massives : l'urokinase, la streptokinase, et alteplase (rt-PA). Elles sont injectées par les voies

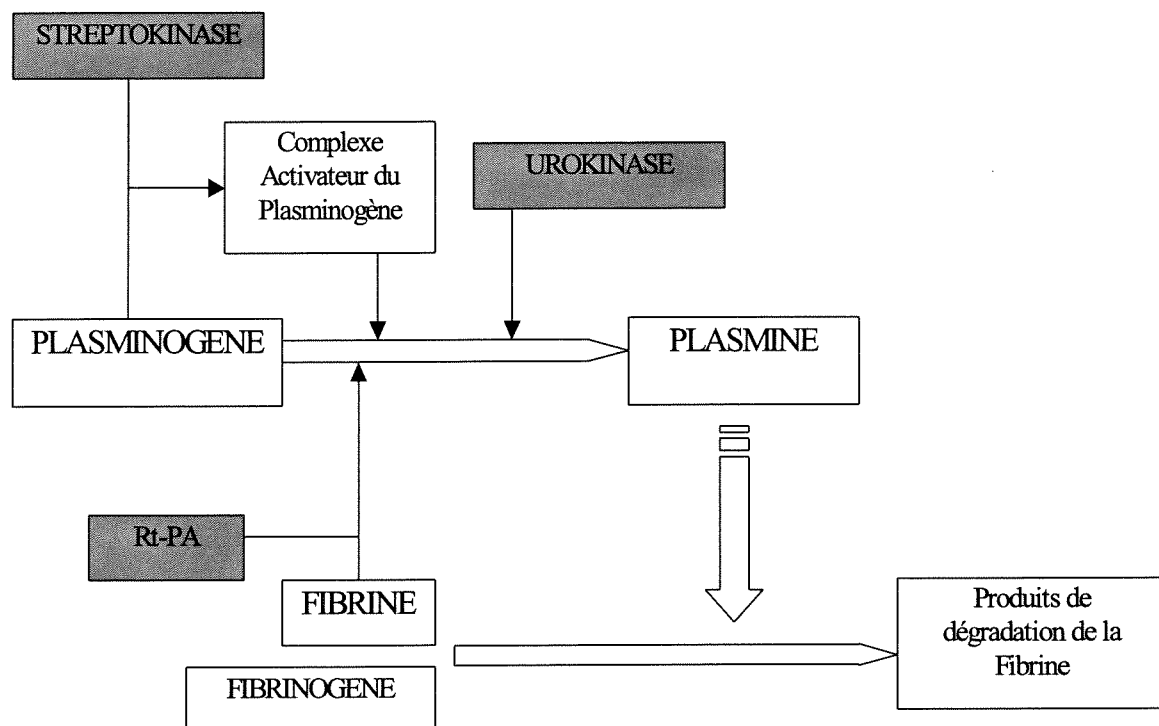
veineuses périphériques ou par voie centrale, puis sont relayées par le traitement héparinique intra-veineux à dose curative.

1.3.6.1.1 Différentes molécules et mécanismes d'action :

Les thrombolytiques transforment le plasminogène jusqu'alors inactif en plasmine, qui va à son tour exercer une action protéolytique sur la fibrine des thrombi, mais également sur le fibrinogène, facteur V et facteur VIII circulants induisant non seulement une lyse des thrombi mais aussi des perturbations hémostatiques plasmatiques. Trois molécules sont actuellement utilisées : l'urokinase, la streptokinase et l'alteplase.

- L'urokinase est une protéine, c'est un activateur du plasminogène direct qui le transforme en plasmine et exerce une action protéolytique sur la fibrine du caillot. Elle est isolée à partir de cellules rénales embryonnaires humaines, urine humaine et génie génétique. Elle active directement le plasminogène. Elle présente l'avantage d'être non antigénique mais représente un coût très supérieur par rapport à la streptokinase, ce qui en limite l'utilisation.
- La streptokinase est une protéine obtenue à partir de culture de streptocoques B-hémolytiques du groupe C. Elle se lie au plasminogène, formant ainsi un complexe activateur qui va jouer sur le plasminogène pour le convertir en plasmine. La streptokinase est une molécule antigénique.
- L'alteplase (rt-PA) est une glycoprotéine obtenue par recombinaison génétique, c'est un activateur naturel (activateur tissulaire du plasminogène : t-PA) qui a une forte affinité pour la fibrine. Cette sélectivité lui permet à des taux physiologiques d'obtenir une activation ciblée du plasminogène au contact du thrombus, mais en revanche pour des taux élevés, il existe également une activité fibrinogénolytique.

Fig. 3 : Mécanismes d'action des différents fibrinolytiques :



1.3.6.1.2 Protocoles fibrinolytiques :

Elles diffèrent cependant par leur mode d'administration ; l'urokinase et la streptokinase qui sont les molécules les plus anciennes, appartiennent à la première génération d'activateurs du plasminogène et proposaient initialement des protocoles longs sur 12 à 24 heures. Plus récemment sont apparus des protocoles courts sur 2 heures, voire même 10 minutes pour l'urokinase. Molécule plus récente le rt-PA (Tissue-type Plasminogen Activator) propose un protocole sur 2 heures admis par la Food and Drugs administration mais également un protocole plus récent décrit par Goldhaber [3], qui consiste à administrer une dose réduite de fibrinolytique en un bolus unique de 15 minutes et qui montre que l'efficacité du bolus est comparable à celle d'un protocole plus long.

Tab. 1 : Protocoles de thrombolyse [12] :

Protocoles d'administration des thrombolytiques dans les embolies pulmonaires aiguës massives	
Molécules thrombolytiques	Protocoles d'administration
Streptokinase	* 250000 UI en 30 minutes relayées par 10000 UI/h pendant 12 à 24 h
	* 1500000 UI en 2 h
Urokinase	* 44000 UI/kg en 10 minutes relayées par 4400 UI/kg/h pendant 12 à 24 h
	* 15000 UI/kg en 10 minutes
	* 3 Millions UI en 2 h
rt-PA	* 100 mg en 2h
	* Bolus 0,6 mg/kg en 15 minutes. (maxi 50 mg).

1.3.6.2 Contre-indications : [1]

On peut considérer deux types de contre-indications, les contre-indications absolues et relatives (majeures et mineures). Si on peut se limiter à respecter les contre-indications absolues en cas d'embolies pulmonaires massives avec choc hémodynamique compte-tenu de l'extrême gravité, il semble qu'il faille également prendre en compte des critères secondaires dans le cas des embolies pulmonaires dites submassives étant donné les moindres résultats en terme de mortalité et le risque hémorragique en cas de thrombolyse. Le tableau suivant classe les différentes contre-indications en trois catégories : absolues, majeures et mineures.

Tab.2 : Contre-indications à la thrombolyse :

Contres-indications au traitement thrombolytique	
Absolues	* Hémorragie active * Hémorragie intracrânienne * Accident ischémique cérébral de moins de 2 mois * Processus intracranien évolutif
Majeures	* Chirurgie majeure, polytraumatisme, accouchement, biopsie d'organe profond, ponction d'un vaisseau non compressible de moins de 10 jours * Hémorragie datant de moins de 10 jours * Péricardite * Hypertension artérielle sévère non contrôlée * Anomalies de l'hémostase * Grossesse
Mineures	* Massage cardiaque * Endocardite évolutive * Rétinopathie diabétique grave * Insuffisance rénale ou hépatique sévère

1.3.6.3 Effets secondaires :

Le principal effet indésirable est le risque hémorragique qui est commun aux trois traitements fibrinolytiques, mais chaque molécule présente également des effets qui lui sont propres.

- Le risque hémorragique reste l'effet indésirable le plus fréquent et le plus redouté des traitements fibrinolytiques du fait de la gravité des conséquences qu'il peut induire. Il représente 20% des patients thrombolysés et est quatre fois plus important chez le patient thrombolysé que chez le patient traité par héparine seule [7]. La localisation des saignements peut être intracrânienne, digestive (hématémèse, méléna ou rectorragies), urologique (hématurie), rétropéritonéale, gynécologiques (métrorragies), parenchymateux, tamponnade cardiaque ou simple gingivorragies et ecchymoses. Leur étiologie peut être spontanée mais également iatrogène, aussi bien au niveau périphérique, au site d'un point de ponction artérielle ou veineuse, qu'au niveau

central s'il est secondaire à un cathétérisme cardiaque ou une échographie transoesophagienne. Leur importance pourra être évaluée en fonction, de leur localisation, du volume du saignement s'il est extériorisé, sur leur retentissement clinique avec une majoration de l'état de choc hémodynamique (hypotension artérielle, marbrures), et également sur des critères biologiques en suivant l'hématocrite, le taux d'hémoglobine plasmatique, et du dosage du fibrinogène circulant. On peut globalement les classer en trois catégories : les hémorragies majeures , importantes et mineures, mais il reste difficile de les répertorier car aucun consensus ne les définit réellement et leurs critères diffèrent selon les études cliniques. On peut considérer que les hémorragies majeures regroupent les patients dont le pronostic vital est mis en jeu à très court terme par le saignement, c'est-à-dire les hémorragies entraînant une baisse de l'hématocrite supérieure ou égale à 15% et les hémorragies intracrâniennes qui représentent 8% des effets secondaires hémorragiques[7], mais surtout 2/3 des causes de décès hémorragiques, ce qui en fait sans conteste l'effet secondaire le plus redouté de la thrombolyse des embolies pulmonaires. Les hémorragies importantes regroupent, elles, les hémorragies entraînant une baisse de l'hématocrite entre 10% et 15%. La dernière catégorie dite mineure regroupe les ecchymoses superficielles et gingivorragies qui sont les plus fréquentes.

- Des réactions allergiques ont été décrites sous forme de réactions urticariennes ou choc anaphylactique chez des patients traités par streptokinase et urokinase, mais aucune de ces réactions n'a été attribuée au traitement par actilyse.
- La streptokinase étant obtenue à partir d'urine humaine, elle expose à un risque théorique de transmission d'agents infectieux. Par ailleurs, du fait de son activité

antigénique, il est déconseillé d'effectuer une seconde réadministration dans les six mois suivants, son utilisation car il y a un risque d'en diminuer l'efficacité.

1.3.6.4 Prise en charge des hémorragies :

Si elles nécessitent une restauration de la volémie, elle pourra se faire par un remplissage de macromolécules, et en cas de saignements trop importants, par la perfusion de culots globulaires concentrés pour corriger une trop forte baisse de l'hématocrite. La plupart du temps, il n'y a pas de traitement antifibrinolytique spécifique à mettre en route du fait de la demi-vie plasmatique courte des fibrinolytiques (4 à 5 minutes pour l'actilyse, 10 minutes pour la streptokinase et 2 minutes pour l'urokinase). En cas d'hémorragies trop importantes, on peut être amené à utiliser des inhibiteurs de la fibrinolyse tel que l'acide tranexamique, mais aussi apporter des corrections en facteurs de coagulation en perfusant du plasma frais congelés, du fibrinogène et des concentrés plaquettaires.

1.3.6.5 Réduction du risque hémorragique :

Le risque de survenue d'un accident hémorragique grave au cours d'une thrombolyse dans le cadre du traitement d'une embolie pulmonaire se situe à approximativement 20%, c'est-à-dire le double de celui encouru lors d'une thrombolyse à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. Ce risque étant élevé, il importe de connaître les facteurs favorisants afin de cibler une population à risque. L'étude rétrospective de Katriina M. Mikkola [12] portant sur 316 patients thrombolysés par actilyse ou urokinase, extrait de cinq essais cliniques a mis en évidence plusieurs de ces facteurs de risque hémorragique accrus :

- L'âge est le premier d'entre-eux. En effet, par rapport à une population de référence de moins de 50 ans, le risque relatif de survenue d'un accident hémorragique majeur est de 2 pour un sujet entre 50 et 70 ans et de 3.9 au-delà de 70 ans.

- L'obésité est également un élément à prendre en compte puisque pour un BMI (Body Mass Index) référentiel inférieur à 25, le risque relatif est de 1.5 pour un BMI compris entre 25 et 30, alors qu'au-delà de 30, le risque relatif est de 2.
- La réalisation d'une cathétérisation centrale fait courir au patient un risque relatif de 5 en comparaison au sujet non cathétérisé.
- En revanche les antécédents de cancer, de chirurgie récente, la pression artérielle et le sexe ne semblent pas faire varier le risque relatif de survenue d'un saignement grave chez ces patients.

Etant donnée la multiplicité des protocoles d'administration et la disponibilité de trois molécules fibrinolytiques différentes, plusieurs études [1], [3] ont mis en évidence une efficacité comparable des différents produits, mais aussi des protocoles courts en bolus avec des doses de fibrinolytiques totales réduites par rapport aux protocoles longs. Malheureusement, il ne leur a pas été possible [1], [3], [12] de déterminer une diminution statistiquement significative quant à la survenue d'hémorragies iatrogènes. En effet, les cohortes de patients sont trop faibles pour obtenir des résultats statistiquement fiables, mais il semble cependant qu'il y ait un intérêt non démontré [1] à utiliser un protocole en bolus de 15 minutes de 0,6mg /Kg altéplase par rapport aux autres protocoles.

1.3.6.6 Indications de la thrombolyse :

- Embolies pulmonaires massives : Dès lors qu'il existe un état de choc se manifestant par une hypotension, l'indication du traitement thrombolytique fait l'unanimité. L'étude publiée en 1995 par *Jerjes-Sanchez C* [4], qui présentait un essai randomisé sur des patients faisant une embolie pulmonaire massive, en leur attribuant soit un traitement héparinique seul, soit une thrombolyse par streptokinase relayée par héparine a due être interrompue pour des raisons éthiques. En effet, sur les huit premiers patients inclus, les quatre inclus dans le groupe thrombolyse ont survécu,

alors que les quatre inclus dans le groupe héparine seule sont décédés. Cet essai illustre bien l'intérêt et donc l'indication au traitement thrombolytique dans les embolies pulmonaires massives hémodynamiquement instables.

- Embolies pulmonaires graves ou submassives : Pour ces patients, la prise en charge thérapeutique était jusqu'à présent peu codifiée et l'indication d'un traitement thrombolytique reposait surtout sur une impression et la pratique clinique du praticien. En effet il n'y avait pas de données provenant d'essais randomisés en terme de mortalité chez ces patients et le bénéfice de la thrombolyse apparaissait moins net en terme de mortalité immédiate par rapport aux embolies pulmonaires massives. Cependant, la forte suspicion clinique reposait sur le fait que la mise en route d'un traitement thrombolytique en cas de présence d'une défaillance ventriculaire droite sans hypotension permettait d'améliorer la fonction ventriculaire droite échographique et donc de prévenir l'aggravation hémodynamique [13], mais aussi sur l'étude rétrospective de *Konsantinides S* en 1997 [14], qui apportait des arguments en terme de mortalité à 30 jours en faveur de la thrombolyse chez les patients présentant une défaillance du ventricule droit à la phase aiguë d'une embolie pulmonaire. Plus récemment, une étude prospective randomisée de *Konsantinides S* [15] publiée en octobre 2002 a montré, un bénéfice en terme de survenue d'événements de détérioration hémodynamique secondaire, nécessitant un recours à une escalade thérapeutique chez des patients présentant une embolie pulmonaire submassive et ayant reçu un protocole fibrinolytique par rapport à de l'héparine seule. Cette publication récente va donc dans le sens d'une extension des indications de la thrombolyse aux sujets présentant une embolie pulmonaire submassive.
- La réalisation de thrombolyse centrale par cathétérisme des artères pulmonaires sélectivement n'a pas démontré d'efficacité accrue par rapport à une thrombolyse

périphérique plus classique [9] et n'est donc que très peu pratiquée en pratique courante.

- L'indication des différents protocoles est fonction de chaque centre ; actuellement les protocoles courts ont démontré une efficacité équivalente aux protocoles longs mais pas de réduction en terme d'effets secondaires et notamment hémorragiques [3] [16]. A noter que les bolus avec réduction de dose totale apporte un intérêt un terme de coût financier et permettent donc de traiter plus de patients.
- Il semble qu'il existe un bénéfice à effectuer une thrombolyse jusqu'à 14 jours après le début de la symptomatologie [17].
- Au total, l'indication de la thrombolyse est incontestable en cas d'embolie pulmonaire massive. Les protocoles et les indications en cas d'embolies submassives sont encore peu codifiés du fait de la faible quantité de données et reste donc à l'appréciation de chaque centre en fonction de leurs expériences et de leurs possibilités techniques. En conséquence, la prise en compte des contre-indications doit être beaucoup plus stricte dans le cadre d'une embolie pulmonaire submassive incluant un respect des contre-indications majeures et mineures alors que, dans le cas de l'embolie pulmonaire massive, il est admis que l'on peut se restreindre aux seules contre-indications absolues.

1.3.7 Embolectomie chirurgicale et percutanée :

L'embolectomie est principalement réalisée chirurgicalement sous circulation extra corporelle par sternotomie, l'embolectomie par voie percutanée restant anecdotique. Son indication est le plus souvent secondaire et provient des sujets qui présentent des contre-indications à la thrombolyse ou ceux chez qui la thrombolyse n'a pas été efficace. Elle reste plus difficile à mettre en place géographiquement et nécessite un repérage angiographique précis. La principale indication de l'embolectomie en première intention est la présence d'un caillot

enclavé dans le foramen ovale qui, sous l'effet d'une thrombolyse, risquerait de migrer, créant ainsi une embolie systémique paradoxale [7].

2 PATIENTS ET METHODE :

2.1 *Groupe embolie pulmonaire thrombolysée :*

2.1.1 Patients :

Dix neuf patients présentant une embolie pulmonaire massive ont été inclus dans ce travail rétrospectif entre 1995 et 1999. L'embolie pulmonaire massive était définie comme l'association d'une embolie pulmonaire certaine sur la probabilité clinique et la confirmation par un examen d'imagerie (scintigraphie de ventilation perfusion, scanner thoracique spiralé, échocardiographie trans-thoracique) et d'un état de choc défini par une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg ou la baisse de 30 mm Hg par rapport à la pression artérielle systolique habituelle non causée par un sepsis ou un trouble du rythme intercurrent [1]. Deux patients dont le tableau clinique évoquait très fortement une embolie pulmonaire massive ont été exclus car thrombolysés avant l'imagerie de confirmation du fait de la survenue d'un arrêt cardiaque.

2.1.2 Démarche diagnostique et thérapeutique :

Devant la haute probabilité clinique définie par l'apparition brutale d'une dyspnée aiguë et d'un état de choc parfois associés à une douleur thoracique chez un patient présentant au moins un facteur de risque de maladie thrombo-embolique, et en l'absence de diagnostic de rechange, tous les patients ont bénéficié d'un examen d'imagerie en urgence qui a confirmé le diagnostic clinique. Les patients ont bénéficié d'une prise en charge protocolisée et standardisée.

Le traitement symptomatique a comporté une oxygénothérapie à haut débit, un remplissage vasculaire initial de 500 ml de macromolécules en l'absence de signe d'insuffisance cardiaque droite majeure et la prescription de dobutamine à dose croissante. Par ailleurs, l'ensemble des

patients a bénéficié d'un monitoring non-invasif de la pression artérielle, des fréquences cardiaques et respiratoires et de la saturation en O₂.

La thrombolyse a été prescrite en l'absence de contre-indications absolues et relatives :

- Contre-indications absolues :

- . Hémorragie active
- . Saignement intracérébral récent

- Contre-indications relatives :

- . Chirurgie ou accouchement ou biopsie profonde dans les 10 jours.
- . Accident vasculaire cérébral ischémique dans les deux mois
- . Saignement gastro-duodénal dans les 10 jours
- . Traumatisme sévère dans les 15 jours
- . Chirurgie neurologique ou ophtalmologique dans le mois
- . Grossesse en cours
- . Endocardite évolutive

Le protocole utilisé était l'administration de 0,6 mg/kg d'altéplase en 15 minutes sans dépasser 50 mg, comme décrit par Sors et Goldhaber [2 ; 18]. L'héparine intraveineuse était démarrée à la dose de 400 UI/kg/jour dès que le temps de céphaline activée mesuré toutes les deux heures, était inférieur à deux fois le témoin pour la première fois.

2.1.3 Recueil des données :

Les données ont été recueillies sur un formulaire standardisé et informatisées sur Access (Microsoft, Seattle, WA) puis exploitées sur Epi Info (CDC, Atlanta). Les données numériques ont été comparées par le test t de Student. Les données qualitatives par le test de Chi² ou le test de Fischer si nécessaire, $p < 0.05$ a été considéré comme significatif.

2.2 Recherche d'un groupe contrôle :

2.2.1 Population d'étude :

L'objectif était de réaliser une étude rétrospective dont le but était de tenter de créer un groupe contrôle au groupe thrombolysé.

Les patients ont été recrutés parmi les 1857 cas, dont la date d'entrée était comprise entre le 20 décembre 1994 jusqu'au 22 décembre 2000 au CHU de Nantes, et identifiés comme embolie pulmonaire sur leur codage PMSI de sortie d'hospitalisation. Ces sujets ont été triés par âge à leur date d'entrée et regroupés par décennie. A titre d'exemple, la classe d'âge des « 20 ans » regroupant les sujets dont l'âge est compris entre 20 et 29 ans inclus. Puis, pour chaque sujet du groupe embolie pulmonaire thrombolysée, qui comportait alors 19 sujets, ont été tirés au sort de façon aléatoire 10 sujets dans la classe d'âge correspondante aboutissant ainsi à la formation du groupe contrôle de 190 patients.

2.2.2 Méthodes de recueil des données :

L'orientation de chaque patient après passage au service des urgences a été retrouvée par interrogation de la base de données du CHU de Nantes à partir du numéro IPP et de la date d'entrée. Puis, pour chaque sujet témoin, les données ont été obtenues par consultation du courrier de sortie du patient au sein même du service d'hospitalisation lorsque l'archivage informatique le permettait. Dans les autres cas, nous avons eu recours à la consultation des dossiers aux archives des hôpitaux respectifs.

2.2.3 Définition des cas :

Les sujets témoins précédemment identifiés ont été classés en quatre catégories principales évaluant l'exactitude diagnostique et la gravité de l'embolie pulmonaire lorsque celle-ci était confirmée.

- Embolie pulmonaire massive : Patients répondant aux critères cliniques, c'est-à-dire un état de choc.
- Embolie pulmonaire non massive : Patients dont le diagnostic d'embolie pulmonaire est confirmé mais sans signe de gravité.
- Autres diagnostics : Patients dont le PMSI indiquait embolie pulmonaire mais dont le diagnostic de sortie était finalement différent.
- Perdus de vue : Patients dont on a perdu la trace, soit au niveau de l'orientation même à la sortie des urgences, soit dont on n'a pu ressortir les données au niveau des services ou des archives.

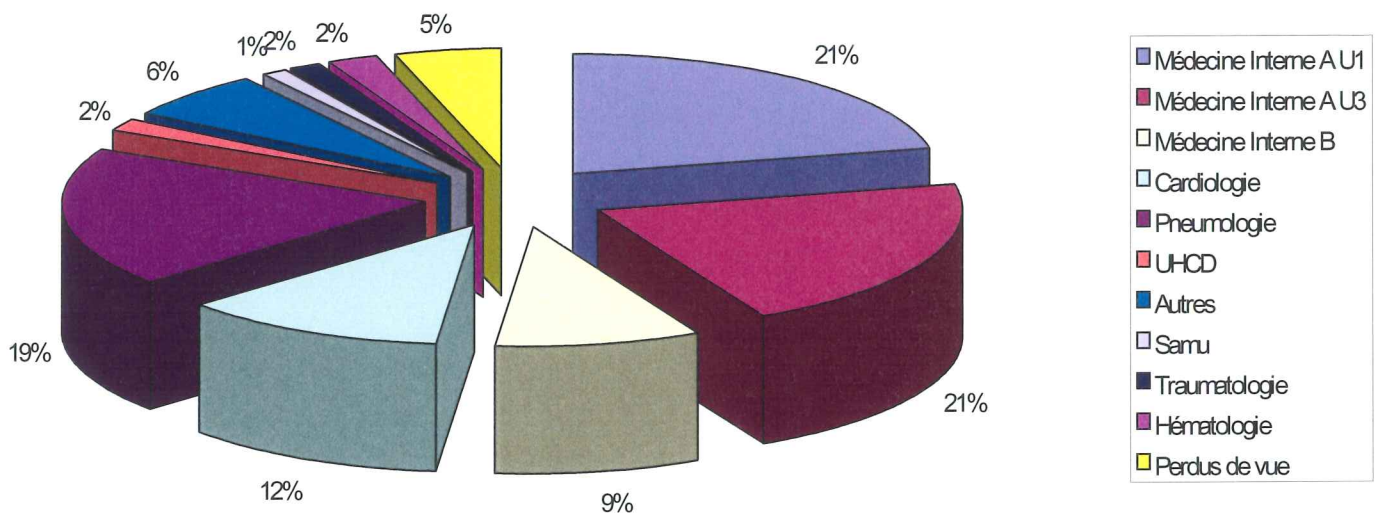
3 RESULTATS :

3.1 Répartition du groupe contrôle :

La recherche du groupe contrôle qui se compose de 190 patients (composition en annexe 1) s'est avérée une tâche plus difficile que prévue, en raison des problèmes d'accessibilité des différents dossiers et des courriers de sortie. En effet, les patients à leur sortie des urgences ont été orientés vers de multiples services, 14 au total, d'où la difficulté de retrouver leur trace.

Leur répartition représente le résultat de l'interrogation de la base de données informatiques du CHU sur leur orientation après passage aux urgences. Elle s'effectue comme exposée ci-dessous :

Graph.1: Répartition des patients du groupe contrôle par services



De ce groupe contrôle, l'orientation de neuf patients reste indéfinissable et constitue donc les 5% de perdus de vue.

La grande majorité des patients (62%) se répartit sur cinq services principaux qui sont tous des services de médecine. Il s'agit de : la Médecine Interne A 1^{ère} unité avec 41 patients, la Médecine Interne A 3^{ème} unité avec 40 patients, la Médecine Interne B avec 17 patients, la Cardiologie avec 23 patients et la Pneumologie avec 36 patients. Seul cinq patients seront orientés vers des services de chirurgie.

3.2 Composition du groupe contrôle :

La composition du groupe contrôle doit nous permettre d'étudier si ce groupe est comparable au groupe thrombolysé mais également s'il présente des différences par rapport à celui-ci. Ces résultats correspondent sur le plan méthodologique à la consultation des dossiers aux archives et des courriers de sortie dans les services.

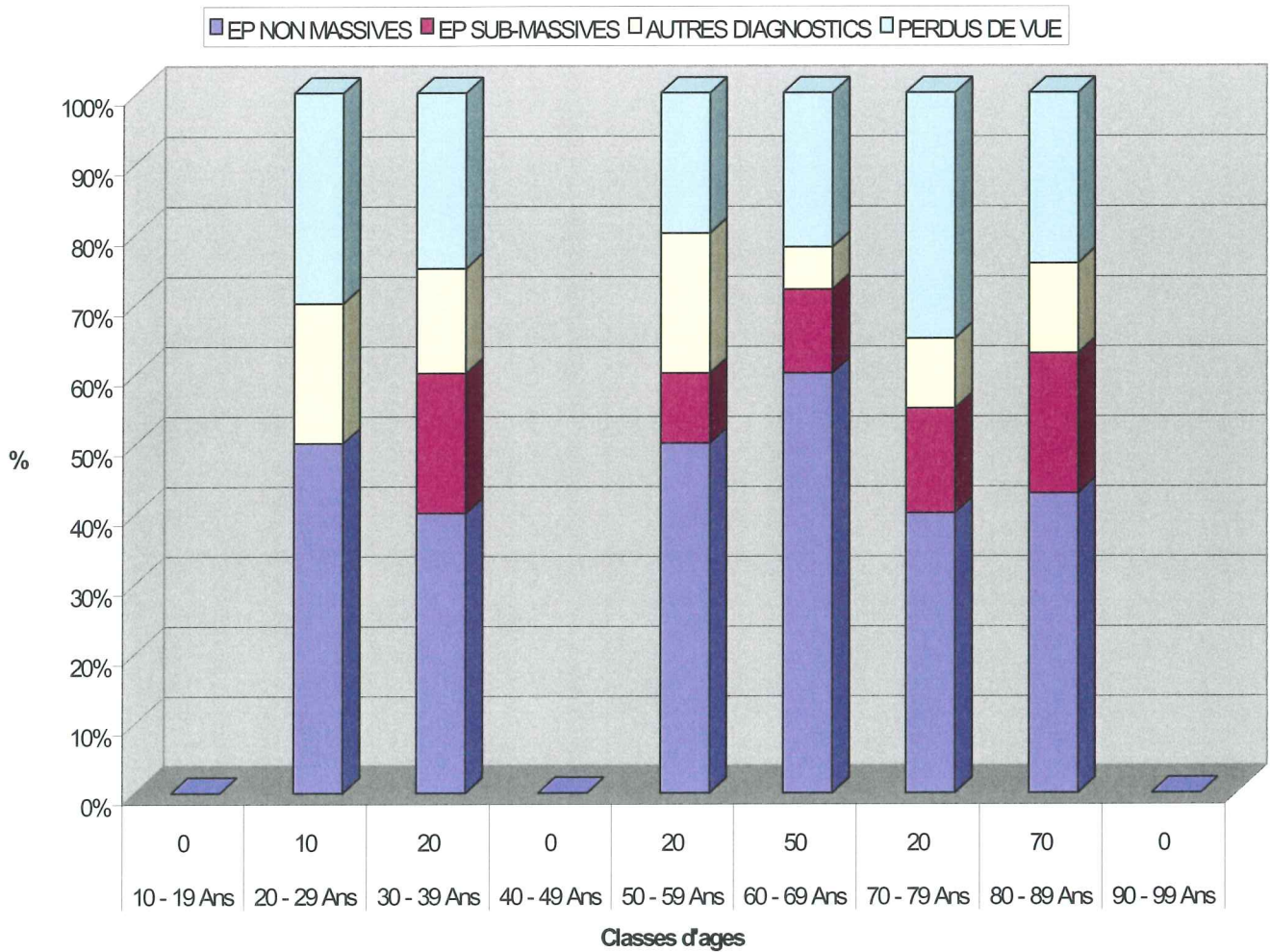
Tab. 3 : Composition du groupe contrôle :

COMPOSITION DU GROUPE CONTRÔLE						
AGE	NOMBRE DE SUJETS	EP NON MASSIVES	EP SUB-MASSIVES	AUTRES DIAGNOSTICS	PERDUS DE VUE	TOTAL
10 - 19 Ans	0	0	0	0	0	0
20 - 29 Ans	10	5	0	2	3	10
30 - 39 Ans	20	8	4	3	5	20
40 - 49 Ans	0	0	0	0	0	0
50 - 59 Ans	20	10	2	4	4	20
60 - 69 Ans	50	30	6	3	11	50
70 - 79 Ans	20	8	3	2	7	20
80 - 89 Ans	70	30	14	9	17	70
90 - 99 Ans	0	0	0	0	0	0
TOTAL	190	91	29	23	47	190

La quantité des individus perdus de vue croît à nouveau de quarante patients car certains dossiers n'ont pu être consultés.

Seul un décès sera retrouvé, il appartient à la classe d'âge des 80 – 89 ans, et il est survenu après 24 heures d'hospitalisation chez un sujet qui présentait des critères d'embolie pulmonaire massive.

Graph. 2: Composition du Groupe contrôle par classe d'âge

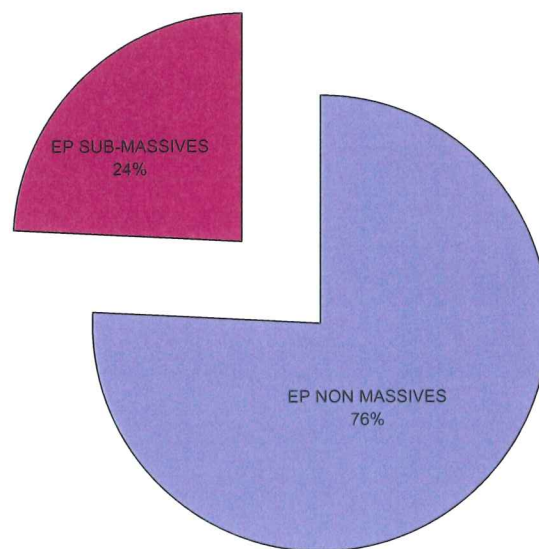


Cette représentation met en évidence une homogénéité de la répartition des sujets en fonction des différentes classes d'âges. En effet, seule la classe des 20 – 29 ans ne présente pas d'embolie pulmonaire sub-massive, mais c'est également la classe qui comporte le plus faible nombre de patients (dix). Les proportions sont en moyenne de 48 % de sujets présentant une embolie pulmonaire non massive, 15,26% une embolie pulmonaire sub-massive, 12,1% de diagnostic erronés et 24,74% de sujets perdus de vue.

On ne met pas en évidence de cinétique croissante de survenue des embolies pulmonaires massives par rapport aux non massives avec l'âge.

Si l'on ne considère que les sujets ayant une embolie pulmonaire identifiée en écartant les perdus de vue et les faux positifs, on obtient une population de 120 patients dont la répartition est la suivante : 24 % d'embolies pulmonaires massives et 76% de non massives.

Graph. 3: Proportion des embolies pulmonaires sub-massives parmi les embolies pulmonaires du groupe contrôle



Les embolies pulmonaires sub-massives représentent donc près d'un quart des embolies pulmonaires de ce groupe témoin, ce qui apparaît comme étant une proportion relativement importante.

3.3 Comparaison des deux groupes :

3.3.1 Comparaison d'incidence des embolies pulmonaires par catégorie d'âge :

Le tableau suivant expose la répartition suivant les groupes, « groupe thrombolyse » ou « groupe contrôle » et par catégories d'embolies pulmonaires, sub-massives ou non massives en fonction de chaque classe d'âge. Les résultats sont exprimés de façon quantitative et en pourcentage de chaque catégorie.

Tab. 4 : Composition des groupes :

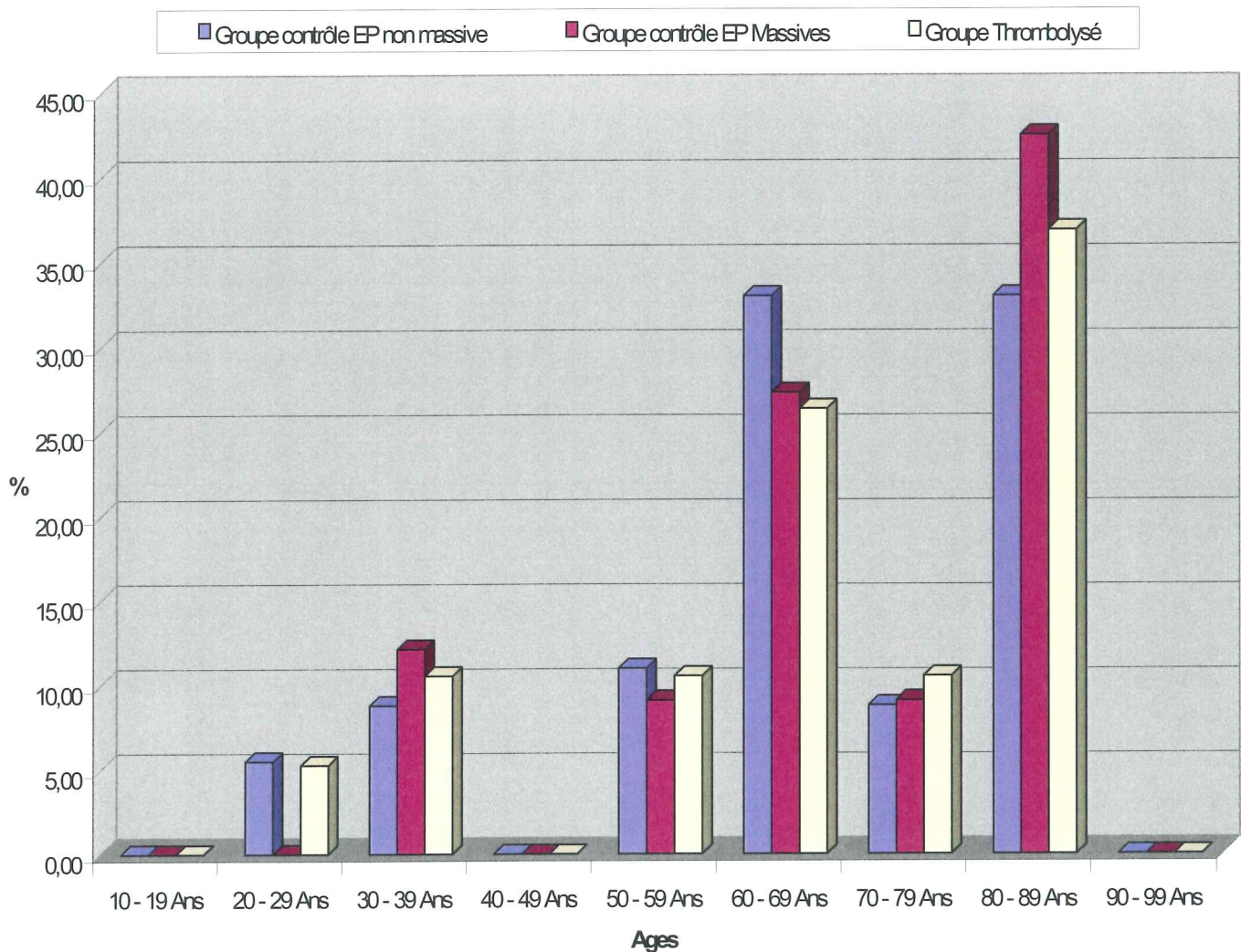
REPARTITION PAR GROUPES								
CATEGORIES D'AGE	GROUPE CONTRÔLE						GROUPE THROMBOLYSE	
	EP NON MASSIVES		EP SUB-MASSIVES		TOTAL			
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
10 - 19 Ans	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
20 - 29 Ans	5	5,49	0	0,00	5	4,03	1	5,26
30 - 39 Ans	8	8,79	4	12,12	12	9,68	2	10,53
40 - 49 Ans	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
50 - 59 Ans	10	10,99	3	9,09	13	10,48	2	10,53
60 - 69 Ans	30	32,97	9	27,27	39	31,45	5	26,32
70 - 79 Ans	8	8,79	3	9,09	11	8,87	2	10,53
80 - 89 Ans	30	32,97	14	42,42	44	35,48	7	36,84
90 - 99 Ans	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	91	100,00	33	100,00	124	100,00	19	100,00

Logiquement la répartition par groupe d'âge est homogène si l'on compare les pourcentages totaux du groupe contrôle par rapport au groupe embolies pulmonaires thrombolysées. Mais cette corrélation est due au mode de recrutement du groupe contrôle qui attribuait 10 sujets par classe d'âge pour un sujet thrombolysé. On observe donc une augmentation de

l'incidence globale de survenue des embolies pulmonaires avec l'âge, puisque 73,69% des patients ont plus de 60 ans.

Par ailleurs, l'étude des répartitions par groupe massive ou non massive comparée au groupe thrombolysé et par catégorie d'âge semble également intéressant : c'est ce que décrit l'histogramme suivant.

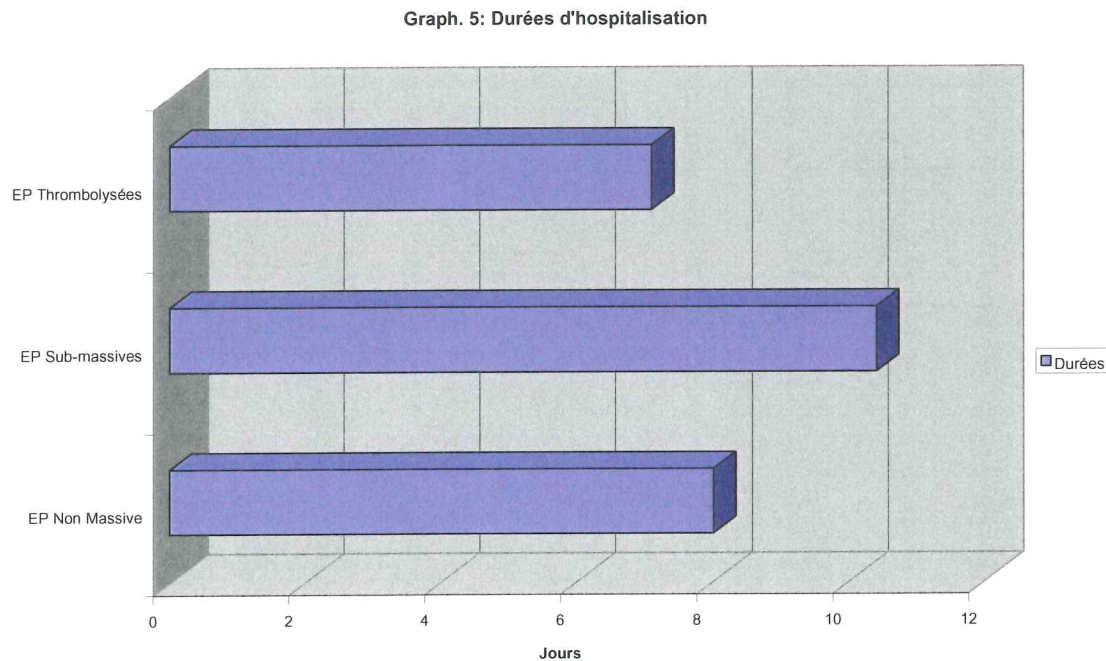
Graph. 4: Répartition en pourcentage par age et par groupe



On peut donc constater, comme nous l'avons décrit précédemment dans l'étude du groupe contrôle en faisant exception de la classe des 20 – 29 ans, que le pourcentage par classe d'âge reste le même pour chaque catégorie et que cette constatation s'applique également aux patients du groupe thrombolyse. Les populations du groupe contrôle et du groupe thrombolysé sont donc comparables en terme de répartition démographique. La gravité des embolies pulmonaires ne semble donc pas dépendante de l'âge dans notre étude.

3.3.2 Comparaison des durées d'hospitalisation par groupe :

La durée d'hospitalisation moyenne est de 8 jours avec un écart type de 4,8 jours dans le groupe non massive, alors qu'elle est de 10,4 jours +/- 8,5 dans le groupe sub-massive et de 7,1 +/- 5 dans le groupe thrombolysé.



La durée d'hospitalisation semble donc augmenter avec la gravité du tableau clinique initial dans le groupe contrôle, ce qui apporte des arguments pour suspecter une réduction de la durée d'hospitalisation chez les patients qui ont reçu un traitement thrombolytique.

3.4 Résultats du groupe embolie pulmonaire thrombolysée :

19 patients (cinq hommes et 14 femmes) d'un âge moyen de 67 ± 18 ans (de 26 à 88 ans) ont été inclus dans ce travail. Un seul patient est arrivé non adressé par un médecin, les autres ayant été adressés par leur médecin traitant (n= 7, 36.8%), le médecin de garde (n=9, 47.3%), le SAMU (n= 5, 26.5%) et un autre hôpital (n= 4, 21%). Le diagnostic était évoqué dans la lettre d'admission chez seulement 4 patients (21%).

Les facteurs de risque classiques de maladie thrombo-embolique étaient absents chez quatre patients (21%), un était présent chez 12 patients (63.1%) et deux chez trois patients (16%).

Sur le plan clinique, le tableau était extrêmement sévère avec des signes de choc chez l'ensemble des patients, les constantes vitales sont indiquées dans le tableau 5. En plus de l'hypotension artérielle, des signes de mauvaise perfusion tissulaire, étaient présents chez tous les patients : signes d'insuffisance circulatoire périphérique (13 soit 68.4%), oligurie (19 soit 100%) ou troubles de la vigilance (8 soit 42%). De plus, deux patients avaient présenté un arrêt cardio-circulatoire récupéré avant leur admission et sont d'ailleurs décédés malgré le traitement entrepris.

Les résultats des gaz du sang artériel étaient : pH à 7.38 ± 0.10 , PaO₂ à 8.61 ± 3.3 Kpa sous masque à haute concentration, PaCO₂ à 4.5 ± 0.8 Kpa et bicarbonates artériels de 20 ± 4 meq/l.

L'imagerie de confirmation a été une scintigraphie de ventilation-perfusion chez 12 patients, un scanner thoracique spiralé chez 6 patients et une échocardiographie trans-thoracique chez un patient. Le pourcentage d'amputation a été évalué à $52 \pm 13\%$ chez les patients ayant eu une scintigraphie de ventilation perfusion, et de $46 \pm 18\%$ chez les patients ayant eu un scanner spiralé. L'altéplase a été administrée dans un délai de 2.2 ± 1.1 heure après l'admission à l'hôpital.

Cinq complications hémorragiques mineures à type d'hémorragie aux points de ponction ont été notées mais n'ont nécessité que la pose de pansements compressifs. Aucune transfusion n'a été nécessaire.

Quatre patients sur 19 sont décédés (21%) dans les trois heures suivant leur admission aux urgences dont les deux patients ayant présenté un arrêt cardio-respiratoire avant leur admission, pendant ou au décours immédiat de la thrombolyse dans un tableau d'arrêt cardio-respiratoire réfractaire aux manœuvres usuelles de réanimation. Il n'y avait pas de différence

significative retrouvée entre les patients allant décéder et ceux allant survivre, la présence d'un arrêt cardiaque récupéré étant légèrement supérieure au seuil de signification ($p=0.07$, test exact de Fischer). Une autre patiente est décédée au cours de son hospitalisation du fait de sa pathologie sous-jacente portant la mortalité hospitalière à 26.3%.

L'évolution clinique a été spectaculaire chez les patients survivants avec une amélioration des constantes vitales deux heures après le début de la thrombolyse (tableau 5). La durée moyenne de séjour à l'hôpital a été de 7.1 ± 5 jours.

Tab. 5 :
Signes généraux avant et deux heures après une thrombolyse par 0.6 mg/kg d'altéplase chez 19 patients porteurs d'une embolie pulmonaire massive.

	Avant thrombolyse (n= 19)	2 h après thrombolyse (n=15)	p
TAS (mm Hg)	87 ± 14	120 ± 15	$3 \cdot 10^{-6}$
TAD (mm Hg)	53 ± 9	68 ± 9	10^{-4}
FC (/min)	99 ± 21	88 ± 19	0.18
FR (/min)	29 ± 7	25 ± 6	0.19
SpO2 (%)	86 ± 10	97 ± 2	$2 \cdot 10^{-4}$

4 Discussion :

Le diagnostic d'embolie pulmonaire constitue un challenge quotidien pour les médecins des services d'urgences, challenge actuellement non complètement résolu comme en témoignent les publications récentes proposant différents algorithmes diagnostiques [1-19]. Le pourcentage d'embolies pulmonaires diagnostiquées uniquement lors d'une autopsie systématique n'a pas varié depuis 30 ans et chez les patients décédés d'une embolie pulmonaire, le diagnostic ante mortem n'avait pas été porté dans 70% des cas [20]. La situation est différente pour les embolies pulmonaires massives, avec un état de choc, pour lesquelles la suspicion clinique est le plus souvent très forte. Les diagnostics différentiels essentiels sont le choc cardiogénique, la dissection aortique et la tamponnade ; l'examen complémentaire de choix est alors constitué par l'échographie cardiaque comme le recommande l'European Society of Cardiology [1]. Cette recommandation se heurte cependant aux disponibilités locales en examens complémentaires ce qui nous a conduit à réaliser des scintigraphies de ventilation perfusion et des scanners thoraciques spiralés pour la confirmation diagnostique. Les scintigraphies réalisées ont toutes été contributives (forte probabilité ou probabilité intermédiaire d'embolie pulmonaire). Ces résultats sont en apparente contradiction avec l'étude PIOPED [8] qui retrouvait un pourcentage important de scintigraphies non contributives au diagnostic (50%). Cependant, dans notre série, il s'agissait d'embolies pulmonaires massives, avec un pourcentage d'amputation moyen proche de 50% ce qui peut expliquer ces meilleurs résultats. De plus, en cas de probabilité intermédiaire, la très forte suspicion clinique nous a conduit à réaliser la thrombolyse, du fait de la gravité majeure des tableaux cliniques présentés.

La mortalité dans le sous-groupe de 96 patients avec embolie pulmonaire et instabilité hémodynamique dans l'étude ICOPER, a été mesurée à 58.3% [21]. Les patients de notre

série appartenait clairement à cette catégorie comme le montre les anomalies des signes vitaux lors de leur admission et la présence de signes de mauvaise perfusion tissulaire.

Le traitement symptomatique a initialement inclus un remplissage vasculaire en l'absence de signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite majeure, celui-ci étant susceptible d'améliorer le débit cardiaque chez ces patients en défaillance circulatoire sur embolie pulmonaire massive [22]. La majorité des patients a alors bénéficié d'une perfusion de dobutamine à doses croissantes, comme cela est recommandé [1 ; 23].

Bien que recommandée par diverses sociétés savantes [1] et acceptée par la Food and Drug Administration, la thrombolyse des embolies pulmonaires massives n'a pas fait la preuve de son efficacité en terme de mortalité sur de grands essais thérapeutiques contre héparine [24]. En effet, l'étude UPET n'a pas démontré de supériorité dans le bras urokinase contre héparine seule en terme de mortalité mais les embolies pulmonaires incluses n'étaient pas toutes massives et les doses élevées de thrombolytique ont provoqué un taux très élevé de complications hémorragiques [25]. D'autres essais thérapeutiques ont comparé l'altéplase à l'héparine mais ont inclus des patients indemnes d'état de choc. Les critères d'efficacité étaient hémodynamiques : diminution de la pression artérielle pulmonaire [26], amélioration de dysfonction ventriculaire droite [13]. Ces essais ont démontré l'efficacité de l'altéplase sur les critères principaux choisis mais n'étaient pas destinés à mettre en évidence une diminution de mortalité. Un seul essai prospectif randomisé a comparé la streptokinase à l'héparine seule chez des patients avec état de choc mais n'a inclus que 8 patients car les 4 patients du bras streptokinase ont tous survécu alors que ceux du groupe héparine sont tous décédés [4]. La stratification du risque vital paraît donc essentielle dans le choix thérapeutique, et bien que l'on manque encore de preuves solides, il existe un consensus pour recommander la thrombolyse dans les embolies pulmonaires avec état de choc [1 ; 24].

Le protocole d'administration de l'alteplase utilisé dans notre série a été choisi dans notre service après la publication de deux études prospectives randomisées [2 ; 18 ; 27] ayant montré son équivalence avec le schéma usuel en terme de tolérance (incidence des saignements) et d'efficacité (diminution du pourcentage d'obstruction pulmonaire). Ce protocole est plus simple d'emploi et permet d'utiliser une dose moindre d'alteplase.

En terme d'efficacité, la mortalité hospitalière était relativement basse chez ces patients en instabilité hémodynamique en comparaison avec celle du sous groupe de l'étude ICOPER [21]. Cette comparaison a ses limites car, dans cette étude, les caractéristiques du sous groupe de patients hémodynamiquement instables ne sont pas détaillées et la mortalité était mesurée trois mois après l'épisode aigu.

La tolérance a été bonne avec un faible taux de complications hémorragiques probablement en rapport également avec l'absence d'angiographie pulmonaire ou d'autres gestes invasifs car la majorité des hémorragies graves, quelle que soit leur définition est due à la ponction veineuse pour l'angiographie surtout en site fémoral [28]. Il n'a pas été noté d'hémorragie intracérébrale mais l'incidence de ces événements n'est que de 1.9% dans un travail rétrospectif incluant 312 patients [29]. Par ailleurs, le facteur de risque principal identifié dans ce travail était une hypertension artérielle diastolique, qui était par définition absente chez nos patients.

La thrombolyse a été réalisée dans le service d'urgence dans un délai moyen de 2.2 heures après l'admission. Plus que le lieu, l'élément important est probablement l'administration la plus précoce possible du thrombolytique après confirmation diagnostique dans un environnement permettant de monitorer le patient et de mettre en oeuvre les manœuvres de réanimation lorsque celles ci sont nécessaires.

L'arrêt cardiaque récupéré grâce aux manœuvres usuelles de réanimation au cours d'une embolie pulmonaire est un facteur de très mauvais pronostic comme l'a montré une étude

rétrospective portant sur 60 patients. Chez les 21 patients ayant bénéficié d'une thrombolyse à l'altéplase, seuls deux étaient vivants à la sortie de l'hôpital [30]. Les deux patients de notre série ayant présenté le même événement sont également décédés.

Deux autres patients n'ont pas été inclus dans ce travail rétrospectif car ils n'ont pu bénéficier d'un examen d'imagerie avant l'arrêt cardiaque. Une thrombolyse de sauvetage a cependant été tentée devant la très forte suspicion clinique d'embolie pulmonaire massive mais est restée inefficace. Un travail récent a évalué la thrombolyse dans un collectif de patients ayant un arrêt cardiaque ne répondant pas au traitement usuel et a montré un bénéfice en terme de survie à 24 heures [31]. Cette modalité thérapeutique doit cependant être validée par d'autres travaux.

Cette étude a des limites importantes car il s'agit d'un recueil rétrospectif avec les défauts inhérents à ce type de travail mais elle reposait sur un protocole de service. De plus, le collectif de patients est faible ne permettant pas de conclure, en particulier sur le pourcentage d'hémorragies graves ou cérébrales, sur les durées d'hospitalisations, sur le pronostic à plus long terme. Il nous paraissait donc intéressant d'obtenir un groupe contrôle, pouvant servir de repère. Le choix d'une étude rétrospective s'est imposé à nous car il était difficile sur le plan éthique, d'envisager une nouvelle étude prospective, thrombolyse contre héparine seule, dans cette population d'embolies pulmonaires massives avec état de choc au vu des résultats de la littérature et de ce travail. La recherche du groupe contrôle s'est avérée non contributive du fait qu'un seul patient sur les 190 dossiers sélectionnés répondait aux critères d'embolie pulmonaire massive.

Cet échec peut être attribué à plusieurs facteurs : La forte proportion des perdus de vue qui représente 25% des patients due à une accumulation de facteurs dispersants des dossiers aux niveau des différents sites d'archivages. Les erreurs de codage PMSI des diagnostics d'hospitalisation ont conduit à écarter près de 12 % des dossiers. Par ailleurs, le faible nombre

de patients présentant des embolies pulmonaires massives provient également du fait qu'ils soient bien identifiés lors de leur prise en charge et bénéficient de ce fait d'un traitement par thrombolyse. Il faut également très certainement attribuer une part de responsabilité conséquente dans la gravité du tableau clinique initial, qui engendre de ce fait une mortalité pré-hospitalière probablement très importante, et qui n'apparaît donc pas dans notre étude.

La prolongation de ce travail pourrait donc rechercher à intégrer ces patients et ainsi s'orienter vers la prise en charge pré-hospitalière des patients présentant une embolie pulmonaire massive. Dans le cadre hospitalier, s' il semble désormais acquis que la thrombolyse soit favorable au pronostic des patients présentant des embolies pulmonaires massives, une étude récente a également montré l'efficacité d'un traitement thrombolytique contre héparine seule chez des patients présentant des embolies pulmonaires sub-massive diagnostiquées sur des critères échographiques et ouvre donc un nouvel axe de recherche clinique.

CONCLUSION

Depuis bien longtemps, l'utilisation des thrombolytiques fait partie de la pratique quotidienne des urgentistes de par leur usage fréquent dans la prise en charge des infarctus du myocarde à leur phase aiguë.

Plus récemment, l'utilisation de ces molécules a été étendue à d'autres pathologies de la médecine d'urgence, qui ne bénéficiaient jusqu'à présent que de traitements symptomatiques et non de traitements curatifs, dont les pronostics vitaux et fonctionnels étaient particulièrement sombres. Il s'agit notamment de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et embolies pulmonaires à leur phase aiguë, pratiques jusqu'alors délaissées du fait du manque de références dans la littérature en terme de bénéfices et d'effets secondaires, laissant à chaque intervenant le choix de sa prise en charge en fonction de son habitude clinique.

Cette étude, du fait de l'absence de population témoin n'a pas atteint son objectif, qui était de mettre en évidence une efficacité en terme de mortalité de la thrombolyse face à un traitement par héparine seule dans la prise en charge des embolies pulmonaires massives. Elle permet en revanche de conforter les données actuelles de la littérature, en montrant que la thrombolyse, la plus précoce possible, de patients présentant une embolie pulmonaire avec état de choc par un bolus d'alteplase, est potentiellement efficace en terme de mortalité, bien tolérée, et reste facile à mettre en œuvre dans un service d'urgence.

Elle permet également sur le plan local d'évaluer l'efficacité de l'identification de ces patients lors de leur passage aux urgences, et donc de valider les protocoles de services mis en place.

Bibliographie

- 1- Task Force Report : guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000 : 21 ; 1301-36.
- 2- Sors R, Pacouret G, Azarian R et col. Hemodynamic effects of bolus vs 2h infusion of alteplase in acute pulmonary embolism. A randomized controlled trial. Chest 1994 : 106 ; 712-7.
- 3- Goldhaber S, Agnelli G, Levine M. Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. Chest 1994 : 106 ; 718-24.
- 4- Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, De Lourdes Garcia M et col. Streptokinase versus heparin alone in massive pulmonary embolism : a randomized controlled trial. J Thromb Thrombolysis 1995 : 2 ; 227-9
- 5- SZ Goldhaber. Pulmonary embolism thrombolysis. Broadening the paradigm for its administration. Circulation. 1997 ; 96 : 716-718.
- 6- Pulmonary embolism M Besson, F Talavera, G Setnik, J Halamka, RE o'Connor. E medecine 1999.
- 7- B Charbonnier, G Simonneau. L'embolie pulmonaire. La lettre de la thrombolyse 2000.
- 8- The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). : JAMA 1990 May ; 263 : 2753-59
- 9- Bojan Krivec, Gorazd Voga, Ivan Zuran, Rafael Skale, Roman Pareznik, Matej Podbregar, Marko Noc. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism. Chest 1997 ; 112 : 1310-16
- 10- I chagnon, H Bournameaux, D Aujesky, PM Roy, AL Gourdier, J Cornuz, T Perneger, A Perrier. Comparaison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patient with suspected pulmonary embolism. Am J Med. 2002 ; 113:269-275.
- 11- J.L. Diehl, Procédures Opérationnelles Standardisées embolies pulmonaires graves, www.srlf.org. 1999.
- 12- Katriina M. Mikkola, Sanjay R. Patel, MD, J. Anthony Parker, MD, PhD, Francine Grodstein, ScD, and Samuel Z. Goldhaber, MD. Increasing age is a major

risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. Am Heart J 1997 ; 134 :69-72.

-13- Goldhaber SZ, Haide WD, Fedstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism : randomized trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993 : 341 ; 507-11.

-14- Konstantinides S, Geibel A, Olsschewski M et col. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Results of a multicenter registry. Circulation 1997 : 96 ; 882-8.

-15- S Konstantinides, A Geibel, G Heusel, F Heinrich, W Kasper. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med 2002 ; 347 :1143-50.

-16- Guy Meyer, MD, Hervé Sors, MD, Bernard Charbonnier, MD, Wolfgang Kasper, MD, Jean-Pierre Bassand, MD, Marc Verstraete, MD. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism : A european multicenter double-blind trial. J Am Coll Cardiol 1992 ; 19 :239-45.

-17- SZ Goldhaber. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. International journal of cardiology 1998.

-18- Goldhaber SZ. Thrombolysis in pulmonary embolism : a debatable indication. Thromb haemost 2001 ; 86 : 444-51.

-19- Wolfe TR, Hartsell SC. Pulmonary embolism: making sense of the diagnostic evaluation. Ann Emerg Med 2001 ; 37 : 504-14.

-20- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995 ;108 :978-81.

-21- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999 ; 353 : 1386-9.

-22- Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. Crit Care Med. 1999 ;27 :461-3.

-23- Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. Crit Care Med 1985 ;13 : 1009-1012.

-24- Goldhaber SZ. Thrombolysis in pulmonary embolism : a debatable indication. Thromb Haemost 2001 ; 86 : 444-51.

-25- The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A national cooperative study. Circulation 1973 ; 96 : 882-8.

- 26- Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A et al. PAIMS 2 : Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2. J Am Coll Cardiol 1992 ; 20 ; 520-6.
- 27- Goldhaber SZ, Feldstein ML and Sors H. Two trials of reduced bolus alteplase in the treatment of pulmonary embolism. An overview. Chest 1994 ; 3 ; 725-6.
- 28- Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl JL, Journois D, Sors H. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. Am J Med 1998 ;105 :472-7.
- 29- Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. Chest 1997 ;111 :1241-45.
- 30- Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, Janata K, Domanovits H, Holzer M, Berzlanovich A, Bankl HC, Laggner AN. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. Arch Intern Med 2000 ;160 :1529-35.
- 31- Bottiger BW, Bode C, Kern S, Gries A, Gust R, Glatzer R, Bauer H, Motsch J, Martin E. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. Lancet 2001 ;357 :1583-5.
- 32- Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001 ;161 :92-7.
- 33- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol 1997 ;30 : 1165-71.

BU Santé
Nantes

NOM: BINET

PRENOM : Nicolas

Titre de Thèse :

Embolies pulmonaires massives aux urgences. Série rétrospective.

RESUME

Notre étude regroupe 21 cas de patients admis aux urgences, présentant une embolie pulmonaire massive avec un état de choc, et ayant reçu un traitement thrombolytique d'alteplase à la dose 0,6 mg/kg. Notre objectif était de les comparer à une population témoin de patients admis dans la même période, pour mettre en évidence un bénéfice de cette thérapeutique en terme de mortalité précoce. L'isolement de ce groupe contrôle s'étant révélé infructueux, nous avons réalisé notre étude sur les seuls patients thrombolysés. Il en ressort que la thrombolyse des patients présentant une embolie pulmonaire massive par un bolus d'altéplase est potentiellement efficace et bien tolérée.

MOTS-CLES

Pulmonary Embolism, Thrombolytic Therapy.