



G. MEYER, O. SANCHEZ

Service de Pneumologie-Soins intensifs,
Hôpital Européen Georges Pompidou, PARIS.

La gravité d'une embolie pulmonaire peut être appréciée par la clinique, l'obstruction vasculaire pulmonaire, l'échocardiographie, et par les marqueurs myocardiques. La présence d'un état de choc sert traditionnellement à définir les embolies pulmonaires graves en raison d'un clair excès de mortalité.

Une classification plus précise a pour but de sélectionner les malades à faible risque qui pourraient justifier d'une prise en charge ambulatoire et les malades cliniquement stables dont l'état serait susceptible de se détériorer et qui pourraient bénéficier d'un traitement plus agressif.

Un score clinique de gravité basé sur des éléments de terrain et de tolérance pourrait servir de base à des choix thérapeutiques, mais cela nécessite des études complémentaires.

L'excès de mortalité associé à la dysfonction droite échographique ou à l'augmentation de la troponine et du BNP n'a que rarement été évalué chez des malades stables et reste très variable d'une étude à l'autre.

L'existence d'un groupe de sévérité intermédiaire reste donc encore incertaine et les données actuelles ne permettent en aucune manière de prendre des décisions thérapeutiques sur ces éléments.

Stratification du risque dans l'embolie pulmonaire aiguë

L'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire (EP) est estimée à 60 pour 100 000 habitants dans notre pays. La mortalité des malades stables inclus dans les essais contrôlés est de l'ordre de 1 % durant l'hospitalisation, elle reste constamment inférieure à 5 % après trois mois de traitement [1]. Ces excellents résultats obtenus sur des populations sélectionnées ne doivent pas faire ignorer une réalité plus contrastée. Dans divers registres qui ont inclus des malades non sélectionnés, la mortalité varie de 6 à 11 % pendant l'hospitalisation et de 15 % à 19 % trois mois après le diagnostic (*tableau I*).

Quand l'EP est mal tolérée hémodynamiquement, la mortalité hospitalière s'élève à plus de 25 % et atteint même 65 % quand des manœuvres de réanimation ont été nécessaires [2]. Plusieurs études se sont attachées à isoler un sous-groupe de gravité intermédiaire au sein des EP cliniquement bien tolérées. Les premières ont évalué les conséquences de l'hypokinésie ou de la dilatation des cavités droites sur l'échocardiographie. Par la suite, trois marqueurs myocardiques : le brain natriuretic peptide (BNP), le pro-Brain Natriuretic Peptide (pro-BNP) et la troponine, ont fait l'objet de plusieurs travaux. Enfin, ce n'est que tout récemment que des scores cliniques de gravité ont été élaborés et validés.

	n	Mortalité précoce (%)	Mortalité tardive (%)
Ferrari, 1997	387	6,2*	ND
Goldhaber, 1999	2 393	9,2**	15,3 §
Murin, 2002	21 625	6,0*	14,70 †
Stein, 1999	819	10,8**	18,6 §
Arcellus, 2003	1 609	ND	14,8 §

* : Mortalité hospitalière ; ** : Mortalité à 14 jours ; § : Mortalité à 3 mois ; † : Mortalité à 6 mois.

Tableau I : Létalité de l'EP dans les registres.

■ SIGNES DE GRAVITE CLINIQUE

Les deux principaux déterminants de la mortalité sont la tolérance hémodynamique et le terrain sous-jacent. Dans l'étude ICOPER, la mortalité des malades choqués était de 58,3 % [3] et l'hypotension était un facteur de risque indépendant de mortalité avec un odds ratio de 2,9 [3]. Dans un autre registre, les malades ont été divisés en quatre groupes: (I) ceux dont la pression artérielle était normale, (II) ceux dont la pression artérielle était inférieure à 90 mmHg mais qui n'avaient pas de signe périphérique de choc et n'avaient pas reçu de catécholamines, (III) ceux qui étaient hypotendus et qui recevaient des catécholamines, et enfin (IV) ceux qui ont eu un massage cardiaque à l'admission [2]. La mortalité hospitalière était de 8,1 % dans le groupe I, de 15,2 % dans le groupe II, de 25 % dans le groupe III et de 62,5 % dans le groupe IV [2]. Dans d'autres registres, la mortalité des malades choqués varie de 32 % à plus de 50 %. L'état de choc est ainsi habituellement retenu dans la littérature pour définir les EP graves.

Les autres facteurs de risque de mortalité sont l'âge, l'insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique et le cancer [3]. Un score de gravité reposant sur des éléments exclusivement cliniques a été décrit récemment. Il a été élaboré sur le modèle de celui de Fine pour les pneumonies et a fait l'objet d'une validation interne et de validations externes dans diverses cohortes. Le score augmente avec l'âge, le sexe masculin, le nombre de comorbidités (cancer, insuffisance cardiaque ou

respiratoire chronique) et les anomalies cliniques (tachycardie, hypotension, tachypnée, hypothermie, troubles de conscience, désaturation artérielle). Le détail du score est donné dans le **tableau II**. Les malades sont divisés en cinq classes de score croissant. La mortalité à un mois augmente avec la classe de gravité: elle est de l'ordre de 2,5 % en classes I et II, de 7 % en classe III, de 11 % en classe IV et de 24 % en classe V [4].

■ OBSTRUCTION VASCULAIRE PULMONAIRE

Après une embolie pulmonaire, les résistances vasculaires pulmonaires augmentent avec l'obstruction artérielle, mais la relation entre ces deux grandeurs n'est pas linéaire. Les résistances restent normales jusqu'à environ 50 à 60 % d'obstruction, mais, au-delà, la moindre augmentation d'obstruction se traduit par une forte élévation des résistances. De plus, l'adaptation du ventricule droit à cette brusque élévation de postcharge varie en fonction des conditions de précharge et des antécédents cardiaques. Des études anciennes avaient montré que la mortalité hospitalière est plus élevée quand l'obstruction angiographique dépasse 50 % mais que l'excès de mortalité n'est observé qu'en présence d'un état de choc. En revanche, quand l'embolie est bien tolérée hémodynamiquement, la mortalité n'augmente pas avec l'obstruction.

La quasi-disparition de l'angiographie pulmonaire comme outil diagnostique de l'embolie pulmonaire aiguë rend de toute manière caduque l'appréciation de l'obstruction vasculaire sur cet examen. Un score d'obstruction a été récemment décrit avec l'angioscanner spiralé qui est maintenant l'examen pivot dans les algorithmes diagnostiques de l'embolie pulmonaire. Ce score est bien corrélé avec les scores angiographiques, mais sa capacité à prédire le décès n'est pas encore bien appréciée.

■ ECHOCARDIOGRAPHIE

Les premières études qui portaient sur l'échocardiographie avaient semblé identifier des EP de gravité intermédiaire. Ribeiro *et al.* avaient notamment montré qu'une dysfonction ventriculaire droite échocardiographique était associée à une mortalité de 14 % alors qu'aucun décès n'était observé chez les malades indemnes de surcharge ventriculaire droite [5]. Les manifestations cliniques n'étaient toutefois pas détaillées, si bien qu'il est impossible d'individualiser les

Facteur de risque de mortalité	Points
Age	+ 1 par année
Sexe masculin	+ 10
Comorbidités	
Cancer	+ 30
Insuffisance cardiaque	+ 10
Insuffisance respiratoire chronique	+ 10
Données de l'examen clinique	
Fréquence cardiaque > 110/min	+ 20
Pression artérielle systolique < 100 mmHg	+ 30
Fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
Température < 36 °C	+ 20
Désorientation, obnubilation ou coma	+ 60
SaO ₂ < 90 % avec ou sans oxygène	+ 20

Le score définit la classe de gravité: classe I pour un score ≤ 65, classe II pour un score compris entre 66 et 85, classe III pour une valeur comprise entre 86 et 105, classe IV pour une valeur entre 106 et 125 et classe V pour un score > 125.

Tableau II: Score de gravité clinique d'Aujesky ou PESI (Pulmonary Embolism Severity Index).

Etude	Critère échographique	n	Mortalité
Konstaninides, 1998	Dilatation VD	290	11,1 %
Grifoni, 2001	Dysfonction VD	65	5 %
Hamel, 2001	VD/VG > 0,6	64	0
Vieillard-Baron, 2001	Surface télédiastolique VD/surface télédiastolique VG > 0,6 et septum paradoxal	32	3 %
Giannitsis, 2000	Septum paradoxal ou VD > 30 mm ou hypokinésie VD ou régurgitation tricuspide > 2,5 m/s	26	7,7 %
Pruszczyk, 2003	VD/VG > 0,6 et hypokinésie VD ou gradient tricuspide > 30 mmHg	64	12,5 %
Kucher, 2003	Hypokinésie VD	19	10,5 %
Pruszczyk, 2003	Dilatation VD (VD/VG > 0,5)	51	19,6 %
Kucher, 2005	Hypokinésie VD	405	16 %

Tableau III : Mortalité de l'embolie pulmonaire sans signe de gravité clinique avec dilatation des cavités droites.

malades cliniquement stables. La mortalité des malades indemnes de choc mais porteurs d'une dysfonction ventriculaire droite sur l'échocardiographie ne peut donc être appréciée dans cette étude. Kucher *et al.* ont étudié 1 035 malades, dont la pression artérielle était normale et qui avaient eu une échocardiographie. La mortalité à 30 jours était de 16 % en cas d'hypokinésie ventriculaire droite alors qu'elle n'était que de 11 % en l'absence d'hypokinésie ventriculaire droite [6]. Une revue récente de la littérature semble confirmer un excès de mortalité en présence d'une dysfonction droite à l'échocardiographie variant de 2 % à 28 % selon les études [7].

D'autres séries ne retrouvent pas de telles différences et observent une mortalité constamment inférieure à 5 % en l'absence d'état de choc, quel que soit l'aspect échocardiographique [8, 9]. C'est le cas notamment dans deux études françaises récentes qui rapportent une mortalité extrêmement faible chez des malades qui ont une dilatation ventriculaire droite. Dans la première, aucun décès n'est rapporté parmi 64 malades traités par héparine [9], et dans la seconde la mortalité n'est que de 3 % [8].

Les discordances observées entre les diverses sources sont importantes et sont vraisemblablement expliquées par de larges différences dans les critères utilisés pour définir la surcharge droite (**tableau III**), dans la présentation clinique des malades et dans leur prise en charge thérapeutique, souvent mal décrite. Il est également vraisemblable que les faibles effectifs étudiés expliquent une partie des variations observées. Un travail prospectif multicentrique est actuellement en cours pour tenter de clarifier cette situation.

■ MARQUEURS MYOCARDIQUES : BNP ET TROPONINE

1. – Brain Natriuretic Peptide, ou BNP

Plusieurs travaux suggèrent que le brain natriuretic peptide ou BNP, pourrait témoigner d'une surcharge ventriculaire droite chez les malades atteints d'EP et permettrait d'identifier les malades qui risquent de développer un état de choc. Chez 110 malades hémodynamiquement stables, Ten Wolde *et al.* ont montré que la valeur médiane du BNP était significativement plus élevée chez les 11 malades décédés que chez les survivants.

La valeur prédictive positive d'un taux de BNP supérieur à 21,7 pmol/L était de 17 % pour le décès, alors que sa valeur prédictive négative était de 99 % [10]. Dans une autre étude, 40 malades (55 %) avaient un taux de BNP > 50 pg/mL et leur mortalité était de 12,5 % alors qu'aucun décès n'est survenu chez les 33 malades dont le taux était < 50 pg/mL ; mais l'inclusion de malades choqués rend l'interprétation de ces résultats difficile [11]. Plus récemment, Binder *et al.* ont évalué le pro-BNP chez 124 malades admis dans deux centres. 9 malades étaient choqués à l'admission, et 7 sont décédés. 7 des 67 malades dont le taux de pro-BNP était élevé sont décédés alors qu'aucun décès n'est survenu chez les 57 malades dont le pro-BNP était normal. Le devenir des malades choqués n'était toutefois pas précisé [12]. Les autres études concernant le pro-BNP sont également préliminaires, issues de séries limitées et monocentriques dans lesquelles les malades ne sont pas stratifiés selon leur état clinique.

2. – Troponines

Giannitsis *et al.* ont dosé la troponine T chez 56 malades admis pour EP aiguë dont 30 % étaient en état de choc [13]. La mortalité des 18 malades dont la troponine était élevée était de 44 % contre 3 % chez les 38 malades dont le taux était normal. Mais la grande majorité des décès concernait des malades choqués ou hypotendus [13].

Dans une autre étude, la troponine I et la troponine T ont été dosées chez 106 malades dont 5 avaient une hypotension persistante [14]. Des taux élevés étaient associés à une augmentation de mortalité avec un odds ratio de 16,9 (IC 95 % : 1,77-177,7) pour la troponine I et de 6,5 (IC 95 % : 1,1-38,1) pour la troponine T, mais le devenir des malades choqués et des malades stables n'était pas précisé [14].

Une autre étude a porté sur 91 malades. La mortalité hospitalière était de 5 % et 50 % des malades avaient une dysfonction ventriculaire droite sur l'échocardiographie. La concentration plasmatique de troponine I était élevée chez 4 des 5 malades qui sont décédés, mais le nombre de malades choqués ou hypotendus n'est pas indiqué.

Une autre étude s'est intéressée au dosage de troponine T chez des malades atteints d'EP évalués par échocardiographie [15]. Les auteurs ont étudié 64 malades dont la pression artérielle était normale et qui étaient tous initialement traités par héparine. Le rapport VD/VG moyen était de 1,03 (0,54 à 1,71) et la mortalité hospitalière était de 12,5 %. 32 malades (50 %) avaient une troponine T élevée et tous les décès ont été observés dans ce groupe, soit une mortalité de 25 % quand la troponine était élevée [15].

Plus récemment, Scridon *et al.* ont évalué le rôle pronostique de l'échocardiographie et de la troponine I chez 141 malades suivis pendant un mois. 16 malades étaient hypotendus et la mortalité à un mois était de 20 %. L'association d'une élévation de troponine I et d'une dilatation ventriculaire droite définie par un rapport des diamètres télédiastoliques ventriculaire droit et gauche supérieur à 0,9 était associée à une mortalité de 38 % alors que celle des malades indemnes de ces deux anomalies était de 5 %. Dans cette étude, l'association troponine élevée et dilatation ventriculaire droite était associée à un risque 5 fois plus élevé de décès même chez les malades normotendus [16].

En résumé, les études réalisées sur le BNP et la troponine semblent encore préliminaires et n'ont pas ou peu stratifié les malades sur des données cliniques ; la valeur de ces dosages

- ▶ **L'état de choc est associé à une mortalité supérieure à 25 %, il définit les embolies pulmonaires graves et constitue la seule indication consensuelle du traitement fibrinolytique.**
- ▶ **Un score de gravité clinique permet de classer les embolies pulmonaires par degré croissant de létalité.**
- ▶ **La dilatation ventriculaire droite est associée à un excès de mortalité, mais les données actuelles ne permettent pas de savoir si celui-ci est indépendant de l'existence de signes de gravité clinique.**
- ▶ **Un taux normal de BNP, de troponine ou de pro-BNP a une bonne valeur prédictive négative et permet de sélectionner des malades à faible risque.**
- ▶ **Les données actuelles ne permettent pas de définir un groupe de sévérité intermédiaire défini par une élévation de ces marqueurs chez des malades stables.**

pour évaluer le risque de décès reste à évaluer sur une population cliniquement stable, non sélectionnée et qui serait traitée par héparine conformément aux dernières recommandations internationales [17].

II QUELLES CONSEQUENCES PRATIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DES MALADES ?

Si l'on admet que le traitement de référence de l'EP consiste en une héparinothérapie administrée à l'hôpital et relayée par une antivitamine K, l'intérêt des marqueurs de gravité est la sélection de deux types de malades : ceux dont le faible risque de complication autorise une sortie précoce de l'hôpital et ceux dont le risque élevé pourrait justifier d'une thérapeutique plus agressive. Les marqueurs biologiques et l'échocardiographie semblent répondre au premier objectif puisque leur valeur prédictive négative pour la mortalité varie de 97 % à 100 % (**tableau IV**) mais les effectifs étudiés sont généralement limités, si bien que l'intervalle de confiance de la valeur prédictive négative est souvent large.

Il n'en va pas de même pour le score de gravité clinique proposé par Aujesky qui a été dérivé d'une grande cohorte. Sa validation dans d'autres cohortes en fera un outil utile pour sélectionner les malades pouvant être traités en ambulatoire. Les données disponibles sur l'échocardiographie et les marqueurs myocardiques ne permettent ni de définir avec précision, ni même d'affirmer l'existence d'un sous-groupe de gravité intermédiaire au sein des malades indemnes d'état de choc. En effet, il n'est pas certain que les signes échocardiographiques soient associés à un excès de mortalité en l'absence d'état de choc.

Etude	n	Mortalité	Complication majeure (%)	Marqueur	Valeur limite	Tests + (%)	VPN (%)	VPP (%)
Konstantinides, 2002	106	7	18	cTnl	0,07 ng/mL	41	92	37
Kucher, 2003	91	5,5	23	cTnl	0,06 ng/mL	31	98*	14*
Konstantinides, 2002	106	7	18	cTnT	0,04 ng/mL	37	93	41
Giannitsis, 2000	56	16	NA	cTnT	0,10 ng/mL	32	97*	44*
Janata, 2003	106	5	NA	cTnT	0,09 ng/mL	12	99*	34*
Pruszczyk, 2003	64	12,5	23	cTnT	0,01 ng/mL	50	100*	25*
Ten Wolde, 2001	110	10	NA	BNP	21,7 pmol/mL	33	99*	17*
Kucher, 2003	73	7	27	BNP	50 pg/mL	55	100*	12*
Kucher, 2003	73	7	27	pro-BNP	500 pg/mL	58	97	45
Pruszczyk, 2003	79	19	30	pro-BNP	153-334 pg/mL	83	100*	22*

Les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) de chaque test concernent les événements majeurs durant le suivi, ces événements sont le plus souvent définis par : le décès, l'arrêt circulatoire, la nécessité d'une fibrinolyse ou d'une embolectomie. Quand les données le permettaient, le calcul de VPP et VPN a porté sur la mortalité, les résultats sont alors marqués d'un astérisque (*). BNP : brain natriuretic peptide.

Tableau IV : Valeurs prédictives des différents marqueurs de gravité de l'embolie pulmonaire.

Avec la troponine et le BNP, nous ne disposons pour le moment que de quelques études portant sur des malades cliniquement stables. Les valeurs prédictives positives qui y sont observées pour la mortalité sont très variables et demandent à être réellement appréciées sur des cohortes prospectives et multicentriques. Il est donc encore prématuré de vouloir trier les malades sur ces éléments et de traiter différemment ceux dont les marqueurs myocardiques ou l'échocardiographie suggèrent une dysfonction droite asymptomatique. ■

Bibliographie

1. BULLER HR, DAVIDSON BL, DECOUSUS H *et al.* Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2003 ; 349 : 1695-702.
2. 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.
3. GOLDBERGER SZ, VISANI L, DE ROSA M. Acute pulmonary embolism : clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999 ; 353 : 1386-9.
4. 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 : 1041-6.
5. RIBEIRO AL, JUHLIN-DANNELFT P, JOHNSSON A, JORFELDT HL. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J*, 1997 ; 134 : 479-87.
6. KUCHER N, ROSSI E, DE ROSA M, GOLDBERGER SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a

systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med*, 2005 ; 165 : 1777-81.

7. GIBSON NS, SOHNE M, BULLER HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*, 2005 ; 11 : 380-4.

8. VIEILLARD-BARON A, PAGE B, AUGARDE R *et al.* Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism : incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med*, 2001 ; 27 : 1481-6.

9. HAMEL E, PACOURET G, VINCENTELLI D *et al.* Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest*, 2001 ; 120 : 120-5.

10. WOLDE M, TULEVSKI, II, MULDER JW *et al.* Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation*, 2003 ; 107 : 2082-4.

11. KUCHER N, PRINTZEN G, GOLDBERGER SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2003 ; 107 : 2545-7.

12. BINDER L, PIESKE B, OLSCHESKI M *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2005 ; 112 : 1573-9.

13. GIANNITSIS E, MULLER-BARDORFF M, KUROWSKI V *et al.* Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation*, 2000 ; 102 : 211-7.

14. KONSTANTINIDES S, GEIBEL A, OLSCHESKI M *et al.* Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2002 ; 106 : 1263-8.

15. PRUSZCZYK P, BOCHOWICZ A, TORBICKI A *et al.* Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest*, 2003 ; 123 : 1947-52.

16. SCRIDON T, SCRIDON C, SKALI H, ALVAREZ A, GOLDBERGER SZ, SOLOMON SD. Prognostic significance of troponin elevation and right ventricular enlargement in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 2005 ; 96 : 303-5.

17. BULLER HR, AGNELLI G, HULL RD, HYERS TM, PRINS MH, RASKOB GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004 ; 126 : 401S-428S.