

Éditorial

Faut-il élargir les indications du traitement thrombolytique de l'embolie pulmonaire ?

Should we redefine the threshold to initiate thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism?

L'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire aiguë est élevée : elle est généralement estimée à environ 50 pour 100 000, ce qui, pour un pays comme la France, représente environ 30 000 nouveaux cas par an. Il s'agit donc d'un enjeu de santé publique majeur. Parmi ces cas, l'incidence des formes cliniquement graves est faible. Dans le registre ICOPER s'intéressant à des patients non sélectionnés, une instabilité hémodynamique n'était retrouvée que dans environ 4 % des cas, alors que 30 % des patients présentaient une obstruction artérielle pulmonaire supérieure à 50 %, fréquemment accompagnée de signes d'hypokinésie ventriculaire droite [1]. La mortalité hospitalière, estimée à partir de tels registres coopératifs et donc en dehors d'essais thérapeutiques, est située aux alentours de 10 % [1,2]. Ceci suggère que les déterminants de la mortalité hospitalière sont multiples et ne se résument pas à la gravité hémodynamique initiale. On peut citer comme autres facteurs démontrés ou possibles de morbi-mortalité : l'incidence des complications hémorragiques sous traitement, les récurrences emboliques, l'existence de pathologies sous-jacentes sévères : néoplasies, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire et enfin, un âge élevé supérieur à 70 ans [1–3]. À l'inverse, des chiffres de mortalité bien moindres sont fréquemment retrouvés dans les essais thérapeutiques évaluant les anticoagulants et les thrombolytiques, même ciblés sur des populations a priori sévères telles les embolies pulmonaires massives définies par une obstruction artérielle pulmonaire supérieure à 50 %. Sans remettre en cause l'efficacité des thérapeutiques évaluées, il est vraisemblable qu'une telle discordance témoigne en partie d'un biais de recrutement par rapport à la population générale. La non-inclusion dans les essais de patients à risque hémorragique fort est en particulier la règle. L'exclusion des patients âgés, insuffisants cardiaques ou insuffisants respiratoires est, elle aussi fréquente.

Depuis plus de 30 ans, la place exacte de la thrombolyse médicamenteuse dans le traitement de l'embolie pulmonaire reste extrêmement controversée. En effet, si le traitement anticoagulant conventionnel prévient l'extension de la thrombose veineuse profonde, ainsi que la récurrence embolique, il est dénué d'action fibrinolytique significative. La

revascularisation artérielle pulmonaire résulte donc essentiellement de la fibrinolyse physiologique, qui, dans les faits, est négligeable au cours des premières heures de traitement. À l'inverse, le traitement fibrinolytique permet une dissolution rapide des caillots artériels pulmonaires, ce qui, dans les formes graves, améliore sensiblement et rapidement les paramètres hémodynamiques : augmentation de l'index cardiaque, réduction de la pression artérielle pulmonaire moyenne. Néanmoins, le bénéfice de la thrombolyse en terme hémodynamique est contrebalancé par une majoration du risque hémorragique. Une approche diagnostique privilégiant les examens non invasifs comme la scintigraphie pulmonaire ou semi-invasifs comme le scanner à acquisition hélicoïdale, permet néanmoins de diminuer en partie l'incidence des hémorragies majeures. Enfin, un bénéfice suggéré mais jamais formellement démontré du traitement thrombolytique de l'embolie pulmonaire serait de diminuer les conséquences hémodynamiques d'une récurrence embolique précoce.

Jusqu'à une date récente, seul un essai randomisé de petite taille ciblé chez des patients présentant une embolie pulmonaire massive compliquée d'état de choc et une analyse ancillaire d'une étude de registre suggéraient que le traitement fibrinolytique puisse réduire la mortalité des patients atteints d'embolie pulmonaire massive [3,4]. À l'inverse, sept essais thérapeutiques comparant fibrinolyse et héparine seule n'avaient pu conclure à une réduction de mortalité dans le groupe fibrinolyté [5–11]. Les reproches faits à ces sept études étaient soit un manque de puissance lié à un effectif trop faible, soit l'inclusion de patients porteurs d'embolie pulmonaire non massive et ou bien tolérée, dont la mortalité est relativement faible.

En 2001, la Société de réanimation de langue française publiait des Recommandations d'experts établies sous son égide qui, s'appuyant sur ces données, restreignaient l'indication du traitement fibrinolytique aux embolies pulmonaires graves, définies par la présence d'une hypotension artérielle ou de signes périphériques de choc [12]. Dans cette situation et en l'absence de contre-indication, le traitement thrombolytique était recommandé. Les experts préconisaient un protocole de thrombolyse de courte durée, inférieure ou égale à

2 h, sans se prononcer sur l'agent à administrer. Enfin, les experts ne retenaient pas d'indication au traitement thrombolytique en cas d'embolie pulmonaire non grave, en particulier en l'absence de signe de dysfonction ventriculaire droite échocardiographique.

Une récente publication pourrait relancer ce débat : il s'agit d'une vaste étude multicentrique, réalisée en double aveugle, comparant un traitement par héparine associé à 100 mg d'alteplase administrée sur 2 h à un traitement par héparine associé à un placebo [13]. Les patients étaient inclus sur des critères d'hypertension artérielle pulmonaire ou de dysfonction ventriculaire droite. Les patients les plus sévères, présentant une hypotension artérielle ou un état de choc, étaient exclus de l'étude. Il s'agissait donc à l'évidence d'une étude ciblée sur les patients de sévérité intermédiaire, là où les recommandations professionnelles sont les plus floues.

Les critères de dysfonction ventriculaire droite étaient variés, reposant soit sur les données de l'échocardiographie, soit sur les données du cathétérisme cardiaque droit, soit sur des données électrocardiographiques évocatrices. Un âge de plus de 80 ans, une hypotension artérielle, un début des symptômes remontant à plus de 4 j avant le diagnostic d'embolie pulmonaire, représentaient des critères d'exclusion. De même, les patients présentant une contre-indication classique au traitement thrombolytique n'étaient pas incluables.

Le critère d'évaluation principal était composite, incluant le recueil d'un événement comme le décès intrahospitalier ou l'existence d'une détérioration clinique, définie comme imposant une escalade thérapeutique : administration de catécholamines en raison d'une hypotension artérielle persistante, thrombolyse de secours, intubation endotrachéale, réanimation cardio-pulmonaire, embolectomie.

Sur un total de 256 patients inclus dans l'étude, 118 ont reçu le traitement fibrinolytique. Les deux groupes étaient comparables à l'inclusion en ce qui concerne les principales caractéristiques. On notait tout au plus une prévalence de l'aspect électrocardiographique SIQ3 plus importante dans le groupe placebo (55 % versus 35 %). Les critères échocardiographiques de dysfonction ventriculaire droit étaient par contre retrouvés chez 31 % des patients dans les deux groupes. Les résultats étaient clairement en faveur du traitement fibrinolytique en ce qui concerne le critère composite d'évaluation principal : mortalité et/ou escalade thérapeutique. Onze pour cent des patients répondaient à ce critère dans le groupe traité, versus 25 % dans le groupe placebo. La mortalité était globalement faible, sans différence significative entre les deux groupes : 3,4 % dans le groupe thrombolyse, versus 2,2 % dans le groupe placebo. Les deux groupes différaient principalement sur le taux de thrombolyse secondaires : 7,6 % dans le groupe thrombolyse d'emblée versus 23,2 % dans le groupe placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur les critères d'évaluation secondaires suivants : récurrences d'embolie pulmonaire ou complications hémorragiques majeures. On notait en particulier une incidence nulle d'accident vasculaire cérébral hémorragique dans les deux groupes.

Cette étude est remarquable car elle constitue le plus grand essai comparatif de la fibrinolyse dans l'embolie pulmonaire jamais conduit. Elle s'est intéressée à un groupe de patients très controversé, chez qui la question de l'intérêt du traitement thrombolytique se posait de façon particulièrement légitime. Enfin, la qualité méthodologique de cette étude, menée notamment en double aveugle, est incontestable. À l'inverse, on peut remarquer que cet essai n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative en terme de mortalité entre les deux groupes. Le critère d'évaluation principal, de nature composite, peut prêter également à discussion. En effet, même si les indications d'escalade thérapeutique étaient prédéfinies, on ne peut que remarquer qu'elles se différencient au moins pour partie de la pratique habituelle de nombreux centres rompus à la prise en charge de cette pathologie. En particulier, une thrombolyse secondaire pouvait être décidée uniquement en cas d'aggravation d'un signe clinique comme la dyspnée, alors que nombre d'équipes font reposer leur décision sur des critères d'évaluation hémodynamique. Si l'on considère que la différence entre les deux groupes était observée principalement du fait de l'indication d'une thrombolyse secondaire, ceci nuance forcément les résultats de l'étude.

Un autre fait marquant de cette étude est l'incidence remarquablement basse des complications hémorragiques graves. En particulier, on notait un taux nul d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques dans les deux groupes. Ces résultats, issus d'une population sélectionnée, sont bien différents d'autres données reflétant probablement mieux la pratique courante. À titre d'exemple, on notait dans le registre ICOPER un taux de complication hémorragique intracérébrale de 3 %, à partir d'un collectif de 304 patients fibrinolyés [1].

Au total, compte tenu des difficultés à mettre en œuvre de telles études comparatives sur de grands collectifs, il est probable que nous ne disposerons pas, à court terme, d'étude comparable apportant des informations aussi importantes sur le bénéfice du traitement thrombolytique dans l'embolie pulmonaire. En particulier, il n'est pas envisageable dans un proche avenir de disposer d'une étude de vaste effectif évaluant le bénéfice du traitement thrombolytique en terme de mortalité chez les patients de sévérité intermédiaire.

D'ici là, en dehors des embolies pulmonaires graves, l'administration d'un traitement thrombolytique ne devrait être discutée que chez les patients de sévérité intermédiaire répondant strictement aux critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude de Konstantinides et al. Il est en particulier capital que les contre-indications du traitement thrombolytique, telles que celles qui sont définies dans les critères de non inclusion dans l'étude, soient parfaitement respectées, sous peine d'observer un taux inacceptable de complications hémorragiques graves dans une population dont la mortalité, sous héparine seule, n'est globalement pas élevée.

En cas de contre-indication au traitement fibrinolytique et en cas d'aggravation sous traitement conventionnel (définie

peut être par des critères plus stricts que ceux retenus dans l'étude de Konstantinides et al.), des alternatives thérapeutiques doivent être employées : expansion volémique limitée à 500 ml de macromolécules ou équivalent, sauf en cas d'hypovolémie manifeste où celle-ci doit être poursuivie, traitement inotrope par dobutamine voire noradrénaline, embolectomie chirurgicale ou par cathéter [14,15].

En conclusion, l'étude de Konstantinides et al. fait incontestablement progresser nos connaissances sur l'intérêt du traitement thrombolytique chez les patients présentant une embolie pulmonaire de sévérité intermédiaire. Il serait néanmoins regrettable qu'une extension inconsidérée des indications du traitement fibrinolytique, en particulier par non-respect des critères d'exclusion de cette étude, fasse perdre le bénéfice potentiel de ce traitement par une augmentation inacceptable du taux de complications hémorragiques graves. C'est, a priori, cet écueil qui doit être évité dans l'attente de publications ultérieures.

Références

- [1] Golhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPE). *Lancet* 1999;353:1386–9.
- [2] Carson JL, Kelley MA, Duff A, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240–5.
- [3] Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation* 1997;96:882–8.
- [4] Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:227–9.
- [5] The urokinase pulmonary embolism trial: a national cooperative study. *Circulation* 1973;47(Suppl 2):1–130.
- [6] Tibutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Brit Med J* 1974;2:681–4.
- [7] Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978;203:465–70.
- [8] PIOPED investigators, Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:528–33.
- [9] Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473–9.
- [10] Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism, Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2. *J Amer Coll Cardiol* 1992;20:520–6.
- [11] Golhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507–11.
- [12] Recommandations d'experts, Prise en charge de la maladie thromboembolique chez les patients de réanimation. *Réanimation* 2001;10:456–61.
- [13] 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;347:1143–50.
- [14] 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.
- [15] Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Golhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy, A contemporary approach. *Circulation* 2002;105:1416–9.

J.L. Diehl *

*Service de réanimation médicale, hôpital européen
Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc,
75908 Paris cedex 15, France
Adresse e-mail : jldiehl@invivo.edu*

* Auteur correspondant.