

RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

M. MELISSOPOULOU (1), A. ANCION (2), P. LANCELLOTTI (3)

RÉSUMÉ : Au cours des dernières années, plusieurs études ont été publiées et de nouvelles molécules sont apparues dans le domaine de l'embolie pulmonaire. Des recommandations récentes ont été rédigées. La prise en charge des patients requiert une évaluation rapide de l'état clinique. En cas d'état de choc, une technique de reperfusion rapide est nécessaire (médicamenteuse, chirurgicale ou percutanée). Dans les autres cas, il faut évaluer le risque de mortalité précoce et débiter un traitement anticoagulant. Les patients à très faible risque peuvent quitter l'hôpital rapidement. Les patients à risque intermédiaire/élevé peuvent, dans certaines situations, bénéficier d'une technique de reperfusion. L'évaluation de la fonction et du remodelage ventriculaires droits et la mesure des troponines ou du peptide natriurétique de type B (BNP) permettent une stratification du risque individuel. Les nouveaux anticoagulants représentent maintenant une alternative efficace aux anti-vitamines K, la durée du traitement étant de 3 mois. Dans cet article, nous détaillons les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2014 concernant la prise en charge de l'embolie pulmonaire.

MOTS-CLÉS : *Embolie pulmonaire - Traitement - Recommandations*

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES ON THE
MANAGEMENT OF PULMONARY EMBOLISM

Summary : In recent years, several studies and new molecules have emerged in the field of pulmonary embolism. Initial patient management requires rapid assessment of clinical condition. In case of shock, a primary reperfusion approach is required (i.e. pharmacological, surgical or percutaneous). In the other cases, the assessment of the risk of early mortality is needed and treatment with anticoagulant should be started. Very low risk patients can be discharged early. High-intermediate risk patients can sometimes benefit from a reperfusion approach. Individual risk stratification can be refined by the assessment of right ventricular function and biomarkers (troponin, B-type natriuretic peptide). The new anticoagulants can be used in this indication. For most patients, the duration of treatment is 3 months. In this article, we summarize the 2014 recommendations of the European Society of Cardiology for the management of pulmonary embolism.

KEYWORDS : *Pulmonary embolism - Treatment - Guidelines*

SUPPORT HÉMODYNAMIQUE ET RESPIRATOIRE

INTRODUCTION

Les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour la prise en charge de l'embolie pulmonaire avaient été publiées en 2008 (1). Depuis, plusieurs études importantes ont été menées sur le sujet, notamment sur la stratégie thérapeutique (2). La mise sur le marché de nouveaux anticoagulants a également apporté une nouvelle classe thérapeutique disponible.

Le congrès 2014 de l'ESC fut l'occasion de présenter les nouvelles recommandations sur le sujet (3). Nous allons, dans cet article, nous focaliser sur les différentes possibilités thérapeutiques, la stratégie à adopter en fonction du risque de mortalité précoce ainsi que les traitements de support associés.

La mortalité précoce lors d'une embolie pulmonaire est liée à la défaillance du ventricule droit secondaire à l'élévation brutale de sa post-charge. Dès lors, toute surcharge volumique supplémentaire infligée à ce ventricule en souffrance est généralement mal tolérée. En cas de faible débit cardiaque et de pression artérielle normale, un remplissage prudent «fluid challenge» (maximum 500 ml) peut, toutefois, souvent améliorer transitoirement le débit cardiaque.

L'utilisation de vasopresseurs est souvent nécessaire parallèlement à la stratégie de reperfusion. En cas de choc, la préférence est donnée à la noradrénaline ou à l'adrénaline par rapport à la dobutamine ou la dopamine qui pourraient aggraver les troubles de la ventilation/perfusion («mismatch») en augmentant exagérément le débit cardiaque. Les vasodilatateurs diminuent la pression artérielle pulmonaire et les résistances vasculaires pulmonaires, mais manquent de spécificité. L'inhalation de monoxyde d'azote (NOi) peut améliorer l'état hémodynamique et les échanges gazeux dans les situations instables. Le lévosimendan semble réunir les avantages des inotropes positifs et des vasodilatateurs, mais reste actuellement en cours d'évaluation.

(1) Assistante clinique, (2) Chef de Clinique, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

(3) Professeur d'imagerie fonctionnelle en Echocardiographie. GIGA Cardiovascular Sciences, Heart Valve Clinic. Université de Liège. Responsable du Service des Soins intensifs cardiologiques, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

Le support respiratoire est essentiellement le fait de l'oxygénothérapie. Si une ventilation invasive devient nécessaire, la prudence sera de mise lors de la titration de la pression positive de fin d'expiration qui pourrait aggraver la défaillance ventriculaire droite. La ventilation sera également la plus protectrice possible (volume courant, ou tidal volume de < 6 ml/kg). L'utilisation de systèmes de support cardio-respiratoire externe, par exemple l'oxygénateur extracorporel à membranes ou ECMO, malgré les données limitées à quelques cas, pourrait être efficace en cas d'embolie massive.

ANTICOAGULATION

Le traitement anticoagulant a pour but de prévenir la mortalité précoce et la récurrence d'embolie symptomatique et/ou fatale. Ce traitement commencera par l'administration pendant 5 à 10 jours d'anticoagulant par voie parentérale. Le traitement par voie orale débutera, parallèlement au traitement intraveineux, dans les jours suivants en fonction de la molécule choisie. La durée totale du traitement sera généralement de 3 mois. Il pourra être prolongé dans certaines situations cliniques particulières.

L'ADMINISTRATION PARENTÉRALE

Le traitement devrait être instauré chez les patients à probabilité clinique haute ou modérée sans attendre les résultats définitifs des tests diagnostiques. Un algorithme de mise au point diagnostique et d'évaluation pronostique est détaillé dans les recommandations (3).

Trois molécules sont disponibles pour entamer un traitement anticoagulant. La préférence devrait être donnée aux héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, nadroparine, tinzaparine) ou au fondaparinux (tableau I). L'héparine non fractionnée doit être réservée aux patients candidats à un traitement thrombolytique ou qui souffrent d'une insuffisance rénale grave (GFR < 30 ml/min) ou d'une obésité sévère. La sévérité de la présentation clinique n'intervient pas dans le choix de l'anticoagulant.

Un monitoring de l'activité anti-Xa systématique n'est pas recommandé, mais peut être envisagé chez la femme enceinte traitée par héparine de bas poids moléculaire (mesure obtenue 4 heures après la dernière injection). Par contre, aucun monitoring n'est nécessaire avec le fondaparinux, mais la posologie doit être adaptée à la fonction rénale. La posologie

TABLEAU I. HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE ET FONDAPARINUX DANS L'EMBOLIE PULMONAIRE (ADMINISTRATION SOUS-CUTANÉE)

Molécule	Posologie	Intervalle
*Enoxaparine	1 mg/kg ou 1,5 mg/kg	12 h 24 h
*Fondaparinux	5 mg (< 50kg) 7,5 mg (50-100kg) 10 mg (> 100kg)	24 h 24 h 24 h
Tinzaparine	175 U/kg	24 h
Daltéparine	100 UI/kg ou 200 UI/kg	12 h 24 h
Nadroparine	86 UI/kg ou 171 UI/kg	12 h 24 h
*Les deux premières molécules sont utilisées en Belgique.		

de l'héparine non fractionnée est également adaptée en fonction des tests de coagulation.

LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

Ils doivent être administrés le plus tôt possible, idéalement en même temps que le traitement par voie veineuse. Les deux traitements seront poursuivis pendant au moins 5 jours et l'INR doit être dans la cible thérapeutique (entre 2 et 3) pendant 48 heures avant de se limiter au seul traitement oral. Plusieurs travaux ont tenté d'adapter la thérapeutique par antagonistes de la vitamine K en fonction de données de pharmacogénétique ou cliniques. Il pourrait exister une légère supériorité en faveur de l'utilisation des données cliniques (âge, taille, poids, sexe, traitement, ...) pour guider la prescription (4).

LES NOUVEAUX ANTICOAGULANTS ORAUX

Quatre molécules existent sous cette appellation. Elles ne présentent pas toutes le même mécanisme d'action. Le dabigatran est un inhibiteur de la thrombine (facteur IIa). Le rivaroxaban, l'apixaban et l'edoxaban (pas encore disponible en Belgique) sont des inhibiteurs du facteur Xa. Les différentes études sur ces molécules, dans cette indication, ont toutes démontré une «non infériorité» de cette nouvelle classe d'anticoagulants par rapport au traitement classique (5-9). On retrouve également une diminution du risque de saignement plus ou moins importante pour chaque molécule. Actuellement, seul le rivaroxaban est remboursé dans cette indication en Belgique. Il peut être administré directement en phase aiguë ou 1 à 2 jours après l'instauration du traitement parentéral. La dose de rivaroxaban est majorée

pendant les 3 premières semaines (15 mg 2x/j pendant 3 semaines suivi de 15 ou 20 mg/j). D'autres molécules devraient suivre dans les prochains mois. Élément à ne pas négliger, les posologies sont spécifiques à chaque molécule et peuvent différer de celles conseillées pour d'autres indications reconnues.

TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE

La thrombolyse a le mérite de restaurer une perfusion pulmonaire plus rapidement que les anticoagulants. Cela permet une amélioration plus précoce des pressions et résistances pulmonaires. Cependant, l'effet favorable sur l'hémodynamique cardiaque ne se prolonge pas au-delà des premiers jours. Plusieurs molécules sont disponibles: streptokinase, ténecteplase, altéplase,... La préférence sera donnée aux activateurs tissulaires du plasminogène (-plase). Leur administration se fait sur une courte durée (2h) à la posologie de 100 mg ou de 0,6 mg/kg en 15 minutes (maximum 50 mg). L'héparinothérapie peut être maintenue durant la perfusion de ces thrombolytiques, mais doit être interrompue si la molécule choisie est la streptokinase ou l'urokinase. En cas d'exposition préalable à une héparine de bas poids moléculaire ou au fondaparinux, la mise sous héparine attendra 12h à 24h après la dernière injection selon la demi-vie du produit. Le taux de succès de cette technique approche les 90%, surtout si le traitement a été instauré précocement (48h), mais il peut encore être envisagé avec un certain bénéfice chez des patients qui se présentent tardivement, jusque 14 jours.

Historiquement, le traitement thrombolytique était réservé aux situations d'état de choc ou d'hypotension sévère. Au cours des dernières années, plusieurs études ont évalué l'intérêt d'une thrombolyse chez des patients à risque élevé sans état de choc (2, 10, 11). Dans l'étude PEITH (Pulmonary Embolism Thrombolysis), les patients à haut risque étaient ceux qui présentaient une dysfonction ventriculaire droite confirmée par imagerie et un marqueur de nécrose myocardique élevé (augmentation de la troponine I ou T). Les résultats étaient en faveur d'une thrombolyse avec une diminution significative des collapsus circulatoires (1,6% vs 5,0% $p = 0,002$), mais peu d'effet sur la mortalité précoce (1,2% vs 1,8% $p = 0,43$) (2).

Les problèmes hémorragiques restent évidemment la plus grande complication de la thrombolyse. Au-delà du respect des contre-indications habituelles, la balance bénéfice/

risque doit être évaluée au cas par cas. Plusieurs travaux suggèrent l'efficacité de protocoles utilisant des doses réduites ou l'administration de l'agent thrombolytique localement dans l'artère pulmonaire. Chez les patients porteurs d'un thrombus mobile dans le ventricule droit, les résultats de la thrombolyse restent controversés.

EMBOLECTOMIE CHIRURGICALE

La prise en charge chirurgicale de l'embolie pulmonaire aiguë reprend une part plus importante dans les options thérapeutiques pour les patients à haut risque et certains patients à risque intermédiaire. La présence d'un thrombus flottant au travers d'un foramen perméable est également une indication bien établie. L'utilisation d'un support cardio-circulatoire de type ECMO peut être très utile en péri-opératoire, mais le sevrage de l'assistance circulatoire est parfois plus long en fonction du temps de récupération du ventricule droit.

Au prix d'une approche multidisciplinaire rapide et d'une bonne sélection des candidats, la mortalité péri-opératoire rapportée est de 6% (12). L'utilisation préalable d'agents thrombolytiques ne contre-indique pas le geste, mais augmente le risque hémorragique. A long terme, les résultats sur la mortalité, la qualité de vie et le status fonctionnel semblent bons.

TRAITEMENTS PERCUTANÉS

En théorie, deux cas de figure sont envisageables. Tout d'abord, l'approche invasive par cathétérisme peut être utilisée pour injecter localement un agent thrombolytique, ce qui permet un effet direct sur le thrombus avec un taux éventuellement moindre de complications à distance. Par opposition, en présence de contre-indication absolue à la thrombolyse, le cathéter peut être utilisé pour fragmenter mécaniquement, voire aspirer le thrombus. Dans la pratique, les interventions sont souvent mixtes et le bénéfice du traitement mécanique est parfois difficile à déterminer. Les données en la matière décrivent un taux de succès proche des 90% (13). Il semble cependant que les complications soient souvent sous-estimées dans les différents rapports.

FILTRE CAVE

Le filtre cave est indiqué chez les patients qui présentent une contre-indication absolue au traitement par anticoagulant et pour les patients

qui souffrent d'embolies pulmonaires récurrentes malgré un traitement anticoagulant bien conduit. Les complications de cette procédure sont assez fréquentes, mais rarement sévères. On retiendra surtout, avec le temps, l'occlusion du filtre, la survenue de thromboses veineuses récurrentes ou d'un syndrome post-thrombotique. Il est recommandé de retirer le dispositif aussi vite que possible. Il n'y a pas d'argument pour recommander son utilisation en cas de thrombus flottant, ni chez les patients candidats à une thrombolyse ou à une thrombectomie chirurgicale ou percutanée.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

La stratégie thérapeutique se base sur l'évaluation du risque de mortalité précoce. C'est la présentation clinique qui dicte la conduite à tenir. Les résultats de la mise au point par imagerie et tests de laboratoires permettent de confirmer le diagnostic, mais n'interviennent pas dans l'orientation initiale de la stratégie thérapeutique (fig. 1).

LE PATIENT EST EN ÉTAT DE CHOC

Il présente une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg ou une chute de pression artérielle systolique supérieure à 40 mm Hg pendant plus de 15 minutes sans arythmie, hypovolémie ou sepsis associé. Il est alors considéré à haut risque de mortalité dans les 30 jours et, surtout, dans les premières heures de son admission. Il faut assurer les supports respiratoires et hémodynamiques nécessaires, mais également commencer rapidement un traitement anticoagulant. L'héparine non fractionnée est utilisée dans ce cas de figure. Les autres molécules n'ont pas été testées dans cette situation et leur utilisation avec un agent thrombolytique est plus délicate. Une thrombolyse est recommandée chez ces patients. En cas de contre-indication ou d'échec du traitement, une thrombectomie chirurgicale ou percutanée doit être envisagée en fonction des possibilités locales.

LE PATIENT N'EST PAS EN ÉTAT DE CHOC

L'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire ou du fondaparinux, adaptée aux caractéristiques du patient, est le premier choix de traitement sauf en cas d'insuffisance rénale sévère. Le patient requiert une évaluation plus précise du risque de mortalité précoce. Il convient de déterminer le score de sévérité (SEPI) soit selon le modèle initial (14)

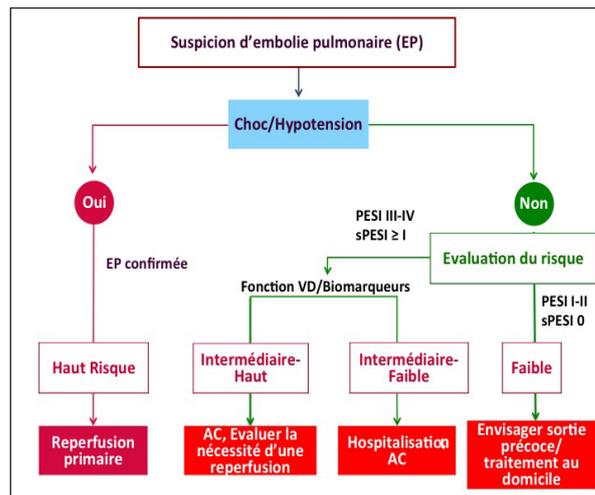


Figure 1. Prise en charge de l'embolie pulmonaire selon le risque initial AC : traitement anticoagulant; VD : ventricule droit, PESI : index de sévérité d'embolie pulmonaire; sPESI : version simplifiée.

ou selon la version simplifiée (15) (tableaux II et III). Les patients qui présentent un score faible (classe I ou II) pourraient être candidats à une sortie vers le domicile précoce, dans les 24-48 heures après l'admission. Pour les autres classes, une évaluation de la fonction ventriculaire droite et un dosage des troponines sont nécessaires. Les patients qui sont positifs pour ces deux critères représentent un sous-groupe à risque intermédiaire augmenté. Ils ne sont pas candidats à une thrombolyse en première intention, mais cette option doit être envisagée rapidement si la situation vient à se dégrader. Pour les autres patients, une anticoagulation seule est recommandée et suffisante. L'alitement n'est pas recommandé.

DURÉE DU TRAITEMENT

De façon générale, un traitement de 3 mois est suffisant après un premier épisode. La poursuite du traitement après cette période doit prendre en considération l'origine de l'événement thrombotique. Si la thrombose veineuse à l'origine de l'embolie est déterminée et «provoquée» (chirurgie, traumatisme, hormones, grossesse, immobilisation,...), le traitement pendant 3 mois est suffisant.

Si la thrombose n'est pas «provoquée», la détermination du risque de récurrence est plus difficile. Les facteurs de risque dans cette situation sont : un ou plusieurs antécédents de thrombose veineuse, la présence d'anticorps anti-phospholipides, une thrombophilie héréditaire, un thrombus résiduel dans un gros vaisseau, une dysfonction ventriculaire

TABLEAU II. INDEX DE SÉVÉRITÉ D'EMBOLIE PULMONAIRE (PESI)
ET SA VERSION SIMPLIFIÉE (sPESI)
AVEC RISQUE DE MORTALITÉ PRÉCOCE ASSOCIÉ

Paramètres	PESI	PESI simplifié
Age	Âge en année	1 point si > 80 ans
Homme	+ 10 points	-
Cancer	+ 30 points	1 point
Insuffisance cardiaque chronique	+ 10 points	1 point
Insuffisance respiratoire chronique	+ 10 points	
Fréquence cardiaque ≥ 110 /min	+ 20 points	1 point
Pression systolique < 100 mm Hg	+ 30 points	1 point
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20 points	-
Température < 36°C	+ 20 points	-
Trouble de la conscience	+ 60 points	-
Saturation artérielle < 90%	+ 20 points	1 point
Risque de Mortalité à 30 jours		
Classe I ≤ 65 points	Très faible, 0 - 1,6%	0 Points, 1%
Classe II 66-85 points	Faible, 1,7 - 3,5%	
Classe III 86-105 points	Modérée, 3,2 - 7,1%	≥ 1 points, 10,9%
Classe IV 106-125 points	Haute, 4 - 11,2 %	
Classe V > 125 points	Très haute, 10 - 24,5%	

droite résiduelle persistante. Dans ce cas, l'évaluation doit se faire au cas par cas entre le bénéfice de l'anticoagulation et le risque d'hémorragie. Cette balance bénéfique/risque doit être réévaluée régulièrement. Les fac-

teurs de risque de saignements sont l'âge (> 75 ans), les antécédents de saignement digestif, les antécédents d'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale et hépatique, les traitements antiagrégants concomitants, les difficultés d'équilibration ou de monitoring de l'anticoagulation.

Les patients victimes d'une maladie néoplasique doivent bénéficier d'une approche spécifique. Il convient de préférer les héparines de bas poids moléculaire durant les 3 premiers mois. Ce traitement sera volontiers poursuivi durant 6 mois et pourra être prolongé en fonction du statut oncologique du patient.

CONCLUSION

Dans la prise en charge thérapeutique d'une embolie pulmonaire aiguë, nous disposons de nombreuses nouvelles options médicamenteuses et invasives. La stratégie thérapeutique à appliquer requiert une évaluation clinique rapide afin de déterminer si le patient présente un état de choc. Dans ce cas de figure, un traitement de reperfusion doit être envisagé rapidement tout en assurant parallèlement les supports respiratoire et hémodynamique. Dans le cas contraire, le patient doit bénéficier d'une évaluation du risque. Un traitement par anticoagulant parentéral relayé par une forme orale doit être administré rapidement. S'il existe des signes de défaillance ventriculaire droite et/ou des marqueurs de nécrose myocardique, une thrombolyse ou une approche de reperfusion invasive doit être envisagée en cas de déstabilisation. Les patients à très faible risque sont des candidats à un retour précoce au domicile.

TABLEAU III. CLASSIFICATION DES PATIENTS PORTEURS D'UNE EMBOLIE PULMONAIRE AIGUË SELON LEUR RISQUE DE MORTALITÉ PRÉCOCE

Risque de mortalité précoce	Paramètres de risque			
	Choc ou hypotension	Classe PESI III-IV ou sPESI > I	Dysfonction ventriculaire droite en imagerie	Biomarqueurs cardiaques (troponine, BNP)
Haut	+	(+)*	+	(+)*
Intermédiaire	Intermédiaire haut	-	+	Les 2 positifs
	Intermédiaire bas	-	+	Un seul positif ou les 2 négatifs
Bas	-	-	Les 2 négatifs (évaluation optionnelle)	

* non requis pour la stratification du risque en cas d'état de choc

BIBLIOGRAPHIE

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.— Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2008, **29**, 2276-2315.
2. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al.— Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2014, **370**, 1402-1411.
3. Konstantinides S.— 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014, in press.
4. Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al.— A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 2283-2293.
5. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.— Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 2342-2352.
6. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al.— Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014, **129**, 764-772.
7. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, et al.— Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012, **366**, 1287-1297.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.— Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 799-808.
9. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al.— Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, **369**, 1406-1415.
10. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al.— Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 1143-1150.
11. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al.— Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo : cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2014, **12**, 459-468.
12. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, et al.— Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005, **129**, 1018-1023.
13. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al.— Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol*, 2009, **20**, 1431-1440.
14. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al.— Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **172**, 1041-1046.
15. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al.— Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2010, **170**, 1383-1389.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr P. Lancellotti, Service de Cardiologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : plancellotti@chu.ulg.ac.be