

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs pronostiques de mortalité à 30 jours  
des patients atteints d'embolie pulmonaire grave**

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2021 à 16 H

au Pôle Formation

par **Lise THELLIER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur *Francis JUTHIER***

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur *Eric KIPNIS***

**Monsieur le Docteur *Emmanuel ROBIN***

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur *Mouhamed D. MOUSSA***

---



## **AVERTISSEMENT**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :  
celles-ci sont propres à leurs auteurs.



## ABREVIATIONS

ACR	Arrêt cardio-respiratoire
AHA	American Heart Association
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
AVC	Accident vasculaire cérébral
CIM-10	10 <sup>ème</sup> Classification internationale des maladies
CEC	Circulation Extra-Corporelle
CHU	Centre hospitalier universitaire
ECMO	Extra-corporeal membrane oxygenation
EER	Épuration extra-rénale
ELSO	Extracorporeal Life Support Organisation
ESC	European Society of Cardiology
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
HTA	Hypertension artérielle
HR	Hazard ratio
IGS	Indice de gravité simplifié
IMC	Indice de masse corporelle
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRC	Insuffisance rénale chronique
KDIGO	Kidney Disease Global Organisation
LATA	Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
PAS	Pression artérielle systolique
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
VA	Veino-artérielle
VD	Ventricule droit

## RESUME

**Contexte** : La défaillance hémodynamique survenant au cours d'une embolie pulmonaire (EP) introduit un sur-risque de mortalité encore peu évalué en réanimation.

**Objectif** : Déterminer les facteurs pronostiques de mortalité à 30 jours associés aux EP graves traitées.

**Type d'étude** : Étude épidémiologique observationnelle rétrospective réalisée dans 4 services de soins critiques du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

**Méthodes** : L'EP documentée était définie d'après des critères cliniques et confirmée par une imagerie ou par autopsie. Sa gravité était définie par la survenue d'une hypotension artérielle nécessitant l'introduction d'amines, ou d'un choc cardiogénique, ou d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR). Les modalités de revascularisation (fibrinolyse systémique ou thrombectomie chirurgicale) et de supports d'organes étaient recueillies. La mortalité toutes causes à 30 jours était examinée.

**Résultats** : Parmi 264 patients ayant présenté une EP grave, 163 ont reçu un traitement de revascularisation ou une ECMO-VA. Le taux de mortalité à 30 jours était de 48% (78/163). Les facteurs de risque indépendants de mortalité à 30 jours identifiés étaient l'ACR (HR ajusté = 3,96 ; IC95% [2,30-6,81]) et l'insuffisance rénale aiguë (HR ajusté = 1,84 ; IC95% [1,13-2,98]) au diagnostic d'EP grave. La thrombectomie chirurgicale est associée significativement à une diminution de la mortalité dans la population générale (HR ajusté = 0,46 ; IC95% [0,23-0,92]) et chez les patients assistés par ECMO-VA.

**Conclusion** : Ce travail souligne l'intérêt de stratifier le risque de mortalité dans la population atteinte d'EP grave. La revascularisation par thrombectomie impacte positivement le pronostic de ces patients, qu'ils soient assistés ou non par ECMO-VA. Son utilisation devrait être plus largement discutée.

**Mots-clés** : Pronostic, Embolie pulmonaire grave, fibrinolyse, thrombectomie chirurgicale, Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	8
1) Définition de l'EP grave.....	8
2) Physiopathologie de l'EP grave.....	9
3) Mortalité dans l'EP grave .....	12
5) Prise en charge symptomatique de l'état de choc au cours de l'embolie pulmonaire	18
6) Objectifs de l'étude .....	20
<b>MATERIEL ET METHODE</b> .....	21
1) Type d'étude.....	21
2) Population.....	21
3) Collection des données.....	21
4) Définition et diagnostic de l'embolie pulmonaire.....	22
5) Facteurs étudiés .....	23
6) Analyses statistiques .....	25
7) Cadre réglementaire.....	26
<b>RESULTATS</b> .....	27
1) Diagramme de Flux .....	27
2) Description des échantillons et critère de jugement principal.....	28
3) Critères de jugement secondaires .....	31
<b>DISCUSSION</b> .....	41
1) Taux de Mortalité et facteurs de risque.....	41
2) Effet des techniques de revascularisation .....	45
3) Analyses en sous-groupes « absence d'ACR » et « ACR » .....	47
4) Place de l'ECMO-VA.....	48
<b>CONCLUSION</b> .....	52
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	53

# INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) est définie par une obstruction des artères pulmonaires. Il en existe de plusieurs types. L'EP fibrinocruorique (caillot de sang contenant de la fibrine) est la forme la plus fréquente. Elle touche entre 39 et 115 personnes par 100000 habitants [1-3].

Sa présentation clinique ainsi que sa gravité sont très variables, allant des formes asymptomatiques de diagnostic fortuit aux arrêts cardiorespiratoires (ACR). La mortalité à 30 jours d'une EP toute sévérité confondue est de 9 à 14% selon les séries. L'EP représente ainsi une des premières causes de mortalité cardiovasculaire [4-6].

## 1) Définition de l'EP grave

La définition de la gravité de l'EP a été mise à jour en 2019 par les recommandations de l'European Society of Cardiology (ESC) portant sur le sujet [7]. Trois niveaux de gravité de l'EP étaient retenus :

- la présence d'une instabilité hémodynamique affirmant l'EP grave
- une sévérité intermédiaire devant des valeurs du Pulmonary embolism severity index (PESI) > 125 ou devant la présence d'une défaillance cardiaque droite
- l'EP non grave, regroupant toutes les autres formes.

La présence d'une instabilité hémodynamique définie de fait l'EP grave (anciennement appelée massive). Les critères d'instabilité hémodynamique les plus communément admis sont :

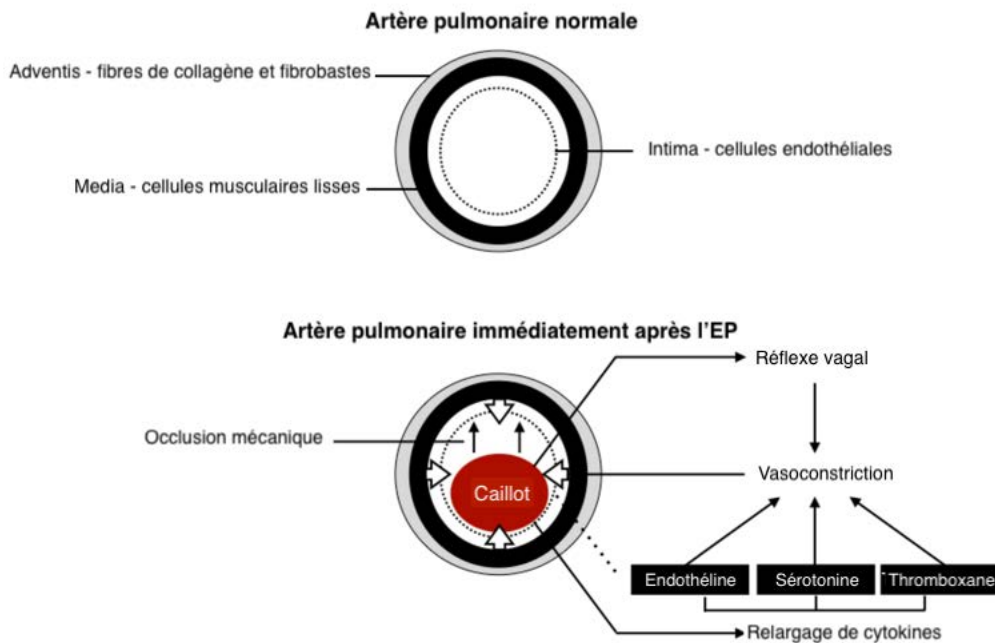


- Une hypotension artérielle persistante, définie par une pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90mmHg ou une baisse de plus de 40mmHg de la PAS durant 15 minutes sans autre cause retrouvée (arythmie, hypovolémie ou sepsis)
- Un état de choc obstructif, avec nécessité d'un support par amines pour rétablir une PAS supérieure à 90mmHg associée à des signes d'hypoperfusion tissulaire (trouble de la conscience, marbrures, oligoanurie, augmentation de la lactatémie...)
- Un arrêt cardio-respiratoire (ACR) [4-8].

## **2) Physiopathologie de l'EP grave**

La physiopathologie de l'EP est complexe et associe plusieurs mécanismes. Elle induit des anomalies de flux non seulement au niveau du lit vasculaire pulmonaire concernée mais également au niveau de l'ensemble de la circulation pulmonaire. Ces anomalies peuvent évoluer vers une atteinte cardiaque et potentiellement systémique.

Concernant les modifications au niveau de la circulation artérielle pulmonaire. L'EP entraîne une augmentation des pressions et des résistances vasculaires pulmonaires par plusieurs mécanismes : l'obstruction mécanique, la réponse sympathique, le relargage de médiateurs de l'inflammation (tromboxane A<sub>2</sub>, histamine, sérotonine) [1,7,9-14]. Les 2 derniers mécanismes sont représentés Figure 1.



**Figure 1.** Mécanismes neuro-hormonaux impliqués dans l'augmentation des pressions artérielles pulmonaires, d'après Fernandes et al. [14]

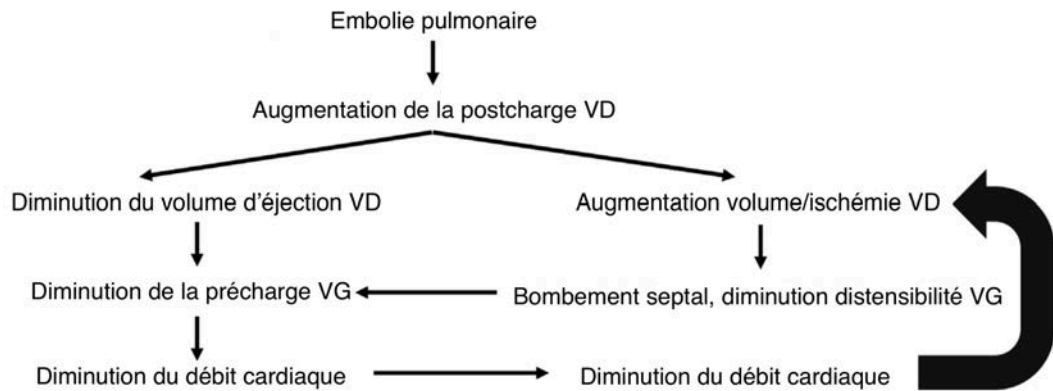
L'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires entraîne elle-même une augmentation de la pression du ventricule droit (VD). Le VD ayant une paroi myocardique fine, sa réponse adaptative aux augmentations de la postcharge est faible. Cette augmentation de pression induit donc une distension ventriculaire droite avec bombement du septum inter-ventriculaire et une dégradation de sa fonction systolique. Ceci définit le cœur pulmonaire aigu [1,7,15].

La dégradation de la fonction ventriculaire droite a une répercussion directe sur la fonction ventriculaire gauche avec :

- Diminution de la précharge ventriculaire gauche par diminution du débit cardiaque droit,
- Diminution du volume ventriculaire gauche et altération de sa fonction diastolique par distension du VD

Le débit cardiaque gauche peut être très altéré, avec apparition d'un état de choc cardiogénique [1, 7, 15-17].

Via l'hypotension systémique et la dilatation ventriculaire droite, la souffrance ventriculaire droite est encore majorée, comme le montre la Figure 2 [7,17].



**Figure 2.** Physiopathologie de l'embolie pulmonaire d'après Francis et al. 2020 [17].

L'EP altère également les échanges gazeux par de très nombreux mécanismes, dont les principaux sont :

- L'inadéquation ventilation/perfusion : il existe des zones ventilées mais non perfusées (espace mort) et des zones « sur-perfusées » par redistribution du flux sanguin vers les zones de basses pressions, entraînant une hypoxémie.
- L'hypoxémie stimule les chémorécepteurs carotidiens et donc les centres respiratoires par le système vague, participant à la tachypnée, donc à l'hypocapnie. [14]
- Chez un tiers des patients, il est constaté un shunt droit-gauche par la réouverture d'un foramen ovale, secondaire à l'inversion du gradient de pression droit/gauche. Ce shunt participe à la majoration de l'hypoxémie [18]
- La dysfonction hémodynamique appauvrit en oxygène le sang veineux mêlé. Ce dernier arrivant dans la circulation pulmonaire est mal oxygéné lors de son passage dans les capillaires « sur-perfusés » [19-22].
- L'EP détériore la membrane alvéolo-capillaire et donc altère la fonction d'échange gazeux du poumon, ce qui aggrave l'hypoxémie [14].

Pour finir, l'hypoxémie entretient le mécanisme réflexe de vasoconstriction pulmonaire hypoxique. La vasoconstriction artérielle pulmonaire aggrave l'hypertension artérielle pulmonaire, l'ischémie myocardique et diminue encore plus le débit cardiaque [17].

En résumé, l'EP grave témoigne d'une dysfonction ventriculaire droite responsable d'un état de choc cardiogénique avec bas débit cardiaque [4-6].

### **3) Mortalité dans l'EP grave**

L'instabilité hémodynamique caractérise l'EP grave ou à haut-risque. Le terme « haut-risque » signifie à haut-risque de mortalité précoce. En effet, la mortalité dans les formes les plus graves peut atteindre 50% à 30 jours. Elle est 4 à 7 fois plus importante que dans les formes moins sévères [7,20,23].

Les formes graves regroupent plusieurs populations hétérogènes. Les facteurs de risque de mortalité dans ces populations sont très peu étudiés. L'étude d'Ergan *et al.* retrouvait un score APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) élevé et le recours à la ventilation mécanique invasive comme facteurs de risque de mortalité. La fibrinolyse était identifiée comme facteur protecteur. L'étude d'Idin *et al.* met en avant l'utilisation des scores Model for End-Stage Liver Disease (MELD) modifiés (MELD-XI et MELD-albumine) pour prédire la mortalité. Ces scores intègrent la dysfonction hépatique et la dysfonction rénale [24,25].

Les facteurs de risque de décès ne sont donc pas consensuels dans la littérature.

#### **4) Stratégies de revascularisation dans l'EP grave**

Le traitement de toute EP repose sur une anticoagulation curative immédiate afin de limiter l'extension du thrombus. Dans ces formes graves, des techniques supplémentaires de revascularisation des artères pulmonaire doivent donc être réalisées en urgence [7,20,26]. Les différentes techniques de revascularisation sont développées ci-après.

##### ***a. Fibrinolyse systémique***

Depuis plus de 50 ans, la revascularisation des artères pulmonaires par des agents fibrinolytiques intra-veineux est possible. Le mécanisme général des agents fibrinolytiques implique l'activation du plasminogène natif en plasmine. La plasmine hydrolyse alors la fibrine, ce qui accélère la lyse du caillot [27-30].

La fibrinolyse par voie systémique empêche la formation de caillots fibrino-plaquettaires dans tout l'organisme et s'accompagne donc d'un risque hémorragique. Une des complications hémorragiques les plus redoutées est l'hémorragie intra-crânienne [30].

L'utilisation des agents fibrinolytiques nécessite donc une analyse réfléchie de la balance bénéfices-risques. Quelques méta-analyses [30,31] intégrant les patients avec EP à haut-risque retrouvent une réduction de la mortalité malgré un risque accru d'hémorragie sévère (9%). L'hémorragie sévère dans ces études était définie selon les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) c'est-à-dire un saignement mortel ou symptomatique dans une zone critique (intracrânien, intraspinal, intraoculaire, rétropéritonéal,..) ou provoquant une chute du taux d'hémoglobine de 20g/L ou plus, ou conduisant à une transfusion de deux ou plusieurs unités de sang total ou de globules

rouges. Dans le cadre de l'EP grave, les recommandations issues de différentes sociétés savantes statuent en faveur de la fibrinolyse systémique, en dehors des contre-indications absolues – Tableau 1. Ces sociétés sont l'American College of Chest Physicians (ACCP), l'American Heart Association (AHA) et l'European Society of Cardiology (ESC) [5,7,29-33].

**Tableau 1.** Contre-indications aux agents fibrinolytiques d'après l'ESC [7]

Contre-indications absolues	Contre-indications relatives
- Antécédents d'AVC hémorragique ou d'origine inconnue	- Accident ischémique transitoire au cours des 6 derniers mois
- AVC ischémique au cours des 6 derniers mois	- Anticoagulation orale
- Tumeur du système nerveux central	- Grossesse ou première semaine du post-partum
- Traumatisme majeur, chirurgie ou traumatisme crânien au cours des 3 semaines précédentes	- Sites de ponction non compressibles
- Diathèse hémorragique	- Réanimation traumatique
- Saignement actif	- Hypertension réfractaire (PAS > 180mmHg)
	- Maladie hépatique avancée
	- Endocardite infectieuse
	- Ulcère gastro-intestinal actif

Les différents traitements fibrinolytiques recommandés par l'ESC, ainsi que leurs posologies respectives sont résumés dans le Tableau 2 [7].

**Tableau 2.** Traitements fibrinolytiques recommandés et modalités d'administration d'après l'ESC [7]

Molécules	Administrations
rtPA	100 mg sur 2 h 0,6mg/kg sur 15 min (dose maximale de 50mg) *
Streptokinase	250 000 UI en dose de charge sur 30 min, suivies par 100 000 UI/h sur 12-24 h Administration accélérée : 1.5 millions UI sur 2 h
Urokinase	4400 UI/kg en dose de charge sur 10 min, suivies par 4400 UI/kg/h sur 12-24 h Administration accélérée : 3 millions UI sur 2 h

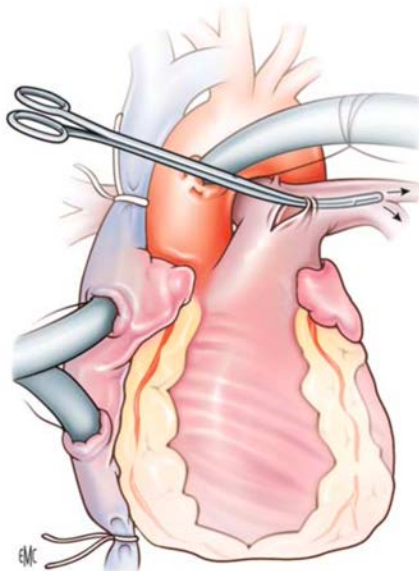
*rtPA, recombinaut tissue-type plasminogen activator. UI unités internationales*

*\* Administration accélérée pour le rtPA dans l'embolie pulmonaire ; elle n'est pas officiellement homologuée, mais elle est parfois utilisée dans les cas d'instabilité hémodynamique extrême comme l'arrêt cardiaque et apparaît ainsi dans les recommandations de l'ESC [7]*

### ***b. Thrombectomie chirurgicale***

Plusieurs techniques sont envisageables pour réaliser une thrombectomie (ou embolectomie) chirurgicale des artères pulmonaires proximales.

L'embolectomie par le tronc de l'artère pulmonaire est la technique de choix. Elle est pratiquée sous circulation extracorporelle (CEC) d'assistance. La CEC peut être centrale ou périphérique. Elle est conduite en normothermie et ne nécessite pas de clampage aortique ou de protection myocardique. La voie d'abord est antérieure, par sternotomie. L'embolectomie est réalisée après artériotomie pulmonaire longitudinale sur 1 à 2 cm. La désobstruction est pratiquée avec des pinces de Mirizzi jusqu'aux premières branches de bifurcation lobaire – Figure 3. L'intégrité des cavités cardiaques droites est vérifiée par une auriculotomie). Le sevrage de la CEC se fait après quelques minutes d'assistance supplémentaire [34,35].



**Figure 3.** Embolectomie de l'artère pulmonaire gauche à la pince de Mirizzi sous circulation extracorporelle (CEC) d'assistance d'après Le Guyader et al [34].

L'embolectomie à la sonde de Fogarty n'est pas recommandée à cause des risques de lésions endothéliales. L'expression manuelle des poumons pour extraire les caillots distaux n'est plus indiquée. Elle nécessitait d'ouvrir les 2 plèvres et exposait aux risques de traumatisme du parenchyme pulmonaire et d'embolie gazeuse [34].

Des thrombectomies pulmonaires sans assistance circulatoire sont réalisables. Elles sont envisageables en cas de contre-indication formelle à un traitement par héparines à fortes doses. Les vaisseaux pulmonaires sont abordés différemment selon la latéralisation. Il peut s'agir d'une embolectomie pulmonaire tronculaire après clampage temporaire des 2 veines caves, d'une embolectomie par voie rétrograde gauche après clampage de l'artère pulmonaire gauche (la voie rétrograde droite expose à l'impossibilité d'accéder au cœur) ou une embolectomie unilatérale après clampage de l'artère pulmonaire homolatérale [34,35].

L'embolectomie chirurgicale semble une stratégie de revascularisation intéressante concernant la récupération de la fonction ventriculaire droite, le pronostic et la survie [36-38].

Il n'existe pas d'étude prospective randomisée comparant la fibrinolyse systémique à la thrombectomie chirurgicale. Deux études rétrospectives comparant ces techniques semblent en faveur de l'embolectomie chirurgicale. L'étude d'Aymard *et al.* portait sur 80 patients ayant eu une embolectomie chirurgicale (n=28) ou une fibrinolyse systémique (n=52) entre 2001 et 2007. Les mortalités rapportées étaient respectivement de 3,6% et de 13,5% (significativement différent,  $p < 0,05$ ). De plus, le taux de complications hémorragiques était significativement plus faible chez les patients ayant eu une embolectomie chirurgicale (3,6 % contre 26,5 %,  $p < 0,05$ ). L'étude de Lee *et al.*, comparait la survie et le risque de récurrence d'EP entre les patients ayant eu une fibrinolyse systémique (n=1854) et ceux ayant



eu une embolectomie chirurgicale (n=257) en première intention. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux types de revascularisation concernant la mortalité à 30 jours (15 et 13 %, respectivement) bien que les patients traités par fibrinolyse avaient moins d'antécédents et de comorbidités. La fibrinolyse était associée à un risque plus élevé d'AVC (ischémique ou hémorragique) et de ré-intervention à 30 jours [39,40].

Malgré ces résultats encourageants, la thrombectomie chirurgicale reste d'indication rare de nos jours. Selon l'ESC, elle ne doit être envisagée qu'après échec du traitement médical par fibrinolyse ou s'il existe des contre-indications à l'administration systémique d'agents fibrinolytiques. En effet, même si la fibrinolyse majore le risque de complication hémorragique, sa réalisation ne constitue pas une contre-indication à l'embolectomie chirurgicale. Par ailleurs, la thrombectomie est associée à une évolution hospitalière plus favorable qu'une seconde thrombolyse [7,41,42].

La présence d'un thrombus intra-cavitaire peut également constituer une indication chirurgicale. La place précise de l'embolectomie chirurgicale dans ce contexte reste à déterminer [43].

### ***c. Traitements percutanés dirigés par cathéter***

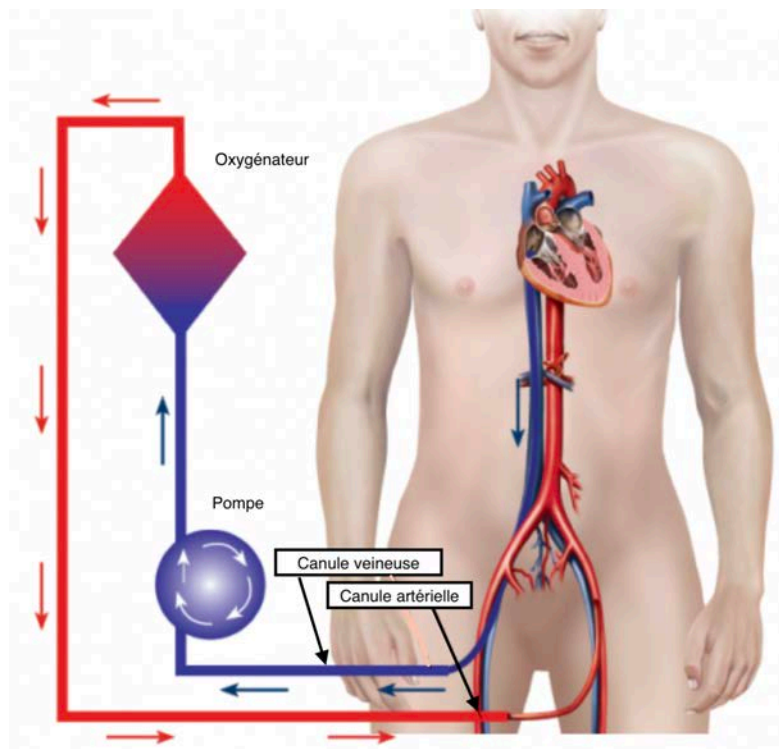
Ces traitements regroupent entre autres : la fragmentation mécanique du thrombus par le cathéter, la fragmentation rhéologique, la thromboaspiration, la thrombectomie rotationnelle ainsi que la thrombolyse dirigée par cathéter. Le nombre d'études sur ces techniques de revascularisation est croissant et les résultats sont encourageants en terme d'efficacité. Elles ont également un taux plus faible de complications hémorragiques. Les

dernières recommandations de l'ACCP, de l'ESC et de l'AHA préconisent leur utilisation dans les EP avec dysfonction ventriculaire droite en cas d'aggravation clinique ou après échec de fibrinolyse. L'ESC retient également leur emploi en cas d'EP à haut-risque après échec de fibrinolyse ou si cette dernière est contre-indiquée (indication de grade IIa). Une des premières limites à ces techniques est leur disponibilité. En effet, l'expertise et les ressources ne sont pas disponibles dans tous les centres. Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille n'a pas accès à ces techniques [5,7 ,33,44].

#### **5) Prise en charge symptomatique de l'état de choc au cours de l'embolie pulmonaire**

Les défaillances d'organes secondaires à l'EP nécessitent une prise en charge symptomatique. Les amines, la ventilation mécanique et l'épuration extra-rénale sont employées selon les critères habituels en réanimation. En revanche, le recours à l'assistance circulatoire par Extracorporeal Membrane Oxygenation veino-artérielle (ECMO-VA) dans l'EP grave n'est pas consensuel [44].

L'ECMO-VA est une technique d'assistances cardio-circulatoire et respiratoire comportant des canules vasculaires, des lignes de circulation, une pompe avec moteur permettant de générer un débit, un oxygénateur, un échangeur thermique et enfin une console de contrôle du moteur de pompe. La canule de drainage (appelée veineuse) est placée dans la veine cave inférieure à l'entrée de l'oreillette droite. Le sang oxygéné est réinjecté par la canule artérielle au niveau aortique, en aval de la pompe cardiaque. Dans le cadre de l'EP, la réinjection se fait en périphérie et le plus souvent par un abord fémoral (flux rétrograde dans l'aorte) – Figure 4.



**Figure 4.** Représentation de l'ECMO-VA, tirée de <http://www.learnecmo.com/va-ecmo>

L'ECMO-VA dans l'EP grave permet en déchargeant le VD (aspiration directe du sang au niveau de l'oreillette droite), d'améliorer la fonction ventriculaire droite et son interaction avec le ventricule gauche, l'état hémodynamique du patient et ainsi restaurer la perfusion tissulaire. Elle a aussi une fonction d'échanges gazeux (oxygénation et décarboxylation) via l'oxygénateur, permettant d'améliorer l'hématose des patients.

L'ESC est la seule société savante à recommander l'ECMO-VA dans la prise en charge de l'EP grave avec collapsus cardio-circulatoire ou arrêt cardiaque. Pourtant, plusieurs études sont encourageantes quant à la sécurité de son emploi et à son intérêt pronostique dans l'EP grave [7, 26, 45-48].

Si une ECMO-VA est mise en place, il persiste également des incertitudes concernant la modalité de revascularisation du lit pulmonaire à adopter [7,26,45-50].

Malgré la disponibilité de cet arsenal thérapeutique, la mortalité liée aux EP graves reste élevée. Les facteurs de risque de mortalité dans cette population précise restent peu étudiés. De la même façon, l'apport des techniques de revascularisation, celui des supports circulatoires mécaniques telle que l'ECMO-VA ou encore l'apport de l'association de ces deux stratégies restent peu étudiés.

## **6) Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les facteurs pronostiques de mortalité toutes causes à 30 jours des patients atteints d'EP grave.

Les objectifs secondaires étaient (1) une analyse de sensibilité en fonction de la présence d'un ACR à la prise en charge initiale et (2) d'étudier la morbi-mortalité des patients assistés par ECMO-VA en fonction des modalités de revascularisation employées.

## **MATERIEL ET METHODE**

### **1) Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective. Notre étude est menée dans les services de réanimation et l'Unité de soins Intensifs Cardiologiques du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille. Les services de réanimation sont les services de réanimation médicale du Centre Hospitalier Roger Salengro, la réanimation chirurgicale du Centre Hospitalier Claude Huriez et la réanimation de chirurgie Cardio-Vasculaire de l'Institut Cœur-Poumon.

### **2) Population**

Ont été inclus tous les patients ayant présenté une embolie pulmonaire grave revascularisée ou assistée, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2020. Les patients n'ayant pas bénéficié d'une technique de revascularisation ou d'une assistance par ECMO-VA n'étaient pas inclus. Les patients mineurs étaient exclus. S'il existait une incertitude sur le diagnostic ou la gravité de l'EP, le patient concerné était exclu de l'analyse.

### **3) Collection des données**

Le recueil était en partie possible grâce à l'entrepôt institutionnel de données du CHU de Lille appelé INCLUDE. L'entrepôt de données santé INCLUDE recueille les données issues de plusieurs systèmes informatiques, ainsi que des données administratives. INCLUDE a permis l'identification des patients ayant une EP durant la période de l'étude.

Ont ainsi pu être extraits les numéros de séjour patient (IEP) associés aux codes de classification commune des actes médicaux (CIM-10) « EP ». Les codes CIM-10 utilisés étaient I269, I26, O082, O882, I269, I260, Y484, I978, T817, I749, O047, O037. INCLUDE a également permis l'extraction des données de biologie associées aux séjours.

Les autres données (temporalité de survenue et d'aggravation de l'EP, données hémodynamiques, comorbidités, traitements anticoagulant ou antiagrégant, techniques de revascularisation et d'assistance par ECMO-VA) étaient recueillies manuellement à partir des dossiers médicaux et autopsies informatisés (Lise Thellier) et validées par un médecin sénior (Dr Mouhamed D. Moussa). Les différents logiciels informatiques employés étaient Sillage (SIB, Rennes, France), Dossier Informatisé ANEsthésie (DIANE, BowMedical, Amiens), IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA, Philips Healthcare, Koninklijke Philips N.V. Netherlands), Molis (CompuGroup Medical France, Nanterre), Classification Tool Kit (CTK, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Köln).

La mortalité à moyen terme était déterminée par l'extraction manuelle à partir de la base de données des décès quotidiens de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) [51].

#### **4) Définition et diagnostic de l'embolie pulmonaire**

Le diagnostic d'EP reposait sur la présence de :

- Signes cliniques et imagerie médicale (angioscanner thoracique ou scintigraphie ventilation-perfusion)

- Signes cliniques, et association d'une thrombose veineuse profonde et d'un cœur-pulmonaire aigu à l'échocardiographie trans-thoracique
- Arrêt cardiaque et résultats d'autopsie

L'EP grave correspondait à son association à une défaillance hémodynamique (définie plus haut).

## **5) Facteurs étudiés**

Les comorbidités d'intérêt recensées étaient : l'âge, le sexe, les antécédents cardiovasculaires, rénaux, respiratoires et neurologiques, le Charlson Comorbidity Index [52]. Les traitements anticoagulants et anti-agrégants au long cours étaient aussi recueillis selon les modalités décrites précédemment.

L'Indice de Gravité Simplifié (IGS II) [53] était calculé pour tous les patients. Le SAve score [54] était calculé pour les patients assistés par ECMO-VA. Les facteurs de gravité initiale recueillis étaient la survenue d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR) avant traitement de revascularisation ou ECMO-VA, la survenue de dysfonction d'organes autre qu'hémodynamique :

- défaillance respiratoire (signes de détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique ou rapport pression artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène inférieur à 200 ou nécessité d'une fraction inspirée en oxygène supérieur à 40%),
- défaillance rénale aiguë (stade supérieur ou égal à 2 de la classification de la Kidney Disease Global Organisation (KDIGO) [55]),

- défaillance neurologique (score de Glasgow inférieur à 8, crise convulsive, confusion),
- la survenue de trouble de l'hémostase (Temps de Céphaline Activée supérieur à 2 fois la normale ou Temps de Prothrombine inférieur à 50%),
- la survenue d'une défaillance hépatique (Bilirubinémie totale supérieure à 20 micromol/Litre correspondant à un score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) hépatique supérieur ou égal à 1 [56]).

Les modalités de revascularisation recensées étaient la fibrinolyse par voie systémique (c'est-à-dire tout traitement fibrinolytique recommandé dans cette indication et administré par voie intraveineuse [7]) et la thrombectomie chirurgicale (systématiquement réalisée dans notre centre par sternotomie sous CEC d'assistance). Afin d'éviter tout biais de classement, chacun de ces traitements était recherché et identifié par consultation manuelle du dossier médical.

Durant le séjour en soins critiques, le recueil comportait la survenue d'un événement hémorragique grave (défini ici par une hémorragie nécessitant une prise en charge chirurgicale ou radio-interventionnelle, une transfusion massive ou une hémorragie intracrânienne), la mise en place de suppléances d'organes (ventilation mécanique et épuration extra-rénale) et les durées d'administration d'amines et de ventilation mécanique. Enfin, il était recueilli la mortalité à 30 jours, 90 jours et à 1 an.



## 6) Analyses statistiques

Le logiciel SPSS® version 26.0 (IBM, Armonk, New York), était utilisé pour les analyses statistiques. Les tests statistiques étaient bilatéraux. Le seuil de significativité statistique des analyses était fixé à  $p=0,05$ .

Les variables qualitatives étaient décrites par leurs effectifs et pourcentages. Leurs associations étaient examinées par un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson ou test de Fisher exact. La normalité des variables quantitatives continues était analysée par un test de Shapiro-Wilk. En cas de distribution normale, les variables continues étaient décrites par leurs moyennes +/- écart-type et leur relation était testée par des tests paramétriques de Student. En cas de distribution ne suivant pas la loi normale, les variables continues étaient décrites par leurs médianes [intervalle interquartile, Q1-Q3] et leur relation était étudiée par des tests non paramétriques (test de Mann Whitney ou de Kruskal Wallis). L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative était testée à l'aide d'une analyse de la variance ANOVA, ou d'un test de Kruskal-Wallis si la normalité n'était pas respectée.

La durée médiane de survie était obtenue par la méthode de Kaplan-Meier. Les variables d'intérêt ont été déterminées par analyses univariées. Ces variables potentiellement prédictives de mortalité ont été incluses dans des modèles à risque proportionnel de Cox après analyse de leur colinéarité et de leur loglinéarité. En cas de colinéarités, les variables ayant la valeur de  $p$  la plus significative ou celles ayant la plus grande pertinence clinique étaient retenues. Un modèle pas à pas descendant était utilisé dans tous les modèles.

Pour l'étude des facteurs de risque dans la population globale, seules les variables ayant une valeur de  $p < 0,2$  étaient considérées éligibles. Dans l'analyse de sensibilité réalisée en fonction de la survenue ou non d'un arrêt cardiorespiratoire, le seuil d'éligibilité pouvait être abaissé à  $p < 0,05$  afin d'adapter le nombre de covariables au nombre d'événements d'intérêt (ratio de 1 covariable pour 8 événements identifiés).

Pour les analyses en sous-groupes, les fréquences des événements étaient estimées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées par un test du Log Rank. De nouveau, la comparaison des sous-populations étudiées était réalisée d'après un modèle de Cox avant et après ajustement sur les facteurs de confusion (identifiés après analyses univariées).

Les résultats des modèles sont exprimés en termes de Hazard Ratio (HR) assorti d'un intervalle de confiance à 95%.

## **7) Cadre réglementaire**

Ce travail a eu l'approbation du Comité d'Ethique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR) – numéro d'enregistrement IRB 00010254 – 2021 – 173. L'étude entre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé, de référence méthodologique MR004. Une déclaration de conformité a été effectuée auprès du Comité National de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Le projet est soumis pour dépôt sur le répertoire public Health Data Hub.

# RESULTATS

## 1) Diagramme de Flux

Entre Janvier 2008 et Décembre 2020, 3483 séjours hospitaliers étaient renseignés avec un diagnostic d'EP au sein du CHU de Lille. Deux cent soixante-quatre patients avaient une embolie pulmonaire grave.

Parmi eux, 110 n'avaient pas de traitement de revascularisation. Vingt-huit patients étaient exclus pour une absence de traitement dans le cadre de limitations et arrêts des thérapeutiques actives (LATA). Soixante-quatorze patients étaient exclus car n'ayant pas bénéficié de revascularisation (traitement uniquement par héparine). Le taux de survie chez les patients traités par héparine seule était de 10,8% (n=8). Huit patients sans traitement par revascularisation avaient une assistance par ECMO-VA.

Parmi les 163 patients de notre étude, 85 ont survécu et 78 sont décédés à 30 jours. Les traitements reçus dans chaque groupe sont représentés dans le diagramme de flux – Figure 5.

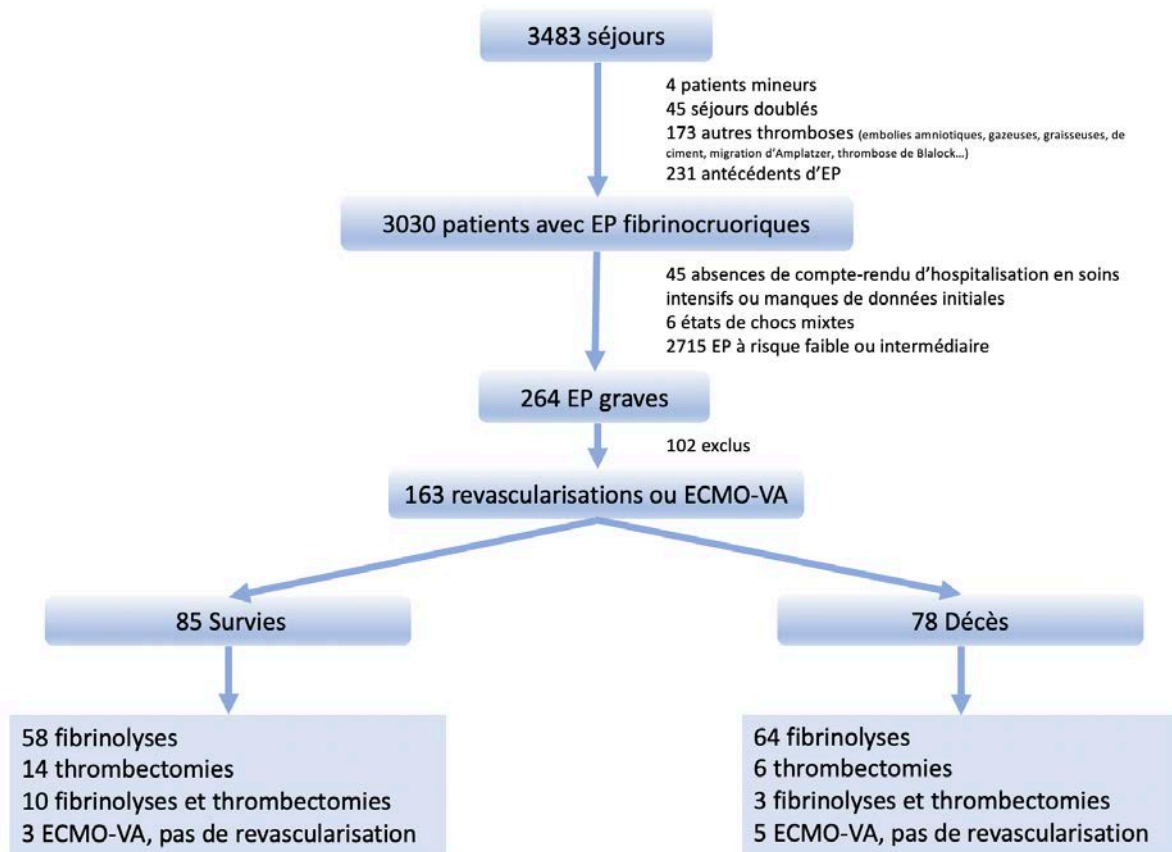


Figure 5. Diagramme de flux de l'étude

## 2) Description des échantillons et critère de jugement principal

La mortalité à 30 jours de la survenue de l'EP grave était de 48% (n=78). Quarante-vingt-six décès (53%) étaient survenus à 90 jours et 91 décès (56%) à 1 an. Le follow-up index à 1 an était de 1.

Les caractéristiques de la population totale et des différents groupes sont résumées dans le Tableau 3.

**Tableau 3 :** Caractéristiques démographiques, cliniques, score pronostique, données paracliniques et traitements de la population d'étude

Variables	Population Globale N = 163	Vivants à J30 N=85	Décédés à J30 N=78	p
Age (années)	57 [44-66]	54 [43-66]	58 [46-67,5]	0,481
Sexe féminin, n (%)	82 (50,3)	46 (54,1)	36 (46,2)	0,310
Indice de masse Corporel (Kg/m <sup>2</sup> )	30,4 ± 10,3	31,4 ± 12,7	29,2 ± 6,8	0,150
Tabagisme, n (%)	40 (24,7)	23 (27,1)	17 (22,1)	0,463
Hypertension artérielle, n (%)	58 (35,6)	30 (35,3)	28 (35,9)	0,936
Diabète, n (%)	19 (11,7)	14 (16,5)	5 (6,4)	<b>0,046</b>
AVC, n (%)	8 (4,9)	2 (2,4)	6 (7,7)	0,115
Insuffisance rénale chronique, n (%)	5 (3,1)	2 (2,4)	3 (3,8)	0,581
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)	29 (17,8)	16 (18,8)	13 (16,7)	0,719
Maladie Thromboembolique, n (%)				0,694
- ATCD d'EP	6 (3,7)	2 (2,4)	4 (4,8)	
- ATCD TVP	15 (9,2)	9 (10,6)	6 (7,7)	
- ATCD d'EP et TVP	9 (5,5)	4 (4,7)	5 (6,4)	
Cardiopathie ischémique, n (%)	9 (5,5)	2 (2,4)	7 (9,0)	0,064
Antécédent néoplasie, n (%)	30 (18,4)	14 (16,5)	16 (20,5)	0,506
Anticoagulation au long cours, n (%)	10 (6,1)	6 (7,1)	4 (5,1)	0,608
Traitement par AAS, n (%)	12 (7,4)	4 (4,7)	8 (10,3)	0,175
Traitement par Anti-P2Y12, n (%)	4 (4,7)	1 (1,2)	3 (3,8)	0,271
Indice de comorbidités de Charlson	2,6 ± 2,3	2,3 ± 2,2	3,0 ± 2,5	0,051
Thrombus proximal, n (%)	118 (72,4)	65 (76,5)	53 (67,9)	0,224
Thrombus intra-cavitaire, n (%)	25 (15,3)	12 (14,1)	13 (16,7)	0,652
IGS II	62 [43-80]	56 [36-69]	77 [58-86]	<b>&lt; 0,001</b>
ACR initial, n (%)	83 (50,9)	23 (17,1)	60 (76,9)	<b>&lt; 0,001</b>
Défaillance respiratoire, n (%)	134(83,8)	66 (80,5)	68 (87,2)	0,251
Défaillance hémodynamique, n (%)	163(100)	85 (100)	78 (100)	-
Défaillance neurologique, n (%)	92 (56,8)	24 (28,6)	61 (78,2)	<b>&lt;0,001</b>
Défaillance rénale, n (%)	78 (48,4)	28 (32,9)	50 (65,8)	<b>&lt;0,001</b>
Anomalie coagulation, n (%)	70 (43,8)	33 (38,8)	37 (49,3)	0,181
Défaillance hépatique, n (%)	45 (27,6)	21 (25,3)	24 (34,3)	0,224
ECMO-VA, n (%)	41 (25,3)	17 (20,2)	24 (30,8)	0,123
Fibrinolyse, n (%)	135 (82,8)	68 (80,0)	67 (85,9)	0,302
Thrombectomie, n (%)	33 (20,3)	24 (28,2)	9 (11,5)	<b>0,008</b>
Durée de séjour hospitalier	10 [3-23]	19 [9-34]	3 [1-10]	<b>&lt;0,001</b>
Durée de support inotrope	2 [1-5]	3 [2-5]	2 [1-5]	<b>0,029</b>
Durée de ventilation mécanique	2 [1-7]	3 [1-7]	2 [1-6]	0,787
Support par EER, n (%)	24 (14,8)	7 (8,4)	17 (21,5)	<b>0,019</b>

Les variables continues sont exprimées en médiane [25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles], les variables catégorielles en nombre et pourcentage. AVC : accident vasculaire cérébral, ATCD : antécédent, EP : Embolie pulmonaire, TVP : Thrombose veineuse profonde hors EP, AAS : acide acétylsalicylique, ACR : arrêt cardio-respiratoire, EER : épuration extra-rénale.

L'âge médian était de 57 ans (IQR [44-66]) et 18,4% des patients (n = 30) avaient un antécédent de maladie thromboembolique. Il n'y avait pas de différence d'antécédents hormis pour le diabète qui était significativement plus important dans le groupe des patients vivants à 30 jours. Le profil de gravité décrit par le score IGS II à 62 [43-80] était en cohérence avec les défaillances d'organes (plus de 40% de défaillances neurologique, rénale, hématologique, hépatique et respiratoire) à l'inclusion et le taux observé de mortalité (47,9%) à 30 jours. L'IGS II était significativement plus élevé chez les patients décédés à J30. Les taux d'ACR, de défaillances neurologique, rénale et hépatique étaient plus importants chez les patients décédés à J30. Il y avait significativement un plus grand pourcentage de patients thrombectomisés chez les survivants.

En analyse multivariée, l'arrêt cardiaque et la défaillance rénale au moment du diagnostic d'EP grave ont été identifiés comme facteurs pronostiques de mortalités à 30 jours. Par contre, la thrombectomie chirurgicale était identifié comme un facteur pronostique de survie à 30 jours. Les variables exclus du modèle pour colinéarité étaient la défaillance neurologique avec ACR, les antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de diabète avec l'indice de Charlson, l'IGS II avec la défaillance rénale. Les différents Hazard Ratio (HR) et leurs intervalles de confiance sont rapportés dans le Tableau 4.

**Tableau 4.** Facteurs Pronostiques (mortalité toute cause) durant le suivi de la population globale à J30

Variables	Mortalité à 30 jours		
	HR	IC95%	p
Analyse Multivariée			
Arrêt cardiaque	3,96	2,30-6,81	<0,001
Défaillance rénale	1,84	1,13-2,98	0,014
Thrombectomie	0,46	0,23-0,92	0,029

*HR indique Hazard Ratio ; IC95%, intervalle de confiance à 95% ; Modèle de Cox avec sélection des variables pas à pas rétrograde. Les variables d'ajustement du modèle sont : Arrêt cardiaque, défaillance rénale, indice de comorbidités de Charlson, ECMO, défaillance hématologique, AAS, thrombectomie.*

Pour s'affranchir d'un éventuel biais de survie concernant la thrombectomie, une nouvelle analyse multivariée était effectuée chez les patients ayant survécu aux 48 premières heures après l'inclusion. En analyse multivariée, la survenue d'un arrêt cardiaque et l'IGS II étaient alors des facteurs pronostiques de décès. La thrombectomie restait un facteur pronostique de survie. Les variables exclus du modèle pour colinéarité étaient la défaillance neurologique avec ACR, les antécédents d'AVC et de diabète avec l'indice de Charlson. Les différents HR et leurs intervalles de confiance sont rapportés dans le Tableau 5.

**Tableau 5.** Facteurs Pronostiques (mortalité toute cause) à J30 de la population ayant survécu au 48 premières heures après inclusion.

Variables	HR	Mortalité à 30 jours	
		IC95%	p
Analyse Multivariée			
Arrêt cardiaque	3,04	1,71-5,40	<0,001
IGS II	1,02	1,01-1,03	0,001
Thrombectomie	0,39	0,19-0,81	0,011

HR indique Hazard Ratio ; IC95%, intervalle de confiance à 95% ; Modèle de Cox alternatif avec sélection des variables pas à pas rétrograde. Les variables d'ajustement du modèle sont : Arrêt cardiaque, Indice de comorbidités de Charlson, ECMO, AAS, thrombectomie, IGS II.

### 3) Critères de jugement secondaires

#### a. Facteurs de risque de mortalité dans la population « sans ACR à la phase initiale »

Les caractéristiques des patients sans ACR initial sont résumées dans le Tableau 6.

**Tableau 6.** Caractéristiques démographiques, cliniques, IGS II, données paracliniques et traitements des patients sans ACR

Variables	Vivants à J30	Décédés à J30	p
	N=62	N=18	
Age (années)	54 [41-66]	66 [53-73]	<b>0,041</b>
Sexe féminin, n (%)	28 (45,2)	10 (55,6)	0,437
Indice de masse Corporel (Kg/m <sup>2</sup> )	30,1 [25,7-32,7]	29,9 [23,5-30,1]	0,056
Tabagisme, n (%)	19 (30,6)	3 (16,7)	0,242
Hypertension artérielle, n (%)	20 (32,3)	8 (44,4)	0,340
Diabète, n (%)	8 (12,9)	2 (11,1)	0,840
AVC, n (%)	2 (3,2)	2 (11,1)	0,177
Insuffisance rénale chronique, n (%)	2 (3,2)	1 (5,6)	0,647
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)	14 (22,6)	3 (16,7)	0,589
Maladie Thromboembolique, n (%)			0,397
- ATCD d'EP	2 (3,2)	2 (11,1)	
- ATCD de TVP	7 (11,3)	2 (11,1)	
- ATCD d'EP et TVP	3 (4,8)	2 (11,1)	
Cardiopathie ischémique, n (%)	2 (3,2)	3 (16,7)	<b>0,038</b>
Antécédent néoplasie, n (%)	9 (14,5)	5 (27,8)	0,192
Anticoagulation au long cours, n (%)	4 (6,5)	1 (5,6)	0,890
Traitement par AAS, n (%)	3 (4,8)	3 (16,7)	0,093
Traitement par Anti-P2Y12, n (%)	1 (1,6)	3 (16,7)	<b>0,010</b>
Indice de comorbidités de Charlson	2 [0-3]	4 [2-6]	<b>0,002</b>
Thrombus proximal, n (%)	51 (82,3)	13 (72,2)	0,349
Thrombus intracavitaire, n (%)	11 (17,7)	5 (27,8)	0,349
IGS II	45 [30-62]	62 [56-79]	<b>0,001</b>
Arrêt Cardiaque initial, n (%)	-	-	<b>By design</b>
Défaillance respiratoire, n (%)	45 (76,3)	17 (94,4)	0,088
Défaillance neurologique, n (%)	6 (9,8)	3 (16,7)	0,423
Défaillance rénale, n (%)	18 (29)	13 (72,2)	<b>0,001</b>
Anomalie coagulation, n (%)	26 (41,9)	5 (29,4)	0,349
Défaillance hépatique, n (%)	19 (31,1)	7 (43,8)	0,343
ECMO, n (%)	9 (14,8)	6 (33,3)	0,072
Fibrinolyse, n (%)	50 (82,0)	12 (66,7)	0,165
Thrombectomie, n (%)	18 (29,0)	5 (27,8)	0,918

Les variables continues sont exprimées en médiane [25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles], les variables catégorielles en nombre et pourcentage. AVC : accident vasculaire cérébral, ATCD : antécédent, EP : Embolie pulmonaire, TVP : Thrombose veineuse profonde hors EP, AAS : acide acétylsalicylique, ACR : arrêt cardio-respiratoire, EER : épuration extra-rénale.



En analyse multivariée, le score de Charlson et l'IGS II étaient des facteurs pronostiques de mortalité. L'âge et l'antécédent de cardiopathie ischémique étant inclus dans l'indice de Charlson étaient exclus. Les HR étaient faibles. Ils sont résumés dans le Tableau 7.

**Tableau 7.** Facteurs Pronostiques (mortalité toute cause) durant le suivi de la population sans ACR initial

Variables	Mortalité toute cause		
	HR	IC95%	p
Analyse Multivariée			
Indice de Charlson	1,22	1,02-1,46	0,030
IGS II	1,03	1,01-1,05	0,005

HR indique Hazard Ratio ; IC95%, intervalle de confiance à 95% ; Modèle de Cox avec sélection des variables pas à pas rétrograde. Les variables d'ajustement du modèle sont : Indice de comorbidités de Charlson, IGS II.

Dans cette sous-population des patients sans ACR, il n'y avait pas de différence significative de taux de complication hémorragique grave entre les groupes (15 patients vivants à J30 avaient une complication hémorragique (24,6%) et 8 patients décédés (44,4%), p=0,103). Un patient décédait avant 30 jours à la suite d'un coma post-anoxique sur bas débit cardiaque prolongé.

**b. Identification des facteurs pronostiques de mortalité dans la population « avec ACR à la phase initiale »**

Les caractéristiques des patients ayant présenté un arrêt cardiaque sont résumées dans le Tableau 8.

**Tableau 8.** Caractéristiques démographiques, cliniques, IGS II et données paracliniques des patients avec ACR initial

Variables	Vivants à J30	Décédés à J30	p
	N=23	N=60	
Age (années)	58 [49-66]	57 [46-64]	0,572
Sexe féminin, n (%)	18 (27,3)	26 (43,3)	<b>0,004</b>
Indice de masse Corporel (Kg/m <sup>2</sup> )	27,6 [25,3-30,1]	30,1 [25,8-30,1]	0,426
Tabagisme, n (%)	4 (17,4)	14 (23,7)	0,533
Hypertension artérielle, n (%)	10 (43,5)	20 (33,3)	0,389
Diabète, n (%)	6 (26,1)	3 (5)	<b>0,006</b>
AVC, n (%)	0	4 (6,7)	0,204
Insuffisance rénale chronique, n (%)	0	2 (3,3)	0,375
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)	2 (8,7)	10 (16,7)	0,355
Maladie Thromboembolique, n (%)			0,829
- ATCD d'EP	0	2 (3,3)	
- ATCD TVP	2 (8,7)	4 (6,7)	
- ATCD d'EP et TVP	1 (4,3)	3 (5)	
Cardiopathie ischémique, n (%)	0	4 (6,7)	0,204
Antécédent néoplasie, n (%)	5 (21,7)	11 (18,3)	0,725
Anticoagulation au long cours, n (%)	2 (8,7)	3 (5,0)	0,527
AAS, n (%)	1 (4,3)	5 (8,3)	0,530
Anti-P2Y12, n (%)	0	0	-
Indice de comorbidités de Charlson	2 [1-4]	2 [1-4]	0,840
Thrombus proximal, n (%)	14 (60,9)	40 (66,7)	0,620
Thrombus intra-cavitaire, n (%)	1 (4,3)	8 (13,3)	0,239
IGS II	74 [59-81]	78 [62-88]	0,092
Arrêt Cardiaque initial, n (%)	-	-	<b>By design</b>
Défaillance respiratoire, n (%)	21 (91,3)	51 (85,0)	0,448
Défaillance neurologique, n (%)	23 (100)	60 (100)	-
Défaillance rénale, n (%)	10 (43,5)	37 (63,8)	0,095
Anomalie de la coagulation, n (%)	7 (30,4)	32 (55,2)	<b>0,045</b>
Défaillance hépatique, n (%)	2 (9,1)	17 (31,5)	<b>0,041</b>
ECMO, n (%)	8 (34,8)	18 (30,0)	0,674
Fibrinolyse, n (%)	17 (73,9)	55 (91,7)	<b>0,033</b>
Thrombectomie, n (%)	6 (26,1)	4 (6,7)	<b>0,015</b>

Les variables continues sont exprimées en médiane [25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles], les variables catégorielles en nombre et pourcentage. AVC : accident vasculaire cérébral, ATCD : antécédent, EP : Embolie pulmonaire, TVP : Thrombose veineuse profonde hors EP, AAS : acide acétylsalicylique, ACR : arrêt cardio-respiratoire, EER : épuration extra-rénale.

En analyse multivariée, la réalisation d'une fibrinolyse était un facteur pronostique de mortalité à 30 jours. Les hommes mourraient moins. Les Hazard Ratio étaient faibles. Ils sont résumés dans le Tableau 9.

**Tableau 9.** Facteurs Pronostiques (mortalité toute cause) durant le suivi de la population avec ACR initial

Variables	Mortalité à 30 jours		
	HR	IC95%	p
Analyse Multivariée			
Fibrinolyse	2,41	0,96-6,06	0,062
Sexe masculin	0,51	0,31-0,86	0,012
Diabète	0,36	0,11-1,15	0,84

HR indique Hazard Ratio ; IC95%, intervalle de confiance à 95% ; Modèle de Cox avec sélection des variables pas à pas rétrograde. Les variables d'ajustement du modèle sont : Sexe, diabète, IGS II, fibrinolyse, thrombectomie.

Dans cette sous-population, il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes en termes de complications hémorragiques (36,4% des patients survivants à J30 (n=8) contre 14,8% des patients décédés à J30 (n=9), p=0,061). La principale cause de décès à J30 était un coma post-anoxique avec 25 décès (41% des décès à J30). Cinq patients vivants à J30 présentaient un coma post-anoxique.

### **c. Analyse de la mortalité chez les patients assistés par ECMO-VA**

#### Caractéristiques de la sous-population assistée par ECMO-VA

Quarante et un patients avaient une assistance par ECMO-VA. Le score IGS II était significativement plus élevé chez les patients assistés que chez les non-assistés. Les patients non assistés avaient un IGS II médian à 59 (IQR [37-79]) et les patients assistés avaient un IGS II médian à 74 (IQR [55-84]). Les variances étaient homogènes (test de Levene). Le test de Student montrait une différence significative (p=0,019).

Les principales caractéristiques de la sous-population des patients assistés par ECMO-VA en fonction des modalités de revascularisation sont résumées Figure 6 et Tableau 10.

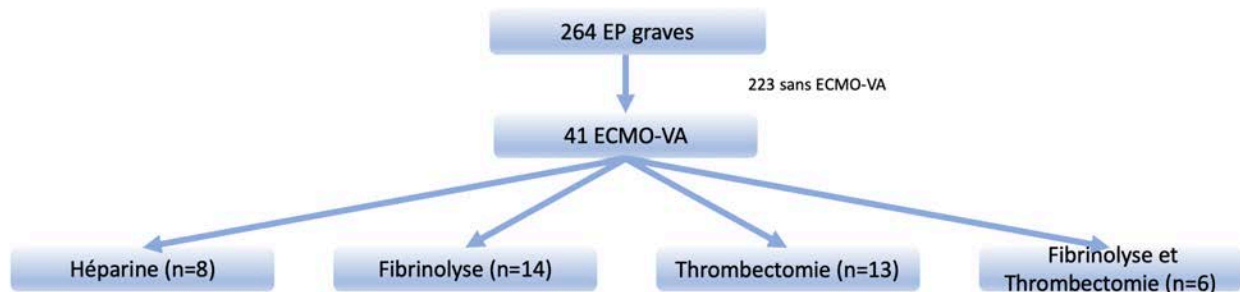


Figure 6. Diagramme de flux de la sous-population assistée par ECMO-VA

Brièvement, l'âge médian était de 49 ans (IQR [29-60]). Il n'y avait pas de différences significatives concernant les comorbidités non présentées dans le Tableau 10. Le profil de gravité décrit par les scores IGS II à 74 (IQR [54-86]) et SAvE à -11 (IQR [(-15)-(-7)]) était en cohérence avec les défaillances d'organe (71% de défaillance neurologique, rénale et respiratoire) à l'inclusion et le taux observé de mortalité (61%) à 30 jours.

La comparaison des variables étudiées à l'inclusion mettait en évidence une proportion d'antécédents de néoplasie, d'arrêt cardiaque, de défaillance neurologique avant traitement et de thrombus proximal significativement différente entre les groupes (Tableau 10). L'antécédent d'insuffisance rénale chronique se retrouvait uniquement dans le groupe héparine (37,5% dans ce groupe). Tous les patients du groupe fibrinolyse ont présenté au moins 1 arrêt cardiaque et ce taux était significativement plus élevé en comparaison aux autres groupes. Comme attendu, les patients ayant bénéficié d'un traitement par thrombectomie (groupes thrombectomie ainsi que fibrinolyse et thrombectomie) présentaient plus souvent un thrombus proximal. Enfin, les durées d'assistance par ECMO-VA étaient significativement différentes entre les groupes.

**Tableau 10.** Caractéristiques démographiques, cliniques, scores pronostiques et données paracliniques dans la population assistée par ECMO-VA

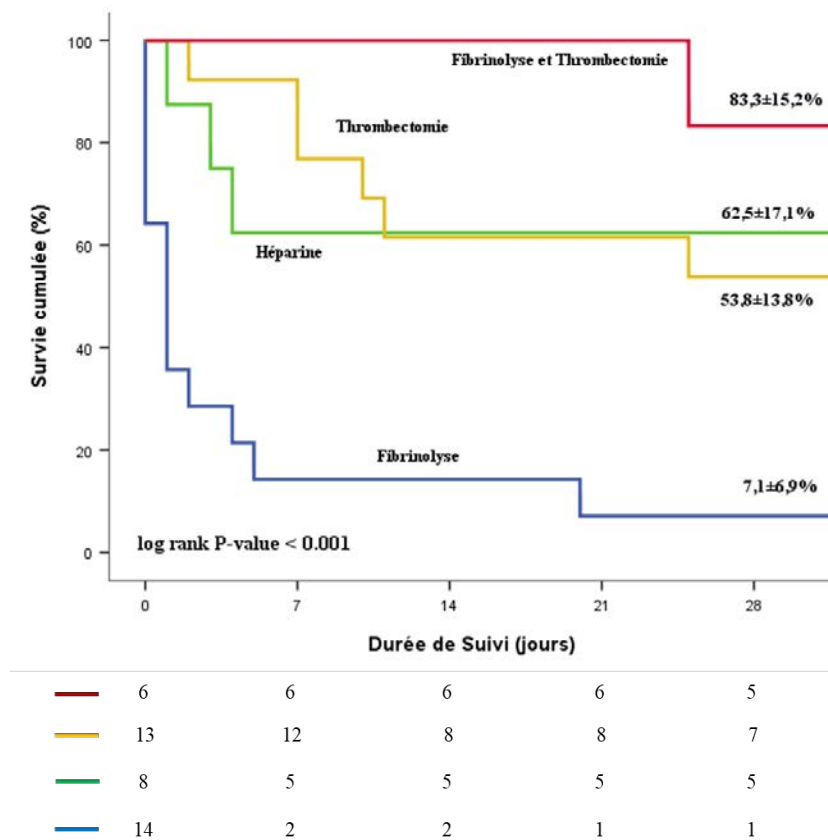
Variables	Population sous ECMO N = 41	Héparine N = 8	Fibrinolyse N = 14	Thrombectomie N = 13	Fibrinolyse et Thrombectomie N = 6	p
<b>Données démographiques et comorbidités</b>						
Age, années	49 [29-60]	51 [27-66]	43 [23-62]	44 [30-56]	61 [54-66]	0,232
Sexe féminin, n (%)	20 (49)	3 (37,5)	5 (35,7)	9 (69,2)	3 (50)	0,3
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,3 [22,7-31]	24,1 [22-34]	25,1 [23,3-27,1]	26,1 [23,8-31]	29,6 [19,3-38,4]	0,937
Tabagisme, n (%)	15 (37)	4 (50)	4 (28,6)	4 (30,8)	3 (50)	0,66
HTA, n (%)	11 (27)	3 (37,5)	4 (28,6)	3 (23,1)	1 (16,7)	0,889
Néoplasie, n (%)	5 (12)	3 (37,5) §	0 (0) ‡	1 (7,7)	1 (16,7)	<b>0,048</b>
Indice de Charlson	2 [0-4]	2 [0-7]	2 [0-2]	2 [0-4]	2 [2-5]	0,542
<b>Facteurs de gravité au diagnostic d'embolie pulmonaire sévère</b>						
ACR, n (%)	26 (63)	5 (62,5) §	14 (100) †‡* <sup>*</sup>	5 (38,5) §	2 (33,3) §	<b>0,001</b>
Nombre d'ACR	1 [0-1]	1 [0-1] §	1 [1-1] †‡* <sup>*</sup>	0 [0-1] §	0 [0-1] §	<b>0,004</b>
Déf. Resp., n (%)	29 (71)	6 (75)	8 (57,1)	10 (76,9)	5 (83,3)	0,636
IRA, n (%)	29 (71)	5 (62,5)	11 (78,6)	9 (69,2)	4 (66,7)	0,840
Déf. Neuro., n (%)	29 (71)	5 (62,5) §	14 (100) †‡* <sup>*</sup>	6 (46,2) §	4 (66,7) §	<b>0,007</b>
Trouble coag., n (%)	9 (22)	1 (12,5)	5 (35,7)	1 (7,7)	2 (33,3)	0,240
<b>Scores pronostiques</b>						
IGS II	74 [54-86]	68 [42-79]	81 [58-91]	62 [41-82]	81 [44-111]	0,246
SAvE Score	-11 [(-15)-(-7)]	-11 [(-16)-(-4)]	-12 [(-15)-(-9)]	-9 [(-12)-(-3)]	-13 [(-16)-(-4)]	0,239
<b>Localisation du thrombus</b>						
A. Pulm. Proximale n (%)	29 (71)	4 (50) ‡* <sup>*</sup>	7 (50) ‡* <sup>*</sup>	12 (92,3) †§	6 (100) †§	<b>0,016</b>
C. Coeur droit, n (%)	8 (19)	1 (7,1)	0 (0)	5 (38,5)	2 (33,3)	0,069
<b>ECMO-VA</b>						
Durée d'ECMO-VA, jours	4 [1-8]	5 [2-15] §	1 [0-3] †‡* <sup>*</sup>	7 [2-9] §	14 [4-25] §	<b>0,004</b>

Les variables continues sont exprimées en médiane [25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles], les variables catégorielles en nombre et pourcentage. IMC : Indice de masse corporelle, HTA : Hypertension artérielle, EP : Embolie pulmonaire, ACR : arrêt cardio-respiratoire, Déf. Resp. : Défaillance respiratoire, IRA : Insuffisance rénale aiguë, Déf. Neuro. : Défaillance neurologique initiale, Trouble Coag. : Trouble de la coagulation, A. Pulm. Proximale : Artère pulmonaire proximale, C. Coeur droit : Cavité du cœur droit. † p < 0,05 : catégorie individuelle vs héparine ; § p < 0,05 : catégorie individuelle vs fibrinolyse ; ‡ p < 0,05 : catégorie individuelle vs thrombectomie ; \* p < 0,05 : catégorie individuelle vs fibrinolyse et thrombectomie

Analyses de la mortalité des patients avec EP grave, assistés par ECMO-VA

La durée médiane de survie était de 20 jours (IQR [0-24]). Vingt-cinq décès chez les 41 patients inclus étaient survenus durant les 30 premiers jours (61%).

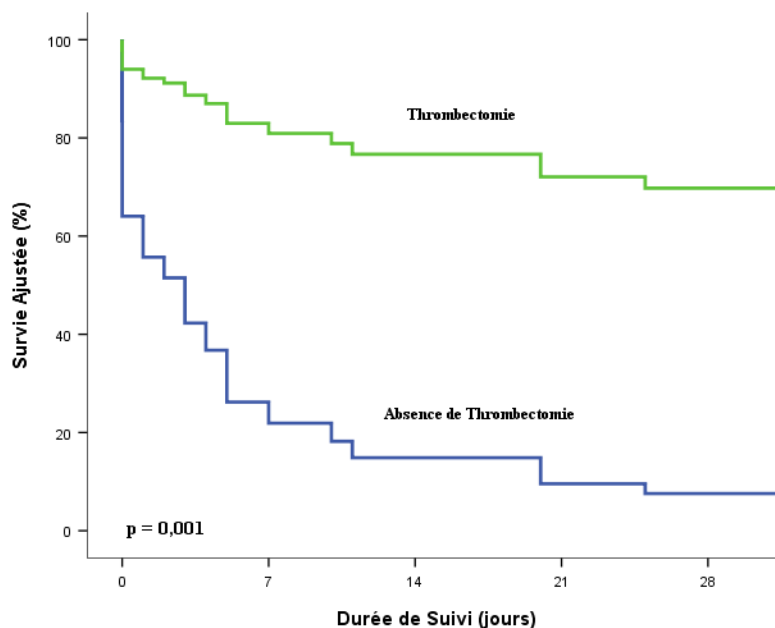
Dans cette sous-population, comme le montre la Figure 7, la survie à J30 dans le groupe traitement par fibrinolyse était de 7,1±6,9%, 62,5±17,1% dans le groupe héparine, 53,8±13,8% dans le groupe thrombectomie, 83,3±15,2% dans le groupe fibrinolyse et thrombectomie. La mortalité était significativement plus importante dans le groupe fibrinolyse comparée aux groupes héparine, thrombectomie ainsi que fibrinolyse et thrombectomie (respectivement p=0,015, p<0,001 et p = 0,001). Il n'existe pas de différence entre les autres groupes (p>0,05).



**Figure 7.** Courbes de Kaplan-Meier de survie des patients assistés par ECMO-VA pour embolie pulmonaire grave et divisés en 4 groupes selon les modalités de revascularisation

La mortalité dans la population des patients assistés par ECMO-VA restait la même à 60 jours. A 90 jours, 1 décès supplémentaire était survenu (n=26 soit 63,4% de la population). A un an, 1 décès supplémentaire était rapporté (n=27 soit 65,9%).

L'analyse comparative de l'impact d'un traitement par thrombectomie sur la mortalité à 30 jours du diagnostic de gravité de l'EP retrouvait de nouveau un meilleur pronostic pour les patients ayant eu ce traitement. En effet, le taux de survie à J30 dans le groupe thrombectomie était de  $63,2 \pm 11,1\%$  alors qu'en l'absence de thrombectomie, il était de  $27,3 \pm 9,5\%$  ( $p_{\text{LogRank}}=0,001$ ). Les facteurs potentiels d'ajustement identifiés par les analyses univariées étaient un antécédent de néoplasie, la survenue d'un ACR avant tout traitement, une défaillance neurologique au moment du diagnostic de gravité de l'embolie pulmonaire, la localisation proximale du thrombus pulmonaire et enfin la durée d'assistance par ECMO-VA. Après ajustement sur ces covariables (à l'exclusion de l'ACR car colinéaire à la défaillance neurologique, ce résultat persiste – Figure 8 et le Tableau 11).



**Figure 8.** Courbes de survie ajustée pour antécédent de néoplasie, défaillance neurologique initiale, thrombus pulmonaire proximal et durée d'assistance par ECMO-VA

**Tableau 11** : Risque d'événement (mortalité toute cause) durant le suivi de la population étudiée en fonction de la réalisation d'une thrombectomie

Variables	Mortalité à 30 jours		
	HR	IC95%	p-value
<b>Analyse Univariée</b>			
Thrombectomie	réf.		
Absence de Thrombectomie	4,06	1,67-9,84	0,002
<b>Analyse Multivariée</b>			
Thrombectomie	réf.		
Absence de Thrombectomie	7,17	2,23-23,06	0,001

*HR indique Hazard Ratio ; IC95%, intervalle de confiance à 95% ; Analyse multivariée : ajustement pour antécédent de néoplasie, antécédent d'insuffisance rénale chronique, défaillance neurologique initiale, thrombus proximal.*

Que la thrombectomie chirurgicale ait été réalisée avant ou après l'assistance par ECMO-VA, il n'y avait pas de différence significative de mortalité (respectivement  $80 \pm 17\%$  et  $57,1 \pm 13,2\%$ ,  $p=0,379$ ).

La fibrinolyse était systématiquement antérieure à l'implantation de l'ECMO-VA ou à la thrombectomie. L'analyse de la mortalité en fonction de la technique de revascularisation initiale (soit aucune, soit fibrinolyse, soit thrombectomie) ne retrouvait pas de différence de survie ( $p_{\text{LogRank}}=0,161$ ). Les taux de survie étaient de  $30 \pm 10,2\%$  en cas de fibrinolyse initiale, de  $62,5 \pm 17,1\%$  pour le groupe absence de revascularisation, et de  $53,8 \pm 13,8\%$  pour le groupe thrombectomie. La mortalité ne différait pas non plus entre les groupes après ajustement ( $p > 0,05$  pour ces analyses).

Dans la population des patients assistés par ECMO-VA, il y avait 28,6% de saignements graves dans le groupe fibrinolyse, 50% dans le groupe héparine, 53,8% dans le groupe thrombectomies et 66,7% dans le groupe fibrinolyse et thrombectomie. Cependant aucune différence significative n'existait entre les groupes ( $p=0,409$ ). Tous les patients assistés et fibrinolisés présentaient un ACR au diagnostic d'EP grave. Secondairement à cet ACR, 9 patients sur 14 présentaient une mort encéphalique sur lésions cérébrales post-anoxiques.



## DISCUSSION

Cette thèse a permis de mettre en avant des facteurs pronostiques de mortalité à 30 jours des embolies pulmonaires graves avec défaillance hémodynamique. Le principal facteur de risque est la survenue d'un ACR. Les défaillances d'organes (notamment, l'insuffisance rénale aiguë) aggravent également le pronostic. Ces résultats, bien qu'attendus, sont intéressants car ils mettent en évidence l'hétérogénéité de la population des EP graves. En effet, cette population regroupe les formes allant de la chute tensionnelle au sein d'une population sans antécédent, à l'ACR chez des patients aux multiples comorbidités. Ce travail souligne la nécessité de classer la population « EP grave » en plusieurs sous-populations. Il est également montré dans ce travail que les traitements de revascularisation ont des effets divers : le recours à la thrombectomie chirurgicale améliore le pronostic, le recours à la fibrinolyse chez les patients avec ACR semble l'aggraver. Enfin, ce travail incite à l'association ECMO-VA et thrombectomie chirurgicale.

### 1) Taux de Mortalité et facteurs de risque

La mortalité à 30 jours de la population de notre étude est comparable à la mortalité rapportée dans la littérature concernant les EP graves [20].

L'IGS II médian pouvait laisser supposer une mortalité supérieure à celle décrite dans notre étude (pour un IGS II à 62, la mortalité prédite est de 71,9%) [53]. De plus, l'IGS II était significativement plus élevé dans le groupe des patients décédés à 30 jours, mais les valeurs des deux 2 groupes se croisaient (médiane chez survivants à 56 (IQR [36-69]) et 77 (IQR [58-86]) chez les décédés). L'IGS II est un indice de gravité généraliste, très

largement employé en réanimation. En tant que tel, son application à la population particulière des EP graves nécessiterait des ajustements :

- Un ajustement de premier niveau consistant en une modification globale de la relation résultat du score et résultat clinique (événement étudié)
- Un ajustement de second niveau consistant en une repondération des variables du score [57].

Ces ajustements nécessiteraient des études d'effectifs très importants. Il n'existe, pour le moment, pas de score prédictif de mortalité dans la population des EP graves.

En revanche, des études ont déjà tenté d'appliquer des scores de gravité pré-existants pour prédire la mortalité dans l'EP grave.

L'étude d'Ergan *et al.* retrouvait un score APACHE II supérieur à 18 comme facteur de risque de mortalité à 30 jours [24]. Ce résultat souffre de plusieurs imprécisions :

- Le cut-off de 18 reprenait le cut-off de la population générale. Il n'était pas effectué d'analyse de sensibilité ou de spécificité pour ce cut-off au sein de cette population.
- L'effectif de patients de l'étude d'Ergan *et al.* était faible (41 patients avec une EP grave). L'étude de Kakavas *et al.*, Intégrant 156 patients avec EP de gravité variable retrouvait un APACHE II supérieur chez les patients décédés mais il n'était pas un facteur de risque indépendant de mortalité [58].
- Les médianes de score APACHE II étaient ainsi rendues : chez les 28 survivants, la médiane était de 18 (IQR [16-20]) et chez les 13 patients décédés, la médiane était de 20 (IQR [19-30,5]). Ainsi, la moitié des patients survivants avaient donc un APACHE II supérieur au cut-off de 18 de leur étude [24].

L'étude d'Idin *et al.* mettait en avant l'utilisation des scores Model for End-Stage Liver Disease (MELD) modifiés (MELD-XI et MELD-albumine) pour prédire la mortalité dans l'EP

grave. Ces scores intègrent la défaillance hépatique et la défaillance rénale. Ces dernières sont des marqueurs indirects de gravité d'une insuffisance cardiaque aiguë. Ils marquent l'apparition d'un « foie cardiaque » ou d'un syndrome cardio-rénal de type 1. L'utilisation de ces scores pour déterminer la gravité d'une pathologie cardiovasculaire présente donc un rationnel physiopathologique. Leurs utilisations ont déjà fait leurs preuves dans plusieurs pathologies cardiovasculaires (par exemple dans les études de Kim et *al.* et de Murata et *al.*). En revanche, l'utilisation de ces scores pour prédire la mortalité des patients atteints d'EP grave n'est pas démontrée dans l'étude d'Idin et *al.* Les 273 patients de leur étude n'étaient pas uniquement des EP graves. La moyenne de pression artérielle systolique était de  $110 \pm 37$  mmHg et la mortalité n'était que de 15,4%. L'utilisation des scores MELD modifiés permettaient donc de « redresser » le diagnostic d'EP grave [25, 59-63].

Dans notre travail, le taux de défaillance hépatique n'était pas différent entre survivants et non-survivants. C'est un argument potentiel en faveur de la linéarité de l'association EP grave et défaillance hépatique, sans pouvoir préjuger d'une surmortalité.

Par contre, l'insuffisance rénale était un facteur pronostique de mortalité dans notre étude (HR=1,84 (IC95% [1,13- 2,98]),  $p=0,014$ ). Cela est concordant avec les facteurs de risque de mortalité lors d'une hospitalisation en soins critiques ou lors d'une insuffisance cardiaque aiguë. Cette augmentation de mortalité peut être expliquée par la réponse rénale lors du syndrome cardio-rénal de type 1 : il retient sodium et eau. Il donc aggrave donc la congestion veineuse et la dilatation ventriculaire droite (élément central du choc cardiogénique dans l'EP) [61, 64, 65].

Concernant les autres défaillances, la défaillance respiratoire n'était pas associée à une augmentation de la mortalité dans notre étude. La quasi-totalité de la population étudiée présentait une défaillance respiratoire telle que nous l'avons définie (signes de détresse

respiratoire nécessitant une ventilation mécanique ou rapport pression artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène inférieur à 200 ou nécessité d'une fraction inspirée en oxygène supérieur à 40% avant revascularisation ou ECMO-VA). Comme expliqué dans l'introduction, l'embolie pulmonaire s'accompagne d'une dysfonction respiratoire. La fréquence importante de la défaillance respiratoire était donc un marqueur de la gravité de notre population d'étude et donc la défaillance respiratoire ne pronostiquait pas la mortalité au sein des patients avec EP grave.

Le recours à la ventilation mécanique invasive n'était pas défini comme le critère de défaillance respiratoire, contrairement à d'autres études (par exemple l'étude d'Argan *et al.*) [24]. En effet, la ventilation mécanique en pression positive, et les paramètres ventilatoires choisis, peut être délétère chez le patient présentant une EP avec cœur pulmonaire aigu (notamment par l'augmentation de la postcharge du VD). Par conséquent, l'effet sur la mortalité aurait été l'effet des paramètres ventilatoires utilisés et non celui d'une défaillance respiratoire à proprement parler [24,66].

La défaillance neurologique initiale était colinéaire à la survenue d'un ACR avec notre définition puisque tout ACR s'accompagne de troubles de conscience. Cette défaillance n'était donc pas intégrée dans nos modèles sur la population générale.

Les durées d'hospitalisation, d'amines et de ventilation mécanique n'étaient volontairement pas intégrées dans nos modèles multivariés puisqu'il y aurait eu un biais de survie évident : les décès survenant très précocement, ces durées étaient plus courtes dans le groupe décès à 30 jours. Ces différences de durée ne pouvaient être interprétées.

## 2) Effet des techniques de revascularisation

Les techniques de revascularisation réalisables au CHU de Lille sont la fibrinolyse systémique et la thrombectomie chirurgicale.

Dans notre étude la fibrinolyse n'avait pas d'impact sur la mortalité à 30 jours. Ce résultat est en partie explicable par la population étudiée : elle ne comporte que les patients ayant eu un traitement de revascularisation ou un support hémodynamique et respiratoire par ECMO-VA. Les recommandations des différentes sociétés savantes (ESC, AHA, ACCP) préconisant la réalisation d'une fibrinolyse en première intention, la quasi-totalité de nos patients (> 80%) avaient un traitement par fibrinolyse [5,7,33].

Sur notre population hétérogène de patients atteints d'EP grave, les patients n'ayant pas eu de thrombectomie chirurgicale mourraient d'avantage que ceux en ayant eu cette thérapeutique. Notre étude étant rétrospective et de relativement faible effectif, un lien de causalité ne peut être retenu mais notre observation va dans le sens des méta-analyses portant sur la thrombectomie chirurgicale (méta-analyses de Keeling *et al.* et de Kalra *et al.* [36,37]).

Nous avons recherché les facteurs pronostiques de mortalité à 30 jours chez les patients ayant survécus aux 48 premières heures de prise en charge d'une EP grave. Cette seconde analyse permettait de limiter le potentiel biais de survie lié à l'emploi de la thrombectomie chirurgicale : les patients ayant accès à la thrombectomie étaient ceux ayant survécus à la fibrinolyse et les patients transportables jusqu'au bloc opératoire et suffisamment stabilisés pour supporter une CEC. Pourtant, la diminution de la mortalité liée à la thrombectomie chirurgicale se confirmait avec cette seconde analyse.

Une autre méthode pour s'affranchir du biais de survie consisterait en une analyse multivariée de Cox temps dépendant. Cette analyse ne pouvait malheureusement pas être concluante dans notre étude : l'effectif de patients était trop faible ; les délais entre les traitements étaient trop courts pour s'affranchir du biais de survie.

Depuis les recommandations américaines sur l'EP de 2011, la thrombectomie chirurgicale a connu un nouvel essor à l'échelle internationale. Sur notre cohorte de 163 patients traités entre 2008 et 2020, seuls 33 patients avaient une revascularisation par cette technique. Pourtant 73% des patients avaient un thrombus proximal (touchant le tronc artériel pulmonaire ou les artères pulmonaires principales) et 15% un thrombus intracavitaire droit [5, 35].

Améliorer le taux de recours aux traitements de revascularisation dans l'EP grave est l'enjeu actuel. L'étude de Stein et *al.* a évalué la mortalité des patients avec diagnostic d'EP grave (choc cardiogénique ou arrêt cardiaque) hospitalisés de 1999 à 2017 (sauf 2015) aux Etats-Unis [67]. La mortalité dans cette population est passée de 72,7 % en 1999 à 49,8 % en 2017 ( $p < 0,0001$ ). Pourtant, la plupart des patients à haut risque (60,3 %) ont été traités par anticoagulants seuls. Chez ces patients non revascularisés, la mortalité est passée de 79,0 % en 1999 à 55,7 % en 2017 ( $P < 0,0001$ ). Les traitements de revascularisation étaient une thrombolyse pour 16,1 % de ces patients et une thrombectomie chirurgicale chez 4,3 % de ces patients. Cette étude montre clairement que la mortalité des patients atteints d'EP grave a diminué grâce à l'amélioration de la prise en charge des états de choc et des arrêts cardiaques. La mortalité n'a pas diminué grâce aux traitements de revascularisation, ces derniers étant trop peu souvent utilisés. Ce constat est identique au CHU de Lille. En effet, 74 patients étaient exclus de notre étude faute de recours à une revascularisation, sans que des LATA ne soient actées.

### 3) Analyses en sous-groupes « absence d'ACR » et « ACR »

L'arrêt cardiaque était retrouvé comme facteur pronostique de mortalité à 30 jours du diagnostic d'EP grave. Ce résultat, évident, souligne l'hétérogénéité de la population « EP graves ». Des analyses en sous-groupes, plus homogènes étaient menées.

Dans la population des EP graves sans ACR, le principal facteur pronostique de mortalité identifié était le score de Charlson. L'indice de Charlson a été conçu pour renseigner l'impact de 19 pathologies (pondérations différentes) sur la probabilité de survie à 10 ans. Ce score a déjà été validé pour prédire une mortalité à court terme dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires, dont l'EP toute gravité confondue [52, 68-72].

Dans la population des EP graves avec ACR à la phase initiale, le principal facteur pronostique de mortalité était la fibrinolyse systémique. Ce résultat étonnant n'était pas expliqué par la survenue de complications hémorragiques puisqu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes patients vivants et décédés. En revanche, le nombre important d'anoxie cérébrale peut laisser supposer que la fibrinolyse était réalisée tardivement dans le groupe des patients décédés. En effet, comme le montre l'article de Nouaihat et *al.*, il est connu depuis plusieurs décennies que la durée d'un ACR conditionne la survenue et le pronostic des comas post-anoxiques [73].

Le taux similaire de complications hémorragiques entre patients vivants et décédés dans le sous-groupe des patients atteints d'EP avec ACR initial pouvait être expliqué par une mortalité précoce, avec survenu du décès avant qu'une complication hémorragique n'apparaisse.

Les patients diabétiques présentaient une mortalité inférieure dans la population des patients avec ACR initial. Cependant, l'étude pronostique internationale de Miguel-Diez et *al.* étudiant l'effet du diabète sur le pronostic des EP concluait en son absence d'effet [74].

De la même façon, le facteur pronostique « homme » associé à une plus faible mortalité devait être un simple effet de notre échantillon. Le sexe masculin est habituellement associé à une mortalité plus importante, notamment cardio-vasculaire. Par exemple, « sexe masculin » vaut 10 points au score PESI [75].

#### **4) Place de l'ECMO-VA**

Parmi les 226 patients avec EP graves pouvant avoir un traitement (28 patients avec LATA exclus), 18% des patients (n=41) avaient un support hémodynamique et respiratoire par ECMO-VA. Ce taux est important. Par exemple, dans l'analyse de Stein et *al.* le taux de recours à l'ECMO-VA était de 0,4% [67]. Ce taux est secondaire à un effet centre : le CHU de Lille concentre la quasi-totalité des ECMO-VA du Nord-Pas-de-Calais.

La mortalité des patients assistés par ECMO-VA pour EP grave était de 61%. C'est l'une des plus importantes de la littérature [76-88]. La majorité des études sur le sujet sont des séries de cas (par exemple, 5 patients pour l'étude de Dolmatova et *al.* [76]). Il existe donc une grande variabilité de la mortalité rapportée. Les caractéristiques et la mortalité de nos patients étaient similaires à des études d'effectifs plus importants (notamment, l'étude de Méneveau et *al.* et celle de Corsi et *al.*) [77,78]. Par contre, la mortalité diffère



sensiblement de l'étude de Giraud et *al.*, étude monocentrique incluant 34 patients. Dans cette dernière étude, le taux de survie était de 64% [79].

Le score IGS II était significativement plus élevé chez les patients assistés que chez les non-assistés. Ainsi, comme dans l'étude de Ménéveau et *al.*, les patients assistés par ECMO-VA avaient des caractéristiques cliniques et biologiques initiales plus sévères. Les résultats de l'assistance par ECMO-VA étaient donc moins favorables qu'attendu. De même, la principale cause de décès rapportée en cas d'association fibrinolyse et ECMO-VA dans l'étude de Giraud et *al.* était l'arrêt cardiaque avec implantation de l'ECMO-VA durant l'arrêt cardiaque. Les patients avec ECMO-VA étaient majoritairement issus de notre population « ACR à la phase initiale » [77-80].

La mortalité différait significativement en fonction des méthodes de revascularisation associées à l'ECMO-VA. Notamment, les patients ayant eu une thrombectomie chirurgicale avaient une mortalité inférieure aux autres patients. Les autres études sur le sujet confirment cette tendance. La fibrinolyse n'était pas associée à une diminution de mortalité. La plupart des études retrouvent même l'association fibrinolyse et ECMO-VA en facteur de risque de mortalité à 30 jours comparativement à l'ECMO-VA seule [77-80]. Le principal biais de ce résultat est un biais de survie. L'algorithme de prise en charge des patients avec embolie pulmonaire grave est synthétisé dans la [Figure 9](#).

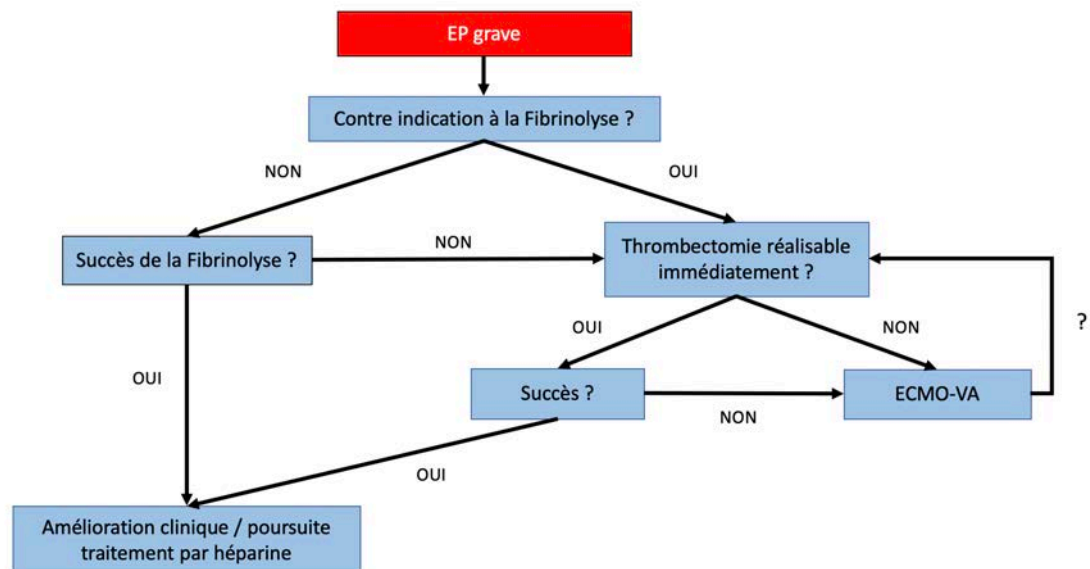


Figure 9 : Algorithme de revascularisation en cas d'EP grave

Il expose clairement le biais de survie des études portant sur la mortalité des patients assistés par ECMO-VA en fonction des modes de revascularisation : les patients ayant une séquence fibrinolyse-ECMO-thrombectomie ou fibrinolyse-thrombectomie-ECMO sont des patients ayant survécu à la fibrinolyse. De même, les patients éligibles à la thrombectomie étaient des patients suffisamment stabilisés pour supporter une CEC. Enfin, le groupe fibrinolyse et ECMO-VA avait un taux de 100% d'arrêt cardiaque (Tableau 10) or, nous avons vu que l'ACR est un facteur pronostic de mortalité.

Notre étude est l'une des plus importantes cohortes de patients assistés pour EP de la littérature. Elle a permis de suivre 41 patients assistés, sans perdu de vue à 1 an. La survie à 1 an n'était pas très différente de la survie à 30 jours. En effet, comme présenté dans les objectifs secondaires, 25 décès sur les 27 de l'année survenaient les 30 premiers jours après le diagnostic d'EP grave. Nous avons 2 hypothèses pour expliquer ce résultat :

- Soit ce résultat est la conséquence du manque de puissance de notre étude (seul 16 événements étaient encore réalisables après 1 mois). Ce manque de puissance se reflète dans la largeur des intervalles de confiance à 95% autour des estimations d'événements.

- Soit la mortalité évolue effectivement très peu après 1 mois (à l'inverse de la population globale de notre étude). En conséquence, une prise en charge médicale « agressive » des patients assistés pour EP grave pourrait se justifier au vue du pronostic favorable à long terme en cas de survie à 30 jours.

A l'inverse d'autres études sur le sujet, le taux de complications hémorragiques n'était pas plus important en cas d'association fibrinolyse et ECMO-VA [88]. L'absence de complication hémorragique peut s'expliquer par la précocité du décès dans notre groupe ECMO-VA associée à la fibrinolyse. Ce décès précoce est lui-même explicable par les caractéristiques des patients : 100% des patients fibrinolisés et assistés présentaient un ACR au diagnostic d'EP grave. Secondairement à cet ACR, 9 patients sur 14 présentaient une mort encéphalique sur lésions cérébrales post-anoxiques. La courte durée d'assistance par ECMO-VA dans le groupe des patients fibrinolisés est également explicable par cette mortalité précoce.

## CONCLUSION

Le principal facteur pronostic de mortalité à 30 jours, des embolies pulmonaires graves est la survenue d'un ACR à la prise en charge initiale. Ce résultat, bien qu'évident, met en évidence que le terme « embolie pulmonaire grave » regroupe de nombreuses formes cliniques différentes.

Pour les embolies pulmonaires graves sans ACR initial, le principal facteur pronostic de mortalité est représenté par les comorbidités, regroupé dans notre étude sous l'indice de Charlson.

Chez les patients avec ACR initial, la fibrinolyse semblait être un facteur de risque de mortalité. Ce résultat est certainement dû à un délai plus long de mise en place de la fibrinolyse dans le groupe des patients décédés. Le taux important de coma post-anoxique chez les patients décédés à 30 jours est un marqueur de ce délai prolongé.

Il est également montré dans ce travail que la thrombectomie chirurgicale est associée significativement à une plus faible mortalité à 30 jours du diagnostic d'EP grave, incitant au recours à cette technique.

Enfin, la population des patients assistés par ECMO-VA avait un IGS II supérieur aux patients non assistés. Cet élément nous amène à réfléchir plus précocement à l'ECMO-VA dans le cadre des EP graves. Par ailleurs, la mortalité de la population ECMO-VA n'évoluant pas entre 1 mois et 1 an peut inciter à adopter une prise en charge « agressive » des patients assistés pour EP grave.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Essien E-O, Rali P, MD, Mathai S. Pulmonary Embolism. *Med Clin N Am* 103 (2019) 549–564
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016 Apr 29;118(9):1340-7.
3. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020 Jan 21;41(4):522-529.
4. Olié V, Fuhrman C, Chin F, Lamarche-Vadel A, Scarabin PY, de Peretti C. Time trends in pulmonary embolism mortality in France, 2000-2010. *Thromb Res.* 2015 Feb;135(2):334-8.
5. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ et al. ; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011 Apr 26;123(16):1788-830.
6. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012 May 12;379(9828):1835-46.
7. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al. ; The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the

- European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019 Oct 9;54(3):1901647.
8. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 1;30(5):1165-71.
  9. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288-294.
  10. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:23-33.
  11. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H1731-H1737.
  12. Burrowes KS, Clark AR, Wilsher ML, Milne DG, Tawhai MH. Hypoxic pulmonary vasoconstriction as a contributor to response in acute pulmonary embolism. *Ann Biomed Eng*. 2014 Aug;42(8):1631-43.
  13. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992; 101(4):163S–71S.
  14. Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respiration*. 2019;98(3):253-262.
  15. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte MJ et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:750-757.

16. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial
17. Francis S, Kabrhel C. Current Controversies in Caring for the Critically Ill Pulmonary Embolism Patient. *Emerg Med Clin North Am.* 2020 Nov;38(4):931-944.
18. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-1951.
19. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1:365-376.
20. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(3):877–905.
21. D’Alonzo GE, Dantzker DR. Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 1984;5(3):411–9.
22. Manier G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(2):332–8.
23. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation.* 2006 Jan 31;113(4):577-82.
24. Ergan B, Ergün R, Çalışkan T, Aydın K, Tokur ME, Savran Y et al. Mortality Related Risk Factors in High-Risk Pulmonary Embolism in the ICU. *Can Respir J.* 2016;2016:2432808.
25. İdin K, Dereli S, Kaya A, Yenerçağ M, Yılmaz AS, Tayfur K et al. Modified model for end-stage liver disease score predicts 30-day mortality in high-risk patients with acute pulmonary embolism admitted to intensive care units. *Scand Cardiovasc J.* 2021 Aug;55(4):237-244.

26. Delmas C, Aissaoui N, Meneveau N, Bouvaist H, Rousseau H, Puymirat E et al. Reperfusion therapies in pulmonary embolism-state of the art and expert opinion: A position paper from the "Unité de Soins Intensifs de Cardiologie" group of the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Nov;113(11):749-759.
27. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-2172.
28. Hountras P, Bull TM. Advanced therapies for pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med*. 2020 Sep;26(5):397-405.
29. Stewart LK, Kline JA. Fibrinolytics for the treatment of pulmonary embolism. *Transl Res*. 2020 Nov;225:82-94.
30. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015 Mar 7;36(10):605-14.
31. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2414-21.
32. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3: 692-694.
33. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315-352.
34. Le Guyader A, Laskar M. Traitement chirurgical de l'embolie pulmonaire aiguë. Dans: EMC, Techniques chirurgicales – Thorax. 2010;27(2):1-7.
35. Deas DS, Keeling B. Surgical Pulmonary Embolectomy. *Crit Care Clin*. 2020 Jul;36(3):497-504.



36. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y et al. ; SPEAR Working Group. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg.* 2016 Nov;102(5):1498-1502.
37. Kalra R, Bajaj NS, Arora P, Arora G, Crosland WA, McGiffin DC et al. Surgical Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Comprehensive Meta-Analyses. *Ann Thorac Surg.* 2017 Mar;103(3):982-990.
38. Keeling WB, Leshnower BG, Lasajanak Y, Binongo J, Guyton RA, Halkos ME et al. Midterm benefits of surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus on right ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Sep;152(3):872-8.
39. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaeearai H, Weber A et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy--should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Jan;43(1):90-4; discussion 94.
40. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Mar;155(3):1084-1090.e12.
41. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006 Apr;129(4):1043-50.
42. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation.* 2002 Mar 26;105(12):1416-9.
43. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest.* 2010 Jan;137(1):164-70.

44. Philippot Q, Roche A, Goyard C, Pastré J, Planquette B, Meyer G et al. Prise en charge de l'embolie pulmonaire grave en réanimation. *Méd. Intensive Réa* (2018) 27:443-451.
45. Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2017 Mar 28;21(1):76.
46. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion*. 2015 Nov;30(8):611-6.
47. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J*. 2018 Dec 14;39(47):4196-4204.
48. Goldberg JB, Spevack DM, Ahsan S, Rochlani Y, Dutta T, Ohira S et al. Survival and Right Ventricular Function After Surgical Management of Acute Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug 25;76(8):903-911.
49. Wu MY, Liu YC, Tseng YH, Chang YS, Lin PJ, Wu TI. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscitation* 2013;84:1365-1370.
50. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M, Raithel M, Bittle GJ, Pousatis S et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1095-1106.e2.

51. Institut national de la statistique et des études économiques (1946). Fichiers des personnes décédées depuis 1970. Consulté le 01/09/2021 sur <https://www.insee.fr/fr/information/4190491>
52. Harboun M, Ankri J. Indices de comorbidité: revue de la littérature et application aux études des populations âgées [Comorbidity indexes: review of the literature and application to studies of elderly population]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2001 Jun;49(3):287-98.
53. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63.
54. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015 Sep 1;36(33):2246-56.
55. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Definition and classification of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012 ; Suppl 2 : 19-36.
56. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998 Nov;26(11):1793-800.
57. Roger C, Barbar S, Lefrant JY. Indices de gravité et scores pronostiques en réanimation. In SFAR. Le Congrès, Les Essentiels, 2012. Paris, France [en ligne]. [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Indices\\_de\\_gravite\\_et\\_scores\\_pronostiques\\_en\\_reanimation.pdf](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Indices_de_gravite_et_scores_pronostiques_en_reanimation.pdf) [consulté le 28 août 2021].

58. Kakavas S, Papanikolaou A, Ballis E, Tatsis N, Goga C, Tatsis G. Carboxyhemoglobin and methemoglobin levels as prognostic markers in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2015 Apr;33(4):563-8.
59. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart Failure and Liver Disease: Cardiohepatic Interactions. *JACC Heart Fail.* 2019 Feb;7(2):87-97.
60. Kumar U, Wettersten N, Garimella PS. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin.* 2019 Aug;37(3):251-265.
61. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018 Sep;25(5):382-390.
62. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E et al. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jun 4;61(22):2253-2261.
63. Murata M, Kato TS, Kuwaki K, Yamamoto T, Dohi S, Amano A. Preoperative hepatic dysfunction could predict postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: Utilization of the MELD scoring system. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:682-9.
64. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015 Aug;41(8):1411-23.
65. Ronco C, Cicoira M, McCullough PA. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(12):1031-1042.
66. Meyer G, Vieillard-Baron A, Planquette B. Recent advances in the management of pulmonary embolism: focus on the critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec;6(1):19.

67. Stein PD, Matta F, Hughes PG, Hughes MJ. Nineteen-Year Trends in Mortality of Patients Hospitalized in the United States with High-Risk Pulmonary Embolism. *Am J Med.* 2021 Feb 22:S0002-9343(21)00108-X.
68. Shuvy M, Zwas DR, Keren A, Gotsman I. The age-adjusted Charlson comorbidity index: A significant predictor of clinical outcome in patients with heart failure. *Eur J Intern Med.* 2020 Mar;73:103-104.
69. Zöller B, Pirouzifard M, Sundquist J, Sundquist K. Association of Short-Term Mortality of Venous Thromboembolism with Family History of Venous Thromboembolism and Charlson Comorbidity Index. *Thromb Haemost.* 2019 Jan;119(1):48-55.
70. Polo Friz H, Corno V, Orenti A, Buzzini C, Crivellari C, Petri F et al. Comorbidity assessment as predictor of short and long-term mortality in elderly patients with hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2017 Oct;44(3):316-323.
71. Zhou C, Wang YX, Zhong X, Yang ZH, Zhang M, Zhou HX et al. [Risk factors associated with mortality in patient with non-high-risk pulmonary embolism and cancer and the prognostic value of Charlson comorbidity index]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020 Aug 11;100(30):2383-2387.
72. Ng AC, Chow V, Yong AS, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the Charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration.* 2013;85(5):408-16.
73. Nouailhat F, Outin HD, Montuclard L, Merrer J, Rabault N. Pronostic des comas post-anoxiques [Prognosis of post-anoxic coma]. *Rev Prat.* 1989 Nov 21;39(27):2419-22.
74. de Miguel-Díez J, López-de-Andrés A, Jiménez-Trujillo I, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Lorenzo A et al. ; RIETE Investigators. Mortality after pulmonary embolism in patients with diabetes. Findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med.* 2019 Jan;59:46-52.

75. Venetz C, Jiménez D, Mean M, Aujesky D. A comparison of the original and simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *Thromb Haemost.* 2011 Sep;106(3):423-8.
76. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF, Satya K, Narayan RL. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung* 2017;46:106-109.
77. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J.* 2018 Dec 14;39(47):4196-4204.
78. Corsi F, Lebreton G, Bréchet N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2017 Mar 28;21(1):76.
79. Giraud R, Laurencet M, Assouline B, De Charrière A, Banfi C, Bendjelid K. Can VA-ECMO Be Used as an Adequate Treatment in Massive Pulmonary Embolism? *J Clin Med.* 2021 Jul 30;10(15):3376.
80. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion.* 2015 Nov;30(8):611-6.
81. Goldberg JB, Spevack DM, Ahsan S, Rochlani Y, Dutta T, Ohira S et al. Survival and Right Ventricular Function After Surgical Management of Acute Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 25;76(8):903-911.
82. Kawahito K, Murata S, Adachi H, Ino T, Fuse K. Resuscitation and circulatory support using extracorporeal membrane oxygenation for fulminant pulmonary embolism. *Artif Organs* 2000;24:427–430.

83. Maj G, Melisurgo G, De Bonis M, Pappalardo F. ECLS management in pulmonary embolism with cardiac arrest: which strategy is better? *Resuscitation* 2014;85: e175–e176.
84. Omar HR, Miller J, Mangar D, Camporesi EM. Experience with extracorporeal membrane oxygenation in massive and submassive pulmonary embolism in a tertiary care center. *Am J Emerg Med* 2013;31:1616–1617.
85. Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Nakano T, Shirato K. Percutaneous cardiopulmonary support for the treatment of acute pulmonary embolism: summarized review of the literature in Japan including our own experience. *Ann Vasc Dis* 2009;2:7–16.
86. Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer TA. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients—a case series. *Perfusion* 2016;31:54–59.
87. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive pulmonary embolism: extracorporeal membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:66-72.
88. Kmiec L, Philipp A, Floerchinger B, Lubnow M, Unterbuchner C, Creutzenberg M et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Massive Pulmonary Embolism as Bridge to Therapy. *ASAIO J.* 2020 Feb;66(2):146-152.





**AUTEUR : THELLIER Lise**

**Date de soutenance : 21/09/2021**

**Titre de la thèse : Facteurs pronostiques de mortalité à 30 jours des patients atteints d'embolie pulmonaire grave**

**Thèse - Médecine – Lille 2021**

**Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation**

**DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés : Pronostic, Embolie Pulmonaire grave, Fibrinolyse, Thrombectomie chirurgicale, Extra-corporeal Membrane Oxygenation**

**Résumé :**

**Contexte :** La défaillance hémodynamique survenant au cours d'une embolie pulmonaire (EP) introduit un sur-risque de mortalité encore peu évalué en réanimation.

**Objectif :** Déterminer les facteurs pronostiques de mortalité à 30 jours associés aux EP graves traitées.

**Type d'étude :** Étude épidémiologique observationnelle rétrospective réalisée dans 4 services de soins critiques du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

**Méthodes :** L'EP documentée était définie d'après des critères cliniques et confirmée par une imagerie ou par autopsie. Sa gravité était définie par la survenue d'une hypotension artérielle nécessitant l'introduction d'amines, ou d'un choc cardiogénique, ou d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR). Les modalités de revascularisation (fibrinolyse systémique ou thrombectomie chirurgicale) et de supports d'organes étaient recueillies. La mortalité toutes causes à 30 jours était examinée.

**Résultats :** Parmi 264 patients ayant présenté une EP grave, 163 ont reçu un traitement de revascularisation ou une ECMO-VA. Le taux de mortalité à 30 jours était de 48% (78/163). Les facteurs de risque indépendants de mortalité à 30 jours identifiés étaient l'ACR (HR ajusté = 3,96 ; IC95% [2,30-6,81]) et l'insuffisance rénale aiguë (HR ajusté = 1,84 ; IC95% [1,13-2,98]) au diagnostic d'EP grave. La thrombectomie chirurgicale est associée significativement à une diminution de la mortalité dans la population générale (HR ajusté = 0,46 ; IC95% [0,23-0,92]) et chez les patients assistés par ECMO-VA.

**Conclusion :** Ce travail souligne l'intérêt de stratifier le risque de mortalité dans la population atteinte d'EP grave. La revascularisation par thrombectomie impacte positivement le pronostic de ces patients, qu'ils soient assistés ou non par ECMO-VA. Son utilisation devrait être plus largement discutée.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Francis JUTHIER

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Mouhamed D. MOUSSA