

Gestion de l'embolie pulmonaire grave

J.-L. DIEHL (1), A. MERCAT (2)

(1) Service de Réanimation Médicale, Hôpital Boucicaut, Paris.

(2) Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

e-mail: jLDiehl@invivo.edu

SUMMARY

Management of life-threatening pulmonary embolism

In-hospital mortality is high when pulmonary embolism is complicated by hemodynamic instability and/or pulmonary hypertension. Death occurs frequently within the first hours after admission. This implies specific diagnostic and therapeutic management. Spiral CT seems to be an excellent diagnostic procedure in this setting. However, pulmonary angiography and perfusion lung scan can also be employed. Cardiac echography can help in the diagnosis and therapeutic decision making. Supportive therapy mainly includes correction of hypovolemia if

present, a limited volume loading in other cases, and the use of dobutamine. Norepinephrine is the drug of choice when hypotension is present. Thrombolytic agents are indicated in case of hemodynamic instability. Modalities of administration and contra indications are currently well established. Surgical embolectomy should be performed in cases of uncontrolled shock, when thrombolysis is contra-indicated or uneffective.

Key-words : Massive pulmonary embolism. Spiral CT. Thrombolysis.

RÉSUMÉ

La mortalité hospitalière des embolies pulmonaires compliquées d'instabilité hémodynamique clinique et/ou d'hypertension artérielle pulmonaire est élevée. Le décès survient souvent dans les premières heures de la prise en charge. Ceci implique des contraintes diagnostiques et thérapeutiques. Au plan diagnostique, le scanner thoracique à acquisition hélicoïdale paraît un excellent choix de première intention dans cette situation, même si l'angiographie pulmonaire et la scintigraphie pulmonaire peuvent garder une place dans certains centres ou dans des situations particulières. L'échographie cardiaque constitue un outil d'orientation diagnostique et thérapeutique de grand intérêt. Le traitement symptomatique de la défaillance hémodynamique repose sur la correction d'une éventuelle hypovolémie, sur une

expansion volumique limitée dans les autres cas, ainsi que sur l'emploi de la dobutamine. La noradrénaline est la drogue de choix en cas d'hypotension artérielle systémique. La thrombolyse médicamenteuse est indiquée en cas d'instabilité hémodynamique clinique. Ses contre-indications et ses modalités d'administration sont actuellement bien codifiées. L'embolectomie sous circulation extra-corporelle doit être proposée en cas d'état de choc sévère non contrôlé quand la thrombolyse médicamenteuse est contre-indiquée ou inefficace.

Mots-clés : Embolie pulmonaire grave. Scanner hélicoïdal. Thrombolyse.

Introduction

En l'absence de traitement, la mortalité hospitalière des embolies pulmonaires aiguës, appréciée sur des séries déjà anciennes, est proche de 25 à 30 %. Par contraste, la mortalité précoce des sujets anticoagulés de façon conventionnelle, par héparine non fractionnée ou par héparine de bas

poins moléculaire, a été récemment retrouvée à des chiffres aussi bas que 5 à 7 % [1-2]. Une revue générale intégrant la plupart des études prospectives évaluant différentes modalités thérapeutiques a même retrouvé un taux d'embolies pulmonaires fatales de 1,5 % [3]. Il est à noter toutefois que ces chiffres sont issus d'essais cliniques dont le recrutement était par essence biaisé par rapport à un

recrutement tout venant, d'où une sous-estimation probable de la mortalité réelle de la maladie. Certaines études suggèrent en effet une mortalité plus élevée, de l'ordre de 6 à 15 % [4-6]. Par ailleurs, il a été démontré de longue date que, chez les sujets sans antécédents cardio-respiratoires, le retentissement hémodynamique, apprécié sur le cathétérisme cardiaque droit, n'était observé qu'au-delà d'une obstruction vasculaire supérieure à 50 %, définissant ainsi le cadre des embolies pulmonaires massives [7-8]. Au-delà de ce seuil, il existe en effet une élévation hyperbolique des résistances artérielles pulmonaires. Cette élévation résulte initialement d'une élévation isolée de la pression artérielle pulmonaire puis, au-delà de 30 à 35 mmHg de pression artérielle pulmonaire moyenne, d'une réduction du débit cardiaque. Cette augmentation des résistances artérielles pulmonaires est en outre responsable d'une dilatation et d'une dysfonction ventriculaire droite, d'une altération de la fonction ventriculaire gauche pouvant être reliée au phénomène de septum paradoxal et, dans les formes les plus sévères, d'une ischémie myocardique par baisse du débit coronaire. Chez les sujets présentant des antécédents cardio-respiratoires, un tel retentissement hémodynamique peut s'observer pour des degrés d'obstruction vasculaire bien inférieurs à ceux utilisés traditionnellement pour définir le cadre des embolies pulmonaires aiguës massives. En terme de mortalité, il n'y a pas d'arguments formels permettant d'affirmer que la mortalité hospitalière des embolies pulmonaires massives est plus élevée que celle de l'ensemble des embolies pulmonaires hospitalisées. Si l'on raisonne néanmoins en terme d'embolie pulmonaire grave, définie sur le retentissement hémodynamique, plusieurs études plaident pour une mortalité plus importante. Alpert rapportait dans une étude portant sur 144 patients une mortalité de 5 % chez les patients présentant une embolie pulmonaire submassive, une mortalité de 6 % chez ceux présentant une embolie pulmonaire massive mais sans signe clinique de gravité, et finalement une mortalité de 32 % chez les patients présentant une embolie pulmonaire massive associée à une hypotension artérielle [9]. De même, Diehl *et coll.* rapportaient, dans une série de 54 embolies pulmonaires massives traitées par bolus de 1 mg/kg de rtPA, un décès chez 39 patients hémodynamiquement stables à l'admission contre 4 décès chez 15 patients choqués à l'admission [10]. Finalement, une étude évaluant l'intérêt de la fibrinolyse chez les patients présentant une embolie pulmonaire massive mal tolérée sera interrompue avant le terme prévu en raison du décès des 4 premiers patients traités par héparine [11]. La portée de cette étude est néanmoins limitée par le très faible nombre de patients inclus.

Une autre façon récente d'aborder ce problème consiste en l'analyse de données issues d'importants registres hospitaliers. Le registre MAPPET, incluant 1 001 patients

souffrant d'une embolie pulmonaire massive, rapportait une mortalité hospitalière de 8,1 % chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire ou un dysfonctionnement ventriculaire droit apprécié par l'échocardiographie, une mortalité de 15,2 % en cas d'hypotension artérielle associée, et une mortalité de 24,5 % en cas de choc cardiogénique [12]. En outre, les patients ayant présenté un arrêt cardiorespiratoire présentaient une mortalité de 64,8 %. L'ensemble de ces données laisse à penser que la mortalité des embolies pulmonaires graves est probablement supérieure à 20 %. Ceci justifie à l'évidence l'élaboration d'attitudes thérapeutiques différentes de la simple anticoagulation conventionnelle. De même, considérant que le décès des malades choqués souffrant d'embolie pulmonaire survient généralement en quelques heures, une confirmation particulièrement rapide du diagnostic est souhaitable [13]. En conséquence, les stratégies diagnostiques et thérapeutiques sont particulières quand l'on suspecte une embolie pulmonaire grave.

Stratégies diagnostiques

Assurer le diagnostic d'embolie pulmonaire chez un patient présentant un tableau de détresse hémodynamique et/ou respiratoire sévère peut s'avérer parfois extrêmement difficile. Il faut tenir compte en effet des caractéristiques intrinsèques (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative) des différents examens complémentaires mais encore de leur disponibilité (de jour comme de nuit) dans l'institution où est pris en charge le patient, de la nécessité ou non de réaliser un transport intra ou inter-hospitalier vers une structure de radiologie ou vers une structure de médecine nucléaire, et enfin du caractère plus ou moins invasif des examens complémentaires.

Hormis l'angiographie pulmonaire, longtemps considérée comme l'examen de référence dans ce contexte, la stratégie diagnostique peut également faire appel à la scintigraphie pulmonaire, au scanner spiralé, à l'angiographie par résonance magnétique nucléaire, au dosage des D-dimères, à l'échographie veineuse des membres inférieurs, et enfin à l'échographie cardiaque. Nous allons donc détailler la place que l'on peut réserver à ces différents examens dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire grave.

ANGIOGRAPHIE PULMONAIRE

Aucune étude publiée n'est spécifiquement consacrée à l'angiographie pulmonaire dans le cadre de la suspicion d'embolie pulmonaire grave. Des résultats issus de l'étude PIOPED suggèrent néanmoins que la sensibilité de l'examen est supérieure à 98 % dans ce cadre, avec une concordance entre observateurs supérieure à 98 % [14]. De fait,

dans cette étude, les discordances entre observateurs étaient observées de façon beaucoup plus fréquente en cas d'embolies pulmonaires sous-segmentaires. Dans le cadre de l'embolie pulmonaire grave, l'angiographie pulmonaire connaît néanmoins quelques limites : en premier lieu, celle-ci impose un transport du malade vers une structure de radiologie vasculaire ce qui est en soi un facteur d'aggravation et nécessite des précautions particulières [15]. Par ailleurs, l'angiographie pulmonaire doit impérativement être réalisée par injection intra-artérielle pulmonaire, que la technique soit conventionnelle ou numérisée [16]. Ceci nécessite un cathétérisme vasculaire lui-même source de complications hémorragiques parfois graves sous traitement anticoagulant et a fortiori en cas d'administration ultérieure d'un traitement thrombolytique. Dans l'étude UPET, une hémorragie grave au point de ponction survenait chez 10 % des malades thrombolysés et représentait la première cause de complications hémorragiques [17]. Dans une étude plus récente s'intéressant à un collectif de patients présentant une embolie pulmonaire massive traitée par rtPA, Meyer rapportait comme seul facteur prédictif de complications hémorragiques graves la réalisation de l'angiographie pulmonaire par abord fémoral en opposition à l'abord brachial [18]. Hormis les hémorragies, l'on a rapporté d'autres complications en relation avec la procédure (dégradation hémodynamique dans les suites de l'injection d'iode, réaction d'intolérance à l'iode, troubles de conduction auriculo-ventriculaires, perforation myocardique en relation avec l'emploi de cathéters rigides...). La mortalité globale liée à l'examen reste néanmoins faible, variant de 0 à 0,5 % selon les études [14, 19-20]. Malgré ses limites, l'angiographie pulmonaire reste parfois le seul examen disponible. Ses excellentes sensibilité et spécificité dans ce cadre permettent de poser avec sûreté les indications thérapeutiques. Enfin, la prise des pressions dans l'artère pulmonaire ainsi que la mesure de la saturation veineuse mêlée en O₂ par simple prélèvement par la sonde d'angiographie permettent d'une part d'identifier les malades les plus à risque de complications liées à la procédure, et d'autre part d'identifier ceux qui bénéficieront le plus d'un traitement thrombolytique [21-22]. Ainsi, l'angiographie pulmonaire peut garder une place dans la stratégie diagnostique des embolies pulmonaires massives.

SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE

Les données les plus fiables sur la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion et sur la scintigraphie de perfusion seule sont issues de l'étude PIOPED, dont on rappelle qu'elle avait évalué cet examen chez 931 patients suspects d'embolie pulmonaire [23]. Sur ce collectif, le résultat de l'examen était classé en haute probabilité d'embolie pulmonaire chez 13 % des patients et en normal

ou presque normal chez 14 % d'entre eux. Un aspect de faible probabilité d'embolie pulmonaire était retrouvé chez 39 % des patients et un aspect de probabilité intermédiaire chez 34 %.

Dans la pratique, et en considérant cet examen isolément, seuls les deux premiers aspects sont utiles au diagnostic (soit dans 27 % des cas). Ainsi, la scintigraphie pulmonaire de haute probabilité associée à un contexte clinique évocateur autorise à traiter les patients sans autre exploration. Plusieurs études ont confirmé cette attitude, en utilisant parfois des scores de probabilité clinique basés essentiellement sur la notion d'antécédent thromboembolique personnel, l'existence de facteur de risque thromboembolique, et l'existence ou non d'un diagnostic alternatif susceptible d'expliquer les anomalies cliniques, radiographiques ou gazométriques éventuellement observées [24-25]. En considérant le faible pourcentage de patients de l'étude PIOPED présentant un aspect de haute probabilité, l'on pourrait à première vue considérer que cet examen, certes non invasif mais nécessitant un transfert dans un service spécialisé, n'a pas sa place dans le cadre du diagnostic de l'embolie pulmonaire massive. Néanmoins, en cas d'obstruction vasculaire pulmonaire proximale et/ou importante, l'aspect de haute probabilité est retrouvé avec une grande fréquence par rapport aux aspects de probabilité intermédiaire et de faible probabilité [23]. Ceci autorise à notre sens la mise en œuvre de cet examen dans le cadre de la prise en charge des embolies pulmonaires graves, sous condition qu'il puisse être réalisé sans délai, avec des conditions satisfaisantes de transport intra-hospitalier vers le service de médecine nucléaire. Le caractère parfaitement non invasif de l'examen, sa rapidité d'exécution, l'absence d'injection d'iode, et l'intérêt dans le cadre du suivi concourent au maintien de celui-ci dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire grave.

L'apport diagnostique de la scintigraphie pulmonaire de perfusion seule a également été précisé par l'étude PIOPED [26]. Les valeurs opérationnelles des différents aspects décrits plus haut demeurent identiques, que l'on considère la scintigraphie de ventilation-perfusion ou l'analyse couplée de la scintigraphie de perfusion seule et de la radiographie thoracique. Néanmoins, un certain nombre de patients classés dans le groupe haute probabilité après analyse de la scintigraphie de ventilation-perfusion sont classés en probabilité intermédiaire après analyse de la perfusion seule, sans néanmoins que la différence de répartition soit statistiquement significative. Ceci justifie l'attitude consistant à réaliser en première intention une scintigraphie pulmonaire de perfusion seule dans le cadre de la suspicion d'embolie pulmonaire grave, en sachant que les développements techniques de la scintigraphie de ventilation, utilisant en particulier comme isotope le tech-

nétium, autorisent la réalisation de celle-ci dans un second temps en cas de doute diagnostique persistant.

Plus récemment, la valeur de la seule scintigraphie de perfusion a été évaluée avec des critères diagnostiques différents sur un large collectif de 890 patients [27]. Associés à une forte probabilité clinique, appréciée sur les caractères mentionnés plus haut, les critères scintigraphiques définis par les auteurs, fondés sur l'existence de défaut de perfusion à limite nette, couplés ou non à des anomalies radiographiques, avaient une valeur prédictive positive de 99 % alors que la valeur prédictive négative d'une scintigraphie anormale, mais non évocatrice d'embolie pulmonaire selon ces critères, couplée à une faible probabilité clinique, était de 97 %.

SCANNER SPIRALÉ

La tomодensitométrie thoracique spiralee, grâce à l'acquisition rapide d'un volume incluant l'ensemble des artères pulmonaires jusqu'au niveau segmentaire, permet d'explorer l'ensemble de ces vaisseaux en 20 à 40 secondes d'apnée sur des coupes de 5 mm. Les études évaluant cet examen dans le cadre de la suspicion d'embolie pulmonaire (du niveau proximal jusqu'au niveau segmentaire isolé) retrouvaient des valeurs de sensibilité comprises entre 63 et 100 % et une spécificité généralement élevée, comprise entre 78 et 100 % [28-32]. L'étude de Blum, limitée aux embolies pulmonaires massives, retrouvait une sensibilité et une spécificité de 100 % [29]. La spécificité et surtout la sensibilité semblent en revanche moins satisfaisantes pour le diagnostic des embolies pulmonaires sous-segmentaires [30-32]. Néanmoins, dans le cadre de la suspicion d'embolie pulmonaire grave chez un patient sans pathologie cardiorespiratoire sévère sous-jacente, ces limites paraissent de peu d'importance. L'impossibilité pour un patient d'observer un temps d'apnée suffisant à l'acquisition des images représente par contre parfois un obstacle plus important. En opposition à l'angiographie pulmonaire, cet examen dispense d'un abord vasculaire central et de la montée d'une sonde dans l'artère pulmonaire. Il présente aussi l'avantage non négligeable d'aider parfois au diagnostic différentiel. Enfin, l'équipement scanographique est une aide précieuse dans des situations d'urgence très diversifiées en dehors du cadre de l'embolie pulmonaire grave. L'augmentation rapide du nombre de ces équipements, son caractère non invasif ainsi que ses caractéristiques intrinsèques dans le cadre de la suspicion d'embolie pulmonaire massive en font donc un très bon candidat comme examen de première intention face à une suspicion d'embolie pulmonaire grave.

D-DIMÈRES

Les D-dimères résultent de la lyse de la fibrine par la plasmine, au cours de la fibrinolyse physiologique. Il a été

démonstré qu'une concentration plasmatique de D-dimères inférieure à 500 µg/l, mesurée par un test ELISA ou équivalent, possède une valeur prédictive négative supérieure à 95% et permet ainsi de récuser le diagnostic à condition que la probabilité clinique ne soit pas élevée [33]. Le test de référence présente l'inconvénient d'être long, coûteux et de nécessiter un technicien entraîné. De nouveaux tests actuellement en cours d'évaluation permettent de palier ce type d'inconvénient [34-37]. Le pouvoir d'exclusion du test est considérablement diminué chez les patients déjà hospitalisés, les patients âgés, les patients cancéreux, infectés, souffrant d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, d'un traumatisme ou en situation postopératoire [38]. En pratique, le dosage des D-dimères ne peut donc être envisagé dans ce contexte que par une méthode rapide, fiable, chez un patient consultant aux Urgences et indemne des affections suscitées.

ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE

L'échographie cardiaque transthoracique, couplée ou non au Doppler, affirme le diagnostic de cœur pulmonaire aigu. Parmi les signes échographiques les plus fréquemment relevés, les plus utiles sont l'existence d'une dilatation ventriculaire droite, avec un rapport VD/VG supérieur à 0,6 ou supérieur à 1 suivant les études, et d'une cinétique paradoxale du septum interventriculaire. Deux études, basées sur ces critères, rapportent une excellente spécificité de l'échographie cardiaque transthoracique pour le diagnostic d'embolie pulmonaire [39-40]. Une troisième étude est discordante [41]. Il paraît donc prématuré de se fonder uniquement sur l'existence de signes échocardiographiques de cœur pulmonaire aigu pour affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire grave, a fortiori si l'on a la notion d'antécédents cardiorespiratoires à même d'influer sur les résultats de l'examen. Néanmoins, dans des situations de gravité extrême où tout transport intra-hospitalier pour confirmation du diagnostic paraît contre-indiqué, il peut être admissible de se contenter des données échographiques pour décider de la mise en œuvre des thérapeutiques spécifiques de l'embolie pulmonaire grave.

La visualisation directe des thrombus a été rapportée rarement par voie transthoracique et plus souvent par voie transoesophagienne. Plusieurs séries de patients atteints ou suspects d'embolie pulmonaire massive ont permis de préciser les valeurs de sensibilité et de spécificité de l'échographie trans-oesophagienne par rapport aux examens radiologiques de référence (angiographie et/ou scanner spirale) [41-44]. Les résultats sont résumés sur le *tableau I*. La sensibilité ne dépasse jamais 85 % et plusieurs auteurs signalent des faux positifs [42-44]. L'intérêt de cette approche paraît donc limité pour affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire grave. Néanmoins, dans les situa-

TABLEAU I. — *Sensibilité et spécificité de l'échographie cardiaque par voie transœsophagienne pour le diagnostic d'embolie pulmonaire.*

Auteur (ref)	n	Critères de sélection	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Wittlich [42]	44	CPA	61	88
Pruszczyk [41]	32	Suspicion clinique et CPA	80	100
Steiner [43]	35	Suspicion clinique	50	85
Steiner [43]	24	Suspicion clinique d'embolie massive	82	85
Vieillard-Baron [44]	21	Suspicion clinique et CPA	84	84

Abbréviation : CPA existence de signes de cœur pulmonaire aigu à l'échographie transthoracique.

tions dramatiques déjà évoquées où le transport intra-hospitalier pour confirmation du diagnostic paraît inenvisageable, l'échographie transœsophagienne présente l'incomparable intérêt d'être réalisable au lit du patient, d'être bien tolérée, et de représenter une aide précieuse au diagnostic différentiel permettant ainsi parfois de résoudre des impasses diagnostiques et d'aider aux choix thérapeutiques.

ANGIOGRAPHIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

Cette méthode séduisante, évitant les inconvénients d'une injection de produit de contraste iodé, a donné lieu à une publication encourageante en dehors du cadre de l'embolie pulmonaire grave [45]. Néanmoins, en raison d'une évaluation encore préliminaire et surtout de la très faible disponibilité de cet examen dans le cadre de l'urgence, l'on ne peut en recommander la réalisation dans ce cadre en dehors d'essais cliniques.

EXPLORATION VEINEUSE

L'embolie pulmonaire ne représentant que l'un des deux pôles de la maladie thromboembolique, il a pu être suggéré que la mise en évidence d'une thrombose veineuse profonde, généralement par échographie veineuse, pouvait suffire à affirmer le diagnostic dans un contexte de probabilité clinique intermédiaire ou élevée, principalement dans les situations où l'on retrouve à la scintigraphie pulmonaire un aspect de probabilité intermédiaire ou de faible probabilité [46]. Néanmoins, en l'absence de signes cliniques de thrombose veineuse profonde, la rentabilité d'une telle approche paraît faible. La réalisation d'une échographie veineuse aboutit donc le plus souvent à une perte de temps sans bénéfice pour le patient qu'a une aide au diagnostic. On ne peut donc en recommander la pratique en première intention dans le cadre de la suspicion d'embolie pulmonaire grave.

APPROCHE DIAGNOSTIQUE INTÉGRÉE

Reposant sur une approche Bayésienne et sur les méthodes de l'analyse décisionnelle, plusieurs équipes ont montré que la mise en œuvre séquentielle de tests non invasifs permettait l'obtention d'un diagnostic fiable tout en évitant la réalisation d'une angiographie pulmonaire à la majorité des patients [47-48]. Ces approches sont détaillées ailleurs dans cet ouvrage. Elles ne paraissent en fait pas adaptées à la situation de l'embolie pulmonaire grave où l'on souhaite obtenir un diagnostic fiable dans un minimum de temps.

Traitement

L'embolie pulmonaire grave, telle qu'elle a été définie plus haut, nécessite une approche thérapeutique spécifique. Celle-ci associe un traitement symptomatique de la défaillance cardiorespiratoire et un traitement visant à obtenir une désobstruction rapide du lit artériel pulmonaire.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Oxygénothérapie et ventilation mécanique

L'hypoxémie est quasi constante dans l'embolie pulmonaire aiguë massive. Chez les sujets sans antécédent cardiorespiratoire, sa profondeur est corrélée à l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire [49]. Elle est en règle facilement corrigée par l'oxygénothérapie nasale. En effet, à la phase aiguë, le shunt droit-gauche intra-pulmonaire (par atelectasie ou œdème pulmonaire focal) est en règle minime [50]. Une hypoxémie profonde, non corrigée par l'oxygénothérapie nasale, est néanmoins parfois observée et doit alors faire rechercher un shunt droit-gauche intra-cardiaque secondaire à la réouverture d'un patent foramen ovale [51].

La ventilation mécanique permet de diminuer la demande en oxygène du fait de la mise au repos des muscles respiratoires d'une part et de la sédation qu'elle autorise d'autre part. Cependant, la ventilation en pression positive peut induire une chute notable du débit cardiaque et donc du transport artériel en oxygène par le biais d'une diminution du gradient de pression de retour veineux. Cet effet est d'autant plus préjudiciable que le ventricule droit est, en cas d'embolie pulmonaire aiguë massive, très dépendant des conditions de précharge [52].

En pratique, les indications de la ventilation mécanique sont donc rares et se résument à l'existence soit d'une détresse respiratoire suraiguë, soit de troubles de conscience majeurs secondaires à un bas débit cardiaque, ou encore à la survenue d'un arrêt cardiorespiratoire [53]. Le risque hémorragique en cas de thrombolyse ultérieure doit faire préférer l'intubation par la voie orotrachéale en opposition à la voie nasotrachéale. L'emploi d'une pression expiratoire positive externe est à déconseiller, afin d'éviter une augmentation trop marquée des pressions intrathoraciques. Enfin, l'institution de la ventilation mécanique devrait s'accompagner systématiquement d'une expansion volumique, par exemple sous forme d'une perfusion de 500 ml d'un colloïde artificiel.

Expansion volumique

Le recours à l'expansion volumique repose sur l'application au ventricule droit de la loi de Starling [54]. Cependant, l'interdépendance ventriculaire et l'ischémie ventriculaire droite peuvent théoriquement en limiter le bénéfice. En effet, l'expansion volumique peut aggraver la distension du ventricule droit et ainsi diminuer la précharge ventriculaire gauche par le biais de l'augmentation de la pression intra-péricardique d'une part et de la majoration du septum paradoxal d'autre part. L'expansion volumique pourrait par ailleurs induire ou majorer une ischémie ventriculaire droite par l'intermédiaire d'une augmentation des pressions intraventriculaires droites et donc d'une diminution du gradient de perfusion coronaire droit [54-55]. Les données de la littérature sont en fait contradictoires. Si plusieurs études expérimentales ont rapporté un effet délétère de l'expansion volumique sur le débit cardiaque, des études cliniques ont montré un effet bénéfique [53-54, 56-59]. Ainsi, dans une étude récente portant sur 13 patients présentant une embolie pulmonaire aiguë massive compliquée d'insuffisance circulatoire aiguë, Mercat *et coll.* ont montré que la perfusion rapide de 500 ml d'un colloïde artificiel augmentait l'index cardiaque de 25 % en moyenne [59]. En pratique, le recours à l'expansion volumique paraît indiscutable si l'on suspecte une hypovolémie, qui peut de façon pragmatique être attestée par l'absence de turgescence jugulaire spontanée. En l'absence d'hypovolémie, il paraît raisonnable de proposer une

expansion volumique limitée à 500 ml de colloïde artificiel.

Médicaments inotropes

Sur des modèles animaux d'embolie pulmonaire aiguë massive avec bas débit cardiaque et hypotension artérielle profonde, la noradrénaline a été à même de restaurer un débit cardiaque normal [54, 57, 60]. Cet effet bénéfique est attribué soit à un effet inotrope positif direct, soit à l'amélioration de la perfusion coronaire droite par augmentation de la pression aortique, soit enfin à un phénomène d'interdépendance ventriculaire systolique. Quoi qu'il en soit, la noradrénaline ne semble efficace qu'en cas d'hypotension profonde. Aucune étude clinique n'a évalué rigoureusement ses effets dans l'insuffisance circulatoire aiguë de l'embolie pulmonaire aiguë massive. Son utilisation paraît donc devoir être réservée aux formes compliquées d'hypotension artérielle.

Dans une étude expérimentale, Ducas *et coll.* ont montré que la dopamine et la dobutamine avaient des effets comparables [61]. Chez l'homme, Jardin *et coll.* rapportaient une augmentation significative de l'index cardiaque sous dobutamine dans une étude portant sur 10 patients atteints d'embolie pulmonaire aiguë massive compliquée d'insuffisance circulatoire aiguë [62]. Cette augmentation du débit cardiaque était due à une augmentation du volume d'éjection systolique alors que la fréquence cardiaque diminuait. La pression artérielle moyenne et la pression artérielle pulmonaire moyenne n'étaient pas significativement modifiées sous dobutamine. Dans cette même étude, ces auteurs rapportaient un effet équivalent de la dopamine sur le débit cardiaque, mais associé cette fois à une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, et de la pression artérielle pulmonaire.

Aucune étude contrôlée, tant expérimentale que clinique, n'a évalué les effets de l'adrénaline dans l'insuffisance circulatoire aiguë de l'embolie pulmonaire aiguë massive. Un cas d'amélioration hémodynamique significative a cependant été rapporté [63].

Enfin, l'isoprénaline présente l'intérêt potentiel d'associer un effet inotrope positif et un effet vasodilatateur artériel pulmonaire. Néanmoins, la vasoconstriction artérielle pulmonaire semble jouer le rôle secondaire dans la défaillance circulatoire de l'embolie pulmonaire aiguë massive. Surtout l'effet chronotrope marqué, l'effet bathmotrope, ainsi que la vasodilatation périphérique induite par l'isoprénaline en limitent considérablement son utilisation dans ce cadre. En effet, la majoration de l'hypotension artérielle peut en particulier être à l'origine d'une ischémie ventriculaire droite secondaire à la baisse de la pression de perfusion coronaire droite. On entre alors dans un véritable cercle vicieux pouvant précipiter la défaillance ventriculaire droite et l'insuffisance circulatoire aiguë. Ce phéno-

mène a été bien démontré expérimentalement, et peut expliquer les aggravations hémodynamiques observées en clinique [64].

On peut donc recommander en pratique l'emploi de la dobutamine dans l'embolie pulmonaire grave compliquée d'état de choc et/ou d'hypotension artérielle, à la posologie de 5 à 20 gamma/Kg/mn. En cas d'hypotension sévère non corrigée par la dobutamine seule, le recours rapide à la noradrénaline s'impose.

Vasodilatateurs

Si l'existence d'une vasoconstriction artérielle pulmonaire est clairement démontrée dans la plupart des modèles animaux d'embolie pulmonaire, son importance dans l'embolie pulmonaire aiguë massive chez l'homme est discutée et probablement minime. Par ailleurs, l'effet vasodilatateur systémique de nombre d'agents peut être responsable d'une diminution de la pression de perfusion coronaire, à même de précipiter la défaillance ventriculaire droite. Cet effet n'a par contre pas à être redouté en cas d'utilisation du monoxyde d'azote (NO) inhalé, du fait de l'absence d'effet vasodilatateur systémique. Dans le cadre de l'embolie pulmonaire aiguë massive, on a rapporté quelques cas d'amélioration hémodynamique sous NO inhalé [65-66]. Ces données paraissent cependant trop limitées pour en généraliser l'emploi, d'autant plus qu'un cas d'aggravation a également été rapporté [67].

DÉSObSTRUCTION ARTÉRIELLE PULMONAIRE

Fibrinolyse médicamenteuse

Il est démontré de longue date que le traitement thrombolytique présente une nette supériorité sur le traitement héparinique en terme de désobstruction artérielle pulmonaire précoce, ainsi qu'en terme d'amélioration des paramètres hémodynamique [68]. Néanmoins, ce n'est que très

récemment qu'un essai randomisé de petite taille a suggéré que ce traitement pouvait réduire la mortalité dans le cadre de l'embolie pulmonaire aiguë avec instabilité hémodynamique [11]. La fréquence des récurrences emboliques symptomatiques pourrait également être réduite [69]. Ces bénéfices sont néanmoins obtenus au prix d'une majoration du risque hémorragique. La définition des complications hémorragiques majeures varie grandement selon les études, ce qui limite la portée des comparaisons entre celles-ci [18]. Néanmoins, il semble que l'on puisse accepter la notion d'une majoration du risque de complications hémorragiques majeures par un facteur 2 ou 3 [69-74]. Dans ces conditions, il ne paraît licite d'administrer un traitement thrombolytique qu'aux embolies pulmonaires compliquées d'instabilité hémodynamique, en l'absence de contre-indication. L'extension des indications aux embolies pulmonaires massives stables cliniquement, mais avec des signes échographiques de cœur pulmonaire aigu, est encore actuellement un thème de recherche.

De nombreuses publications ont permis de préciser les modalités d'administration du traitement thrombolytique. Le *tableau II* présente à titre indicatif des exemples de protocoles modernes d'administration de fibrinolytiques, ainsi que les références correspondantes [70-74]. Aucun agent fibrinolytique n'a pu à l'heure actuelle démontrer de supériorité intrinsèque par rapport à ses concurrents. Les médicaments les mieux évalués sont l'urokinase, le rtPA, et la streptokinase. L'administration intra-artérielle pulmonaire n'a pas démontré de supériorité par rapport à l'administration intraveineuse périphérique [75]. Les protocoles de perfusion courte, inférieure à 2 heures, semblent présenter comme bénéfiques une efficacité hémodynamique plus rapide d'une part, et d'autre part un taux de complications hémorragiques majeures paraissant diminué [70-71, 76]. Ce dernier point n'a néanmoins pu être vérifié qu'en

TABLEAU II. — Exemples de protocoles courts d'administration des principaux thrombolytiques dans le cadre du traitement des embolies pulmonaires ; ces protocoles apparaissent sensiblement équivalents, tant en terme d'efficacité que de risque hémorragique.

Auteur (ref)	n	Thrombolytique	Posologie	Mortalité hospitalière (n)	Mortalité par hémorragie (n)
Goldhaber [70]	22	rtPA	100 mg sur 2 heures	2	0
Goldhaber [71]	44	rtPA	Idem	2	1
Goldhaber/Sors [73]	44	rtPA	Idem	2	0
Goldhaber/Sors [73]	96	rtPA	0,6mg/kg en 15 mn	5	2
Goldhaber [71]	45	Urokinase	1 MUI en 10 mn puis 2 MUI sur 2 heures	1	0
Meneveau [74]	43	Streptokinase	1,5 MUI sur 2 heures	0	0

TABLEAU III. — *Contre-indications au traitement thrombolytique de l'embolie pulmonaire grave : la gravité de l'état hémodynamique doit toujours être confrontée à l'existence de contre-indication(s) : en présence d'un état de choc ou d'une instabilité hémodynamique, il pourra ne pas être tenu compte d'une contre-indication relative, et encore plus d'une contre-indication mineure. La possibilité de réalisation d'une embolectomie chirurgicale (ou instrumentale) devra également être considérée.*

Contre-incations absolues :

- Hémorragie interne active ou récente ;
 - Antécédents d'hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée, quelle qu'en soit l'ancienneté ;
 - Affection néoplasique évolutive cérébrale ou médullaire ;
 - Intervention neurochirurgicale ou traumatisme crânien récent.
-

Contre-incations relatives :

- Chirurgie, biopsie, traumatisme majeur, ou ponction de vaisseau non compressible datant de moins de 10 jours ;
 - Accident vasculaire cérébral ischémique datant de moins de un an ;
 - Hypertension artérielle sévère non contrôlée ;
 - Thrombopénie $< 100\ 000/\text{mm}^3$;
 - Grossesse.
-

Contre-indications mineures :

- Massage cardiaque externe de courte durée ;
 - Age.
-

comparaison à des séries historiques d'administration des thrombolytiques sur 12 ou 24 heures. Le taux de complications hémorragiques est grandement influencé par la procédure diagnostique utilisée [18, 77-78]. En effet, plus de 70 % des hémorragies surviennent aux points de ponction vasculaire. L'âge a également été retrouvé comme facteur de risque par certains [79], mais non par d'autres [18, 77, 80]. Quoi qu'il en soit, un respect strict des contre-indications résumées dans le *tableau III* s'impose, même s'il est bien certain néanmoins qu'en cas de situation dramatique les contre-indications relatives ou mineures peuvent ne pas être prises en compte.

Embolectomie chirurgicale

L'embolectomie chirurgicale sous circulation extra-corporelle est de mise en œuvre difficile en pratique, car elle n'est disponible en urgence que dans peu de centres spécialisés. Parallèlement, les progrès réalisés dans le traitement médical des embolies pulmonaires graves ont permis de diminuer le recours à cette technique lourde dont les indications sont donc devenues relativement rares. L'embolectomie chirurgicale est généralement discutée au cas par cas chez des patients qui restent hémodynamiquement instables malgré un traitement médical optimal et en cas de contre-indication absolue ou d'échec précoce du traitement thrombolytique, évalué dans les 2 à 3 heures suivant l'instauration de celui-ci. La mise en place préopératoire d'une circulation extra-corporelle partielle fémoro-fémorale doit être discutée si l'embolectomie ne peut être réalisée immédiatement, ou s'il est nécessaire d'entreprendre au préalable des examens visant à confir-

mer le diagnostic [81]. La mise en place d'une interruption cave inférieure en postopératoire immédiate est actuellement préconisée afin d'éviter des récurrences emboliques précoces, potentiellement mortelles, chez des patients chez qui l'anticoagulation traditionnelle est souvent difficile à mener. La mortalité péri-opératoire reste élevée, en moyenne de 20 à 40 % dans les grandes séries de la littérature [82]. Ces chiffres moyens sont à confronter à la faible mortalité observée dans les grandes séries récentes de patients fibrinolytiques, en sachant bien évidemment que les populations ne sont généralement pas comparables à l'inclusion, notamment en terme de gravité hémodynamique [10, 18, 69-77]. Les principales causes de décès dans ce cadre sont le choc cardiogénique persistant, l'hémorragie intra-alvéolaire per ou postopératoire, les complications infectieuses postopératoires, et les séquelles neurologiques [83]. Les facteurs de mauvais pronostic retrouvés en analyse multivariée sont l'existence d'antécédents cardiorespiratoires et la survenue avant l'intervention d'un arrêt circulatoire [83].

Embolectomie par cathéter

D'introduction plus récente, les techniques d'embolectomie endoveineuse n'ont malheureusement à ce jour fait l'objet que d'une évaluation clinique limitée. En outre, leur mise en œuvre nécessite la disponibilité du matériel nécessaire et surtout une expertise de l'opérateur qui en limitent nécessairement l'usage à de très rares centres. Les méthodes d'embolectomie non chirurgicale reposent toutes soit sur l'aspiration soit sur la désagrégation des caillots artériels pulmonaire au moyen de cathéters introduit par

veinotomie ou de façon percutanée. La mieux documentée reste la méthode décrite par Greenfield, consistant à extraire les caillots proximaux à l'aide d'un cathéter aspiratif de gros diamètre introduit par veinotomie. Deux études cliniques ont été réalisées avec ce matériel chez des patients présentant une embolie pulmonaire grave avec un taux de succès de 60 à 70 % et une mortalité d'environ 30 % [84-85]. Devant ces résultats honorables, l'on peut proposer la discussion de cette technique quand l'embolotomie chirurgicale sous circulation extra-corporelle est contre-indiquée ou n'est pas réalisable. Aucune donnée ne permet actuellement d'élargir ces indications par nécessité très restreintes.

D'autres techniques de thrombolyse mécanique ou de thrombo-aspiration ont par ailleurs été proposées. Il s'agit de la fragmentation par cathéter d'angiographie, du cathéter rotatif de Kensey, du cathéter d'Amplatz, du thrombolyseur angiocor, de la fragmentation par ultrasons ou par laser. Elles restent pour la plupart à l'heure actuelle expérimentales. Seule la fragmentation par sonde d'angiographie et le thrombolyseur angiocor ont donné lieu à une évaluation clinique avec des résultats initialement encourageants, mais qui n'ont par la suite pas été confirmés. Aucune recommandation d'utilisation ne peut donc être actuellement proposée.

Conclusion

La gestion de l'embolie pulmonaire grave doit être adaptée aux possibilités diagnostiques et thérapeutiques locales. Dans la mesure du possible, l'on doit privilégier les techniques diagnostiques non invasives. Parallèlement au traitement symptomatique, le traitement fibrinolytique administré sur un temps court par voie intraveineuse périphérique est à privilégier en cas de défaillance hémodynamique sévère. L'extension de ses indications aux formes de sévérité intermédiaire représente une voie de recherche prometteuse dans les années à venir.

Références

1. THE COLOMBUS INVESTIGATORS : Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
2. SIMONNEAU G, SORS H, CHARBONNIER B *et al.* : A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
3. DOUKETIS JD *et al.* : Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
4. CARSON JL, KELLEY MA, DUFF A *et al.* : The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240-5.
5. FERRARI E, BAUDOY M, CERBONI P *et al.* : Clinical epidemiology of venous thromboembolism disease. Results of a French Multicentre Registry. *Eur Heart J* 1997;18:685-91.
6. GOLDBABER SZ, DE ROSA M, VISANI L : International Cooperative Pulmonary Embolism Registry detects high mortality rate. *Circulation* 1997;96-SI:159A.
7. AZARIAN R, WARTSKI M, COLLIGNON MA *et al.* : Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997;38:980-3.
8. MERCAT A, MEYER G : Embolie pulmonaire grave. In : C Richard, JL Vincent ed. *Insuffisance circulatoire aiguë*. Paris, Arnette 1994:314-29.
9. ALPERT JS, SMITH R, CARLSON J *et al.* : Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-80.
10. DIEHL JL, MEYER G, IGUAL J *et al.* : Effectiveness and safety of bolus administration of alteplase in massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992;70:1477-80.
11. JERJES-SANCHEZ C, RAMIREZ-RIVERA A, GARCIA-MOLINEDO M *et al.* : Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Trombolys* 1995;2:227-9.
12. KASPER W, KONSTANTINIDES S, GEIBEL A *et al.* : Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism : results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
13. TURNIER E, HILL JD, KERTH WJ, GERBODE F : Massive pulmonary embolism. *Am J Surg* 1973;125:611-22.
14. STEIN PD, ATHANASOULIS C, ALAVI A *et al.* : Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462-8.
15. WADDEL G : Movement of critically ill patient within the hospital. *Br Med J* 1975;2:417-9.
16. MUSSET D, ROSSO J, PETITPRETZ P *et al.* : Acute pulmonary embolism: diagnostic value of digital subtraction angiography. *Radiology* 1988;166:455-9.
17. UROKINASE PULMONARY EMBOLISM TRIAL : Phase I results. *JAMA* 1970;214:2163-72.
18. 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.
19. MILLS SR, JACKSON DC, OLDER RA, HEASTON DK, MOORE AV : The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980;136:295-9.
20. HUDSON ER, SMITH TP, MCDERMOTT VG *et al.* : Pulmonary angiography performed with iopamidol: complications in 1,434 patients. *Radiology* 1996;198:61-5.
21. PERLMUTT LM, BRAUN SD, NEWMAN GE, OKE EJ, DUNNICK NR : Pulmonary arteriography in the high-risk patient. *Radiology* 1987;162:187-9.
22. MICHARD F, MEYER G, WYSOCKI M, DIEHL JL, MERCAT A, SORS H : Cardiorespiratory efficacy of thrombolytic therapy in acute massive pulmonary embolism. Identification of predictive factors. *Eur Respir J* 1999 (sous presse)
23. THE PIOPED INVESTIGATORS : Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753-9.
24. HULL RD, RASKOB GE, CARTER JC *et al.* : Pulmonary embolism in outpatients with pleuretic chest pain. *Arch Intern Med* 1988;148:838-44.
25. VAN BEEK EJR, KUYER PNM, SCHENK BE *et al.* : A normal perfusion scan in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Chest* 1995;108:170-3.
26. STEIN PD, TERRIN ML, GOTTSCHALK A, ALAVI A, HENRY JW : Value of ventilation/perfusion scans versus perfusion scans

- alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 1992; 69: 1239-41.
27. MINIATI M, PISTOLESI M, MARINI C *et al.* : Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the prospective investigative study of acute pulmonary embolism diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1387-93.
 28. REMY-JARDIN M, REMY J, WATINNE L, GIRAUD F : Central pulmonary embolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single breath-hold technique. Comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
 29. BLUM AG, DELFAU F, GRIGNON B *et al.* : Spiral-computed tomography versus pulmonary angiography in the diagnosis of acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;74:96-100.
 30. GOODMAN LR, CURTIN JJ, MEWISSEN MW *et al.* : Detection of pulmonary embolism in patients with unresolved clinical and scintigraphic diagnosis : helical CT versus angiography. *Am J Roentgen* 1995;164:1369-4.
 31. REMY-JARDIN M, REMY J, DESCHILDRE F *et al.* : Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: comparison with pulmonary angiography and scintigraphy. *Radiology* 1996;200:699-706.
 32. VAN ROSSUM AB, PATTYNAMA PMT, TON ERTA *et al.* : Pulmonary embolism: validation of spiral CT angiography in 149 patients. *Radiology* 1996;201:467-70.
 33. BOUNAMEAUX H, DE MOELOOSE P, PERRIER A, MIRON MJ : D-dimer testing in suspected venous thromboembolism : an update. *Quarter J Med* 1997;90:437-42.
 34. GINSBERG JS, WELLS PS, BRILL-EDWARDS PA *et al.* : Application of a novel and rapid whole blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemostas* 1995;73:35-8.
 35. DE MOELOOSE P, DESMARAIS S, BOUNAMEAUX H *et al.* : Contribution of a new, rapid, individual and quantitative automated D-dimer ELISA to exclude pulmonary embolism. *Thromb Haemostas* 1996;75:11-3.
 36. OGER E, LEROYER C, BRESSOLETTE L *et al.* : Evaluation of a new, rapid quantitative D-dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:65-70.
 37. MEYER G, FISHER AM, COLLIGNON MA *et al.* : Diagnostic value of two rapid and individual D-dimer assays in patients with clinically suspected pulmonary embolism: comparison with microplate enzyme-linked immunosorbent assay. *Blood Coag Fibrinol* 1998;9:603-8.
 38. VAN BEEK EJR, SCHENK BE, MICHEL BC *et al.* : The role of plasma D-dimer concentration in the exclusion of pulmonary embolism. *Br J Haematol* 1996;92:725-32.
 39. KASPER W, KONSTANTINIDES S, GEIBEL A *et al.* : Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-349.
 40. JARDIN F, DUBOURG O, BOURDARIAS JP : Echographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997;111:209-17.
 41. PRUSZYCK P, TORBICKI A, KUCH-WOCIAL A *et al.* : Transoesophageal echocardiography for definitive diagnosis of haemodynamically significant pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1995;16:534-8.
 42. WITTLICH N, ERBEL R, EICHLER A *et al.* : Detection of central pulmonary artery thromboemboli by transoesophageal echocardiography in patients with severe pulmonary embolism. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:515-24.
 43. STEINER P, LUND GK, DEBATIN JF *et al.* : Acute pulmonary embolism : value of transthoracic and transesophageal echocardiography in comparison with helical CT. *Am J Roentgen* 1996;167:931-6.
 44. VIELLARD-BARON A, QANADLI SD, ANTAKLY Y *et al.* : Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intens Care Med* 1998;24:429-33.
 45. MEANEY JFM, WEG JG, CHENEVERT TL, STAFFORD-JOHNSON D, HAMILTON BH, PRINCE MR : Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *N Engl J Med* 1997;336:1422-7.
 46. TURKSTRA F, KUIJER PMM, VAN BEEK EJR *et al.* : Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997;126:775-81.
 47. PERRIER A, DESMARAIS S, GOEHRING C *et al.* : D-dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:492-6.
 48. WELLS PS, GINSBERG JS, ANDERSON DR *et al.* : Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129:997-1005.
 49. SHARMA GVRK, MCINTYRE KM, SHARMA S *et al.* : Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984;5:421-37.
 50. MANIER G, CASTAING Y, GUENARD H : Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:332-8.
 51. HERVE P, PETITPRETZ P, SIMONNEAU G *et al.* : The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Resp Dis* 1983;128:1101-2.
 52. RATTES M, CALVIN JE. Acute pulmonary hypertension. In : Pinsky MR, Dhainaut JF ed. *Pathophysiologic foundations of critical care*. Baltimore : Williams and Wilkins, 1993:312-36.
 53. OZIER Y, DUBOURG O, FARCOT JC *et al.* : Circulatory failure in acute pulmonary embolism. *Intens Care Med* 1984;10: 91-7.
 54. GHIGNONE M, GIRLING L, PREWITT RM : Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60:132-5.
 55. VLAHAKES GJ, TURLEY K, HOFFMAN JIE : The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlation. *Circulation* 1981;63:87-95.
 56. BELENKIE I, DANI R, SMITH ER *et al.* : Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* 1989;80:178-88.
 57. MOLLOY WD, LEE KY, GIRLING L *et al.* : Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:870-4.
 58. HAUSER CJ, SHOEMAKER WC : Volume loading in massive pulmonary embolus. *Crit Care Med* 1979;7:304-6.
 59. MERCAT A, DIEHL JL, MEYER G *et al.* : Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540-4.
 60. HIRSCH LJ, ROONEY MW, WAT SS *et al.* : Norepinephrine and phenylephrine effects on right ventricular function in experimental canine pulmonary embolism. *Chest* 1991;100:796-801.
 61. DUCAS J, STITZ M, GU S *et al.* : Pulmonary vascular pressure-flow characteristics, effects of dopamine before and

- after pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:307-12.
62. JARDIN F, GENEVRAY B, BRUN-NEY D *et al.* : Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985;13:1009-12.
 63. BOULAIN T, LANOTTE R, LEGRAS A *et al.* : Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993;104:300-2.
 64. JARDIN F, GURDJIAN F, MARGARIAZ A : Effet délétère de l'isoprénaline au cours d'une embolie pulmonaire massive. *Nouv Presse Med* 1977;6:1878.
 65. ESTAGNASIÉ P, LE BOURDELLÉS G, MIER L *et al.* : Use of inhaled nitric oxide to reverse flow through a patent Foramen Ovale during pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994;120:757-9.
 66. CAPELLIER G, JACQUES T, BALAY P *et al.* : Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intens Care Med* 1997;1089-92.
 67. TULLEKEN JE, ZIJLSTRA JG, EVERS K, VAN DER WERF TS : Oxygen desaturation after treatment with inhaled nitric oxide for obstructive shock due to massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;112:296-7.
 68. MEYER G, STERN M, CHARBONNIER B, BROCHIER ML, SORS H : Thrombolysis in acute pulmonary embolism. In : D Julian, W Kubler, RM Norris RM *et coll.* ed. Thrombolysis in cardiovascular disease. New York: *Marcel Dekker Inc* 1989:337-60.
 69. GOLDBABER SZ, HAIRE WD, FELDSTEIN ML *et al.* : Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
 70. GOLDBABER SZ, KESSLER CM, HEIT JA *et al.* : Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;ii:293-8.
 71. GOLDBABER SZ, KESSLER CM, HEIT JA *et al.* : Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute massive pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24-30.
 72. MEYER G, SORS H, CHARBONNIER B *et al.* : 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.
 73. GOLDBABER SZ, FELDSTEIN ML, SORS H : Two trials of reduced bolus alteplase in the treatment of pulmonary embolism — an overview. *Chest* 1994;106:725-6.
 74. MENEVEAU N, SCHIELE F, METZ D *et al.* : Comparative efficacy of a 2 hour-regimen of streptokinase versus alteplase in acute masive pulmonary embolism : immediate clinical and hemodynamic outcome and one year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057-63.
 75. VERSTRAETE M, MILLER GAH, BOUNAMEAUX H *et al.* : Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77:353-60.
 76. MENEVEAU N, SCHIELE F, VUILLEMENOT A *et al.* : Streptokinase versus alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart hemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18:1141-8.
 77. MENEVEAU N, BASSAND JP, SCHIELE F *et al.* : Safety of thrombolytic therapy in ederyly patients with massive pulmonary embolism : a comparison with non-ederyly patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1075-9.
 78. STEIN PD, HULL RD, RASKOB G : Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994;121:313-7.
 79. MIKKOKA KM, PATEL SR, PARKER A, GRODSTEIN F, GOLDBABER SZ : Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997;134:69-72.
 80. GISSELBRECHT M, DIEHL JL, MEYER G *et al.* : Clinical presentation and results of thrombolytic therapy in older patients with massive pulmonary embolism : a comparison with non ederyly patients. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:189-93.
 81. OHTEKI H, NORITA H, SAKAI M, NARITA Y : Emergency pulmonary embolectomy with percutaneous cardiopulmonary bypass. *Ann Thor Surg* 1997;63:1584-6.
 82. MEYER G, TAMISIER D, REYNAUD P, SORS H : Acute pulmonary embolectomy. In : E Braunwald, SZ Goldhaber, ed. Cardiopulmonary diseases and cardiac tumors. Atlas of heart disease. Philadelphia : *Current Medicine Inc* 1995;6:1-6.12.
 83. MEYER G, TAMISIER D, SORS H *et al.* : Pulmonary embolectomy : a 20-year experience at one center. *Ann Thor Surg* 1991;51:232-6.
 84. GREENFIELD LJ, PROCTOR MC, WILLIAMS DM *et al.* : Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993;18:450-8.
 85. TMSIT JF, REYNAUD P, MEYER G *et al.* : Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991;100:655-8.