

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de Médecine Clinique

Département de Médecine Interne

Division d'Angiologie et Hémostase

Clinique de Médecine 1

Thèse préparée sous la direction du Professeur Henri Bounameaux  
et du docteur Arnaud Perrier chargé de cours

---

**ETUDE DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'EMBOLIE PULMONAIRE DANS  
UN COLLECTIF DE PATIENTS AMBULATOIRES**

**Thèse**

**Présentée à la Faculté de Médecine**

**De l'Université de Genève**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**Par**

**Marie-Stéphanie BERNARD-BAGATTINI**

**De**

**Genève et Bex**

**Thèse N°10293**

**Genève 2002**

# DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Madame Marie-Stéphanie BERNARD-BAGATTINI  
originaire de Genève (GE) et de Bex (VD)

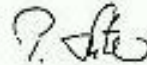
Intitulée :

## ETUDE DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE L'EMBOLIE PULMONAIRE DANS UN COLLECTIF DE PATIENTS AMBULATOIRES

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Henri BOUNAMEAUX, professeur ordinaire au Département de médecine interne, et Monsieur Arnaud PERRIER, chargé de cours au Département de médecine interne, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 novembre 2002

Thèse n° 10293



Peter SUTER  
Doyen

## REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Arnaud Perrier. Cette thèse a été effectuée sous son entière supervision. Je le remercie pour sa disponibilité et pour sa volonté que ce projet soit achevé dans les meilleures conditions. Je le remercie également de m'avoir fourni l'occasion d'apprendre à connaître la recherche clinique à travers le poste de médecin assistant que j'ai occupé pendant une année.

Mes autres remerciements vont également :

Au Professeur H. Bounameaux qui a bien voulu superviser cette thèse et qui m'a donné l'occasion de me familiariser avec l'angiologie.

Au Professeur Thomas Perneger qui a réalisé l'analyse multivariée de ce travail.

Au Professeur P.-F. Unger qui a accepté de me donner l'accès aux archives de la Division des Urgences médico-chirurgicales pour recueillir le maximum d'informations disponibles sur les patients de la base de données.

A Daniel Weimer, Cécile Galle et Carole Bertossa pour leurs précieux conseils informatiques et leurs encouragements.

Enfin, à mon mari, Christophe, et à mes parents qui ont toujours eu confiance en moi et m'ont encouragée à achever ce travail.

## RESUME

L'embolie pulmonaire (EP) demeure un diagnostic difficile à poser. Ce travail, est consacré à la problématique du diagnostic différentiel de l'embolie pulmonaire. En effet, 70 à 80% des patients chez lesquels une EP est suspectée quittent l'hôpital avec un autre diagnostic. L'analyse d'une base de données de patients admis aux urgences pour suspicion d'EP démontre que 30% d'entre eux sortent avec un diagnostic de «douleur thoracique non spécifique», et un traitement purement symptomatique. En analyse multivariée, les variables associées à ce diagnostic étaient : un âge < 44 ans, le sexe féminin, une fréquence respiratoire < 20/min, l'absence de tachycardie, d'immobilisation récente, de dyspnée ou d'hémoptysie. Sur la base des variables incluses dans cette base de données, il n'est malheureusement pas possible de prédire ce diagnostic sur la base de la seule clinique. Une étude prospective définissant de manière plus précise les attributs de la douleur thoracique permettrait peut-être d'affiner une telle approche.

# TABLE DES MATIERES

**Remerciements**

**Résumé**

**Introduction**

**I. Revue générale**

**I.1. Epidémiologie**

I.1.1. Etudes d'autopsies

I.1.2. Etudes de diagnostics de sortie d'hôpitaux et de certificats de décès

I.1.3. Etudes de cohortes

I.1.4. Registres de patients et pronostic de l'EP

I.1.5. Conclusions

**I.2. Prise en charge diagnostique**

I.2.1. Les examens diagnostiques :

*I.2.1.a Scintigraphie et angiographie pulmonaire*

*I.2.1.b La recherche de TVP : ultrason (US) et pléthysmographie*

*I.2.1.c Le dosage de D-dimères*

I.2.2 Stratégies de prise en charge

**I.3. Place de la clinique**

I.3.1. La probabilité clinique d'EP :

*I.3.1.a Les facteurs de risque de l'EP*

*I.3.1.b La présentation clinique*

*I.3.1.c Les scores cliniques*

## **II. Travail de recherche**

### **II.1 Les objectifs de ce travail**

### **II.2 Matériel et méthode**

II.2.1. Les patients

II.2.2 Démarches diagnostiques

II.2.3 Tests diagnostiques

II.2.4. Méthodes

II.2.4.1. Méthodes statistiques :

*II.2.4.1.a Analyse univariée*

*II.2.4.1.b Analyse multivariée et établissement du score*

### **II.3 Résultats**

II.3.1 Caractéristiques de la population

II.3.2 Analyse des diagnostics de sortie et constitution de la catégorie »douleur thoracique non spécifique »

II.3.3. Résultats de l'analyse univariée

II.3.4. Résultats de l'analyse multivariée

## **III. Discussion**

**III.1 Le diagnostic différentiel de l'EP**

**III.2. Score prédictif de douleur thoracique non spécifique**

**III.3. Limitations du travail**

## **IV. Conclusion**

## **Références**

## **Annexes**

## INTRODUCTION

La maladie thromboembolique est un problème de santé fréquent qui se situe, du point de vue de la prévalence, juste après les maladies cardio-vasculaires artérielles telles que le syndrome coronarien aigu et l'accident vasculaire cérébral. En fonction de ses facteurs de risque, elle peut toucher des adultes jeunes en bonne santé aussi bien que des personnes âgées présentant de nombreuses comorbidités.

La première partie de ce travail est donc une revue générale sur l'épidémiologie de la maladie thromboembolique et plus particulièrement de l'embolie pulmonaire. Elle mentionne également la place de l'évaluation clinique du patient et celle des différents examens paracliniques disponibles (dosage des D-dimères, ultrason veineux des membres inférieurs, scintigraphie pulmonaire, CT thoracique et angiographie pulmonaire). Enfin, elle cite un certain nombre de stratégies de prise en charge pour poser le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP).

La deuxième partie de cette thèse concerne le travail de recherche lui-même. En effet, nous nous proposons d'étudier le diagnostic différentiel de l'EP afin d'essayer de simplifier la prise en charge des patients présentant des symptômes évocateurs d'EP et d'éviter à ceux chez qui ce diagnostic est très peu probable plusieurs examens radiologiques. Nous avons à disposition une base de données complète de 1070 patients inclus dans deux études portant sur la mise en place et la validation d'une stratégie diagnostique de l'EP. Nous y avons recherché tous les diagnostics de sortie des patients puis les avons regroupés de manière à ce que nous puissions attribuer à chaque catégorie de sortie un code diagnostique selon l'ICD 10. Nous avons ainsi obtenu vingt-trois catégories. Il a cependant été nécessaire de créer deux catégories supplémentaires : une catégorie « divers » pour les diagnostics trop peu cités et une catégorie « douleur thoracique pariétale » pour rassembler tous les diagnostics évoquant des pathologies non traumatiques de la paroi thoracique. Les trois diagnostics les plus fréquemment cités sont : la douleur thoracique pariétale, les affections pleurales (essentiellement pleurite virale) et les douleurs thoraciques d'origine indéterminée. Ces trois catégories représentent un tiers de tous les diagnostics différentiels retrouvés que nous avons regroupés en une catégorie unique dénommée « douleur thoracique non spécifique ». Il s'agissait d'augmenter le nombre de patients et de permettre une analyse univariée comparant cette catégorie à toutes les autres catégories de la base de données. Nous avons réussi à

identifier un certain nombre de caractéristiques cliniques des patients de cette catégorie par rapport aux autres : ils sont plus jeunes (âgés de moins de 44 ans), plus souvent de sexe féminin (55%), sans facteurs de risques de maladie thromboembolique, ont un examen clinique normal en ce qui concerne les signes évocateurs d'EP et n'ont pas d'anomalies à la radio de thorax ou à la gazométrie artérielle.

Enfin, nous avons effectué une analyse multivariée dans le but d'établir une règle permettant de prédire le diagnostic de « douleur thoracique non spécifique ». En effet, il serait utile de pouvoir calculer un score clinique qui, au-delà d'une certaine valeur, permettrait une prise en charge symptomatique sans recourir aux examens paracliniques destinés à exclure formellement une EP. Nous avons identifié sept paramètres significatifs en analyse multivariée : un âge de moins de 44 ans, le sexe féminin, l'absence de tachycardie, l'absence de dyspnée, l'absence d'hémoptysie, une fréquence respiratoire  $< 20$  / min, l'absence d'immobilisation prolongée récente. Une régression logistique a attribué un certain nombre de points à chaque paramètre en fonction de la valeur de leur coefficient de régression. En additionnant ces points un score peut être calculé pour chaque patient. Cependant, le score ainsi établi n'est pas utilisable en pratique car sa valeur prédictive positive n'est que de 76% et le nombre de patients présentant un score élevé est trop faible, représentant moins de 20% des patients. Nous avons donc renoncé à la dernière étape des analyses, c'est à dire à une validation croisée aléatoire à l'intérieur du collectif de patients.

En conclusion, notre travail a permis de mieux reconnaître les différents types de diagnostics différentiels de l'EP et surtout d'identifier les plus fréquents. Une constellation de caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques permet de définir une classe de patients correspondant au diagnostic de « douleur thoracique non spécifique » sans toutefois pouvoir l'affirmer avec les éléments à disposition. La récolte prospective de données supplémentaires pourrait être utile dans ce but. Notre travail confirme la nécessité de garder une haute suspicion clinique lors de symptômes évocateurs d'EP : une première étape consiste à déterminer une probabilité clinique à priori, par exemple à l'aide d'un score, et de pratiquer les examens paracliniques nécessaires afin de confirmer ou d'exclure le diagnostic en fonction de stratégies validées.



# I. REVUE GENERALE

## I.1. Epidémiologie

La maladie thromboembolique, et plus particulièrement l'embolie pulmonaire (EP) qui fait l'objet de ce travail, a été décrite pour la première fois il y a plus d'un siècle environ par l'anatomo-pathologiste allemand von Virchow (1). Il est le premier à avoir évoqué l'association entre thrombose veineuse profonde (TVP) et EP ; il est également à l'origine de la première explication physiopathologique de la formation du thrombus selon la triade : stase veineuse, lésion vasculaire et hypercoagulabilité. Depuis lors, cette maladie a fait l'objet de très nombreuses études aussi bien épidémiologiques que cliniques. Actuellement, l'EP demeure un problème de santé important car, malgré les progrès des technologies médicales, elle est encore souvent mortelle et sous-diagnostiquée.

La Suisse ne dispose malheureusement pas de données épidémiologiques récentes : une seule étude sur des données datant de 1920 à 1980 montrait un taux de mortalité entre 0,02 et 0,05/10'000 habitants / an (2). Par contre, des données actuelles existent aux Etats-Unis et on rapporte le plus souvent les chiffres estimés par Dalen (3) de 630'000 cas d'EP symptomatiques par année représentant 300'000 hospitalisations. Le nombre de décès directement provoqués par l'EP varie de 50'000 à 100'000 selon les auteurs (3,4). Ces données font de l'EP la troisième cause de décès cardio-vasculaire après l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral.

Une façon plus précise d'évaluer l'impact d'une maladie est d'en connaître l'incidence, la mortalité et la prévalence dans la population. Estimer le nombre de cas d'EP est relativement difficile puisque ses symptômes et signes cliniques sont peu spécifiques et qu'elle est la cause de nombreux décès subits sans qu'un diagnostic n'ait le temps d'être posé. Elle peut être également tout à fait asymptomatique lors de thrombose veineuse profonde proximale associée, par exemple (5,6). En effet, la TVP et l'EP sont deux aspects cliniques d'une même maladie : la maladie thromboembolique veineuse (MTEV). On a démontré leur association d'abord à l'autopsie lors d'EP fatale (7), puis par la présence de TVP phlébographique chez 70 % des patients avec une EP confirmée (8). Enfin, la recherche d'EP asymptomatique par scintigraphie lors de TVP aiguë confirmée est positive dans 40 à 60 % des cas (6,9). La principale origine d'une EP est une TVP des membres inférieurs

symptomatique ou non ; peu d'EP (environ 10 % à peine) surviennent après une thrombose des veines des membres supérieurs ou des veines abdominales ou pelviennes.

De nombreux travaux aux méthodologies différentes ont été publiés sur l'épidémiologie de la maladie thromboembolique. Certains sont des études à partir de certificats d'autopsies ou de certificats de décès, d'autres des revues de diagnostics de sortie d'hôpitaux : ces travaux portent exclusivement sur une population hospitalisée et sont des travaux rétrospectifs. Les études de cohorte menées de façon prospective sur une population générale d'un lieu géographique limité donnent un reflet plus exact de la réalité. Enfin, des registres de patients qui évaluent le devenir à long terme des patients ayant eu une EP ont été constitués. Ces études seront citées brièvement pour donner un aspect global de l'impact de l'EP sur la santé de la population.

#### I.1.1. Etudes autopsiques

Les travaux les plus anciens sont des études anatomo-pathologiques portant sur des certificats d'autopsie. Ce type d'études permet de déterminer la mortalité et la prévalence de l'EP à l'intérieur d'une population hospitalisée. Un bon exemple en est l'étude de Bergqvist (7) réalisée à Malmö, entre 1951 et 1980 : cette ville suédoise est desservie par un hôpital unique qui a maintenu un taux exceptionnellement haut d'autopsies (entre 77 et 97 %) durant les trente années de l'étude. La prévalence à l'autopsie de l'EP (certificats d'autopsie mentionnant la présence d'une EP) était de 23,6 % chez des patients chirurgicaux opérés ou non et n'a que peu varié durant cette période. Dans les premières années de l'étude, Bergqvist relève une augmentation de la fréquence d'EP fatales qu'il attribue à une augmentation du nombre de patients âgés opérés (grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales et anesthésiologiques à cette époque). Ces patients sont, en effet, à plus grands risques de complications thromboemboliques. Dans les dernières années de l'étude, la fréquence d'EP fatales diminue au profit des EP contribuant au décès, possiblement en rapport avec l'usage plus répandu de la prophylaxie anti-thrombotique. L'auteur relève, toujours dans les dernières années, une augmentation du délai entre la survenue d'événements thromboemboliques et le jour de l'admission ceci probablement en raison de la prophylaxie utilisée dans le post-opératoire immédiat puis de son arrêt trop précoce dû au raccourcissement des durées de séjour. Parmi les patients chirurgicaux hospitalisés, la prévalence globale de l'EP fatale était de 0,8 % avant l'usage de la prophylaxie. Avec l'usage de la prophylaxie, Bergqvist constate une diminution de la prévalence de l'EP de 0,8 à 0,6 %, avec toutefois la réserve déjà

mentionnée sur le nombre de cas autopsiés. Ceci est confirmé par d'autres auteurs qui retiennent une prévalence d'EP sous prophylaxie de 0,4-0,6 % (10). La maladie thromboembolique apparaît donc comme une menace persistante chez les patients hospitalisés.

Une autre étude (11) portant sur les certificats d'autopsie de l'hôpital Henry Ford de Boston participant à l'étude PIOPED a montré une prévalence plus basse à l'autopsie d'environ 14,6 %, alors qu'elle est de 23 % en Suède (avec un taux toutefois beaucoup plus faible d'autopsies qu'à Malmö : 80 % en Suède contre 18 % à Boston). La prévalence d'EP fatales chez les patients hospitalisés s'élève à 0.3 %. Le mérite de cette étude est d'avoir attiré l'attention sur le fait que le diagnostic d'EP n'avait été suspecté que chez 30 % de patients pour lesquels l'EP était la principale cause de décès, données que l'on retrouve dans une autre revue de certificats d'autopsies (12) faite quelques années auparavant. L'étude de Goldhaber et coll. (13) dans les années septante revient sur ce problème et montre que seuls 30% des patients décédés d'EP avait eu un diagnostic posé ante-mortem. Ce pourcentage est plus élevé chez des patients chirurgicaux opérés ou en cas de symptômes de TVP associés mais il n'est que de 0 à 10% chez les patients médicaux âgés, et en cas de pneumonie associée. En effet, les patients âgés atteints d'insuffisance cardiaque ou respiratoire comme les patients souffrant de pneumonie présentent une symptomatologie qui masque souvent partiellement, voire totalement, celle d'une EP sous-jacente.

Ces études incitent donc à garder un haut degré de suspicion clinique de la maladie chez les patients hospitalisés et à instaurer de manière large une prophylaxie antithrombotique dans les populations à risque, aussi bien dans les services de médecine que de chirurgie. Elles n'apportent pourtant qu'une information limitée, car non seulement l'autopsie ne concerne que des patients hospitalisés, mais encore elle peut sous-estimer la présence d'EP suivant la technique utilisée (autopsie pratiquée en recherchant minutieusement des embolies par dissection vasculaire, en utilisant une angiographie pulmonaire post-mortem associée à une insufflation des poumons avant fixation (14)). De plus, il est relativement difficile et subjectif de se prononcer sur la contribution d'une EP non massive au décès (facteur contributif ou événement accompagnant l'agonie).

### I.1.2. Etudes de diagnostics de sortie d'hôpitaux et de certificats de décès

Une autre façon d'étudier l'impact de la maladie thromboembolique est d'examiner rétrospectivement des certificats de décès et des listes de diagnostics de sortie d'hôpitaux. Ces

études ne concernent donc qu'une population de patients hospitalisés. Stein et coll. ont récemment mené un tel travail (15) : ils ont étudié les patients sortis de l'hôpital avec le diagnostic d'EP posé soit par une scintigraphie de forte probabilité soit par une angiographie pulmonaire. Cette étude ne prend pas en compte les EP retrouvées à l'autopsie ni les EP asymptomatiques. Le nombre de cas sur les quatre années est de 400 (sur 175'000 hospitalisations) : l'incidence dans ce groupe de patients est donc de 6/10'000 patients / an. Stein relève que l'incidence est linéairement reliée à l'âge chez ces patients.

Lilienfeld et coll. ont revu des certificats de décès enregistrés entre 1962 et 1984 (16) et ont retrouvé, comme Stein, une augmentation linéaire du nombre de diagnostics d'EP avec l'augmentation de l'âge. Dans cette étude la mortalité de l'EP suit la même tendance avec l'âge ; en revanche, la mortalité globale de l'EP a diminué au cours des années quatre-vingts.

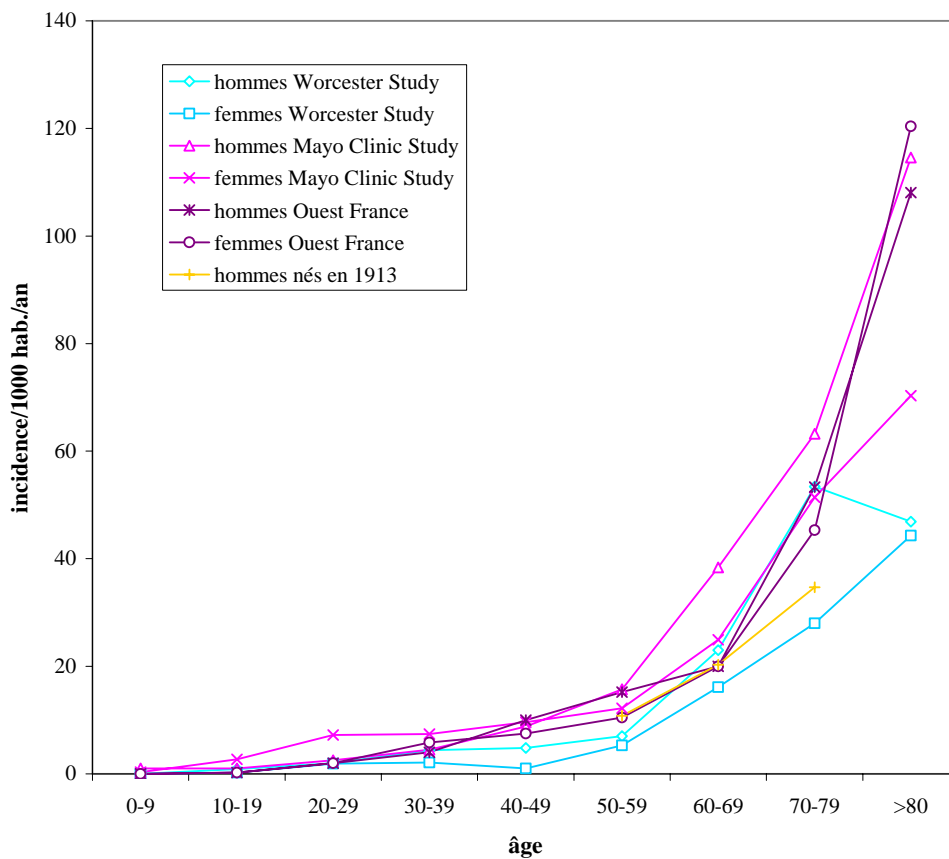
Une étude publiée par Huber et Bounameaux (17) porte sur la prévalence d'EP survenant pendant et après (suivi de 30 jours) un séjour dans la Clinique de Chirurgie Digestive de l'Hôpital Cantonal de Genève (seul établissement public du canton) chez 28'953 patients sur une période de 10 ans. La prévalence globale observée (avec usage de prophylaxie durant le séjour) est de 0,31% à l'hôpital et de 0,42% à l'hôpital et 30 jours après la sortie. Ces chiffres sont trois fois plus élevés s'il y a eu une intervention chirurgicale durant le séjour, six fois plus s'il y a un cancer sous-jacent. Il faut également remarquer que 30% des événements sont survenus après la sortie de l'hôpital, touchant également des patients jeunes et des patients ayant subi une intervention chirurgicale bénigne. Aussi, les auteurs évoquent la possibilité de prolonger la prophylaxie afin de prévenir la survenue de ces événements tardifs, un débat qui est encore très actuel.

### I.1.3. Etudes de cohorte

Enfin, ces dernières années, des études ont été publiées portant sur des populations géographiques limitées qui permettent d'extrapoler des chiffres pour la population générale. La Worcester Study est une étude intermédiaire entre étude de cohorte et étude rétrospective sur des dossiers médicaux (18). Anderson analyse les diagnostics de sortie de tous les hôpitaux de la région de Worcester, la 2<sup>e</sup> ville de Nouvelle-Angleterre (380'000 habitants) après Boston. Ce travail permet de calculer des taux d'incidence pour la population hospitalisée et d'extrapoler pour la population ambulatoire. Les taux, probablement sous-estimés en raison des cas asymptomatiques non recherchés et du faible nombre d'autopsies pratiquées, sont de 5,6/10'000 habitants par année pour un premier épisode de TVP et de

2,3/10'000 par année pour un premier épisode d'EP (Figure 1). L'incidence varie beaucoup selon l'âge des patients : contrairement à l'étude de Stein sur les patients hospitalisés, la relation entre âge et incidence chez la population ambulatoire est exponentielle. En revanche, chez les patients hospitalisés de l'étude Worcester, la relation entre l'âge et la survenue d'évènements thromboemboliques est linéaire comme l'ont décrite Stein et Lilienfeld (15,16).

**Figure 1 : Incidence de la maladie thromboembolique en fonction de l'âge et du sexe dans quatre études épidémiologiques (adapté des réf.18-22 ; 24)**



Un dernier type d'étude est l'étude de cohorte menée de façon prospective sur une population générale. C'est le type d'étude le plus performant pour mettre en évidence des facteurs de risque pour le problème de santé étudié : elle permet de confirmer des relations de cause à effet entre différents facteurs associés mis en évidence dans des études rétrospectives. La connaissance des facteurs de risque de maladie dans la population générale permet de

mettre en place des mesures de préventions primaires afin de diminuer l'incidence de la maladie dans la population et d'en diminuer la mortalité. Ce type d'étude permet aussi d'analyser des tendances au cours du temps, notamment les variations du taux d'incidence, les récurrences de la maladie et leurs facteurs de risque. Une telle étude, publiée récemment en plusieurs parties (19-21), est celle de la Mayo Clinic qui a suivi sur l'ensemble de la population du comté d'Olmsted (Minnesota, USA) des patients ayant eu un diagnostic d'EP ou de TVP entre 1966-1990 (19-21). Le diagnostic pouvait avoir été posé lors d'un séjour à l'hôpital ou lors d'une consultation ambulatoire. L'étude rapporte une incidence différente de l'étude Worcester mais peut-être plus réaliste : 4,8/10'000/an pour la TVP et 6,9/10'000/an pour l'EP (Figure 1). Cette étude montre, comme l'étude Worcester, une relation exponentielle de l'incidence avec l'âge puisque avec un doublement chaque dizaine d'années dès 55 ans. Grâce à une très longue période de suivi, les auteurs ont pu déterminer la variation de l'incidence : celle-ci diminue pour l'embolie pulmonaire (mais le taux d'autopsie à la Mayo Clinic également) tandis qu'elle reste stable ces trente dernières années pour la TVP. De cette dernière étude on peut déduire une incidence pour la maladie thromboembolique tous âges confondus et tous facteurs de risque confondus de 1 / 1000 / an : le taux d'incidence de la maladie atteint en fréquence celui de l'accident vasculaire cérébral.

L'étude des « Hommes nés en 1913 »(22), une étude suédoise de cohorte, a également permis de calculer des taux d'incidence qui sont cette fois plus élevés : 18,2/10'000/an pour la TVP, 20,5/10000/an pour les EP fatales et non fatales et 38,7/10'000/an tous épisodes thromboemboliques confondus. La population étudiée dans ce cas avait au moins 50 ans, un âge à partir duquel l'incidence d'événements thromboemboliques augmente dans toutes les études. La population scandinave est connue par ailleurs pour avoir plus d'événements thromboemboliques peut-être parce qu'elle est porteuse d'anomalies de l'hémostase à l'origine d'une thrombophilie dans de plus grandes proportions que les populations américaines et de l'Europe de l'Ouest (23).

Enfin, une étude récemment publiée sur le suivi d'une cohorte appartenant au district de Brest à l'ouest de la France trouve des chiffres d'incidence intermédiaires : 12,4/10'000/an pour la TVP et 6/10'000/an pour l'EP, globalement de 18,3/10000/an (24). Ces chiffres se rapprochent des chiffres suédois et semblent très fiables puisqu'ils prennent en compte, en plus des diagnostics posés dans tous les hôpitaux de la région, les diagnostics faits en dehors des hôpitaux par des angiologues. On constate donc que les chiffres des précédentes études ont plutôt tendance à être sous-estimés.

L'étude de Worcester a montré que la mortalité à l'hôpital de l'EP était plus élevée que celle de la TVP (trois fois plus), que cette mortalité augmentait encore si l'EP ou la TVP accompagnait un autre diagnostic principal. Etant donné que l'étude du comté d'Olmsted comporte un groupe témoin, elle a permis de calculer un excédent de mortalité chez les patients avec maladie thromboembolique de 15% en rapport avec une plus grande fréquence de comorbidités. Les mêmes variations du taux de mortalité au cours du temps que celles mentionnées dans les revues de certificats de décès sont retrouvées dans ces études prospectives. La mortalité a diminué au cours des années quatre-vingts et cette constatation ne s'explique pas entièrement par la diminution du taux d'autopsie. Par contre, il est encore nécessaire d'étendre le recours à une prophylaxie antithrombotique de manière plus systématique et peut-être pour un plus long délai dans les situations à risque, car l'incidence de la MTE ne suit pas la même tendance à la baisse que la mortalité.

#### I.1.4. Registres de patients et pronostic de l'EP

Après les études de cohorte qui évaluent l'incidence de la maladie thromboembolique et ses facteurs de risque potentiels, d'autres auteurs se sont intéressés à investiguer le devenir des patients après un diagnostic d'EP au moyen de registres de patients dont les deux principaux sont: celui établi à partir des patients inclus dans l'étude PIOPED (25) et le registre multicentrique ICOPER (26). Ce dernier est établi à partir de patients ayant eu un diagnostic d'EP posé par autopsie, par angiographie, par un résultat scintigraphique de forte probabilité ou par la présence d'une TVP à l'ultrason lors d'une suspicion clinique d'EP.

Les registres ICOPER et PIOPED montrent des taux de mortalité à court terme et long terme relativement comparables pour l'EP : 17,5% contre 15%. Par contre on note une très grande différence entre le nombre de décès attribuables à l'EP dans les deux registres : dans ICOPER, c'est l'EP qui est la grande responsable des décès (dans 45 % des cas) tandis que dans PIOPED c'est le cancer qui est la principale cause de décès (35%), l'EP n'étant qu'une cause rare de mortalité chez ces patients (2%). Cette différence provient du fait que le registre PIOPED est constitué à partir d'une étude qui n'était pas destinée à investiguer la mortalité et le suivi des patients mais à évaluer les moyens de diagnostic de l'EP. Cette étude imposait une angiographie pulmonaire à chaque patient inclus : il semble donc que les patients de PIOPED étaient en meilleur état général (nécessaire pour subir un examen invasif) que les patients de ICOPER qui étaient inclus après que le diagnostic d'EP a été posé de manière objective mais sans moyen diagnostique particulier imposé.

Une analyse multivariée dans ICOPER prédisait comme facteurs de mauvais pronostic, l'hypotension artérielle systolique, l'hypokinésie du ventricule droit à l'échocardiographie, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance respiratoire. L'âge est également un facteur de mauvais pronostic commun à presque toutes les études épidémiologiques.

Un registre de patients a été également constitué à partir des patients inclus dans deux études de Perrier et coll. (27-29). L'analyse multivariée des données concernant ces patients par Wicki et coll. (30) a permis de calculer un score de risque dans lequel on retrouve comme facteurs de mauvais pronostic : la présence d'une néoplasie active, l'hypotension artérielle systolique, l'hypoxémie, la présence d'une TVP échographique concomitante et les antécédents d'EP ou de TVP. L'âge n'a pas été retrouvé dans cette analyse comme facteur de mauvais pronostic.

### I.1.5 Conclusions

Grâce aux différents types de méthodologies employés pour explorer son incidence, sa prévalence, sa mortalité et ses facteurs de risque, on acquiert ainsi une vision globale de l'EP, qu'elle affecte une population générale ou une population hospitalisée. Toutes les études montrent cependant que la maladie thromboembolique continue à être une menace sur la santé. Son incidence varie peu sur ces dernières années, elle semble souvent sous-estimée malgré l'apparition de nouveaux moyens diagnostiques et thérapeutiques. Devant la difficulté de poser un diagnostic rapide et le vieillissement de la population qui est à plus grand risque de maladie thromboembolique, on peut s'attendre à ce que l'incidence augmente encore. Enfin, ces études ont permis de caractériser des facteurs de risque qui seront cités plus loin, et des facteurs de mauvais pronostic. Ceci permet de mieux cerner la population concernée par la maladie. D'autres études seront nécessaires pour évaluer l'indication et l'efficacité des moyens de prévention instaurés en fonction des facteurs de risque. En attendant, il convient d'être attentif et d'investiguer toute situation évocatrice d'une EP sous-jacente.

## **I.2. Prise en charge diagnostique**

### I.2.1. Les examens diagnostiques

#### *I.2.1.a. Scintigraphie et Angiographie*



Jusque dans les années soixante, le diagnostic d'EP ne peut être posé avec certitude qu'à l'autopsie, la clinique permettant uniquement de le suspecter. Au début de ces mêmes années, une étude montre le bénéfice de l'anticoagulation comme traitement de l'EP aiguë (31). C'est aussi à la même période que se développent des techniques d'imageries radiologiques qui apparaissent prometteuses pour investiguer la circulation du sang au niveau des poumons : la scintigraphie et l'angiographie pulmonaire.

La scintigraphie consiste en l'injection d'un traceur radioactif (des microagrégats d'albumine marqués au Technetium 99) par voie intraveineuse (phase de perfusion) qui va se répartir dans la circulation, puis emboliser environ 1% du lit vasculaire pulmonaire, permettant ainsi de recueillir une image de la vascularisation pulmonaire par une gamma-caméra. On ajoute, mais pas systématiquement, une phase de ventilation au cours de laquelle le patient respire un gaz radioactif (un aérosol de technétium, le Technegas ou du Xenon). Les images de perfusion et de ventilation sont comparées et le diagnostic d'EP repose sur la présence d'un ou plusieurs « mismatch » segmentaires, c'est-à-dire de défauts de perfusion correspondant à des divisions de l'arbre vasculaire pulmonaire au niveau au moins segmentaire en présence d'une phase de ventilation normale dans le segment considéré.

L'angiographie pulmonaire est réalisée par la ponction d'une veine de gros calibre (fémorale commune le plus souvent, parfois humérale) puis par l'introduction d'un cathéter qui remonte l'arbre veineux jusqu'au cœur droit, puis dans le tronc et les deux artères pulmonaires. Les vaisseaux pulmonaires sont opacifiés sélectivement (injection de produit de contraste directement dans l'artère pulmonaire gauche puis droite) et les images sont réalisées sous plusieurs incidences. Cet examen est considéré comme le gold-standard pour le diagnostic de l'EP (32) mais il est techniquement difficile et la reproductibilité interobservateur de son interprétation n'est pas non plus optimale (de l'ordre de 80%). L'examen n'est pas sans risque pour le patient comme en témoigne le travail publié par Stein lors de l'étude PIOPED (33) qui évalue sa mortalité à 0,5%, des complications sévères pouvant survenir chez 1% des patients et des complications non sévères chez 5%.

A la fin des années soixante, ces techniques nouvelles sont mises à contribution dans une étude sur le bénéfice de la thrombolyse dans l'EP massive. Cette étude de grande envergure (34) se sert de la scintigraphie et de l'angiographie pour confirmer le diagnostic, contribuant ainsi à étendre leur usage et surtout celui de la médecine nucléaire, l'angiographie restant un examen difficile à réaliser et à interpréter, réservé aux centres de référence. Cependant l'enthousiasme pour la scintigraphie pulmonaire comme examen initial est tempéré par Robin

(35) à la fin des années septante qui rappelle que les performances en termes de sensibilité et spécificité de la scintigraphie ont été insuffisamment évaluées par rapport au test de référence pour le diagnostic d'EP : l'angiographie pulmonaire.

C'est au début des années quatre-vingts que l'étude qui établira la performance de la scintigraphie sera débutée. L'étude PIOPED, pour Prospective Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis (36), évalue les performances de la scintigraphie par rapport aux résultats de l'angiographie. L'étude compte 1500 patients ambulatoires et hospitalisés répartis dans deux bras : l'un impose une angiographie à tous les patients inclus et l'autre laisse le choix au médecin en charge de décider s'il faut y recourir ou pas. Sept cent cinquante-cinq patients subissent une scintigraphie et une angiographie. La scintigraphie est interprétée selon des critères prédéterminés et son résultat est rendu sous forme d'une « probabilité scintigraphique » d'EP soit : examen normal, de très faible probabilité, de faible probabilité, de probabilité intermédiaire et de forte probabilité pour une EP. Le diagnostic final et l'introduction d'une anticoagulation sont posés par l'angiographie. L'apport décisif de cette étude a été de montrer que la scintigraphie pulmonaire ne s'avère utile pour confirmer ou infirmer le diagnostic que chez un nombre limité de patients (env. 30%). Une scintigraphie de forte probabilité est associée à une prévalence d'EP à l'angiographie de 88% : elle permet donc de poser le diagnostic et d'introduire une anticoagulation thérapeutique sur la base de ce seul examen. Une scintigraphie normale permet d'écarter le diagnostic avec une sécurité suffisante pour les patients puisque la prévalence de l'EP à l'angiographie n'est que de 4%. Malheureusement l'un ou l'autre cas de figure ne se retrouvent que chez un tiers des patients. Le reste des examens scintigraphiques est constitué d'examen «de probabilité intermédiaire» ou « de faible probabilité ». Ces examens sont considérés comme non conclusifs puisque la prévalence de l'EP à l'angiographie varie entre 12 et 33 %. Ceci impose donc de recourir chaque fois à une angiographie pulmonaire pour un diagnostic de certitude, donc chez 66% des patients.

#### *1.2.1.b La recherche de TVP : ultrason (US) et pléthysmographie (IPG)*

L'EP et la TVP ont une relation physiopathologique qui a été confirmée par des études d'autopsies et par une étude de Hull et coll. démontrant la présence d'une TVP phlébographique chez 70% des patients avec une EP confirmée (8). Il apparaît donc logique de rechercher la présence d'une TVP asymptomatique afin de pouvoir initier un traitement anticoagulant, si l'on en trouve une, sans pratiquer d'autre investigation.

Des examens non invasifs pour la recherche de TVP existent depuis quelques dizaines d'années. Un des plus anciens est la pléthysmographie par impédance (IPG) ou à jauges à mercure. Cette dernière mesure les changements de volume sanguin au niveau des jambes (par des sondes sensibles à la distension) produits par les variations de volume induites par des brassards gonflés autour des cuisses. Cet examen s'est avéré très sensible et très spécifique dans des études datant des années septante et quatre-vingts (de 90 à 100%), pour la détection de TVP proximale lors de suspicion d'EP en comparaison avec le gold-standard qu'est la phlébographie (injection de produit de contraste dans une veine du dos du pied afin d'opacifier tout le réseau veineux de la jambe suspecte) (37,38). Une stratégie diagnostique incluant le recours à une série d'IPG (7 examens au plus) à la place d'une angiographie pulmonaire pour le diagnostic d'EP a été étudiée par Hull et coll. dans une cohorte prospective de patients (39). Elle permet d'éviter un certain nombre d'angiographies chez des patients sans pathologie cardio-respiratoire associée à une IPG normale à plusieurs reprises et une scintigraphie non conclusive, le suivi à long terme montrant un taux faible de mortalité liée à une EP non diagnostiquée et un taux faible de récurrence (1,9% du collectif).

Puis, l'ultrason veineux (US) en mode B, parfois associé au Doppler continu ou pulsé, a supplanté les techniques pléthysmographiques. La non compressibilité de la veine par la sonde d'échographie pose le diagnostic de TVP (40), un flux continu au Doppler est un signe indirect de TVP. Deux études prospectives (41,42) ont comparé IPG et US et ont montré, contrairement aux données publiées auparavant (39) que l'IPG était moins sensible qu'initialement admis. En effet, sa sensibilité est évaluée dans les deux études à 65% tandis que celle de l'US est de 95%. Les spécificités des deux examens restent les mêmes, supérieures à 95%. La recherche de TVP en cas de suspicion d'EP pourrait être très utile, puisqu'elle permettrait d'éviter d'autres examens radiologiques au patient qui serait traité directement après la confirmation du diagnostic. Cependant si les performances de l'ultrason s'avèrent excellentes (sensibilité et spécificité de 95%) en cas de suspicion clinique de TVP, il en va autrement chez les patients asymptomatiques, le cas le plus fréquent chez les patients avec une suspicion d'EP. Une étude, portant sur des patients asymptomatiques ayant subi une intervention orthopédique des membres inférieurs et chez qui une recherche de TVP par US est faite systématiquement, rapporte une sensibilité de 50% (43). Il en irait de même chez les patients suspects d'EP. L'US ne permettrait donc de trouver une TVP que chez 60% des patients ayant une EP et, dans une population avec une suspicion clinique d'EP et une prévalence d'EP de 30 %, on ne pourrait poser le diagnostic d'EP que chez 18% d'entre eux.

L'US est donc très utile mais insuffisamment sensible comme examen initial dans une stratégie diagnostique : un examen négatif ne permettant pas d'exclure la présence d'une EP.

#### *1.2.1.c Le dosage des D-dimères*

Par contre, il existe un test très sensible mais peu spécifique pour la MTEV étudié par Bounameaux et coll (44). Il s'agit du dosage des D-dimères, un produit de dégradation de la fibrine, qui témoigne de l'activation de la fibrinolyse concomitante à l'activation de la coagulation lors de la formation d'un thrombus. Le dosage des D-dimères par une méthode ELISA a une excellente sensibilité, de l'ordre de 99% : un taux inférieur à 500 ng/ml rend le diagnostic de maladie thromboembolique improbable avec une valeur prédictive négative de 98%. La spécificité du test est, en revanche, médiocre, elle n'excède pas 45% : en effet, une élévation des D-dimères se rencontre dans beaucoup d'autres situations cliniques, notamment lors d'états inflammatoires et de néoplasie, de plus une élévation progressive du taux survient naturellement avec l'âge. Grâce à sa bonne sensibilité et sa bonne valeur prédictive négative ce test s'avère particulièrement utile comme premier test de dépistage de la MTEV. La méthode ELISA a été automatisée récemment et s'adapte aux situations d'urgence. Il existe également des tests d'agglutination au latex permettant ce dosage : ils sont rapides (deux minutes contre quarante-cinq minutes), meilleurs marché que les tests ELISA et réalisables au lit du patient (45). Cependant, ces tests sont lus en appréciant visuellement l'agglutination : leur performance est examinateur dépendant et le résultat rendu semi-quantitatif. Ils sont moins sensibles pour la maladie thromboembolique veineuse que les tests ELISA, comme l'a montré une grande étude sur près de 1200 patients (46). En effet, le test SimpliRED utilisé montre une sensibilité de 85% qui est insuffisante pour exclure le diagnostic de MTEV, comme le prouvent les résultats de l'étude.

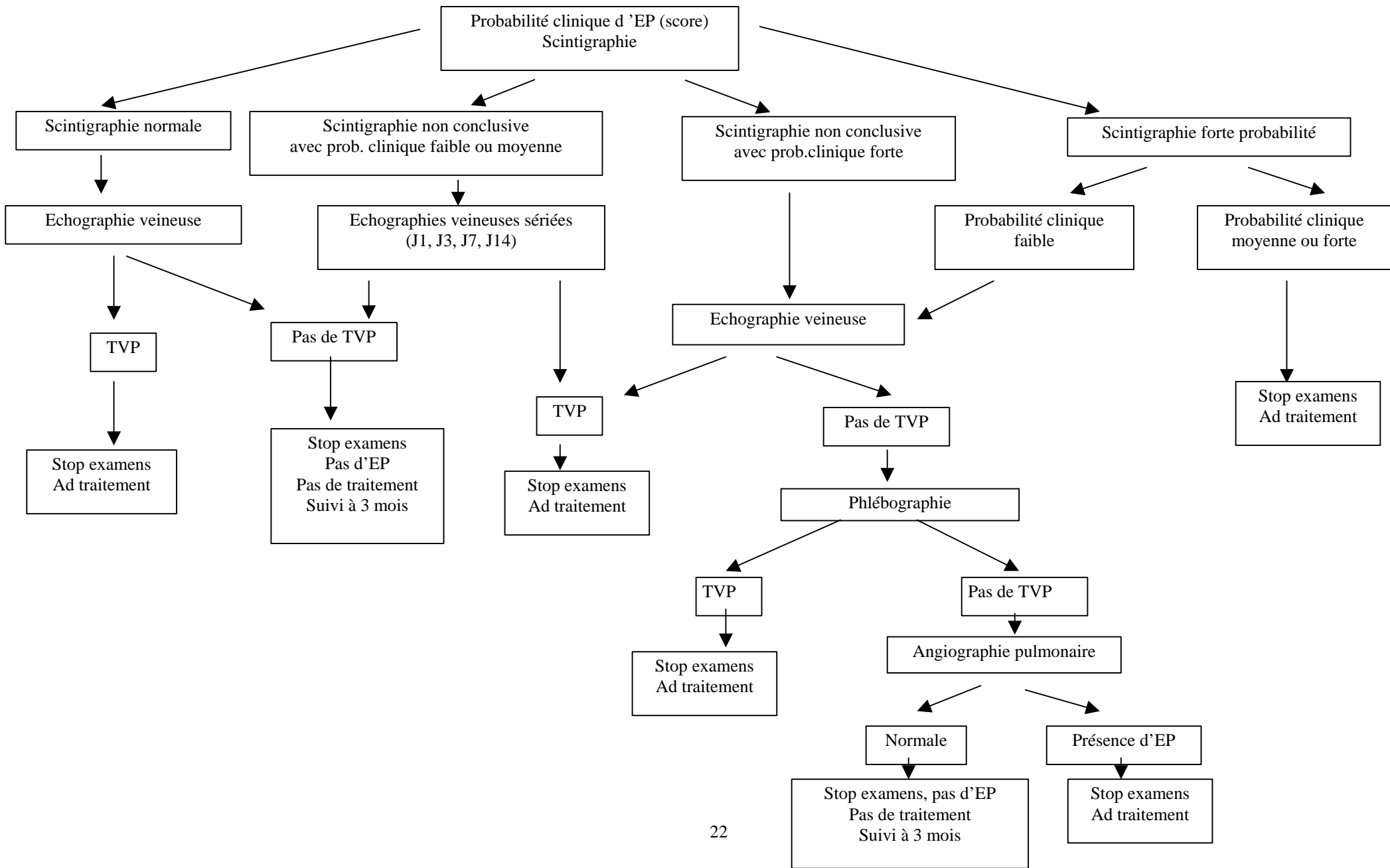
#### *1.2.2. Stratégies de prise en charge*

Depuis quelques années, les cliniciens disposent donc de plusieurs examens (dosage des D-dimères, US veineux, scintigraphie pulmonaire et angiographie) permettant de poser ou d'infirmer le diagnostic d'EP, le gold-standard demeurant l'angiographie pulmonaire. Il s'agit donc de les mettre en place dans une stratégie cohérente. Plusieurs auteurs ont publié des études prospectives de prise en charge, on en citera deux de façon plus détaillée.

Initialement, les stratégies de prise en charge imposaient en général aux patients une évaluation clinique suivie d'une scintigraphie et éventuellement d'une angiographie. Par la suite, les stratégies ont intégré la recherche de TVP de manière non invasive (IPG et US) et certaines ont inclus un dosage des D-dimères.

La stratégie proposée par Wells et coll. (47) en 1998, repose sur l'établissement d'une probabilité clinique à priori grâce à un score de risque. Les autres investigations qui suivent l'établissement de la probabilité clinique combinent la scintigraphie, un US veineux sérié (quatre examens sur quatorze jours) ou unique, la phlébographie et l'angiographie pulmonaire. Un schéma (Figure 2) montre cette stratégie : elle s'avère relativement complexe et impose dans certains cas à la fois une phlébographie et une angiographie aux patients. On reviendra plus loin sur les détails de l'appréciation clinique initiale.

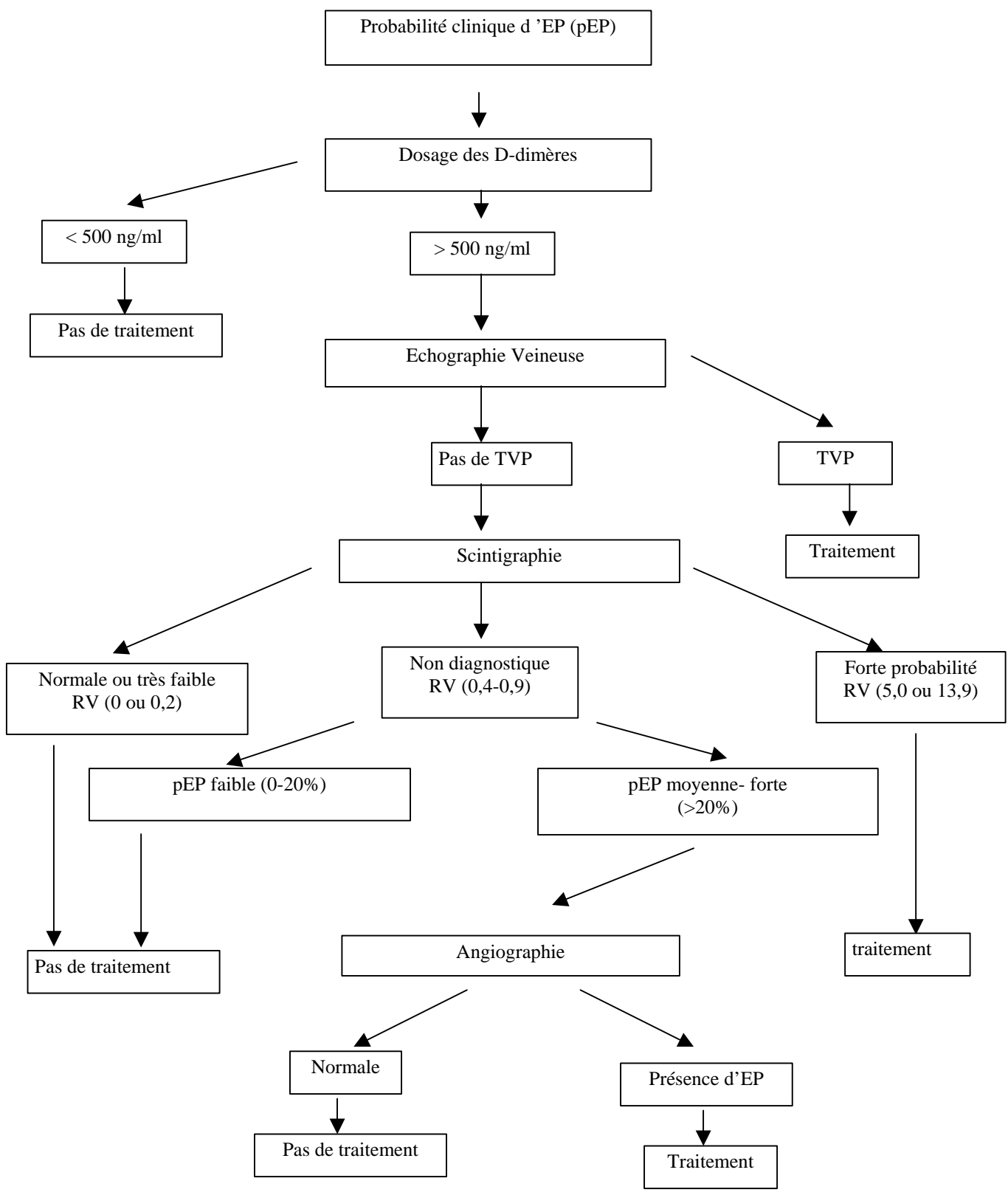
Figure 2 : Algorithme de prise en charge selon Wells et coll. adapté de réf. 47



L'analyse décisionnelle, appliquée aux situations cliniques par Pauker et Kassirer (48), est une méthode quantitative d'aide à la prise de décision qui a été utilisée par A. Junod pour examiner la place de l'angiographie chez les patients ayant une scintigraphie pathologique (49). Le but en est de définir une stratégie aboutissant à une décision thérapeutique en prenant en compte toutes les conséquences possibles (« issues ») d'une décision clinique, les performances (sensibilité et spécificité) des différents tests pratiqués ainsi que les complications liées aux examens invasifs. On construit un arbre décisionnel dans lequel figurent des branches en fonction des décisions cliniques à prendre (nœuds de décision) et leurs conséquences, soumises aux probabilités (nœuds de chance). Ensuite, on attribue une valeur relative à chaque branche de l'arbre et la branche ayant la meilleure valeur (ou « utilité ») est choisie. Enfin, on choisira la stratégie diagnostique qui a la meilleure valeur relative globale ou « utilité attendue », c'est-à-dire celle qui maximalise les chances d'issues favorables pour le patient. Dans le cas de l'EP, c'est celle qui minimalise le recours à un test invasif sans risquer de manquer le diagnostic et à la fois celle qui évite le recours à un traitement anticoagulant qui ne serait pas nécessaire.

Cette méthode a permis de définir un algorithme de prise en charge basé sur l'établissement de la probabilité clinique et le résultat de la scintigraphie. Deux études (28,29) ont été publiées qui montrent sa validité notamment en termes de réduction du nombre d'examens invasifs nécessaires. Un schéma (Figure 3) montre l'algorithme en question. Le recours à l'angiographie n'a été nécessaire que de 11% des patients puisqu'on ne la pratique qu'en dernier lieu chez les patients avec une probabilité clinique moyenne ou forte et un bilan clinique et paraclinique non conclusif.

**Figure 3 : Algorithme de prise en charge en cas de suspicion clinique d'EP (adapté de réf.29)**





Enfin, les prochaines stratégies essaieront d'intégrer un autre examen radiologique, moins invasif et plus largement disponible que l'angiographie : il s'agit du scanner thoracique hélicoïdal avec injection de produit de contraste (angioscanner). Cet examen présente également l'avantage de pouvoir éventuellement montrer d'autres pathologies pulmonaires, pleurales ou médiastinales, responsables des symptômes. L'EP apparaît au CT comme un défaut de remplissage du vaisseau qui peut être central, excentrique ou mural, pouvant être partiellement ou complètement occlusif.

Rémy Jardin (50) s'est intéressé à utiliser le scanner thoracique spiralé avec contraste pour détecter la présence d'embolies dans les vaisseaux pulmonaires : l'examen paraît prometteur car il est rapide, moins invasif que l'angiographie, plus largement disponible que la scintigraphie pulmonaire dans les divers hôpitaux et selon l'auteur d'une bonne sensibilité, permettant d'exclure l'EP sur la base d'un examen ne montrant aucun défaut de remplissage vasculaire au niveau des vaisseaux segmentaires.

Les études portant sur le CT hélicoïdal dans le diagnostic de l'EP ont été récemment revues par deux auteurs (51,52). Dans les études citées la sensibilité du CT varie de 53 à 100% et la spécificité entre 81 et 100%. Cette large variation s'explique par le fait que les études ne remplissaient pas tous les critères nécessaires pour évaluer de façon correcte les performances du CT : les patients n'étaient pas inclus consécutivement, il n'y avait pas de suivi, pas d'arrêt de l'anticoagulation sur la base d'un CT normal. C'est pourquoi, les auteurs insistent sur la nécessité de pratiquer d'autres études prospectives avec des patients consécutifs afin de pouvoir déterminer la sensibilité, la spécificité de l'examen et sa place dans une démarche diagnostique. Depuis ces revues, Goodman et coll. ont publié un travail portant sur le suivi à trois mois de patients non anticoagulés sur la base d'un CT normal (53). Le suivi après un CT normal ne montre pas plus de décès ou de récurrence qu'après une angiographie pulmonaire normale. Une autre étude (54), utilisant l'algorithme de prise en charge validé prospectivement par Perrier et coll. (29) pour poser ou exclure le diagnostic d'EP, imposait, en plus, un CT-Scan aux patients inclus. L'examen était lu par trois radiologues trois mois plus tard de façon indépendante sans connaître l'histoire clinique du patient. Les résultats de ce travail ont permis de déterminer la sensibilité et la spécificité de cet examen par rapport à la scintigraphie et à l'angiographie : la sensibilité est de 70% et la spécificité de 91%. Un très petit nombre d'examen s'avèrent non conclusifs (4% des examens) en raison de problèmes liés à l'acquisition des images. Cet examen n'a pas des performances suffisantes pour être utilisé seul pour poser ou exclure le diagnostic d'EP selon

les auteurs de l'étude. Par contre, il peut être aisément inclus dans une stratégie diagnostique après un ultrason veineux des membres inférieurs et une scintigraphie pulmonaire : le risque de faux négatifs (EP non diagnostiquée et non traitée) s'amenuise pour n'être plus que de 5%. Dans ce genre de prise en charge une angiographie pulmonaire ne serait plus nécessaire et serait remplacée par le CT-spiralé.

### **I.3. Place de la clinique**

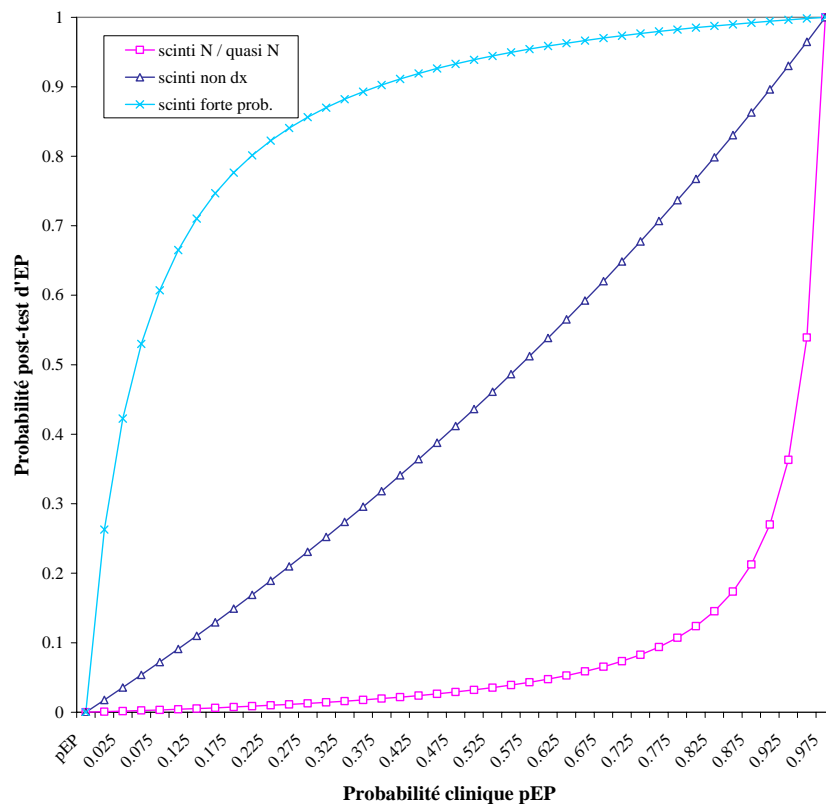
#### *I.3.1. La probabilité clinique d'EP*

Depuis longtemps, la clinique de l'embolie pulmonaire est considérée comme non fiable puisque la prévalence de la maladie lorsqu'on la suspecte cliniquement chez un patient ne dépasse pas 35% dans les études. Dans les centres qui pratiquent des études successives sur la maladie thromboembolique, elle est actuellement encore plus basse, autour des 20%. Le problème majeur est donc de pouvoir identifier les patients chez qui le diagnostic sera posé ou, à l'opposé, d'identifier ceux chez qui il sera exclu. Actuellement ceci ne peut se faire que grâce aux examens radiologiques complémentaires.

Pourtant l'appréciation de la présentation clinique et des antécédents des patients est importante. En effet, l'intégration des antécédents, des facteurs de risque, des signes et symptômes du patient permettent une prédiction relativement correcte du risque d'avoir ou pas une EP : c'est la notion de « probabilité clinique » d'EP. Cette notion peut être définie comme la « prévalence de l'EP rapportée à un seul individu » (55) car elle permet d'identifier des sous-groupes de patients chez qui la prévalence de l'EP est beaucoup plus faible ou plus élevée en fonction de l'anamnèse et de l'examen clinique.

L'étude PIOPED (36) a montré que la probabilité clinique d'EP, basée sur l'évaluation à priori des facteurs de risque, les symptômes et signes cliniques ainsi que sur l'ECG, la gazométrie et la radiographie de thorax, est assez bien corrélée avec la prévalence de l'EP vérifiée par l'angiographie. Cette constatation permet même d'éviter le recours à un examen invasif de confirmation en combinant le résultat de la scintigraphie et l'établissement de la probabilité clinique pour poser un diagnostic. En effet, la probabilité d'une maladie après un test donné ne dépend pas que des caractéristiques du test en termes de sensibilité et spécificité mais aussi de la probabilité de maladie avant le test, selon le théorème de Bayes (56). C'est ainsi que, pour un même résultat de scintigraphie pulmonaire, la prévalence d'EP sera différente selon la probabilité clinique d'EP (Figure 4).

**Figure 4 : Théorème de Bayes pour la scintigraphie**



L'étude PIOPED a confirmé ces données théoriques en montrant qu'une probabilité clinique faible d'EP et une scintigraphie de faible probabilité s'associent à une faible prévalence d'EP dans ce collectif (4%), tandis qu'une scintigraphie de forte probabilité et une probabilité clinique forte s'associent à une prévalence élevée d'EP (96%). Il serait donc possible et suffisamment sûr pour le patient d'exclure le diagnostic d'EP sur la base d'une probabilité clinique faible et d'une scintigraphie de faible probabilité.

L'évaluation de la probabilité clinique fait également partie de l'algorithme validé par Perrier et coll (27-29). L'association d'une scintigraphie de faible probabilité, d'une probabilité clinique faible et d'un ultrason veineux négatif permettent d'éliminer le diagnostic d'EP avec un très faible taux de récurrences au suivi, 1,7% (57). Cette combinaison permet d'éviter une angiographie chez environ 20% des patients et s'est avérée favorable pour ce qui est du rapport coût-efficacité pour autant que la prévalence de l'EP dans ce collectif de patients ne dépasse pas 20% (58).

### *1.31.a. Les facteurs de risque d'EP*

L'appréciation de la probabilité clinique d'EP repose d'abord sur la présence ou l'absence de facteur de risque pour l'EP. Les études épidémiologiques (18-21,59), ont permis de mettre en évidence des facteurs de risque de maladie thromboembolique. Les facteurs de risque les plus souvent cités sont : la chirurgie récente, la présence d'une néoplasie active, une immobilisation prolongée récente (le facteur de risque le plus fréquent, retrouvé chez 55% des patients), les varices et l'insuffisance veineuse chronique, les traumatismes récents, un accident vasculaire cérébral avec plégie ou parésie séquellaire d'un membre, l'insuffisance cardiaque. On rajoute aussi la grossesse et le post-partum, identifiés comme des facteurs de mortalité maternelle non négligeables dans des registres cités par Hull et coll. (60), et confirmés dans une étude récente (61). La contraception hormonale a été également démontrée comme facteur de risque (62). Une analyse multivariée de l'étude de la Mayo Clinic a retrouvé d'autres facteurs de risque parmi lesquels la pose récente d'une voie veineuse centrale ou d'un pacemaker, les thrombophlébites superficielles. L'étude de Framingham (63) et celle des nurses américaines ont retrouvé l'obésité et le tabagisme comme facteurs de risque (64). La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque est capitale dans l'évaluation d'un patient avec une suspicion clinique d'EP comme le confirme, entre autres, Stein et coll. sur les patients de PIOPED : 82% des patients ayant une EP avaient au moins un facteur de risque de MTEV (65).

### *1.3.1.b La présentation clinique*

Le mode de présentation clinique a aussi son importance. Les symptômes et signes cliniques qui font évoquer le diagnostic d'EP sont peu spécifiques. Dalen (66) a séparé la présentation clinique de l'EP en trois grands syndromes : l'infarctus pulmonaire qui consiste en la survenue brutale de douleurs thoraciques respiro-dépendantes parfois associées à une dyspnée, la dyspnée isolée, qu'elle soit aiguë ou progressive et la syncope avec hypotension artérielle. Stein et coll. ont évalué la fréquence des divers symptômes, signes et anomalies de l'ECG, de la gazométrie et de la radio de thorax chez les patients de PIOPED (36 ; 65) qui n'ont pas de maladie cardio-pulmonaire préalable, ces patients ayant une plus forte probabilité d'avoir des symptômes attribuables à l'EP et non pas à une de leur comorbidité. Une équipe d'Italie a également étudié la présentation clinique des patients inclus dans l'étude PISA-PED, un tableau (Tableau 1) montre leurs résultats comparatifs (67). Certains

symptômes sont fréquents en cas d'EP mais les mêmes symptômes sont également fréquemment présents chez les patients chez qui la maladie a été exclue. Néanmoins, en dépit d'une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant certains symptômes, on ne parvient à mettre en évidence une présentation clinique propre à l'EP.

**Tableau 1. Comparaison des signes et symptômes en l'absence et en présence d'EP dans 2 études (adapté de réf 65 et 67)**

	Etude Stein et coll.		Etude Miniati et coll.	
	Présence d'EP	Absence d'EP	Présence d'EP	Absence d'EP
<b><i>Symptômes</i></b>				
Dyspnée	73	72	78	29
Douleur pleurétique	66	59	89	89
Toux	37	36	22	45
Œdème de la jambe	28	22	35	27
Douleur du mollet	26	24	-	-
Hémoptysie	13	8	19	16
<b><i>Signes d'examens</i></b>				
Tachypnée	70	68	-	-
Râles parenchymateux	51	40	18	26
Tachycardie FC > 100/min	30	24	24	23
Eclatement du deuxième bruit (P2)	23	13	-	-
Signe de thrombose veineuse profonde	11	11	-	-
<b><i>Radiographie du thorax</i></b>				
Bandes d'atélectasies	68	48	32	23
Epanchement pleural	48	31	45	35
Elévation d'une coupole diaphragmatique	24	19	43	30
<b><i>Electrocardiogramme</i></b>				
Normal	30	-	-	-
Modification du segment ST ou de l'onde T	49	-	23	-
Signes de surcharge du VD	6	-	8,4	5,4
<b><i>Gazométrie</i></b>				
Hypoxémie	20-25	25-30	90	50
Gradient alvéolo-artériel pour l'O <sub>2</sub> > 3kPa	85	75	-	-

Stein et coll. ont évalué les caractéristiques cliniques présentes et absentes de ces trois syndromes sur des patients de PIOPED ainsi que leurs corrélations avec la sévérité de l'EP à l'angiographie (68). Il a pu montrer que l'infarctus pulmonaire est la forme la moins sévère et la plus fréquente d'EP (65%), avec une obstruction vasculaire périphérique à l'angiographie. Cette présentation clinique s'accompagne de douleurs thoraciques de type pleurales, et moins souvent de dyspnée, d'hypoxémie, d'anomalie de l'ECG, que les deux autres. En revanche, les anomalies radiologiques sont plus fréquentes. Une forme intermédiaire en fréquence (20%) est la dyspnée isolée qui s'accompagne fréquemment d'une défaillance cardiaque droite, d'hypoxémie et d'anomalie de l'ECG ; sa sévérité en terme d'amputation du lit vasculaire à l'angiographie est également intermédiaire. Enfin, la forme la plus sévère est la syncope qui correspond fréquemment à une EP massive avec une obstruction vasculaire centrale. C'est aussi la forme la plus rare (10%). L'hypotension artérielle est fréquente de même que les anomalies à l'ECG .

On peut déduire de ces travaux que, même s'il existe, en gros, trois modes de présentations cliniques de l'EP, leurs caractéristiques peuvent presque aussi fréquemment se retrouver chez les patients sans EP. Il en va de même pour les facteurs de risque puisqu'on en retrouve au moins un chez 65% des patients suspects d'EP qui n'ont pas la maladie.

Il faudrait pouvoir mieux différencier ces deux groupes de patients soit en ayant de meilleurs moyens d'établir la probabilité clinique, ce serait l'usage de scores standardisés, soit en pouvant mieux identifier les patients sans embolie pulmonaire.

### *1.3.1.c Scores cliniques*

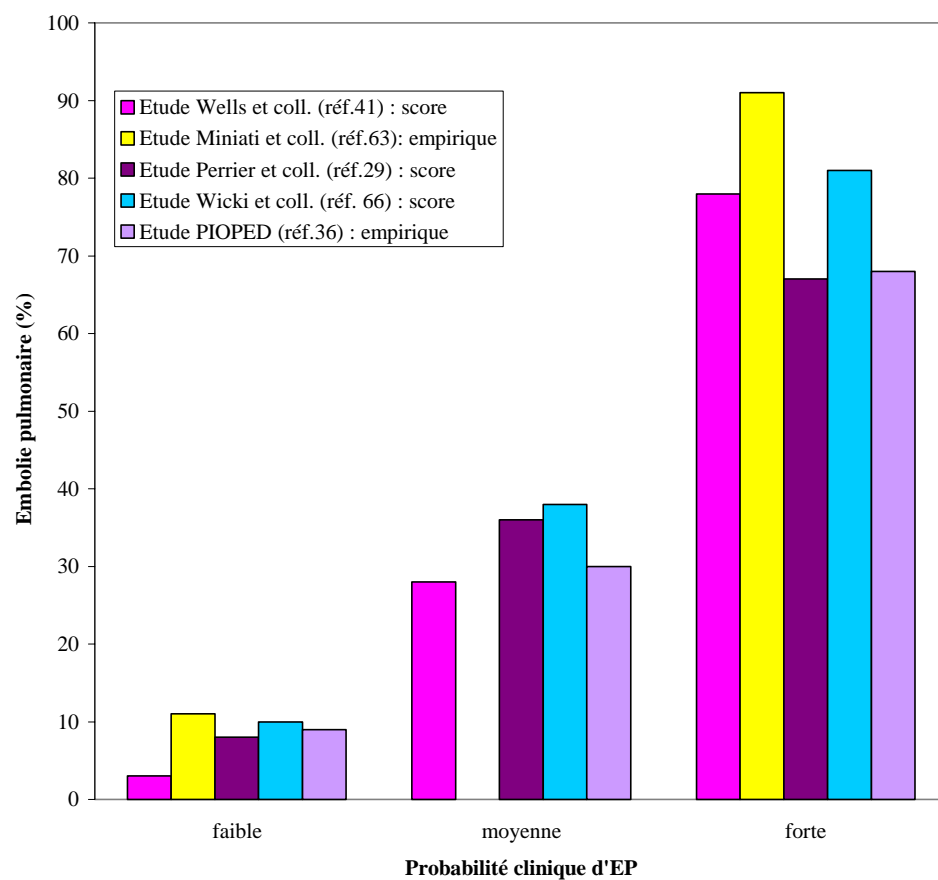
Dans l'étude PIOPED, ainsi que dans les études de Perrier et coll, la probabilité clinique est appréciée de manière empirique (Tableau 2).

**Tableau 2 :** Comparaison de l'évaluation de la probabilité clinique de façon empirique et par une règle de prédiction et de la prévalence d'EP (adapté des réf. 36 et 71)

Probabilité clinique	Empirique		Score	
	Patients, n (%)	EP,% (IC 95%)	Patients, n (%)	EP,% (IC 95%)
Faible	368 (37)	9 (6-12)	486 (49)	10 (8-13)
Moyenne	523 (53)	33 (29-37)	437 (44)	38 (34-43)
Forte	94 (10)	66 (57-76)	63 (6)	81 (69-90)

On reproche parfois à cette évaluation son manque de reproductibilité et sa subjectivité. Cependant, dans ces deux études, l'évaluation de la probabilité (faible , moyenne ou forte) est assez bien corrélée avec la prévalence de l'EP dans chacun des groupes de patients (Figure 5).

**Figure 5: Corrélation entre probabilité clinique et prévalence de l'EP dans cinq études.**





Une façon de remédier à ce problème est de standardiser l'établissement de la probabilité clinique, par exemple par un score. Wells et coll. ont cherché à établir une telle règle de prédiction (41,69-70) . Leur score a été créé par divers spécialistes de médecine en fonction des données de la littérature et de la présentation clinique des patients, puis le modèle a été approuvé par un consensus d'experts. Le score a été établi et validé sur une cohorte de patients ambulatoires et hospitalisés. Les patients étaient classés en trois groupes de symptomatologie : typique d'EP, non typique d'EP et EP sévère, selon la présence ou l'absence de symptômes préétablis, et en tenant compte d'un diagnostic alternatif possible ou non. Les facteurs de risque habituels de la MTEV étaient également pris en compte (Figure 6).

**Tableau 3 : Score de Wells pour la prédiction de l'EP simplifié (réf.70)**

<b>Signes Cliniques</b>	<b>Points</b>
Signes de TVP (tuméfaction ,douleur du membre inférieur)	3
Fréquence cardiaque > 100/min	1,5
Immobilisation, alitement > 3 jours, chirurgie < 1mois	1,5
Antécédents d'EP ou TVP	1,5
Hémoptysie	1
Cancer	1
Diagnostic alternatif aussi probable ou plus probable que l'EP	3
<b>Total maximum</b>	<b>12,5</b>

Le score est difficile à apprécier et pas entièrement dépourvu de subjectivité puisqu'il faut tenir compte d'une alternative diagnostique au diagnostic d'EP. Il s'agit en fait d'apprécier si un autre diagnostic que l'EP pourrait être responsable de la symptomatologie du patient et également, si cet autre diagnostic est plus ou moins probable que l'EP pour le patient en question. Par contre, ce score semble bien corrélé avec la prévalence de l'EP dans les trois catégories. Sa reproductibilité semble bonne entre les 5 centres participant à l'étude et lorsque le diagnostic d'EP a été exclu, il y a très peu de récives (0,6%). Ce score a refait l'objet d'une publication récente de Wells et coll. qui tente de le simplifier en pratiquant une

analyse par régression logistique des paramètres pris en compte dans l'établissement du premier score et permet ainsi d'obtenir des points à additionner (69-70). Un dosage des D-dimères par une méthode d'agglutination au latex est rajoutée. La conjonction d'une probabilité clinique faible calculée par le score et un test négatif permettraient d'exclure avec sécurité le diagnostic d'EP. Une validation prospective est cependant nécessaire pour compléter la fiabilité préliminaire du score.

A partir de données rétrospectives, Wicki et coll. (71) ont publié un travail portant sur une règle de prédiction calculée par analyse multivariée. Les paramètres pris en compte pour l'analyse sont les facteurs de risque, les symptômes et signes cliniques ainsi que la gazométrie et la radiographie de thorax. Huit paramètres prédictifs d'embolie pulmonaire ont pu être retenus auxquels on a attribué des points de 0 à 3 selon la valeur du coefficient de régression de chaque paramètre. Le score de 0 à 16 permet de prédire qu'un score inférieur ou égal à quatre est associé à une probabilité faible d'EP dans le collectif rétrospectif. Le score semble également mieux identifier les patients avec forte probabilité d'EP puisque dans ce groupe, la prévalence d'EP approche les 80% contre 68% avec l'évaluation empirique (Figure 5 et Tableau 2). Une validation prospective de ce score est en cours.

## **II. TRAVAIL DE RECHERCHE**

### **II.1. Les objectifs de ce travail**

Jusqu'ici, tous les travaux concernant la place de la clinique dans l'approche diagnostique de l'EP ont eu pour but de déterminer un certain nombre de caractéristiques susceptibles de prédire l'EP. En revanche, il existe très peu de données sur les diagnostics posés chez les patients pour lesquels le diagnostic a été écarté.

Une façon complémentaire d'étudier le problème pourrait donc être d'évaluer la présentation clinique de ces patients sans embolie pulmonaire et d'étudier le diagnostic différentiel de l'EP. Cela a d'autant plus d'intérêt que la majorité (70-80%) des patients suspects d'EP se verront attribuer un autre diagnostic.

Le but de ce travail est donc d'étudier les patients suspects d'EP admis aux urgences de l'Hôpital Cantonal de Genève entre 1992 et 1997 afin de :

- 1) identifier les diagnostics de sortie les plus fréquemment posés chez ces patients.
- 2) évaluer s'il est possible de prédire l'un ou l'autre de ces diagnostics alternatifs, ce qui permettrait de surseoir à un bilan parfois lourd à la recherche d'une EP.

## II. 2 Matériel et méthodes

### II.2.1 Les patients

Les données qui sont analysées ici proviennent de deux études récentes (28-29). Les patients inclus dans ces deux études se sont présentés au service des Urgences de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Genève et de l'Hôpital St Luc à Montréal avec une suspicion clinique d'embolie pulmonaire entre le 1<sup>er</sup> octobre 1992 et le 31 octobre 1997. Tous étaient âgés de plus de seize ans.

Les patients ne pouvaient pas être inclus dans l'étude s'ils présentaient une suspicion d'embolie pulmonaire en cours d'hospitalisation, ou s'ils avaient séjourné à l'hôpital dans le mois qui précédait leur admission aux Urgences. Les autres critères d'exclusion étaient : une contre-indication à l'angiographie pulmonaire ou à la phlébographie, un antécédent de TVP de moins de trois mois, la prise d'anticoagulants oraux au long cours ou dans les vingt-quatre heures précédant l'admission, un suivi jugé impossible (patients réfugiés ou sans domicile fixe), une survie estimée à moins de trois mois (lors de cancer multimétastatique le plus fréquemment) ainsi qu'un refus de participer à l'étude ou une incapacité de donner son consentement au protocole.

Les patients ayant eu une scintigraphie évaluée par comparaison avec un examen antérieur sont également exclus des deux études (les critères d'évaluation selon l'étude PIOPED (36) sont inapplicables dans ce cas).

Mille quatre-vingt-dix patients (86% des patients éligibles) ont été inclus dans l'une ou l'autre étude. Après exclusion de vingt patients en raison de données manquantes concernant leur diagnostic de sortie, il reste donc 1070 patients à analyser. Cette base de données a été anonymisée de manière à satisfaire aux exigences légales en la matière.

## II.2.2. Démarches diagnostiques

Les patients éligibles admis aux Urgences étaient pris en charge par les médecins du service qui établissaient la probabilité clinique d'EP de manière empirique. Les éléments pris en compte pour cette évaluation étaient : les facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse (antécédents d'EP / TVP, varices, insuffisance veineuse chronique, insuffisance cardiaque, COPD, antécédent d'AVC, présence d'un cancer actif, chirurgie datant de moins d'un mois, traumatisme récent, immobilisation prolongée récente, grossesse, post-partum, traitement hormonal), les symptômes actuels (dyspnée, douleur thoracique, toux, hémoptysie, douleur des membres inférieurs), les signes cliniques (pouls, tension artérielle, fréquence respiratoire, température), ainsi que la gazométrie et la radio de thorax (présence sur le cliché d'une surélévation d'une coupole diaphragmatique, de bandes d'atélectasie, d'un épanchement pleural) et la vraisemblance d'un diagnostic alternatif. La probabilité clinique attribuée était soit faible (prévalence d'EP entre 0 et 20%), soit moyenne (de 20-80%), soit forte (plus de 80%).

Le diagnostic d'embolie pulmonaire reposait sur une séquence d'examens non invasifs incluant l'évaluation empirique de la probabilité clinique, le dosage des D-dimères, un ultrason veineux des membres inférieurs et une scintigraphie pulmonaire. Une angiographie pulmonaire n'était réalisée que si ces examens restaient non conclusifs en présence d'une probabilité clinique pré-test moyenne ou forte.

L'ordre dans lequel les examens étaient pratiqués a été modifié entre les deux études: dans la seconde publication (29), le dosage des D-dimères et l'ultrason des membres inférieurs précédaient la scintigraphie alors qu'ils étaient pratiqués après cette dernière dans la première étude.

Le diagnostic d'EP était posé par une angiographie pulmonaire anormale, un examen scintigraphique de forte probabilité ou un ultrason veineux montrant la présence d'une TVP. Certains patients, inclus entre 1992 et 1995, ont eu un diagnostic d'EP posé sur la base d'une probabilité clinique à priori jugée comme forte et une scintigraphie non conclusive (34 patients, 3,2%). L'algorithme a été modifié dans le deuxième protocole et prévoyait une angiographie pulmonaire dans ce cas pour affirmer le diagnostic. Le diagnostic d'EP a pu être posé par angiographie, scintigraphie ou ultrason montrant une TVP chez 278 patients soit 26% du collectif. Les détails figurent dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Résultats de la stratégie diagnostique proposée par Perrier et coll.(réf.29)**

Moyens diagnostics	Patients Nb	(%)
<b><i>Embolie pulmonaire confirmée par:</i></b>		
Angiographie pulmonaire anormale	45	4.2
Scintigraphie de forte probabilité	158	14.8
Ultrason veineux des membres inférieurs positif	64	5.9
Probabilité clinique forte et scintigraphie non de forte probabilité	34	3.2
<b><i>Total</i></b>	<b>301</b>	<b>28</b>
<b><i>Embolie pulmonaire exclue par:</i></b>		
Angiographie pulmonaire normale	177	16.6
Scintigraphie normale ou de très faible probabilité	191	17.9
D-dimères < 500 ng/ml	212	19.8
Probabilité clinique faible et scintigraphie non diagnostique (pas de récurrence au suivi de trois mois)	189	17.7
<b><i>Total</i></b>	<b>769</b>	<b>72</b>
<b><i>Total de tous les patients</i></b>	<b>1070</b>	<b>100</b>

L'embolie pulmonaire était exclue et l'anticoagulation n'était pas poursuivie en présence d'une angiographie pulmonaire normale, d'un examen scintigraphique normal ou de très faible probabilité, ainsi qu'après un dosage des D-dimères inférieur à 500 ng/ml . Dans les deux études, les patients avec une faible probabilité clinique à priori et une scintigraphie non conclusive étaient considérés comme n'ayant pas d'EP et l'anticoagulation était interrompue. L'EP a pu être exclue de cette manière chez 724 (67.6%) patients.

Les patients ont été suivis à trois mois en évaluant le nombre de récurrences d'EP ou TVP, les hémorragies mineures et majeures sous anticoagulation et la mortalité globale dans le collectif . En particulier, on a considéré que l'exclusion de la maladie sur la base des tests non invasifs négatifs et d'une probabilité clinique faible était confirmée par l'absence de récurrence thromboembolique au suivi de trois mois (57).

#### *II.2.2.1 Tests diagnostiques*

Le dosage des D-dimères a été effectué grâce à une méthode ELISA (1<sup>ère</sup> étude : Asserachrom D-Di enzyme immuno-assay kit ; Diagnostica Stago ; Anières-sur-Seine ; France et 2<sup>ème</sup> étude: rapid ELISA, Vidas DD, bioMérieux, France). Les ultrasons veineux en mode B (US) ont été réalisés par des médecins formés en ultrasonographie vasculaire ; ils ont été pratiqués dans les vingt-quatre heures suivant l'admission du patient. Les axes veineux fémoraux et poplités ont été examinés et la non compressibilité d'une veine par la sonde d'US posait le diagnostic de TVP. Les scintigraphies ont été interprétées suivant les critères établis par l'étude PIOPED (36). Le diagnostic d'EP à l'angiographie pulmonaire était posé par la visualisation d'un caillot obstructif endoluminal (« filling defect ») dans l'arbre vasculaire ou d'un arrêt cupuliforme du produit de contraste dans un vaisseau de plus de deux millimètres de diamètre .

#### **II.2.3. Méthodes**

Cette étude a pour but d'évaluer les diagnostics des patients chez lesquels l'embolie pulmonaire a pu être exclue par la stratégie diagnostique présentée ci-dessus. Une première étape a été de rechercher les diagnostics de sortie de tous les patients de la base de données. Pour les patients hospitalisés, les données étaient déjà disponibles. En revanche, pour les patients entièrement pris en charge aux Urgences, leurs dossiers ont dû être recherchés dans les archives. Les diagnostics de sortie de ces patients ont été répertoriés tels qu'ils figuraient dans leur dossier.

Nous avons choisi de classer les diagnostics de sortie de manière à pouvoir leur donner une dénomination commune selon un code de l'ICD 10. Cela a permis de les regrouper en vingt-trois catégories différentes. Les codes ICD 10 sont volontairement choisis de manière à regrouper le plus de pathologies possibles sous la même entité et donc à essayer de limiter au maximum le nombre de catégories différentes.

Une seule catégorie n'a pas pu être désignée à l'aide des codes ICD10, c'est celle de « douleur thoracique pariétale » qui n'existe pas dans cette classification. Cette catégorie regroupe tous les types de douleurs thoraciques dont l'origine est attribuée à la paroi thoracique, sans notion de traumatisme préalable (côtes, articulations sterno-, chondro- ou vertébro-costales, muscles intercostaux, nerfs intercostaux, omoplate). Sont classées comme « douleur thoracique pariétale » : les douleurs thoraciques sur arthrose, polyarthrite rhumatoïde, polymyalgia rheumatica, les chondrites costales, le syndrome chondro-costal ou vertébral, le syndrome costo-diaphragmatique, le syndrome de l'angulaire de l'omoplate, les douleurs thoraciques sur ostéoporose, sur tassement vertébral d'origine ostéoporotique, les douleurs thoraciques ostéo-articulaires, les douleurs thoraciques d'origine musculo-squelettique, neuro-musculaire, les douleurs sur névralgie intercostale, plexite brachiale, périarthrite scapulo-humérale, fibromyalgie, la dysfonction costo-chondrale ou vertébrale, les douleurs thoraciques post lobectomie pulmonaire, post sternotomie, post zostérienne, sur efforts de toux et, finalement, les douleurs thoraciques sur spondylodiscite.

La catégorie de diagnostic « divers » a été constituée à partir de diagnostics mentionnés une seule fois parmi les mille septante patients.

Une liste plus complète des diagnostics regroupés sous chaque catégorie est reproduite dans l'Annexe 1.

#### II.2.4. Méthodes statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Statview 4.5 (Abacus Concepts, Inc. Berkeley, Calif.) pour l'analyse univariée et grâce au logiciel SPSS 10.1 for Windows (SPSS Inc. Chicago, Illinois) pour l'analyse multivariée.

Des statistiques descriptives ont été calculées pour tous les patients de la base de données.



#### *II.2.4.1 Analyse univariée*

Afin d'identifier des caractéristiques propres aux patients avec un diagnostic de douleur thoracique, nous avons procédé à une analyse univariée. Elle a permis d'effectuer des comparaisons entre les patients avec un diagnostic de douleur thoracique et le reste du collectif pour toutes les caractéristiques cliniques disponibles : les facteurs de risque d'EP, l'âge, le sexe, les symptômes, les signes cliniques, la gazométrie et la radio de thorax. Le test de Chi-carré et la correction exacte de Fischer ont été utilisés pour les variables nominales et le test non-paramétrique de Mann-Whitney pour les variables continues ; un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif. Par la suite, les variables continues ont été converties en variables nominales et le test de Chi-carré a été utilisé pour effectuer les comparaisons. Ceci a permis de calculer des odds ratios pour tous les paramètres. Les intervalles de confiance pour les odds ratios ont été estimés en utilisant le logiciel « CIA » (Confidence Intervals Analysis, version 1.0).

#### *II.2.4.2 Analyse multivariée et établissement du score*

Un modèle d'analyse multivariée non spécifique a été utilisé pour déterminer des facteurs prédictifs du diagnostic de douleur thoracique. Chaque variable statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) en analyse univariée a été utilisée dans un modèle de régression logistique.

Un score clinique simple a pu être calculé en additionnant des points entiers en fonction de la valeur des coefficients de régression attribué par le modèle de régression logistique à chaque variable analysée. Plusieurs scores différents sont sortis de l'analyse : le score le plus approprié comprend des variables évaluées objectivement, reproductibles et cliniquement pertinentes pour prédire un diagnostic de douleur thoracique. Le score a été calculé pour chaque patient et les patients se sont vus attribuer une probabilité clinique faible, moyenne ou forte de douleur thoracique. Un nombre de points minimum a été fixé afin d'identifier les patients avec une forte probabilité clinique de douleur thoracique chez lesquels la prévalence de ce diagnostic serait idéalement supérieure à 80%. La sensibilité a été définie comme la proportion de patients classés comme ayant une probabilité élevée de douleur thoracique parmi les patients ayant ce diagnostic posé à leur sortie de l'hôpital. La spécificité a été définie comme la proportion de patients avec une probabilité faible ou moyenne de diagnostic de douleur thoracique parmi les patients n'ayant pas ce diagnostic posé à leur sortie de

l'hôpital. La valeur prédictive positive a été décrite comme la proportion de patients ayant un diagnostic final de douleur thoracique parmi l'ensemble de ceux qui ont un score élevé.

## **II.3 Résultats**

### II.3.1 Caractéristiques de la population

Mille septante patients ont pu être analysés. Leurs caractéristiques (facteurs de risque de maladie thromboembolique, symptômes principaux) figurent dans le Tableau 5. L'âge moyen de tous les patients est de 60,3 ans avec des extrêmes de 17 et 97 ans. Les femmes sont plus nombreuses que les hommes puisqu'elles représentent 54,5% du collectif (585 patientes). Pour 262 patients (24,5%), il s'agit d'une récurrence de maladie thromboembolique que ce soit un antécédent de TVP ou d'EP.

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients**

<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>Nb</b>	<b>(%)</b>
<b><i>Total</i></b>	1070	(100)
<b><i>Sexe</i></b>		
Hommes	485	(45,4)
Femmes	585	(54,6)
<b><i>Age</i></b>		
Moyenne (min-max)	60,3	(17-97)
<b><i>Facteurs de risque d'EP</i></b>		
Antécédents de TVP	153	(14,3)
Antécédents d'EP	109	(10,2)
Varices	333	(31,1)
Insuffisance veineuse chronique	239	(22,3)
Maladie cardiaque	325	(30,4)
Antécédent d'AVC	44	(4,1)
COPD	132	(12,3)
Néoplasie	135	12,6)
Chirurgie récente (<1mois)	74	(6,9)
Traumatisme récent (<1mois)	63	(5,9)
Immobilisation récente (<1mois)	269	(25,1)
Grossesse / Post-partum	28	(2,6)
Traitement hormonal	112	(10,5)
<b><i>Symptômes</i></b>		
Dyspnée	793	(74,1)
Douleur thoracique	819	(76,5)
Toux	308	(28,8)
Hémoptysie	62	(5,8)

#### **II.4. Analyse des diagnostics de sortie**

La prévalence de l'EP, qu'elle soit associée ou non à une thrombose veineuse profonde du membre inférieur, est de 28,1% dans ce collectif de patients.

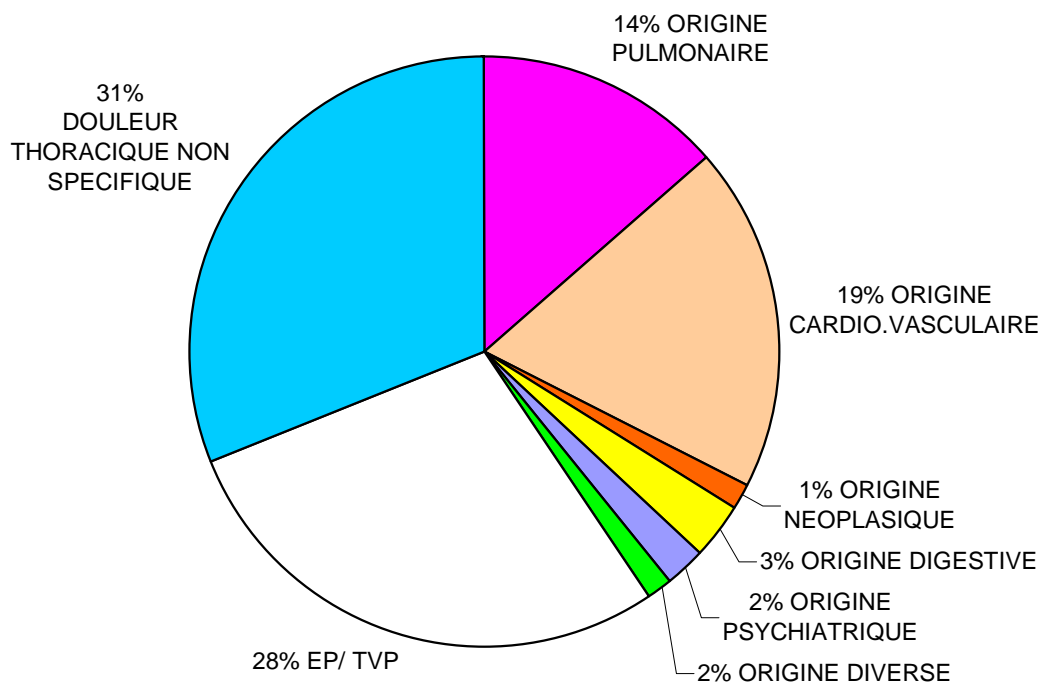
Les diagnostics de sortie mentionnés dans les dossiers ont été regroupés en vingt-trois catégories de manière à représenter un diagnostic appartenant à l'ICD 10. Une liste détaillée figure en annexe (Annexe 1). Elle indique quels types de diagnostics ont fait l'objet d'un regroupement dans une même catégorie codée selon l'ICD 10. Une liste des vingt-trois diagnostics principaux avec leur pourcentage respectif et les codes ICD 10 attribués se trouve dans le Tableau 6.

**Tableau 6 : Répartition en fréquence des diagnostics de sortie**

<b>Catégories de diagnostics</b>	<b>Code ICD 10</b>	<b>Nombre (%)</b>
<b>EP</b>		
Embolie pulmonaire	I26.9	154 (14.4)
Embolie pulmonaire et TVP	I80.3	147 (13.7)
<b>Total patients avec EP</b>		301 (28.1)
<b>nEP et douleur thoracique +</b>		
Douleur thoracique pariétale		145 (13.6)
Douleur thoracique sans précision	R07.4	109 (10.2)
Affection pleurale sans précision	J94.9	80 (7.5)
<b>Total patients avec douleur thoracique</b>		334 (31.3)
<b>nEP et douleur thoracique -</b>		
Angine de poitrine sans précision	I20.9 / I24.9	21 (2.0)
Asthme sans précision	J45.9	6 (0.6)
Athérosclérose	I70.9	3 (0.3)
Autres affections pulmonaires sans précision	J98.4	10 (0.9)
Autres tumeurs malignes	C00	9 (0.8)
Bronchite aiguë sans précision	J20.9	16 (1.5)
Contusion pulmonaire et lésions traumat. du poumon	S20.2 / S27.3	13 (0.2)
COPD sans précision	J44.9	25 (2.3)
Douleur précordiale	R07.2	19 (1.8)
Dyspnée sans précision	R06.0	12 (1.1)
Insuffisance cardiaque sans précision	I50.9	56 (5.2)
Maladies du système digestif sans précision	K92.9	32 (3.0)
Péricardite	I30.9	31 (2.9)
Pneumopathie bactérienne sans précision	J18.9	64 (6.0)
Syncope / Malaise	R53.XX / R55.XX	29 (2.7)
Tachycardie supra-ventriculaire	I47.1	43 (4.0)
Troubles anxieux sans précision	F41.9	24 (2.2)
Tumeurs malignes des bronches et du poumon	C34	5 (0.5)
Divers		17 (1.6)
<b>Total patients avec autres diagnostics</b>		435 (40.6)
<b>Total des patients</b>		1070 (100)

Une distribution en fréquence sur les vingt-trois catégories, dans le collectif des mille septante patients, a permis de mettre en évidence trois diagnostics de sortie parmi les plus fréquents. Il s'agit de douleur thoracique pariétale (145 patients soit 13,6%); douleur thoracique sans précision (109 patients soit 10,2%); affection pleurale sans précision (80 patients soit 7,5%). Ces trois catégories ont été regroupées en une seule, la douleur thoracique non spécifique, car elles représentent près d'un tiers du collectif (31,3%) et sont ainsi une alternative diagnostique très fréquente de l'EP. De plus, elles ont en commun de ne nécessiter qu'un traitement symptomatique. Les autres diagnostics fréquemment retrouvés sont la pneumonie bactérienne (6%), l'insuffisance cardiaque (5%), la tachycardie supra-ventriculaire (4%), la péricardite (3,2%). La Figure 6 montre la répartition entre EP et / ou TVP, douleur thoracique non spécifique et autres diagnostics.

**Figure 6 : Répartition des diagnostics**



Les catégories diagnostiques pour les diagnostics d'origine cardio-vasculaire, néoplasique, digestive, psychiatrique, et diverse, sont détaillées dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Regroupement des catégories (pour Figure 6)**

<b>ORIGINES</b>	<b>DIAGNOSTICS</b>	<b>%</b>
<i><b>Pulmonaire</b></i>	asthme sans précision	0,6
	pneumonie bactérienne sans précision	6
	bronchite aiguë	1,5
	contusion pulmonaire et lésions traumatiques du poumon	0,2
	COPD sans précision	2,3
	autres affections pulmonaires sans précision	0,9
<i><b>Cardio-vasculaire</b></i>	tachycardie supra-ventriculaire	4
	péricardite sans précision	2,9
	insuffisance cardiaque sans précision	5,2
	angine de poitrine sans précision	2
	athérosclérose sans précision	0,3
	troubles anxieux sans précision	2,2
<i><b>Néoplasique</b></i>	tumeurs des bronches et du poumon	0,5
	autres tumeurs non précisées	0,8
<i><b>Digestive</b></i>	maladies du système digestif	3
<i><b>Diverse</b></i>	douleur précordiale	1,8
	dyspnée non précisée	1,1
	malaise / syncope	3
	divers	1,6

### **III.3. Analyse univariée**

Les résultats détaillés figurent dans le Tableau 8. Les comparaisons ont été effectuées entre le groupe avec douleur thoracique non spécifique et le reste des patients (autres diagnostics y compris embolie pulmonaire et TVP) afin de déterminer des caractéristiques plus fréquentes chez les patients avec douleur thoracique non spécifique. Des odds ratios (OR) ont été calculés pour chaque variable comparée: un odds ratio < 1 indique que la probabilité de retrouver cette variable est moins grande chez les patients avec douleur thoracique non spécifique, tandis qu'un odds ratio > 1 indique que la probabilité de retrouver cette variable est plus grande chez ces patients.



**Tableau 8 : Analyse univariée chez 1070 patients avec suspicion clinique d'EP**

<i>Caractéristiques des patients</i>	<i>Patients, nb</i>	<i>Dx douleur thoracique, nb</i>	<i>Odds Ratio(OR) (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<b>Age</b>	1070	334		
17-39 ans	182	114	1	<0.0001
40-59 ans	291	108		
Odds ratio âge < 40 ans			0.35 (0.24-0.52)	<0.0001
60-79	416	85		
Odds ratio âge < 60 ans			0.15 (0.10-0.23)	<0.0001
=80 ans	181	27		
Odds ratio < 80 ans			0.105 (0.06-0.17)	<0.0001
<b>Sexe</b>	1070	334		
masculin (non-féminin)	485	108		
féminin	585	226		
Odds ratio féminin			2,2 (1.68-2.88)	<0.0001
<b>Probabilité clinique</b>	1063			
faible	411	162		
non faible	652	171		
Odds ratio prob.clin.faible			1.83(1.41-2.38)	<0.0001
<b>Antécédent de TVP</b>	1070	334		
positif	153	35		
négatif	917	299		
Odds ratio ant.TVP positif			0.61(0.41-0.91)	0.02
<b>Antécédent d' EP</b>	1070	334		
positif	109	32		
négatif	961	302		
Odds ratio ant.EP positif			0.91(0.59-1.40)	0.67
<b>Status variqueux (varices)</b>	1070	334		
positif	333	86		
négatif	737	248		
Odds ratio varices positif			0.69(0.51-0.92)	0.01
<b>Insuff. veineuse chronique</b>	1070	334		
positif	239	48		
négatif	831	286		
Odds ratio IVC positif			0.49(0.34-0.68)	<0.0001
<b>Maladie cardiaque</b>	1070	334		
positif	325	52		
négatif	745	282		
Odds ratio mal. car. positif			0.31 (0.22-0.43)	<0.0001

**Tableau 8 (suite)**

<i>Caractéristiques des patients</i>	<i>Patients, n</i>	<i>Dx douleur thoracique, n</i>	<i>Odds Ratio (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<b>AVC</b>	1070	334		
positif	44	8		
négatif	1026	326		
Odds ratio AVC positif			0.48(0.22-1.04)	0.06
<b>COPD</b>	1070	334		
positif	132	18		
négatif	938	316		
Odds ratio COPD positif			0.31(0.19-0.52)	<0.0001
<b>Cancer</b>	1070	334		
positif	135	29		
négatif	935	305		
Odds ratio cancer positif			0.57(0.37-0.89)	0.009
<b>Chirurgie récente (&lt;1mois)</b>	1070	334		
négatif	996	312		
positif	74	22		
Odds ratio chir. positif			0.93(0.55-1.55)	0.78
<b>Traumatisme récent (&lt;1 mois)</b>	1070	334		
positif	63	15		
négatif	1007	319		
Odds ratio trauma positif			0.67(0.37-1.22)	0.19
<b>Immobilisation récente (&lt;1 mois)</b>	1070	334		
positif	269	56		
négatif	801	278		
Odds ratio immob. positif			0.5(0.36-0.68)	<0.0001
<b>Grossesse / Post-partum</b>	1070	334		
positif	28	20	5.8	
négatif	1042	314		
Odds ratio grossesse positif			5.8(2.53-13.3)	<0.0001
<b>Traitement hormonal</b>	1070	334		
positif	112	61		
négatif	958	273		
Odds ratio ttt horm. positif			3(2.02-4.47)	<0.0001
<b>Douleur du membre inf.</b>	675	230		
positif	163	44		
négatif	512	186		
Odds ratio doul. MI positif			0.65(0.44-0.95)	0.0285

**Tableau 8 (suite)**

<i>Caractéristiques des patients</i>	<i>Patients, n</i>	<i>Dx douleur thoracique, n</i>	<i>Odds Ratio (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<b><i>Dyspnée</i></b>	1070	334		
positif	793	208		
négatif	277	126		
Odds ratio dyspnée positif			0.43(0.32-0.57)	<0.0001
<b><i>Toux</i></b>	1070	334		
positif	308	79		
négatif	762	255		
Odds ratio toux positif			0.69(0.51-0.92)	0.0125
<b><i>Hémoptysie</i></b>	1070	334		
positif	62	6		
négatif	1008	328		
Odds ratio hémoptysie pos.			0.22(0.09-0.52)	0.005
<b><i>Signe de TVP</i></b>	969	315		
positif	397	104		
négatif	572	211		
Odds ratio signe TVP pos.			0.61(0.50-0.80)	0.005
<b><i>Epanchement pleural</i></b>	1069	334		
positif	220	44		
négatif	849	290		
Odds ratio ép. pleural pos.			0.48(0.37-0.70)	0.001
<b><i>Bandes d'atélectasie</i></b>	1069	334		
positif	188	46		
négatif	881	288		
Odds ratio atélectasie pos.			0.67(0.47-0.95)	0.02
<b><i>Elévation du diaphragme</i></b>	1069	334		
positif	180	48		
négatif	889	286		
Odds ratio élév. diaph. pos.			0.78(0.54-1.10)	0.14

**Tableau 8 (suite)**

<i>Caractéristiques des patients</i>	<i>Patients, n</i>	<i>Dx douleur thoracique, n</i>	<i>Odds Ratio (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<b><i>Pouls</i></b>	1069	334		
< 80 /min	261	113	1	<0.0001
80-99 / min	442	160		
Odds ratio pouls >80 et <99			0.70 (0.50-1.0)	0.06
= ou > 100 / min	367	61		
Odds ratio pouls >100			0.20 (0.18-0.37)	<0.0001
<b><i>Tension systolique</i></b>	1067	333		
< 100 mmHg	21	2		
= ou >100 mmHg	1046	331		
Odds ratio TAS < 100			0.23(0.06-1.0)	0.03
<b><i>Tension diastolique</i></b>	1067	332		
< 60 mmHg	23	2		
= ou >60 mmHg	1043	330		
Odds ratio TAD < 60			0.08(0.05-0.13)	0.02
<b><i>Fréquence respiratoire</i></b>	988	311		
< 20 / min	401	145		
= ou >20 / min	587	166		
Odds ratio FR > 20			0.46(0.36-0.61)	<0.0001
<b><i>Température</i></b>	1021	321		
< 38°C	893	294		
= ou >38 °C	128	27		
Odds ratio T> 38			0.55(0.35-0.85)	0.007
<b><i>PaO2</i></b>	957	309		
< 8 kPa	178	20		
Odds ratio PaO2 < 8			0.16 (0.09-0.26)	<0.0001
8-9.99 kPa	377	110		
Odds ratio PaO2 >8 et< 9,99			0.5 (0.38-0.69)	<0.0001
= ou >10 kPa	402	179	1	<0.0001
<b><i>PaCO2</i></b>	949	308		
< 4.8 kPa	523	143		
= ou >4.8 kPa	426	165		
Odds ratio PaCO2 < ou=4.8			0.6(0.45-0.78)	0.0002
<b><i>Gradient alv.-art. pour O2</i></b>	862	267		
< 3 kPa	272	139	1	<0.0001
3-4.99 kPa	529	125		
Odds ratio gradient 3-5			0.32 (0.23-0.45)	<0.0001
= ou >5 kPa	65	3		
Odds ratio gardient >5			0.13 (0.08-0.24)	<0.0001

Des différences statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) ont été retrouvées entre les deux groupes de patients pour l'âge. Les comparaisons ont été effectuées en prenant la plus jeune tranche d'âge comme catégorie de référence avec un OR de 1. Pour les tranches d'âge comparées, les OR diminuent progressivement avec l'augmentation de l'âge (entre 40 et 59 ans OR 0,35, IC 95% 0,2-0,5, plus de 80 ans OR 0,11 IC 95% 0,1-0,2). Les patients avec douleur thoracique sont plus jeunes comme le reflète leur âge moyen de 50,4 ans par rapport au reste du collectif qui a un âge moyen de 64,7 ans (Tableau 5).

La répartition des sexes entre les deux populations est différente : il y a une prédominance de femmes dans la population avec douleur thoracique non spécifique l'OR étant de 2,2 (IC 95% 1,7-2,9).

Du point de vue des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse, on relève des différences statistiquement significatives pour les antécédents de TVP, la présence de varices, l'insuffisance veineuse chronique, les pathologies cardiaques, la bronchite chronique obstructive, le cancer, l'immobilisation récente, la grossesse, le traitement hormonal (contraception orale et hormonothérapie substitutive). Les patients avec le diagnostic de douleur thoracique non spécifique présentent moins souvent des facteurs de risque de maladie thromboembolique que le reste du collectif à l'exception pourtant de la grossesse (et post-partum) et du traitement hormonal qui ont un OR de 5,8 (IC 95% 2,5-13,3) et de 3 (IC 95% 2-4,47) et sont donc des caractéristiques plus fréquentes dans le groupe des patients avec douleur thoracique.

En ce qui concerne la présentation clinique, il existe des différences statistiquement significatives pour les douleurs du membre inférieur, la dyspnée, la présence de toux, d'hémoptysie, de signe de TVP. Ces symptômes sont moins souvent retrouvés chez les patients avec douleur thoracique (OR < 1)

Pour ce qui est des signes cliniques, la fréquence cardiaque est significativement différente entre les deux catégories : cette différence est plus marquée entre le groupe avec une fréquence < 80/minute et celui avec une fréquence > 100/ minute que confirme la diminution de l'odds ratio de 0,7 (IC 95% 0,5-1,0) à 0,2 (IC 95% 0,18-0,37) .On relève également une différence statistiquement significative pour la tension artérielle systolique, la température cutanée, la fréquence respiratoire entre les deux groupes.

Des différences existent pour certaines anomalies à la radiographie du thorax : la présence d'un épanchement pleural et de bandes d'atélectasies ( $p = 0,001$  et  $p = 0,02$ ). On relève des différences à la gazométrie entre les deux groupes pour la PaO<sub>2</sub> ( $p < 0,0001$ ), la

PaCO<sub>2</sub> (p = 0,0002) et le gradient alvéolo-artériel pour l'oxygène (p <0,001) dans toutes les catégories définies.

La présence d'une probabilité clinique évaluée par les médecins en charge comme faible est statistiquement plus fréquente chez les patients avec douleur thoracique l'OR est de 1,8 (IC 95% 1,4-2,4).

L'analyse univariée permet donc de cerner un certain nombre de caractéristiques propres à la catégorie douleur thoracique. La population avec ce diagnostic est plus souvent de sexe féminin et plus jeune (moyenne 50,4 ans). Elle présente moins souvent des facteurs de risque habituels de maladie thromboembolique veineuse à l'exception de la grossesse et du traitement hormonal que l'on retrouve plus fréquemment dans cette population. Chez les patients qui présentent une douleur thoracique non spécifique, celle-ci est moins souvent associée à d'autres symptômes tels que dyspnée, hémoptysie, douleur du membre inférieur. Du point de vue des signes cliniques, la tachycardie (>120/min), l'hypotension (TA systolique < 100 mmHg), la température cutanée (> 38°C) et la tachypnée (fréquence respiratoire > 20/min) sont plus rares. De même, les anomalies aux examens de laboratoire tels qu'anomalies à la radiographie de thorax (épanchement, atélectasie) ou à la gazométrie avec une hypoxémie (PaO<sub>2</sub> < 8 kPa, présence d'un gradient alvéolo-artériel > 3 kPa) sont également plus rares. Ces constatations sont confirmées par le fait que la probabilité clinique à priori d'EP est plus souvent évaluée comme faible chez ces patients par les médecins en charge.

#### **III.4. Analyse multivariée**

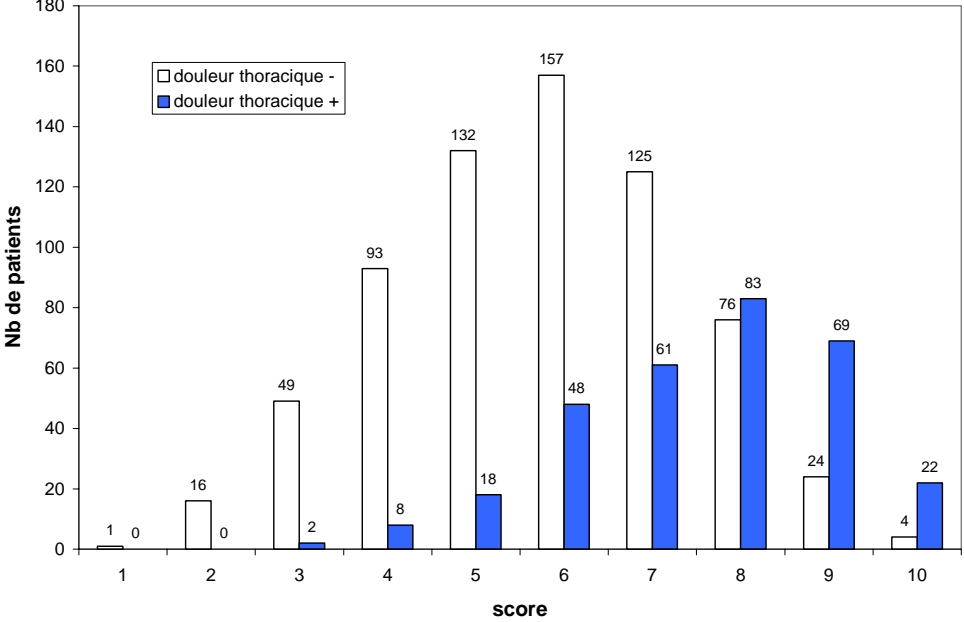
Le modèle de régression logistique a pris en compte toutes les variables pour lesquelles la valeur de p était inférieure à 0,05 (Tableau 8). Deux paramètres ont dû être retirés de l'analyse car trop de données étaient manquantes: douleur du membre inférieur (406 données manquantes), la PaCO<sub>2</sub> (103 données manquantes). Après ces exclusions, les données sont complètes pour 988 patients parmi les 1070 de départ. Les caractéristiques retenues qui montrent une forte association avec le diagnostic de douleur thoracique sont l'âge (trois strates), le sexe, la fréquence respiratoire, le pouls < 100/min, l'absence d'immobilisation, l'absence de dyspnée et l'absence d'hémoptysie. En fonction des coefficients de régression de l'analyse multivariée un score a pu être établi qui va de 0 à 10 points, voir Figure 8. Un score de 0 à 5 définit une population avec une probabilité faible de douleur thoracique et un score de 6 à 8 une probabilité moyenne du même diagnostic. Le seuil pour identifier la population avec une prévalence de diagnostic de douleur thoracique élevée a été mis à 9 points ou plus :

dans cette population, la prévalence du diagnostic de douleur thoracique est de 76%. Cependant, seule une faible proportion de patients a un score de 9 ou 10 (12%). De plus la valeur prédictive positive est insuffisante car 25% des patients avec un score de 9 ou 10 ont un autre diagnostic que celui de douleur thoracique non spécifique, voir Figure 9. Ces résultats ne permettent donc pas d'envisager une validation croisée à l'intérieur du collectif qui serait la dernière étape de l'analyse multivariée et permettrait d'envisager une utilisation prospective de ce score.

**Tableau 9 : Score pour le diagnostic de « Douleur Thoracique non Spécifique »**

<i>Age</i>	17-44 ans	1 point
	> 44 ans	0 point
<i>Sexe</i>	féminin	1 point
	masculin	0 point
<i>Fréquence respiratoire</i>	< 20 / minute	1 point
	> 20 / minute	0 point
<i>Fréquence cardiaque</i>	< ou = 100 / minute	2 points
	> 100 / minute	0 point
<i>Immobilisation</i>	absente	1 point
	présente	0 point
<i>Dyspnée</i>	absente	1 point
	présente	0 point
<i>Hémoptysie</i>	absente	1 point
	présente	0 point
<b>Total maximum</b>		<b>10 points</b>

**Figure 7: Application de la règle de prédiction à la population des patients de la base de données : répartition des scores.**





## III. DISCUSSION

### III.1. Le diagnostic différentiel de l'EP

Le but de ce travail était d'étudier le diagnostic différentiel de l'EP. En regroupant tous les diagnostics de sortie mentionnés dans les dossiers, nous avons obtenu vingt-trois catégories différentes : le diagnostic différentiel lors d'une suspicion d'EP est donc très large. Il s'étend à de nombreuses spécialités de la médecine interne et également à des pathologies chirurgicales. En effet, les symptômes et signes cliniques de l'EP ne sont pas du tout spécifiques comme le montre le Tableau 1. La symptomatologie d'une EP peut évoquer tout autant une pathologie cardiaque ou pulmonaire autre que vasculaire. Goldhaber avait déjà mentionné la difficulté de suspecter une EP chez des patients hospitalisés souffrant de pathologies cardio-pulmonaires en se basant sur les résultats d'autopsies du Brigham and Women's Hospital de Boston: un diagnostic d'EP n'avait pu être suspecté que chez un tiers en moyenne des patients décédés de la maladie (et moins d'un tiers si les patients étaient âgés ou initialement hospitalisés pour une pneumonie). Les travaux de Stein, parmi d'autres, portant sur des patients hospitalisés et ambulatoires de l'étude PIOPED (36), ont confirmé le manque de spécificité de la clinique puisque les mêmes signes et symptômes peuvent être retrouvés chez des patients avec et sans EP (65, 72) en l'absence de maladies cardio-pulmonaire concomitantes.

Parmi les catégories diagnostiques évoquées, trois catégories ont retenu plus particulièrement notre attention : la « douleur thoracique sans précision », la « douleur thoracique pariétale » et « les affections pleurales » (qui regroupent essentiellement le diagnostic de pleurésie ou pleurite virale). Ces trois catégories représentent près d'un tiers des diagnostics de sortie des patients suspects d'EP. Elles ont en commun une symptomatologie basée sur l'apparition plus ou moins brutale de douleurs thoraciques respiro-dépendantes et une prise en charge symptomatique. La même symptomatologie est également très fréquente en cas d'EP, lorsqu'elle prend la forme d'un syndrome d'infarctus pulmonaire (décrit dans la réf. 66), puisque Stein et coll. la retrouve chez 65% des patients avec une EP confirmée par angiographie chez les patients de PIOPED (65 ; 68). Il serait donc utile d'identifier, dans un groupe de patients présentant des douleurs thoraciques, les caractéristiques de ceux chez qui une prise en charge symptomatique est suffisante de ceux chez qui la confirmation ou l'exclusion d'un diagnostic d'EP est nécessaire : c'est le but des analyses statistiques pratiquées dans ce travail.

Les études concernant le diagnostic différentiel de l'EP sont rares et lorsqu'il y en a, il s'agit principalement d'études rétrospectives. Ces études portent sur des patients présentant des douleurs thoraciques de type pleurales et cherchent à prédire le diagnostic d'EP grâce à certaines caractéristiques cliniques et le résultat de la scintigraphie. Nous citerons une de ces études publiées par Branch et coll. (73). Ils ont étudié rétrospectivement 97 patients âgés de moins de 40 ans qui avaient, à leur admission, des douleurs thoraciques pleurétiques, une suspicion de pleurite virale et avaient subi une scintigraphie pulmonaire. Ils ont réussi à identifier deux catégories de patients : ceux avec des signes ou symptômes de TVP et / ou des facteurs de risque de MTEV et ceux chez qui ces caractéristiques étaient absentes. La prévalence de l'EP dans leur collectif de 97 jeunes patients était de 21%. Le status et les examens tels que gazométrie ou radiographie du thorax s'avèrent peu contributifs pour le diagnostic de pleurite aussi bien que celui d'EP. Au vu des résultats scintigraphiques chez ces jeunes patients Branch et coll. rejoignent l'opinion de la majorité des auteurs qui proposent d'interpréter la scintigraphie en fonction d'une probabilité clinique à priori d'EP selon le théorème de Bayes. Dans cette étude, les patients sans facteurs de risque de MTE et sans signe de TVP avaient une probabilité clinique faible d'EP (2%) et donc une prévalence d'EP faible à la scintigraphie. Une angiographie pulmonaire n'était donc pas utile pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'EP, le suivi à 6 mois confirmant ces conclusions. Par contre, du fait de ce travail rétrospectif les auteurs ne peuvent répondre à la question de savoir si on peut se passer de scintigraphie chez les patients avec une probable pleurite virale sans facteurs de risque de MTEV.

Hull et coll. ont publié une étude prospective sur des patients avec une suspicion d'EP qui présentaient à leur admission des douleurs thoraciques de type pleurétiques (74). La prévalence de l'EP dans ce groupe de patients est plus faible (21%) que celle observée dans les études où les patients suspects d'EP ne sont pas sélectionnés en fonction de la symptomatologie (environ 30%), elle est identique à celle observée par Branch et coll. Dans ce collectif, nous relevons, comme dans le collectif avec douleur thoracique de ce travail, une prédominance de femmes (55%) et un âge moyen jeune (47 ans chez Hull contre 50 ans dans notre travail). Le diagnostic définitif d'absence ou de présence d'EP était posé sur la base du résultat de l'angiographie ou d'une scintigraphie pulmonaire normale. Même si aucune EP n'a été retrouvée chez des patients sans facteurs de risque de MTEV, sans épanchement pleural à la radiographie de thorax et âgés de moins de 40 ans, le nombre de patients était trop faible pour tirer la conclusion qu'une scintigraphie pulmonaire n'est pas nécessaire pour exclure le diagnostic d'EP dans ce collectif.

### **III.2. Score prédictif du diagnostic de douleur thoracique non spécifique**

Les analyses que nous avons pratiquées avaient un autre but que celles présentées dans la littérature : il s'agissait de prédire un des diagnostics différentiels principaux de l'EP. En effet, il serait intéressant, grâce à une évaluation clinique simple de pouvoir différencier le patient chez qui il est nécessaire de rechercher l'EP par des examens radiologiques et de celui chez qui on peut s'abstenir afin d'économiser des ressources et une irradiation superflue pour le patient.

L'analyse univariée a permis de déterminer des différences entre les patients avec et sans le diagnostic défini de douleur thoracique non spécifique parmi les données disponibles : les caractéristiques positives de ces patients sont le sexe féminin, un âge de moins de 40 ans, la prise d'un traitement hormonal et la grossesse ou le post-partum. Ce groupe de patients se distingue par la plus faible prévalence de certains facteurs de risque de MTEV, de certains signes et symptômes cliniques et de certaines anomalies dans les examens paracliniques par rapport au reste du collectif. Cependant, aucune caractéristique n'a de pouvoir discriminatif prise isolément. La constellation de : sexe féminin, âge < 40 ans, présence d'une douleur thoracique isolée comme symptomatologie, l'absence de facteurs de risque de MTE à l'exception de la grossesse, du post-partum, d'un traitement hormonal oriente pourtant le diagnostic vers une origine autre que thrombo-embolique comme diagnostic définitif. Les résultats de cette analyse univariée inciteraient donc à classer cette population dans la catégorie de faible probabilité clinique d'EP, ce qui a déjà l'avantage d'éviter une angiographie pulmonaire aux patients.

On peut s'étonner de retrouver deux facteurs associés plus fréquemment au diagnostic de douleur thoracique : la grossesse ou le post-partum et le traitement hormonal (prise d'une contraception orale ou d'une hormonothérapie substitutive) deux situations qui sont habituellement considérées comme des facteurs de risque de MTEV (60-62). La grossesse, le post-partum et les traitements hormonaux sont directement liés au sexe féminin et une analyse univariée ne parvient pas à séparer leur interaction. La grossesse et la prise d'un traitement hormonal ne figurent plus comme variables significatives en analyse multivariée, seul le sexe féminin reste un facteur prédictif du diagnostic de douleur thoracique.

Nous avons ensuite procédé à une analyse multivariée afin d'établir une règle de prédiction. Une évaluation empirique de la probabilité clinique n'est, en effet, pas suffisante car le diagnostic de douleur thoracique non spécifique n'a pas de critères diagnostics positifs. Par contre, un score basé sur des données objectives est plus adapté dans cette situation : les

données utilisées dans une règle de prédiction sont explicites, standardisées et non soumises à une appréciation subjective des paramètres à intégrer.

L'analyse multivariée a permis de retenir sept facteurs prédictifs totalisant un score maximum de 10 points. Les caractéristiques qui semblent associées au diagnostic de douleur thoracique sont l'âge (moins de 44 ans), le sexe féminin, la fréquence respiratoire < 20 / minute, la fréquence cardiaque < 100 / minute, l'absence d'immobilisation récente, de dyspnée et d'hémoptysie (cf Tableau 9). Pour qu'un score soit réellement utilisable en pratique courante dans un service d'urgences, par exemple, il doit répondre à un certain nombre de critères méthodologiques figurant dans l'Annexe 2 et récemment décrits par Perrier (75).

Le score qui est présenté dans ce travail (Tableau 9 et Figure 7) répond à la plupart de ces critères sauf en ce qui concerne la validation interne. Les paramètres pris en compte sont adéquats, le nombre de points attribués est fonction du coefficient de régression calculé dans le modèle de régression logistique utilisé et il ne prend en compte que les données disponibles et statistiquement significatives en analyse univariée. Les variables sont faciles à récolter puisqu'il s'agit de données démographiques, anamnestiques et de deux signes cliniques objectifs aisément mesurables. Les patients à partir desquels le score a été dérivé représentent une population consécutive et non sélectionnée de patients ambulatoires qui ont une suspicion clinique d'EP : ce score ne s'applique donc pas du tout à des patients hospitalisés présentant en cours de séjour des douleurs thoraciques.

Toutefois, il manque essentiellement à cette règle de prédiction une validation croisée à l'intérieur du collectif. Habituellement, comme cela a pu être réalisé dans l'étude de Wicki et coll. (71), on termine l'établissement d'une règle de prédiction par un modèle de régression logistique en réalisant une validation fictive sur des échantillons aléatoires de la base de données qui a servi à la dérivation du score. Dans cette étude, nous avons renoncé à procéder à une telle opération en raison de la mauvaise valeur prédictive du score pour le diagnostic de douleur thoracique non spécifique. Un score de 9 ou 10 points devrait permettre avec suffisamment de certitude (au moins 80%) de prédire le diagnostic de douleur thoracique non spécifique : utilisé avant tout autre examen, il permettrait de ne pas entreprendre une démarche diagnostique (comprenant le dosage des D-dimères, un US des membres inférieurs, une scintigraphie ou éventuellement un CT thoracique) afin d'exclure une EP. Mais un score de 9 ou 10 ne permet de prédire un diagnostic de douleur thoracique que pour 76% des patients : il subsiste des patients qui peuvent avoir une EP dans ce groupe et chez qui le

diagnostic ne serait pas recherché. Ceci n'est pas acceptable en raison de la mortalité élevée d'une EP non traitée car non recherchée. De plus un score de 9 ou 10 n'est présent que chez 12% des patients du collectif ce qui impose encore le recours à des investigations à la recherche d'une EP chez près de 90% des patients. Le score s'avère donc de peu d'utilité en pratique.

### **III.3. Limitations du travail de recherche**

Ce travail a été réalisé rétrospectivement à partir d'une base de données de patients : il existe donc un certain nombre de « faiblesses » dues au fait que les données disponibles pour les analyses n'ont pas été récoltées en fonction du but de ce travail mais en fonction de ceux de deux autres études antérieures portant sur le diagnostic d'EP .

Une première limite de cette recherche est un possible biais de classification des diagnostics de sortie (« misclassification bias »). Ceci est d'autant plus probable qu'il n'existe pas à proprement parler de critères diagnostics précis pour la « douleur thoracique pariétale » et la « pleurésie (pleurite) virale », diagnostic le plus fréquent parmi les « affections pleurales ». La catégorie de douleur thoracique sans précision est le diagnostic par exclusion des deux autres catégories : elle est donc tout à fait dépourvue de critères diagnostics propres. Les diagnostics mentionnés dans les dossiers n'ont pas été modifiés avant de les regrouper et un certain nombre de patients ont peut-être eu un diagnostic de sortie erroné. Cependant, on peut raisonnablement admettre que les diagnostics d'EP et de « non-EP » ont été correctement posés même si le test diagnostic de référence n'est pas l'angiographie. En effet, la stratégie proposée par Perrier et coll. s'est avérée sûre du point de vue du suivi des patients sans EP, ce qui confirme que les patients avec douleur thoracique n'avaient pas d'EP non diagnostiquée.

Une autre limite, enfin, concerne l'établissement de la règle de prédiction. L'impossibilité de prédire le diagnostic de douleur thoracique non spécifique à partir des données à disposition peut s'expliquer en partie par le fait que les patients qui ont servi à l'établir ont été inclus dans deux études qui n'étaient pas destinées à investiguer la prise en charge des douleurs thoraciques mais celle de l'EP. En effet, on ne peut pas exclure l'effet d'un biais de sélection (« selection bias ») car la porte d'entrée dans l'étude était une suspicion clinique d'EP et non pas une douleur thoracique respiro-dépendante. On peut imaginer que chez certains patients avec ces symptômes, le diagnostic d'EP n'ait pas été évoqué et que le patient n'ait pas été inclus dans l'une ou l'autre étude. De plus, comme il s'agit d'une étude rétrospective nous n'avons pu analyser que les données qui étaient

disponibles dans les protocoles d'inclusion : il s'agit de données qui permettent d'établir une probabilité clinique d'EP. Il manque un certain nombre de données pertinentes au diagnostic de douleur thoracique pariétale, par exemple la notion de douleur reproductible à la palpation ou augmentée par certains mouvements, la présence d'une maladie rhumatismale à l'anamnèse personnelle. Il manque probablement aussi des données concernant le diagnostic d'affection pleurale, par exemple, la notion de syndrome grippal associé. La prise en compte de ces éléments supplémentaires auraient peut-être pu améliorer la performance du score.

## IV. CONCLUSIONS

Cette étude a rendu possible l'exploration partielle d'un domaine peu représenté dans la littérature qui est le diagnostic différentiel de l'EP. Les nombreuses études portant sur les stratégies diagnostiques de l'EP ont permis d'utiliser au mieux les différents moyens diagnostiques paracliniques, notamment radiologiques, et de ne réserver qu'à certains patients les examens invasifs. Notre but était d'éviter complètement une telle démarche aux patients avec une probabilité clinique élevée de diagnostic de douleur thoracique non spécifique définie selon notre score. Une validation interne du score aurait assuré la faisabilité de cette démarche lors d'une étude prospective. Cependant, seule la récolte prospective de données complétant celles déjà explorées permettrait d'atteindre ce but.

Cependant, au travers des travaux cités dans cette recherche, force est de constater que le diagnostic d'EP reste toujours un défi. Depuis longtemps on sait que la clinique est insuffisante à elle seule pour poser le diagnostic. Cependant, la plupart des auteurs reconnaissent son importance comme orientation initiale avant tout examen. Elle permet l'établissement d'une probabilité clinique que ce soit de façon empirique ou par une règle de prédiction afin de déterminer la séquence d'examens paracliniques à suivre qui apportent la « certitude » du diagnostic de la maladie ou de son absence.

Notre travail s'intéressait à améliorer et à simplifier la prise en charge des patients ambulatoires mais les éléments à disposition se sont avérés insuffisants pour y parvenir. Des études sont en cours portant sur la validation de scores établissant la probabilité clinique d'EP. Cela permettra de recueillir des données supplémentaires sur la clinique de l'EP et sur la fiabilité des règles de prédiction en général.

Un autre défi sera d'étudier les mêmes paramètres cliniques et d'essayer de définir des règles de prédiction chez des patients hospitalisés qui subissent, eux aussi, beaucoup d'examens inutiles à la recherche d'EP.

## REFERENCES

- 1) von Virchow R. Weitere Untersuchungen über die Verstopfung der Lungenarterien und ihre Folge. Traube's Beitrageexp.Path u Phys Berlin 1846; 2: 21-31
- 2) Laissue JA, Gebbers JO, Musy JP. Embolie pulmonaire : épidémiologie et pathologie. Schweiz med Wochenschr 1984; 114: 1711-20
- 3) Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Progr Cardiovasc Dis 1975; 17; 259-270
- 4) Coon WW, Willis PW. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Am J Cardiol 1959; 4: 611-621
- 5) Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Chest 1989 ; 95: 498-502
- 6) Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA 1994; 271: 223-5
- 7) Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy : an analysis of 1274 surgical patients. Br J Surg 1985; 72: 105-8
- 8) Hull RD, Hirsch J, Carter CJ, Jay RM, Büller HR, Raskob GE, Pulmonary angiography, lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. Ann Intern Med 1983 ; 98 : 891-899
- 9) Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L, d'Azemar P, Simonneau G, Charbonnier B. Systematic lung scan reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. Arch Intern Med 2000; 160: 159-164
- 10) An International multicenter Trial: Prevention of fatal post-operative pulmonary embolism by low doses of heparin. Lancet 1975; ii: 45-51
- 11) Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. Chest 1995; 108: 978-981
- 12) Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. An autopsy study. Arch Intern Med 1988; 148: 1425-1426
- 13) Goldhaber SZ, Hennekens CH. Factors associated with correct antemortem diagnosis of major pulmonary embolism. Am J Med 1982 ; 73: 822-6
- 14) Stein PD . Pulmonary Embolism. Ed. Williams and Wilkins 1996



- 15) Stein PD, Huang H, Afzal A, Noor H. Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital . Chest 1999; 116: 909-913
- 16) Lilienfeld DE, Chan E, Ehland J, Godbold J, Landrigan P, Marsch G. Mortality from pulmonary embolism in the United States : 1962 to 1984. Chest 1990; 98: 1067-72
- 17) Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An Underestimated risk. Arch. Surg 1992; 127: 310-313
- 18) Anderson FA, Wheeler H, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester Study. Arch Intern Med 1991; 151:933-8
- 19) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon MW, Melton III LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study Arch Intern Med 1998; 158: 585-593
- 20) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Arch Intern Med 2000; 160: 761-8
- 21) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based case-control study. Arch Intern Med 2000; 160: 809-15
- 22) Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. The study of men born in 1913. Arch Intern Med 1997; 157: 1665-1670
- 23) Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of Factor V Leiden. Lancet 1995; 346 : 1133-4
- 24) Ogier E for the EPI-GETBO Study Group. Incidence of venous thromboembolism. A community-based study in Western France. Thromb Haemost 2000; 83: 657-60
- 25) Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Talor Thompson B, Popovich J, Hobbins TE, Spera MA, Abass Alavi, Terrin ML. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992; 326 : 1240-5
- 26) Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999 ; 353: 1386-9
- 27) Perrier A, Bounameaux H, Morabia A, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A. Diagnosis of pulmonary embolism by a decision analysis-based strategy including

- clinical probability, D-dimer levels, and ultrasonography : a management study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 531-6
- 28) Perrier A, Desmarais S, Goerhing C, de Moerloose P, Morabia A, Unger P.-F., Slosman D, Junod A, Bounameaux H. D-Dimer testing for suspected pulmonary embolism in outpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 492-6
- 29) Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux. Non-invasive diagnostic of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5
- 30) Wicki J, Perrier A, Perneger T, Bounameaux H, Junod A. Predicting adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. A risk score. *Thromb Haemost* 2000 Oct;84 (4):548-52
- 31) Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulation drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960; 1: 1309-12
- 32) Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, Meister SG, Szucs MM, Dexter L. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. Indications, techniques and results in 365 patients. *Am Heart J* 1971; 81: 175-185
- 33) Stein PD, Athanasoulis C, Alavi, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary embolism in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992; 85:462-468
- 34) The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A national cooperative Study. *Circulation* 1973; 47 Suppl II: 1-108
- 35) Robin ED. Overdiagnosis and overtreatment of pulmonary embolism: the emperor may have no clothes. *Ann Intern Med* 1977 ; 87: 775-781.
- 36) The PIOPED Investigators. Value of the Ventilation / Perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990 ; 263: 2753-9
- 37) Hull RD, Hirsch J, Sackett DL, Powers P, Turpie AGG, Walker I. Combined use of leg scanning and impedance plethysmography in suspected venous thrombosis: an alternative to venography. *N Engl J Med* 1977; 296: 1497-1500
- 38) Hull RD, Hirsch J, Sackett DL, Taylor DW, Carter C et coll. replacement of venography in suspected venous thrombosis by impedance plethysmography and I-fibrinogen leg scanning : a less invasive approach. *Ann Intern Med* 1981; 94: 12-15
- 39) Hull RD, Raskob GE, Ginsberg JS. A noninvasive strategy for the treatment of patients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1994; 145: 289-297

- 40) Turkstra F, Kuijer P, van Beek E, Brandjes D, ten Cate J, Büller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126: 775-81
- 41) Anderson DR, Lensing AWA, Wells PS, Levine MN, Weitz JI, Hirsch J. Limitations of impedance plethysmography in the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 25-30
- 42) Ginsberg JS, Wells PS, Hirsh J, Akbar PA, Ameen P, Malone DE, McGinnis J, Stevens P, Brill-Edwards P. Reevaluation of the sensitivity of impedance plethysmography for the detection of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1994; 154:1930-1933
- 43) Wells PS, Lensing AWA, Davidson BL, Prins MH, Hirsch J. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep vein thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. *Ann Intern Med* 1995; 122: 47-53
- 44) Bounameaux H, Cirafici P, De Moerloose P, Schneider PA, Slosman D, Reber G, Unger PF. Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. *Lancet* 1991; 337: 196-200
- 45) Bounameaux H, De Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-Dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism : an overview. *Thromb. Haemost* 1994; 71: 1-6
- 46) Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, Bormanis J, Brill-Edwards P, Turpie AG, MacKinnon B, Gent M, Hirsch J. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129:1006-1011
- 47) Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsch J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005
- 48) Pauker SG, Kassirer JP. Clinical application of decision analysis: a detailed illustration. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 324-335
- 49) Junod AF, Morabia A. The rational use of various tests for the diagnosis of pulmonary embolism. *Schweiz med Wochenschr* 1989; 119(43): 1489-92
- 50) Rémy-Jardin M, Rémy J, Wattine L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism : diagnosis with spiral volumetric CT with the single breath hold technique-comparison with pulmonary angiogram. *Radiology* 1992; 185: 381-7

- 51) Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and specificity of helical computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 227-232
- 52) Mullins MD, Becker DM, Hagspiel KD, Philbrick JT. The role of spiral volumetric computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 293-298
- 53) Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Yu L, McAuliffe TL, O'Brien DJ. Subsequent pulmonary embolism: risk after negative helical CT pulmonary angiogram prospective comparison with scintigraphy. *Radiology* 2000; 215: 535-542
- 54) Perrier A, Howarth N, Didier D, Loubeyre P, Unger PF, de Moerloose P, Slosman D, Junod AF, Bounameaux H. Performance of helical computed tomography in unselected outpatients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2001 ;135 ;98-107
- 55) Bounameaux H, Simonneau G. Embolie pulmonaire, stratégies actuelles de prise en charge, Ed Frison-Roche 1998, p.41
- 56) Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology . A basic science for clinical medicine*. Second Edition. Boston, Little Brown and Company; 1991. 441p
- 57) Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, De Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod AF, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of a lower limb compression ultrasonography ? *Arch Intern Med* 2000; 160: 512-516
- 58) Perrier A, Buswell L, Bounameaux H, Didier D, Morabia A, De Moerloose P. Cost-effectiveness of non-invasive diagnostic in suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2309-2316
- 59) Having GO. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: an autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand* 1977; 478(suppl): 1-120
- 60) RD Hull, GE Raskob, GF Pineo. *Venous Thromboembolism: an Evidence-based Atlas.*, section I, chapitre 1: 3-20. Ed Futura 1996.
- 61) Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF. Venous thrombosis during pregnancy : leg, trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 67: 519-520
- 62) Drill VA, Cahoun DW. Oral contraceptives and thromboembolic disease. *JAMA* 1968; 206: 77

- 63) Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, Gherardi G, Feinleib M. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham study. *Am J Med* 1983; 74:1023-7
- 64) Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997; 277: 642-645
- 65) Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzmann HA, Taylor Thompson B, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603
- 66) Dalen JE, Dexter L. Pulmonary Embolism. *JAMA* 1969; 207; 1505-7
- 67) Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescica G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 864-871
- 68) Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-9
- 69) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AGG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsch J. derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83: 416-420
- 70) Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding Pulmonary Embolism at the Bedside without Diagnostic Imaging: Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism Presenting to the Emergency Department by Using a Simple Clinical Model and D-dimer. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 98-107
- 71) Wicki J, Perneger T, Junod A, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward : a simple score. *Arch Intern Med* 2001 ; 91(6) : 763-71
- 72) Stein PD, Willis PWD, De Mets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac and pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981; 47: 218-223
- 73) Branch WT, McNeil BJ. Analysis of the differential diagnosis and assessment of pleuritic chest pain in young adults. *Am J Med* 1983; 75: 671-9

74) Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, Coates G, Gill GJ, Sackett DL, Thompson M. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. Arch Intern Med 1988; 148: 838-844

75) Perrier A. Evaluation clinique et embolie pulmonaire: empirisme ou règles de prédiction ? Editorial à: Leveau P, Ingrand P. Probabilité clinique d'EP estimée par le score A.S.E.Réanim Urg 2000 ;9 :97-100.

## Annexe 1 : CATEGORIES DE DIAGNOSTIC DE SORTIE

1. Embolie pulmonaire / Thrombose veineuse profonde (I26.9 et I80.3)
2. Douleur thoracique pariétale
  - douleurs thoraciques sur arthrose dégénérative
  - chondrite costale
  - sy chondro-costal/vertébral, sy costo-diaphragmatique
  - sy de l'angulaire de l'omoplate
  - douleur thoracique sur ostéoporose, tassement vertébral
  - douleur thoracique d'origine ostéo-articulaire
  - douleur thoracique d'origine musculo-squelettique
  - douleur thoracique neuro-musculaire / névralgie intercostale / plexite brachiale
  - périarthrite scapulo-humérale / douleur thoracique sur fibromyalgie
  - dysfonction costo-vertébrale / chondrale
  - post-opératoire : post lobectomie, sternotomie
  - sur polyarthrite rhumatoïde / sur polymyalgia rheumatica
  - sur efforts de toux
  - post infection à herpès zoster
  - syndrome de Tietze
  - spondylodiscite
3. Contusion thoracique et lésions traumatiques du poumon (S20.2 et S27.3)
  - contusion du gril costal
  - contusion pulmonaire et / ou thoracique
  - contusion sur fracture(s) de côtes
  - hémothorax post traumatique
3. Douleur thoracique sans précision (R07.4)
  - douleur thoracique d'origine indéterminée, atypique, non spécifique
4. Pneumopathie bactérienne sans précision (J18.9)
  - bronchopneumonie, pneumonie
  - épanchement pleural métapneumonique
  - pneumonie d'aspiration, abcès, avec empyème
  - pneumopleurésie
6. Autres affections pulmonaires (J98.4)
  - fibrose pulmonaire +/- hypertension artérielle pulmonaire, syndrome d'apnée du sommeil
  - hypertension artérielle pulmonaire d'origine indéterminée
  - pneumopathie au Busulfan, post-actinique
  - pneumothorax idiopathique

7. COPD sans précision (J44.9)
  - COPD décompensé sur surinfection bronchique / pulmonaire
  - COPD décompensé d'autre origine
  - Emphysème
8. Bronchite aiguë non précisée (J20.9)
  - bronchite aiguë, surinfectée, virale
9. Affection pleurale (J94.9)
  - pleurite virale, pleurite sur collagénose (sclérodémie, Sjögren)
  - pleurésie
  - pleurodynie
  - empyème sans pneumonie
  - épanchement pleural sauf carcinomateux
10. Péricardite sans précision (I30.9)
  - pleuro-péricardite
  - syndrome de Dressler
  - épanchement péricardique
  - péricardite post-actinique
11. Angor (cardiopathie ischémique aiguë non précisée), (I20.9 et I24.9)
  - angor instable/inaugural
  - cardiopathie ischémique
  - infarctus
12. Douleur précordiale (R07.2)
13. Asthme sans précision (J45.9)
14. Insuffisance cardiaque sans précision (I50.9)
  - cardiomyopathie dilatée, post-infectieuse
  - cardiopathie hypertensive
  - décompensation cardiaque gauche / droite / globale sauf sur tachycardie supra-ventriculaire
  - œdème aigu du poumon sauf sur fibrillation auriculaire
11. Tumeurs malignes du poumon et des bronches (C34)
  - adénocarcinome, cancer à petites cellules
  - épanchement carcinomateux sur cancer pulmonaire
16. Autres tumeurs malignes (C00)
  - métastases osseuses de cancer de la prostate, du sein
  - lymphomes, pancytopénie d'origine indéterminée, polyarthrite paranéoplasique
  - hépatocarcinome



17. Athérosclérose non précisée (I70.9)

- AVC / AIT
- dissection aortique

18. Tachycardie supra-ventriculaire (I47.1)

- fibrillation auriculaire rapide, bradycarde, paroxystique, inaugurale, associée ou non à une décompensation cardiaque, un AIT, à de l'angor, à la prise d'alcool
- fibrillo-flutter, flutter
- tachycardie supra-ventriculaire

19. Malaise / Syncope (R53.XX et R55.X)

- d'origine X, sur bas débit, hypotensif, hypoglycémique, vaso-vagal, sur troubles du rythme autre que fibrillation auriculaire, réaction anaphylactique, pic hypertensif

20. Trouble anxieux (F41.9)

- attaque de panique, crise d'angoisse
- état anxio-dépressif
- crise d'hyperventilation, dyspnée psychogène

21. Dyspnée (R06.0)

- dyspnée d'origine indéterminée

22. Maladies du système digestif sans précision (K92.9)

- spasme oesophagien, reflux gastro-oesophagien, oesophagite
- épigastalgies +/- atypiques, gastrite (sur prise excessive d'alcool, sur H.pylori)
- douleurs d'origine digestives
- iléus colique, appendicite, colon spastique, diverticulite
- périhépatite, cholécystite, cholélithiase
- cirrhose ascitogène décompensée, encéphalopathie porto-cave

23. Divers

- anthrax cervical
- crise drépanocytaire
- dermo-hypodermite du MIG
- maladie de Basedow
- oedèmes des membres inférieurs d'origine indéterminée
- vertiges rotatoires
- état fébrile d'origine indéterminée
- épilepsie sur sevrage alcoolique
- insuffisance rénale terminale
- affections urinaires : pyélonéphrite, infection urinaire basse, lithiase,
- intoxication digitalique
- état de faiblesse post chimiothérapie

## **Annexe 2 : Critères méthodologiques de validité et d'utilité d'une règle de prédiction**

### **1) *Crédibilité clinique***

- Toutes les données cliniques pertinentes ont-elles été testées pour être incluses dans le modèle ?
- Les données composant les scores sont-elles faciles à récolter de façon reproductible ?
- La structure mathématique du modèle d'analyse multivariée est-elle explicite ?
- Le score est-il facile à calculer ?

### **2) *Exactitude (« accuracy ») de la règle de prédiction***

- La règle permet-elle des prédictions au moins aussi exactes que celles obtenues par le clinicien sans l'aide du score ?
- Dans le cas d'une règle de prédiction diagnostique, le diagnostic a-t-il été posé sur des critères objectifs ne faisant pas intervenir la règle elle-même, dans l'échantillon de dérivation et de validation ?

### **3) *Généralisation de la règle de prédiction***

- La règle a-t-elle été validée dans un échantillon de patients et un endroit distincts de ceux dans lesquels elle a été établie ?
- La validation était-elle prospective, et non rétrospective dans une autre banque de données ?
- Le type de patients et le cadre dans lequel le score a été validé sont-ils décrits de façon détaillée ?

### **4) *Efficacité clinique***

- Les effets de l'utilisation clinique de la règle de prédiction sur le devenir des patients ont-ils été mesurés ?

Reproduit de réf. 76