

Traitement des embolies pulmonaires graves

Consensus d'actualisation SFAR 1999

G. Meyer 1, J.L. Diehl 2, H. Sors 1

- 1) Service de pneumologie-réanimation, hôpital Laennec,
42, rue de Sèvres, 75007 Paris ;
 - 2) service de réanimation médicale, hôpital Boucicaut,
78, rue de la Convention, 75015 Paris, France
- 2)

POINTS ESSENTIELS

- Le pronostic de l'embolie pulmonaire aiguë est principalement lié à ses conséquences hémodynamiques et non à l'obstruction elle-même.
- Le traitement symptomatique repose sur l'expansion volémique par 500 mL de soluté macromoléculaire associée à la dobutamine en l'absence d'amélioration et à la noradrénaline en cas d'hypotension profonde.
- La seule indication indiscutable de la fibrinolyse est l'existence d'un état de choc franc.
- En présence d'une embolie massive et de signes droits cliniques ou échographiques, l'emploi de la fibrinolyse reste discuté.
- Si une fibrinolyse est envisagée, le diagnostic de l'embolie doit être réalisé de manière non invasive quand c'est possible.
- La perfusion de 100 mg de rtPA en deux heures est le protocole de fibrinolyse le plus efficace.
- En l'absence de contre-indication, le traitement anticoagulant doit être systématiquement initié dès que le diagnostic est suspecté.
- Le traitement anticoagulant initial de référence reste l'héparine non fractionnée, car l'expérience avec les héparines de bas poids moléculaire est encore restreinte.
- La seule indication indiscutable de l'interruption cave est représentée par les contre-indications absolues aux anticoagulants.
- L'embolectomie chirurgicale ou par cathéter a actuellement une place marginale dans la prise en charge des embolies massives.

L'incidence annuelle de l'embolie pulmonaire aiguë est estimée à 69 pour 100 000 aux États-Unis [1]. Elle augmente de façon importante avec l'âge ; supérieure à 100 entre 60 et 64 ans, elle dépasse 200 entre 70 et 74 ans pour atteindre 600 au-delà de 80 ans [1].

De l'ordre de 8 % chez des malades non sélectionnés [2], la mortalité hospitalière atteint 16-22 % quand l'embolie s'accompagne d'hypertension artérielle pulmonaire, 25-32 % quand il existe un choc cardiogénique et 65 % quand survient un arrêt circulatoire [3] [4].

PHYSIOPATHOLOGIE

L'embolie pulmonaire aiguë massive entraîne une augmentation brutale de la post-charge ventriculaire droite. Elle augmente la pression et le volume télédiastolique du ventricule droit et diminue sa fraction d'éjection. Dans les formes les plus graves, le volume d'éjection systolique ventriculaire droit diminue, provoquant une réduction de la précharge ventriculaire gauche. Le débit cardiaque longtemps normal voire augmenté du fait de la tachycardie, diminue dans les formes les plus sévères. La vasoconstriction périphérique maintient longtemps la pression artérielle dans des valeurs normales [5], mais quand l'hypotension survient, le débit coronaire ventriculaire droit peut diminuer du fait de la baisse du gradient de pression de perfusion coronaire droit, entraînant une ischémie myocardique qui aggrave la défaillance cardiaque [6]. La précharge ventriculaire gauche est diminuée par la dilatation des cavités droites et l'augmentation de pression intrapéricardique qui induisent une dysfonction diastolique du ventricule gauche par interdépendance ventriculaire [7].

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Oxygénothérapie et ventilation mécanique

Au décours d'une embolie massive, l'hypoxémie est quasi constante. Elle est corrigée par l'oxygène nasal sauf quand elle est liée à l'ouverture d'un patent foramen ovale ou à un état de choc. Les indications de la ventilation mécanique sont rares ; elles se résument aux états de choc sévères accompagnés de trouble de conscience et aux arrêts circulatoires. Le risque d'hémorragie en cas de fibrinolyse doit faire préférer la voie orale pour l'intubation.

Expansion volémique

Le recours à l'expansion volémique repose sur l'application au ventricule droit de la loi de Starling. L'augmentation attendue du débit cardiaque peut être limitée par deux mécanismes : en distendant le ventricule droit, l'expansion volémique peut réduire la précharge gauche, elle peut également majorer l'ischémie droite en diminuant le gradient de perfusion coronaire droit [6].

Les données des études expérimentales disponibles sur les effets hémodynamiques de l'expansion volémique sont contradictoires [8] [9]. Deux études ont été effectuées chez l'homme ; dans la première, une augmentation moyenne de 17 % de l'index cardiaque après une expansion volémique de 600 mL d'un soluté macromoléculaire chez 13 malades atteints d'embolie massive compliquée de choc a été observée [10]. La majorité de ces malades était sous ventilation mécanique, ce qui rend son interprétation délicate. Ce résultat a été récemment confirmé chez des malades non ventilés dont l'index cardiaque a augmenté de 25 % après une expansion volémique de 500 mL d'un soluté colloïde [11]. En pratique, l'expansion volémique paraît nécessaire en cas

d'hypovolémie attestée par l'absence de turgescence jugulaire ou une pression auriculaire droite inférieure à 10 mmHg. En dehors de ces circonstances, sa mise en œuvre nécessite une surveillance échographique ou hémodynamique invasive.

Médicaments inotropes

La noradrénaline permet de restaurer le débit cardiaque d'animaux soumis à une embolie massive [12] [13], mais cet effet semble limité aux animaux hypotendus. La dopamine et la dobutamine augmentent le débit cardiaque et la pression artérielle, sans modifier les résistances artérielles pulmonaires [14]. Chez l'homme, il a été observé une augmentation significative de l'index cardiaque sous dobutamine [15].

Vasodilatateurs

L'embolie pulmonaire expérimentale s'accompagne d'une vasoconstriction artérielle pulmonaire inhibée par l'hydralazine ou le monoxyde d'azote inhalé [16] [17]. Chez l'homme, le rôle de la vasoconstriction est probablement limité, bien qu'une réduction modérée des résistances artérielles pulmonaires ait été observée après perfusion de kétansérine [18].

TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

Anticoagulants

En dehors de ses rares contre-indications, le traitement anticoagulant doit être institué dès que le diagnostic est suspecté quelle que soit la gravité du tableau clinique. L'héparine non fractionnée est administrée de façon continue par voie intraveineuse à la posologie de $500 \text{ UI} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$ après une injection intraveineuse de $80 \text{ UI} \cdot \text{kg}^{-1}$ [19]. La posologie est adaptée au temps de céphaline activé (TCA), dont l'allongement varie avec la nature du réactif [20] ; les recommandations françaises font état d'un rapport optimal de deux à trois [21]. Quand le TCA est spontanément allongé par un anticoagulant circulant, la surveillance se fait par l'héparinémie, dont la valeur doit être comprise entre 0,3 et $0,6 \text{ UI} \cdot \text{mL}^{-1}$ [21]. Le TCA est également allongé par les anticoagulants oraux pendant le relais par les antivitamines K [22]. Celles-ci peuvent être débutées dès le premier jour dans les formes bien tolérées. La durée minimale du relais est de quatre jours même si l'international normalised ratio (INR) est supérieur à deux avant ce terme [19] [21]. Après ce délai, l'héparine peut être interrompue, dès que deux valeurs d'INR supérieures à deux auront été obtenues.

Héparines de bas poids moléculaire et héparine non fractionnée ont été comparées chez des malades atteints de thrombose veineuse profonde [23]. L'analyse de 20 essais randomisés a mis en évidence une réduction significative de la mortalité et des complications hémorragiques majeures, ainsi qu'une tendance à la réduction des récives thrombo-emboliques chez les malades traités par héparine de bas poids moléculaire [23]. Ces résultats ne semblent toutefois pas confirmés par les derniers essais, qui concluent que

L'héparine et les héparines de bas poids moléculaire ont une efficacité et une sécurité d'emploi identique [24].

Les études sont moins nombreuses dans l'embolie pulmonaire. Deux études contrôlées portant sur de faibles effectifs avaient montré que la désobstruction artérielle pulmonaire appréciée par angiographie ou scintigraphie était comparable avec une héparine de bas poids moléculaire et l'héparine non fractionnée [25] [26]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude Thésée dans laquelle 612 malades atteints d'embolie pulmonaire symptomatique ont été inclus et ont reçu soit de l'héparine non fractionnée soit de la tinzaparine relayées par une antivitamine K [27]. À l'issue des trois mois de traitement, 5,9 % des malades traités par tinzaparine et 7,1 % de ceux qui avaient reçu de l'héparine non fractionnée ont eu une complication grave définie par la survenue d'une récurrence embolique, d'une hémorragie majeure ou du décès (cette différence n'est pas significative). Bien que 28 % d'entre eux avaient des signes de mauvaise tolérance, cette étude n'autorise pas à employer une héparine de bas poids moléculaire à la phase aiguë d'une embolie grave.

Fibrinolyse

Le traitement fibrinolytique augmente l'index cardiaque de 15 % et réduit de 30 % la pression artérielle pulmonaire moyenne en deux heures. À 72 heures, l'index cardiaque augmente de 80 % et la pression diminue de 40 % [28] [29]. L'héparine ne modifie ces paramètres ni à deux, ni à 72 heures. Après fibrinolyse, l'obstruction vasculaire pulmonaire est réduite de 30 à 50 % en 24 heures, alors qu'elle n'est pas modifiée par l'héparine et il faut attendre le septième jour après le début du traitement pour obtenir une désobstruction identique avec les deux traitements [30].

Si la fibrinolyse se révèle plus efficace que l'héparine, ses complications sont également plus fréquentes, une hémorragie intracrânienne survient chez 1,9 % des patients [31] et une hémorragie jugée sévère survient chez 14 % sous fibrinolyse pour une embolie diagnostiquée par l'angiographie, soit environ deux fois plus que sous héparine [32]. Quand le diagnostic est fait de manière non-invasive, la différence entre fibrinolyse et héparine tend à s'estomper [33].

L'héparine et la fibrinolyse ont fait l'objet de huit études comparatives chez des malades atteints d'embolie pulmonaire. Seule l'une d'entre elles a conclu à une réduction de mortalité dans le groupe fibrinolyté [34]. Huit malades atteints d'embolie massive compliquée par un état de choc ont été inclus dans cette étude ; quatre ont été traités par héparine et sont décédés ; les quatre autres ont reçu un traitement fibrinolytique et ont survécu. Cette différence, statistiquement significative, a imposé l'arrêt prématuré de l'essai. Les autres études n'avaient pas la puissance nécessaire pour détecter une différence cliniquement importante, car elles ont souvent étudié un grand nombre de malades atteints d'embolie non massive ou bien tolérée, comme le confirme la faible mortalité de ceux traités par l'héparine [30] [33] [35] [36] [37].

Une étude, portant sur 719 malades, non choqués atteints d'embolie massive, inclus dans un registre multicentrique, indique que le traitement fibrinolytique est associé de manière indépendante à une réduction de mortalité [38]. Ce

résultat, issu d'une étude non contrôlée dans laquelle le traitement n'était pas alloué de façon aléatoire, n'autorise pas une conclusion définitive sur l'intérêt de la fibrinolyse dans cette circonstance, mais constitue un argument pour l'employer en l'absence de contre-indication.

Bien que certaines différences existent entre ces molécules en termes d'efficacité hémodynamique précoce et de tolérance, la mortalité ne semble pas dépendre du fibrinolytique utilisé. La perfusion de 100 mg d'activateur tissulaire du plasminogène (rtPA) en deux heures est plus rapidement efficace que celle d'urokinase à la posologie de $4\ 400\ \text{UI} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ pendant 12 heures [39]. Elle agit un peu plus rapidement qu'une posologie plus faible de rtPA ($0,6\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) administrée en 15 minutes [40] et que la streptokinase à la dose de 1,5 million d'unités en deux heures [41]. L'incidence des hémorragies majeures est estimée à 28 % avec l'urokinase, à 21-24 % avec 100 mg de rtPA et à 11 % avec $0,6\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de rtPA [39] [40]. Le risque est multiplié par 5,2 quand le diagnostic est fait par angiographie, surtout si celle-ci est effectuée par voie fémorale [42] [43] et il est quatre fois plus grand chez les malades âgés de plus de 70 ans [42].

En l'absence de contre-indication absolue, la fibrinolyse nous semble devoir être systématiquement mise en œuvre en présence d'un choc franc ; le protocole le plus adapté semble être 100 mg de rtPA en deux heures. En l'absence de signe de bas débit périphérique ou d'hypotension, l'utilité de la fibrinolyse n'est pas certaine, sa mise en œuvre chez un malade stable chez lequel on constate des signes cliniques ou échographiques de mauvaise tolérance cardiaque droite ne se conçoit qu'en l'absence de contre-indication même mineure et en l'absence de facteur de risque de saignement. Il semble alors logique d'employer le protocole qui donne le moins d'hémorragies, soit $0,6\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de rtPA en 15 minutes.

Embolectomie chirurgicale et par cathéter

Les progrès du traitement médical ont réduit le recours à l'embolectomie chirurgicale qui n'est plus discutée que lorsque le choc se pérennise ou s'aggrave malgré le traitement symptomatique et la fibrinolyse [19] [44]. Dans notre expérience, ces malades ne représentent pas plus de 3 % de ceux qui sont admis pour embolie massive. La mortalité opératoire est de l'ordre de 30 à 40 % et s'élève encore quand un arrêt circulatoire est survenu avant l'intervention [44].

L'embolectomie par cathéter peut être réalisée au moyen d'appareillages divers dont l'expérience clinique est limitée. Les résultats les mieux documentés sont ceux du cathéter de Greenfield avec lequel deux équipes ont eu un taux de succès de 60 à 70 % [45] [46]. La mortalité reste de l'ordre de 30 %, chez des malades souvent âgés, dont l'état hémodynamique est particulièrement grave. Très récemment, des auteurs allemands ont rapporté des résultats encourageants avec un cathéter rotatif qui était associé à la fibrinolyse [47]. Ces méthodes n'ont jamais été comparées à la poursuite du traitement symptomatique. Elles sont mises en œuvre en présence d'un choc non contrôlé par le traitement médical, quand l'intervention sous circulation extracorporelle

est impossible en raison notamment d'un âge trop avancé ou d'une contre-indication à l'héparine.

INTERRUPTION CAVE

Les indications de l'interruption de la veine cave inférieure ont longtemps été limitées aux embolies pulmonaires survenant en présence d'une contre-indication absolue aux anticoagulants. Devant une récurrence symptomatique confirmée objectivement sous traitement anticoagulant bien conduit, l'interruption cave est également proposée sans que son utilité soit prouvée. La simplification progressive de la technique d'insertion et la faible morbidité immédiate liée au geste ont conduit à proposer l'interruption cave en complément du traitement anticoagulant dans des situations dites à risque parmi lesquelles l'embolie massive [48]. L'essai intitulé " prévention de l'embolie pulmonaire par interruption cave " (PREPIC) comparait une anticoagulation isolée à l'association anticoagulants-filtre cave chez des malades atteints d'une thrombose veineuse proximale. Les récurrences emboliques précoces étaient plus rares dans le groupe filtré, mais les thromboses veineuses tardives étaient plus fréquentes chez les malades filtrés [49]. Les filtres temporaires, dont l'évaluation débute, permettront-ils de préserver l'avantage initial des filtres définitifs sans en avoir les inconvénients tardifs ? La réponse n'est pas encore connue. En l'état actuel des connaissances, les indications de l'interruption cave ne semblent pas plus nombreuses au décours d'une embolie massive qu'après une pathologie thromboembolique moins grave.

DURÉE DU TRAITEMENT

L'utilité des antivitamines K, l'intensité de l'anticoagulation, l'intérêt des molécules à demi-vie longue font l'objet d'un large consensus et de recommandations précises [19]. La seule particularité des embolies graves réside dans la date de début des antivitamines K. Dans cette circonstance, il nous semble prudent de les démarrer après stabilisation de l'hémodynamique et correction des désordres de coagulation induits par la fibrinolyse, le foie cardiaque et l'état de choc.

Le paramètre du traitement le plus mal connu est sa durée. Des principales études comparant plusieurs durées de traitement, on peut conclure qu'une anticoagulation de trois ou six mois expose à deux fois moins de récurrences dans la première année qu'un traitement de quatre à six semaines, sauf pour les thromboses survenant après un facteur de risque identifié et réversible [50] [51] [52] [53]. La majorité ou la totalité des malades inclus dans ces études avaient une thrombose veineuse, il n'est donc pas certain que leurs résultats puissent être appliqués au traitement de l'embolie pulmonaire. Un traitement prolongé est souvent proposé chez les malades cancéreux, après un deuxième

épisode de thrombose veineuse et chez les patients ayant une anomalie congénitale de l'hémostase [19]. La réduction des récurrences thromboemboliques sous traitement prolongé s'accompagne toutefois d'hémorragies majeures ou mortelles, dont l'incidence est estimée à 0,4 % par mois [54]. En pratique, une anticoagulation de trois ou six mois est suffisante pour un premier épisode d'embolie idiopathique ou secondaire à un facteur de risque transitoire [19] [54]. Un cancer, un déficit en antithrombine, un anticorps anticardioline imposent une anticoagulation tant qu'ils persistent [19]. En présence d'un déficit en protéine C ou S, les recommandations sont variables, nous les traitons six mois s'il s'agit d'un premier épisode et de façon indéfinie quand il s'agit de récurrence ou d'une forme massive survenue en l'absence d'autre facteur de risque. Enfin, en l'état actuel des connaissances, le facteur V Leiden n'est pas une indication à une anticoagulation prolongée [55].

RÉFÉRENCES

- 1 Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 585-93.
- 2 Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1240-5.
- 3 Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976, 236 : 1477-80.
- 4 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 ; 30 : 1165-71.
- 5 Mercat A, Meyer G. Embolie pulmonaire grave. In : Richard C, Vincent JL, eds. *Insuffisance circulatoire aiguë*. Paris : Arnette ; 1994. p. 313-29.
- 6 Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997 ; 111 : 218-24.
- 7 Jardin F, Dubourg O, Guéret P, Delorme G, Bourdarias JP. Quantitative two-dimensional echography in massive pulmonary embolism: emphasis on ventricular interdependence and leftward septal displacement. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 10 : 1201-6.
- 8 Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984 ; 130 : 870-4.
- 9 Mathru M, Venus B, Smith RA, Shirakawa Y, Sugiura A. Treatment of low cardiac output complicating acute pulmonary hypertension in normovolemic goats. *Crit Care Med* 1986 ; 14 : 120-4.
- 10 Ozier Y, Dubourg O, Farcot JC, Bazin M, Jardin F, Margairaz A. Circulatory failure in acute pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1984 ; 10 : 91-7.
- 11 Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Haemodynamic effects of fluid loading in acute pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999, sous presse.
- 12 Hirsh LJ, Rooney MW, Wat SS, Kleinmann B, Mathru M. Norepinephrine and phenylephrine effects on right ventricular function in experimental canine pulmonary embolism. *Chest* 1991 ; 100 : 796-801.
- 13 Molloy DW, Lee KY, Jones D, Penner B, Prewitt RM. Effects of noradrenaline and isoproterenol on cardiopulmonary function in a canine model of acute pulmonary hypertension. *Chest* 1985 ; 88 : 432-5.
- 14 Ducas J, Stütz M, Gu S, Schick U, Prewitt RM. Pulmonary vascular pressure-flow characteristics: effects of dopamine before and after pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 148 : 307-12.
- 15 Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 1009-13.
- 16 Lee KY, Molloy DW, Slykerman L. Effects of hydralazine and nitroprusside on

cardiopulmonary function when a decrease in cardiac output complicates a short-term increase in pulmonary vascular resistance. *Circulation* 1983 ; 68 : 1299-1303.

17 Böttiger BW, Motsch J, Dörsam J, Mieck U, Gries A, Weinmann J, et al. Inhaled nitric oxide selectively decreases pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance following acute massive pulmonary microembolism in piglets. *Chest* 1996 ; 110 : 1041-7.

18 Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 114-7.

19 Hyers T, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M, Tapson V. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998 ; 114 Suppl : 561-78.

20 Kitchen S, Preston FE. The therapeutic range for heparin therapy: relationship between six activated partial thromboplastin time reagents and two heparin assays. *Thromb Haemostas* 1996 ; 75 : 734-9.

21 Recommandations du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) sur l'utilisation des traitements antithrombotiques en pratique médicale courante. *STV* 1991 ; 3 Suppl : 1-28.

22 Kearon C, Johnston M, Moffat K, McGinnis J, Ginsberg JS. Effect of warfarin on activated partial thromboplastin time in patients receiving heparin. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 1140-3.

23 Leizorovicz A. Comparison of the efficacy and safety of low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the initial treatment of deep venous thrombosis. An updated meta-analysis. *Drugs* 1996 ; 52 Suppl 7 : 30-7.

24 Thomas DP. Does low molecular weight heparin cause less bleeding? *Thromb Haemost* 1997 ; 78 : 1422-5.

25 Thery C, Simonneau G, Meyer G, Hélénon O, Bridey F, Armagnac C, et al. A randomized trial of subcutaneous low molecular weight heparin in the curative treatment of submassive pulmonary embolism. *Circulation* 1992 ; 85 : 1380-9.

26 Meyer G, Brénot F, Pacouret G, Simmoneau G, Gillet-Juvin K, Charbonnier B, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin Fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomised pilot study. *Thromb Haemost* 1995 ; 74 : 1432-5.

27 Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 663-9.

28 Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro AM, Giuntini C, Pengo V, Visiolo O, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen Activator Italian Multicenter Study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 520-6.

29 Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EWL, Hamil J, Holt JM, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974 ; 1 : 343-7.

30 Urokinase Pulmonary Embolism Trial (UPET). *Circulation* 1973 ; 47 Suppl II : 1-130.

31 Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997 ; 111 : 1241-5.

32 Stein PD, Hull RD, Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994 ; 121 : 313-7.

33 Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993 ; 341 : 507-11.

34 Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes-Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolys* 1995 ; 2 : 227-9.

35 Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978 ; 203 : 465-70.

36 Pioped Investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1990 ; 97 : 528-33.

37 Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, Gent M. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990 ; 98 : 1473-9.

38 Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, et al.

- Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997 ; 96 : 882-8.
- 39 Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, et al. The effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism. A European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 19 : 239-45.
- 40 Sors H, Pacouret G, Azarian R, Meyer G, Charbonnier B, Bassand JP, et al. Hemodynamic effects of bolus versus two hour infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994 ; 106 : 712-7.
- 41 Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 1057-63.
- 42 Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997 ; 134 : 69-72.
- 43 Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl JL, Journois D, Sors H. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1998 ; 105 : 472-7.
- 44 Meyer G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhé P, Makowski S, et al. Pulmonary embolectomy: a 20-year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991 ; 51 : 232-6.
- 45 Greenfield LJ, Proctor MC, Williams DM, Wakefield TW. Long-term experience with transvenous catheter pulmonary embolectomy. *J Vasc Surg* 1993 ; 18 : 450-8.
- 46 Timsit JF, Reynaud P, Meyer G, Sors H. Pulmonary embolectomy by catheter device in massive pulmonary embolism. *Chest* 1991 ; 100 : 655-8.
- 47 Schmitz-Rode T, Janssens U, Schild HH, Basche S, Hanrath P, Günter RW. Fragmentation of massive pulmonary embolism using a pigtail rotation catheter. *Chest* 1998 ; 114 : 1427-36.
- 48 Golueke PJ, Garrett WV, Thompson JE, Smith BL, Talkington CM. Interruption of the vena cava by means of the Greenfield filter: expanding the indications. *Surgery* 1988 ; 103 : 111-7.
- 49 Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 409-15.
- 50 Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, Johnsson H, Ljungberg B, Nilsson E, et al. One-month versus six-month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1985 ; 218 : 279-84.
- 51 Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992 ; 340 : 873-6.
- 52 Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemostas* 1995 ; 74 : 606-11.
- 53 Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1661-5.
- 54 Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Optimal duration of oral anticoagulant therapy following deep vein thrombosis of lower limbs. *Blood Coag Fibrinolysis* 1996 ; 7 : 507-14.
- 55 Sarasin F, Bounameaux H. Decision analysis model of prolonged oral anticoagulant treatment in factor V Leiden carriers with first episode of deep vein thrombosis. *Br Med J* 1998 ; 316 : 95-9.