



HAL
open science

Prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients suspects d'embolie pulmonaire : problématique particulière en cas de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

Laurent Bertoletti

► **To cite this version:**

Laurent Bertoletti. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients suspects d'embolie pulmonaire : problématique particulière en cas de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive. Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2011. Français. NNT : 2011STET005T . tel-00694010

HAL Id: tel-00694010

<https://theses.hal.science/tel-00694010>

Submitted on 3 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Doctorat d'Etat

Ecole Doctorale :

« Sciences, Ingénierie, Santé »

Université Jean-Monnet, Saint-Etienne

Thèse soutenue publiquement le 05 Juillet 2011, par

Mr Laurent BERTOLETTI

**Prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients suspects d'embolie pulmonaire.
Problématique particulière en cas de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive.**

Directeur: Pr Patrick MISMETTI, Université Jean-Monnet, St-Etienne

Co-Directeur: Dr Frédéric COSTES, Université Jean-Monnet, St-Etienne

Jury :

Pr Hervé DECOUSUS, Université Jean-Monnet, St-Etienne (Président du Jury)

Pr Dominique MOTTIER, Université de Bretagne Occidentale, Brest (Rapporteur)

Pr Guy MEYER, Université Paris Descartes, Paris (Rapporteur)

Pr Françoise CARPENTIER, Université Joseph Fourier, Grenoble

Pr Patrick MISMETTI, Université Jean-Monnet, St-Etienne

Dr Frédéric COSTES, Université Jean-Monnet, St-Etienne

Abréviations

AVK : Antivitamine K

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

EP : Embolie Pulmonaire

MVTE : Maladie Veineuse Thrombo-Embolique

SPC : Score de Probabilité Clinique

SRG : Score Révisé de Genève

SSG : Score Simplifié de Genève

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

| | |
|--|------|
| A. <u>INTRODUCTION</u> | p 4 |
| B. <u>UTILISATION DES SCORES CHEZ LES PATIENTS SUSPECTS D'EMBOLE PULMONAIRE</u> | p 5 |
| 1. <u>scores diagnostiques</u> | p 5 |
| 2. <u>scores pronostiques</u> | p 7 |
| C. <u>HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE</u> | p 10 |
| D. <u>VALEUR PRONOSTIQUE DES SCORES DIAGNOSTIQUES</u> | p 13 |
| 1. <u>Valeur pronostique du score de Genève chez les patients avec EP</u> | p 13 |
| 2. <u>Valeur pronostique du score de Genève chez les patients où la suspicion d'EP n'a pas été retenue</u> | p 17 |
| E. <u>LIMITES DES SCORES, PROBLEMATIQUE PROPRE A LA POPULATION BPCO</u> | p 20 |
| 1. <u>Utilisation des scores chez les patients BPCO</u> | p 20 |
| 2. <u>Problématique propre de la MVTE chez les patients BPCO</u> | p 22 |
| 3. <u>Présentation de la MVTE chez les patients avec BPCO</u> | p 25 |
| 4. <u>Impact de la présentation initiale sur l'évolution de la MVTE chez les patients BPCO</u> | p 30 |
| F. <u>CONCLUSIONS et PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES POTENTIELLES</u> | p 33 |
| 1. <u>Chez les patients suspects d'EP</u> | p 33 |
| 2. <u>Chez les patients avec BPCO et MVTE</u> | p 34 |
| G. <u>Bibliographie</u> | p 36 |

A. INTRODUCTION

L'embolie pulmonaire (EP) et la thrombose veineuse profonde (TVP) sont les deux expressions d'une même maladie, la maladie veineuse thrombo-embolique (MVTE). Ce sont des maladies fréquentes. L'incidence annuelle d'un premier épisode de TVP est aux alentours de 1/1000 habitants (1; 2) quand celle de la première EP est aux alentours de 0.5/1000(1; 2). L'incidence de l'EP a augmenté significativement sur la dernière décennie (3), probablement du fait de l'allongement de l'espérance de vie (l'EP touchant plus particulièrement les personnes âgées(2; 4), mais aussi du fait de la modification des algorithmes diagnostics, faisant appel à des examens plus accessibles et sensibles, comme l'angioscanner thoracique(5).

La vigilance des médecins concernant la MVTE est grande. Cela peut-être expliqué par l'Histoire de la Médecine (Trousseau) ainsi que par l'impact de la thérapeutique sur le pronostic du patient. En l'absence de traitement, les risques de décès ou récurrence (6) comme de séquelles (hypertension pulmonaire post-embolique, maladie post-phlébitique) (7) sont élevés. Inversement, on dispose actuellement d'une thérapeutique efficace, mais parfois assez difficile à manier et exposant au risque d'hémorragie (8). Les antivitamines K (pivot du traitement d'entretien de la MVTE) sont ainsi la première cause de iatrogénie responsable d'hospitalisation en France (9).

A côté de cette vigilance accrue, la prise en charge diagnostique a été grandement modifiée et simplifiée dans les 20 dernières années (10). Des scores de probabilité clinique ont été développés (11-13). Les examens intervenants dans la démarche diagnostique sont à la fois moins invasifs et plus faciles d'accès (dosage sanguin des d-dimères, doppler veineux des membres inférieurs, angioscanner pulmonaire, scintigraphie pulmonaire) que le gold-standard qu'est (*qu'était ?*) l'angiographie pulmonaire. Il en résulte une augmentation significative de l'index de suspicion, en particulier concernant l'EP (14), contrastant avec une diminution de sa prévalence dans les différentes études diagnostiques (15-19).

Malgré cette grande vigilance, l'EP reste sous diagnostiquée, étant évoquée seulement chez un tiers des patients décédés d'embolie pulmonaire fatale (20). L'existence de pathologies cardiorespiratoires a été retrouvée comme facteur potentiel d'EP fatale (21). Parmi celles-ci, la BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) est un facteur prédictif de non-diagnostic d'EP chez les patients décédés d'EP (20).

Il semble absolument indispensable de bien caractériser les différents niveaux de risque des patients suspects d'EP, afin de proposer des prises en charge thérapeutiques individualisées, tout particulièrement dans des populations particulières, où l'EP peut être moins facilement évoquée ou plus à risque, comme la BPCO.

B. UTILISATION DES SCORES CHEZ LES PATIENTS SUSPECTS D'EMBOLIE PULMONAIRE

Le souci d'homogénéisation de la prise en charge médicale a favorisé le développement de scores. Plusieurs scores ont été récemment développés dans le domaine de la MVTE. Les premiers scores à avoir été élaborés sont les scores diagnostiques dits de « probabilité clinique ». Plus récemment, des scores pronostiques ont été proposés. Chacun de ces scores dispose de spécificités, présentées récemment dans une mise au point (22).

1. scores diagnostiques

L'évaluation de la probabilité clinique est la première étape dans la prise en charge d'un patient suspect d'EP(23). Cette évaluation repose soit sur la conviction propre du clinicien, soit sur des scores de probabilité clinique (SPC). Les deux possibilités sont équivalentes même si la reproductibilité des scores est légèrement supérieure. Les principaux scores développés sont : le score de Genève (12; 24; 25), le score de Wells (11; 19), la règle de Charlotte (26) et le score de Miniati (27). Les scores de Genève et de Wells sont les plus utilisés, et sont présentés dans le Tableau n°1.

Ces scores ont eu comme premier objectif de classer les patients en sous-groupes avec des prévalences d'EP différentes et prévisibles. Ainsi, avec le score révisé de Genève (SRG) (24), la prévalence de l'EP est d'environ 10% chez les patients avec une probabilité clinique faible, 30% chez les patients avec une probabilité clinique intermédiaire, et 70% chez les patients avec une probabilité clinique forte.

Les principaux scores ont ensuite été intégrés dans les algorithmes de prise en charge diagnostique mais aussi thérapeutique des patients suspects d'EP (22). En se basant sur les résultats des études basées sur la survenue d'évènements (« outcomes studies »), il est par exemple possible de stopper les investigations chez un patient adressé aux urgences pour suspicion d'EP, ayant une probabilité faible ou intermédiaire (évaluée par le score révisé de Genève) et un dosage des D-Dimères sanguins inférieur au seuil validé pour une technique recommandée (28). Par ailleurs, ils permettent de définir les patients devant être anticoagulés pendant la démarche diagnostique, dans l'attente des résultats des tests(23).

Il n'existe pas d'étude ayant comparé directement ces scores avec une méthodologie rigoureuse, c'est-à-dire ayant comparé prospectivement un algorithme basé sur le score de Wells à un autre basé sur le score de Genève, par exemple. Des études ayant comparé un score calculé prospectivement à un autre score calculé rétrospectivement suggèrent un rendement proche (29). Une revue systématique a récemment suggéré l'équivalence globale des principaux SPC (30). Les scores bénéficiant du meilleur niveau de preuve sont les scores de Wells (à 2 ou 3 niveaux), les scores de Genève (dans sa version originale ou la version révisée), et la règle de Charlotte (31).

| Score de Genève (Wicki et al., 2001) | | Score Révisé de Genève (Le Gal et al., 2006) | | Score de Wells (11) | |
|---|--------------------------|---|------------|---|------------|
| Age 60-79 ans Age ≥ 80 ans | 1.0 2.0 | Age > 65 ans | 1.0 | | |
| Ancienne TVP ou EP | 2.0 | Ancienne TVP ou EP Néoplasie active | 3.0 2.0 | Ancienne TVP ou EP Néoplasie | 1.5 1.0 |
| Chirurgie récente | 3.0 | Chirurgie ou fracture dans le mois précédent | 2.0 | Chirurgie récente ou immobilisation | 1.5 |
| Fréquence cardiaque > 100/min | 1.0 | Fréquence cardiaque 75-94(par min) ≥ 95 | 3.0 5.0 | Fréquence cardiaque > 100/min | 1.5 |
| | | Douleur à la palpation le long des veines d'un membre inférieur | 4.0 | Signes cliniques de TVP | 3.0 |
| | | Douleur unilatérale d'un membre | 3.0 | | |
| | | Hémoptysie | 2.0 | Hémoptysie | 1.0 |
| | | | | Diagnostic alternatif moins probable que l'EP | 3.0 |
| <i>Radiographie du thorax:</i> Atélectasie Surélévation d'un hémidiaphragme | 1.0 1.0 | | | | |
| <i>PaO₂:</i> < 49 mm Hg (6.5 kPa) 49-59 mm Hg (6.5-7.99 kPa) 60-71 mm Hg (8-9.49 kPa) 72-82 mmHg (9,5-10,99 kPa) | 4.0 3.0 2.0 1.0 | | | | |
| <i>PaCO₂:</i> <36 mmHg (4.8 kPa) 36-38.9 mmHg (4.8-5.2 kPa) | 2.0 1.0 | | | | |
| | | | | 3 catégories | |
| Faible | 0-4 | Faible | 0-3 | Faible | <2 |
| Intermédiaire | 5-8 | Intermédiaire | 4-10 | Intermédiaire | 2-6 |
| Elevée | ≥ 9 | Elevée | ≥ 11 | Elevée | >6 |
| | | | | 2 catégories | |
| | | | | PE improbable | ≤ 4 |
| | | | | PE probable | > 4 |

Tableau 1 : Principaux scores diagnostiques en cas de suspicion d'embolie pulmonaire

Il existe cependant des différences notables entre les scores :

- Faisabilité au lit du malade: le score révisé de Genève ainsi que le score de Wells font appel à des éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique, quand d'autres nécessitent une mesure de la saturation transcutanée en oxygène (règle de Charlotte) ou la réalisation (et l'interprétation) d'une radiographie pulmonaire (score de Miniati, version originale du score de Genève) ou d'une gazométrie artérielle (version originale du score de Genève).
- Reproductibilité: le score de Wells comporte un item faisant appel à la conviction personnelle du médecin : existe-t'il un diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de l'embolie pulmonaire ? Cet item augmente la variabilité inter-observateur du score (32). De plus, le poids arithmétique de cet item est important (3 points sur 12,5). Il existe un risque pour que l'évaluation de la probabilité clinique soit « tirée vers le bas » en cas de co-existence d'une comorbidité dyspnéisante (comme une BPCO), induisant un arrêt rapide des investigations. Or, le risque d'EP fatale non évoquée avant le décès est fortement associé à la présence d'une comorbidité cardiorespiratoire (20).
- Validité externe: le score de Genève n'est utilisable que chez des patients ambulatoires se présentant aux urgences, alors que le score de Wells ou le score de Miniati sont valides chez des patients hospitalisés. Le caractère discriminant de la règle de Charlotte est significativement diminué chez les patients de plus de 50 ans, ce qui représente 75% des patients suspects d'EP et pris en charge dans les services d'urgences francophones (33).

L'utilisation des scores permet de rationaliser la prise en charge en particulier la prescription d'examen complémentaire. Outre cette rationalisation, l'utilisation d'algorithmes diagnostiques validés, intégrant un score lui aussi validé, a un impact clinique. Une étude Francophone a démontré que ne pas (ou mal) suivre les algorithmes diagnostiques était associé à un moins bon pronostic (33) (1.2% d'événements thromboemboliques à 3 mois dans le premier groupe versus 7.7% ($p < 0.001$) dans le second, dans une étude rétrospective portant sur plus de 900 patients).

Malgré cela, les scores de probabilité clinique restent sous-utilisés, chez moins d'un médecin sur deux connaissant leur existence (34).

2. scores pronostiques

Chez les patients où le diagnostic d'EP a été retenu, il est recommandé d'évaluer le pronostic, par une stratification du risque de décès lié à l'EP(23).

Les 3 principaux scores de cette catégorie sont présentés dans le Tableau 2 : le score pronostique de Genève (35), le PESI (*Pulmonary Embolism Severity Index*) (36) récemment simplifié (37), et le PREP (38).

| Score Pronostic de Genève (35) | Points | Score PESI (36; 37) | Points | Score PREP (38) | Points |
|--|----------|--|-----------|--|------------------------|
| Ancienne TVP ou EP | 1 | Age | années | | |
| | | Sexe masculin | +10 | | |
| Cancer | 2 | Cancer (antécédents ou cancer évolutif) | +30 | Cancer Non Oui | 0 6 |
| Insuffisance cardiaque | 1 | Insuffisance cardiaque | +10 | | |
| | | Insuffisance respiratoire chronique | +10 | | |
| Tension artérielle systolique < 100 mmHg | 2 | Tension artérielle systolique < 100 mmHg | +30 | Choc cardiogénique Non Oui | 0 6 |
| | | Fréquence cardiaque \geq 110/min | +20 | BNP (ng/L) <100 100-249 250-499 500-999 >1000 | 0 1 2 4 8 |
| PaO ₂ < 60 mmHg (8 kpa) | 1 | Saturation artérielle en oxygène < 90% | +20 | VD/VG ratio 0.2-0.49 0.5-0.74 0.75-1.00 1.00-1.25 >1.25 | 0 3 5 8 11 |
| TVP proximale confirmée | 1 | Fréquence respiratoire \geq 30/min | +20 | | |
| | | Température < 36°C | +20 | | |
| | | Altération de l'état de conscience | +60 | Confusion Non Oui | 0 10 |
| SIGNIFICATION CLINIQUE | | | | | |
| Evolution défavorable à 3 mois | | Mortalité à 30 jours | | Evolution défavorable à 3 mois | |
| Risque plus faible | < 3 | Classe 1 | \leq 65 | Risque faible | < 6 |
| Risque plus élevé | \geq 3 | Classe 2 | 66-85 | Risque intermédiaire | 7-17 |
| | | Classe 3 | 86-105 | Risque élevé | > 18 |
| | | Classe 4 | 106-125 | | |
| | | Classe 5 | >125 | | |

Tableau 2 : principaux scores pronostics chez les patients avec EP confirmée

Le principal point commun de ces scores est d'essayer de prédire le risque d'évènements indésirables (comme le décès ou la récurrence d'EP), mais les utilisations attendues divergent : le score PREP a été construit pour sélectionner un sous-groupe de patients à gravité intermédiaire, pouvant éventuellement bénéficier d'une fibrinolyse. Pour être calculé, le score PREP nécessite un dosage biologique (BNP) et une évaluation échocardiographique (rapport des diamètres des ventricules droit et gauche). Il permet de prédire à 30 jours le risque de survenue d'un critère composite associant le décès, la récurrence d'un état de choc ou d'une embolie thromboembolique.

A l'inverse, le score pronostique de Genève et le PESI ont pour objectif d'individualiser un sous-groupe de patients à très faible risque d'évènement indésirables : un critère associant la survenue du décès, de récurrences thromboemboliques symptomatiques et d'hémorragies majeures à 3 mois pour le score de Genève, ou le décès à 30 jours pour le PESI. Ces deux scores ont été validés (39; 40) dans des populations différentes des populations de dérivation, avec un nombre plus important de patients pour le PESI. En plus des données cliniques, le score de Genève nécessite deux examens paracliniques (une gazométrie et une recherche de thrombose veineuse profonde), quand le PESI nécessite simplement la mesure de la saturation transcutanée en oxygène. L'objectif principal de ces scores est de sélectionner un sous-groupe de patients à très faible risque. Les patients avec un score pronostique de Genève inférieur à 3 (soit 2/3 du collectif testé) ont un bon pronostic, avec 2,2% d'évènements à 3 mois. Pour le PESI, les patients du groupe I ou II ont été rassemblés, pour un taux de décès à 30j égal à 2%, ces patients correspondant à 40% du collectif testé. Deux études ont évalué la sécurité d'un traitement ambulatoire chez des patients sélectionnés grâce au PESI. La première a été stoppée de façon prématurée du fait d'un nombre de décès supérieurs aux prévisions (41). Les inclusions de la deuxième étude (OTPE, Clinicaltrial.gov : NCT00425542) sont closes, et l'analyse des données est en cours.

Les scores pronostiques sont de développement plus récent, et nécessitent l'intégration de données paracliniques pour deux d'entre eux. Leur utilisation en pratique courante n'est pas connue, mais il est craint qu'elle soit moindre que celle des scores de probabilité clinique, déjà utilisés chez seulement un médecin sur deux.

C. HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE

La MVTE est donc un problème de Santé Publique, avec une augmentation (dans des proportions différentes) de sa suspicion comme de son incidence. Les patients souffrant de BPCO sont un groupe à part, car l'évocation du diagnostic d'EP est rendu difficile du fait de symptômes similaires, alors même que l'EP représente une cause fréquente (et assez souvent non-suspectée) de décès dans cette maladie grave et fréquente (cf page 22 : Chapitre E.2 : Problématique propre de la MVTE chez les patients BPCO).

Très peu de données sont disponibles pour les patients où l'EP n'a pas été retenue alors même que cette population pose plusieurs problèmes cliniques et thérapeutiques

Tout d'abord, elle correspond à la majorité des patients. Initialement, l'hypothèse d'EP n'était pas retenue chez 1 patient sur 2 (15). Ce taux augmentait à 2 patients sur 3 dans PIOPED (16), puis actuellement 4 patients sur 5 dans les études Européennes (17; 18) et 9 patients sur 10 dans les études Nord-Américaines (19).

Deuxièmement, leur survie à 3 mois varie entre 1.5 et 21.5% en fonction des études (19; 42; 43), ce pronostic ne semblant pas meilleur que celui des patients où l'EP a été retenue (44; 45).

Troisièmement, un diagnostic alternatif n'est pas toujours retenu de façon certaine. L'angioscanner thoracique permet de proposer un diagnostic alternatif dans un quart (43) à un tiers (46) des cas, mais il est aussi responsable de la découverte d'incidentalomes chez près d'un patient sur quatre (46). Sur les deux principales études s'étant concentrés sur les diagnostics alternatifs (45; 47), le tableau clinique était rattaché à une pathologie médicale aiguë (pneumopathie infectieuse par exemple) pour un tiers des cas, et à une comorbidité (principalement une pathologie cardiorespiratoire chronique) dans un deuxième tiers des cas. Le tiers restant de patients recevra soit le diagnostic de « douleur thoracique non-spécifique » (47) soit même l'absence de diagnostic (45). Ce dernier point est particulièrement problématique car dans une série de 806 patients ayant reçu aux urgences le diagnostic de « douleur thoracique non-spécifique », la plainte était persistante à 6 mois dans 55% des cas et avait entraîné un fréquent recours aux soins, qualifié d'« inapproprié » par les auteurs(48). Ce point est illustré par une étude américaine récente (49) montrant qu'un tiers des patients suspects d'EP et chez qui ce diagnostic n'a pas été retenu aura au moins un nouvel angioscanner pour une nouvelle suspicion d'EP dans l'année suivante. Plus de 10% des patients inclus dans cette étude auront 4 angioscanners pendant le suivi, bien que la prévalence d'EP baisse au fur et à mesure de la répétition de ceux-ci. L'absence de réponse appropriée sur le plan thérapeutique est alors associée à une multiplication des examens, potentiellement dangereux par l'irradiation.

Par ailleurs, une révolution est attendue dans la prise en charge thérapeutique des patients avec EP, avec l'arrivée des nouveaux anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, ...). Ces traitements, plus simples, possiblement plus sûrs (50-52) relancent le débat sur la prise en charge ambulatoire ou

hospitalière des patients suspects de MVTE, cette question souffrant d'une discordance entre la pratique clinique et un faible niveau de preuve (53).

Leur facilité d'utilisation fait aussi craindre des prescriptions inadaptées, par exemple dans les EP sous-segmentaires. L'amélioration de la définition des angioscanners a entraîné une augmentation du diagnostic des EP sous-segmentaires, qui correspondraient à environ 10% des patients avec EP (54). La nécessité d'un traitement anticoagulant à dose curative n'est pas clairement établie en cas d'EP distale isolée, survenant chez un patient indemne de pathologie cardiaque ou respiratoire sous-jacente.

Il semble donc nécessaire d'optimiser la démarche diagnostique et pronostique, et de veiller aux possibles dégâts collatéraux de la simplification thérapeutique.

Les recommandations Européennes de l'évaluation de la probabilité clinique l'étape commune à tous les patients suspects d'EP(23). Le Score Révisé de Genève(24) (SRG) est un score validé où tous les items sont cliniques et releves au lit du malade. Certains items de ce score diagnostique sont connus comme associés à un moins pronostic chez les patients avec EP. Nous avons donc émis l'hypothèse que l'évaluation de la probabilité clinique d'EP pouvait aussi avoir une valeur pronostique, que ce soit chez les patients avec EP, comme chez les patients suspects d'EP et chez lesquels celle-ci n'a pas été retenue.

Dans un deuxième temps, nous étudierons les limites potentielles des scores dans le sous-groupe des patients souffrant de BPCO, ainsi que les spécificités de la MVTE chez ces patients.

D. VALEUR PRONOSTIQUE DES SCORES DIAGNOSTIQUES ?

L'étude CTEP4 est une étude multicentrique, internationale, comparant deux algorithmes diagnostics chez 1693 patients suspects d'EP(18). Une évaluation de la probabilité clinique par le SRG était réalisée pour tous les patients, avant randomisation entre l'algorithme habituel (D-Dimères, doppler veineux des membres inférieurs, angio-scanner thoracique et/ou scintigraphie pulmonaire) et un algorithme sans doppler (D-Dimères, angio-scanner thoracique et/ou scintigraphie pulmonaire) : cf Algorithme diagnostique de l'étude CTEP4(18).

Tous les patients inclus étaient suivis pendant 3 mois, pour recueillir le taux de décès, d'évènements thrombo-emboliques (TVP, EP) et de ré-hospitalisations. Nous avons donc étudié le pronostic à 3 mois (décès, réadmissions) en fonction du groupe de probabilité clinique (évalué prospectivement par le SRG, puis par un calcul a posteriori du Score Simplifié de Genève) chez les patients inclus dans CTEP4, en différenciant les patients où le diagnostic d'EP sera retenu, des patients où le diagnostic d'EP ne sera pas retenu (situation la plus fréquente et mais la moins étudiée).

1. Valeur pronostique du score de Genève chez les patients avec EP

Valeur pronostique du
score de Genève chez
les patients avec EP

Prognostic value of the Geneva Prediction Rule in patients with Pulmonary Embolism.

Laurent BERTOLETTI, Grégoire LE GAL, Drahomir AUJESKY, Olivier SANCHEZ, Pierre-Marie ROY, Franck VERSCHUREN, Henri BOUNAMEAUX, Arnaud PERRIER, Marc RIGHINI.

Article soumis.

a. Matériels et Méthodes

Tous les patients inclus dans CTEP4 et chez lesquels le diagnostic d'EP a été retenu ont été inclus dans l'analyse. Une EP était retenue en cas de défaut endovasculaire à l'angioscanner thoracique ou l'angiographie pulmonaire, de scintigraphie de haute-probabilité (chez un patient avec angioscanner non-confluant ou chez un patient avec une haute probabilité clinique et un angioscanner négatif), ou de TVP proximale chez un patient avec suspicion clinique d'EP.

La probabilité clinique était évaluée prospectivement par le SRG chez tous les patients. La probabilité clinique évaluée par le SSG était calculé *a posteriori* pour les besoins de l'étude.

Le critère de jugement principal était le taux de décès pendant les 3 mois de suivi, en fonction de la probabilité clinique d'EP évaluée par le SRG.

Les critères de jugement secondaires étaient les taux de réadmissions en fonction du SRG et les taux de décès et de réadmissions en fonction du SSG pendant les 3 mois de suivi.

b. Résultats

Une embolie pulmonaire a été retenue chez 357 patients sur 1693 (prévalence de 21%). 57 patients (16%) étaient classés en faible probabilité selon le SRG, 258 (72%) en probabilité intermédiaire et 42 (12%) en probabilité forte.

A 3 mois, le taux de décès était de 5,9% (21/357) et celui de réadmission de 16.5% (58/357). Les taux de décès et de réadmission selon le SRG sont présentés dans le tableau 3. La mortalité différait significativement en fonction du SRG, mais pas la réadmission (cet item était manquant pour 5 patients).

| Outcome | Clinical probability (RGS) | | | All |
|-------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--|
| | Low | Intermediate | High | |
| Death | 0/57 (0%, [0-5.4%]) | 15/258 (5.8%, [3.5-9.4%]) | 6/42 (14.3%, [6.3-28.2%]) | 21/357 (5.9%, [3.8-8.9%]) |
| Readmission | 11/55 (20%, [11.4-32.5%]) | 40/256 (15.6%, [11.7-20.6%]) | 7/41 (17.1%, [8.2-31.6%]) | 58/352 [§] (16.5%, [13-20.7%]) |

[§] : Information sur la réadmission manquante pour 5 patients.

Tableau 3 : Evolution à 3 mois en fonction de la probabilité clinique initiale évaluée par le SRG

Lorsque les patients étaient classés selon le Score Simplifié de Genève (où tous les items ont le même poids arithmétique), leur répartition était légèrement modifiée, sans que cela change les

résultats. La mortalité différait significativement selon le SGS, sans qu'une différence en termes de réadmission soit retrouvée. Les courbes ROC calculées pour les deux scores étaient similaires.

c. Discussion et Conclusion

Nous avons retrouvé une différence d'évolution en fonction de la probabilité clinique initiale d'EP, telle qu'évaluée par le Score Révisé de Genève. Les résultats sont similaires lorsque l'on utilise la version Simplifiée du Score, ce qui va contre un poids déterminant d'un item par rapport à un autre.

Il est notable qu'aucun décès n'a été enregistré chez les patients avec probabilité clinique faible. Ceux-ci pourraient encourager un traitement ambulatoire, mais le faible effectif limite la portée de ce résultat. Enfin, il existe une tendance (non-significative) d'un plus fort taux de réadmission chez les patients avec probabilité clinique faible.

A l'heure actuelle, des efforts soutenus de la communauté scientifique doivent être fournis pour favoriser la diffusion et l'utilisation en pratique clinique des scores spécifiquement élaborés pour prédire le pronostic des patients avec EP. Dans cet esprit, il ne semble pas judicieux d'encourager l'utilisation exclusive de la valeur pronostique du score de probabilité clinique de Genève chez les patients avec EP, mais d'encourager l'utilisation de scores validés comme le PESI. Cependant, on peut noter que l'utilisation de nos résultats peut-être complémentaire au PESI. Dans le tableau 4 sont présentés les taux de décès à 3 mois des patients avec EP, selon le groupe PESI (« faible risque» ou « haut risque », en gras), calculé *a posteriori* et selon leur groupe de probabilité clinique.

| | | PESI faible risque 193 patients | | PESI haut risque 164 patients | | Total 357 patients | |
|------------------------------------|------------|------------------------------------|-----|----------------------------------|----------|-----------------------|-----------|
| Probabilité Clinique faible | Survivants | 48 (25%) | 48 | 9 (5%) | 9 | 57 (16%) | 57 |
| | Décédés | | 0 | | 0 | | |
| Probabilité Clinique intermédiaire | Survivants | 127 (66%) | 125 | 131 (80%) | 118 | 258 (72%) | 243 |
| | Décédés | | 2 | | 13 (10%) | | 15 (5.8%) |
| Probabilité Clinique forte | Survivants | 18 (9%) | 18 | 24 (15%) | 18 | 42 (12%) | 36 |
| | Décédés | | 0 | | 6 (25%) | | 6 (14.3%) |

Tableau 4 : Décès à 3 mois en fonction du score de probabilité clinique et du PESI

Sur ce petit effectif, on note qu'aucun des 57 patients classés en probabilité clinique faible n'est décédé, quelque soit le PESI. Inversement, parmi les 42 patients classés en probabilité clinique forte, aucun des 18 patients avec un PESI « faible risque » n'est décédé. La mortalité à 3 mois dans le groupe des patients classés PESI « haut risque » est de 11.6% (19/164). Chez les patients avec une probabilité clinique forte et un PESI « haut risque », la mortalité augmente à 25% (6/24). La combinaison du score de probabilité clinique et du PESI pourrait donc améliorer l'individualisation d'un groupe à haut risque de décès.

Valeur pronostique du score
de Genève chez les patients
où l'EP n'a pas été retenue

Prognostic value of the Geneva Prediction Rule in patients in whom Pulmonary Embolism is ruled out.

Laurent BERTOLETTI, Grégoire LE GAL, Drahomir AUJESKY, Olivier SANCHEZ, Pierre-Marie ROY, Franck VERSCHUREN, Henri BOUNAMEAUX, Arnaud PERRIER, Marc RIGHINI.

Article publié dans le *Journal of Internal Medicine* (IF 2009 : 5,942)

doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02328.x

a. Matériels et Méthodes

Tous les patients inclus dans CTEP4 et chez lesquels le diagnostic d'EP n'a pas été retenu ont été inclus dans l'analyse. Une EP n'était pas retenue : chez les patients avec une probabilité clinique faible ou intermédiaire en cas de D-Dimères (ELISA) inférieurs à 500 ng/mL ou d'un angioscanner négatif ; chez les patients avec une probabilité clinique forte en cas d'angioscanner négatif associé soit à une scintigraphie de ventilation/perfusion ou d'angiographie pulmonaire négatives.

La probabilité clinique était évaluée prospectivement par le SRG chez tous les patients. La probabilité clinique évaluée par le SSG était calculé a posteriori pour les besoins de l'étude.

Le critère de jugement principal était le taux de décès pendant les 3 mois de suivi, en fonction de la probabilité clinique d'EP évaluée par le SRG.

Les critères de jugement secondaires étaient les taux de réadmissions en fonction du SRG et les taux de décès et de réadmissions en fonction du SSG pendant les 3 mois de suivi.

b. Résultats

Le diagnostic d'embolie pulmonaire n'a pas été retenu pour 1336 patients des 1693 inclus (79%), avec un suivi à 3 mois complet pour 1334 d'entre eux, qui constituent la population de l'étude. 545 patients (41%) étaient classés en faible probabilité selon le SRG, 780 (59%) en probabilité intermédiaire et 9 (1%) en probabilité forte.

Les taux de décès et de réadmission selon le SRG sont présentés dans le tableau 5. A 3 mois, le taux de décès était de 3% (40/1334). La mortalité différait significativement en fonction du SRG. Le risque de décès était supérieur chez les patients avec probabilité intermédiaire (OR=8.7, 95%CI (2.7–28.5)) ou forte (OR=22.6, 95%CI (2.1–241.2)) par rapport aux patients avec une probabilité faible d'EP.

| <i>Outcome</i> | <i>Clinical probability (RGS)</i> | | | |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|-------------------|
| | <i>Low</i> <i>n=545</i> | <i>Intermediate</i> <i>n=780</i> | <i>High</i> <i>n=9</i> | <i>All</i> |
| <i>Death</i> | 3 (0.6%) | 36 (4.6%)* | 1 (11.1%)#& | 40/1334 (3.0%) |
| <i>Readmission</i> | 76 (13.9%) | 173 (22.2%)* | 3 (33.3%) | 252/1331§ (18.9%) |

Tableau 5 : Evolution à 3 mois en fonction de la probabilité clinique initiale évaluée par le SRG

§ : Information sur la réadmission manquante pour 3 patients.

Les 3 principales causes de décès étaient : un cancer (19), une insuffisance respiratoire (7) ou cardiovasculaire (6).

Le taux de réadmission à 3 mois (item manquant pour 3 patients) était de 19% (252/1331) et différait significativement en fonction du SRG. Il était significativement plus élevé en cas de probabilité intermédiaire (OR=1.8, 95%CI (1.3–2.4)) qu'en cas de probabilité faible. Il existait aussi un risque majoré chez les patients avec probabilité forte par rapport aux patients avec probabilité faible, mais cette différence n'était pas significative (OR=3.7, 95% CI (0.9–12.6), p=0.08). Les principales causes de réadmission étaient cardiovasculaires (48 cas, 19%), respiratoires (sauf cancer et infection, 43 cas, 17%), digestives (sauf cancer, 38 cas, 15%), cancer (27 cas, 11%) et infection aiguë (bronchopneumonie principalement, 26 cas, 10%). Le diagnostic retenu pour l'évènement initial et la cause de réadmission étaient identiques pour les deux tiers des patients réadmis pour des causes cardiorespiratoires.

Lorsque les patients étaient classés selon le Score Simplifié de Genève (où tous les items ont le même poids arithmétique), leur répartition était légèrement modifiée, 13 patients (au lieu de 9) étant classés en forte probabilité. Les résultats étaient confortés, la différence de risque de réadmission entre forte et faible probabilités devenait significative (OR=7.7, 95% (2.5–23.6)).

c. Discussion et Conclusion

Dans notre série, 3% des patients chez qui l'hypothèse d'EP n'aura pas été retenue seront décédés à trois mois, principalement d'un cancer ou d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire. Surtout, près d'un sur cinq seront réadmis aux urgences. En revenant à la probabilité clinique d'EP, évaluée par le Score Révisé de Genève, le clinicien peut prédire le risque de décès et de réadmission à 3 mois. La non-significativité du risque de réadmission chez les patients avec probabilité forte par rapport aux patients avec probabilité faible est possiblement liée à un manque de puissance statistique (OR=3.7, 95% CI (0.9–12.6), p=0.08). Les résultats sont similaires lorsque l'on utilise la version Simplifiée du Score. Ceci suggère que c'est plus la conjonction d'items que le poids prépondérant d'un d'entre eux (le cancer par exemple) qui détermine le résultat, comme dans le score de CHA2DS2-VASc utilisé pour prédire le risque embolique en cas de fibrillation auriculaire.

E. LIMITES DES SCORES, PROBLEMATIQUE PROPRE A LA POPULATION BPCO

1. Utilisation des scores chez les patients BPCO

Les deux scores les plus utilisés sont le Score de Genève et le Score de Wells. Les limites des scores découlent principalement de leurs différences et il existe un risque de mésusage. Sur le plan clinique, il a été démontré que ce mésusage est associé à un moins pronostic pour les patients (33). Ce mésusage est moins connu sur le plan scientifique, et un exemple a été fourni récemment par une étude portant sur l'incidence de l'EP chez des patients hospitalisés pour exacerbation de BPCO(55). Les auteurs concluaient que « *le Score de Wells apparaissait comme un outil significativement meilleur [que le score de Genève] pour rechercher une EP chez les patients BPCO* » (« *the Wells criteria appear to be a significantly better tool [than the Geneva score] for exploring COPD patients for PE* »). Dans une correspondance(56), nous pointons les limites méthodologiques rencontrées et introduisons la spécificité de la MVTE chez les patients souffrant de BPCO, spécificité qui sera abordée par la suite.

Tout d'abord, il n'existe pas d'étude ayant comparé directement ces scores avec une méthodologie rigoureuse, c'est-à-dire ayant comparé prospectivement un algorithme basé sur le score de Wells à un autre basé sur le score de Genève. Des études ayant comparé un score calculé prospectivement à un autre score calculé rétrospectivement suggèrent un rendement proche(29). On dispose simplement d'une méta-analyse récente, suggérant elle-aussi une précision assez similaire(30). L'erreur souvent réalisée dans la littérature est une comparaison *a posteriori* des résultats des scores chez des patients avec un diagnostic final déjà déterminé. Le nombre de patients dans les différents sous-groupes est comparé entre les scores, habituellement dans un collectif de patients déjà évalués pour la suspicion d'EP(55; 57; 58) (tableau 6).

| Etudes | Méthodes | Prévalence de l'EP/ Score de Probabilité Clinique |
|----------------------------------|--|---|
| Tillie-Leblond et al.(57) | Etude prospective monocentrique / Exacerbation aiguë de BPCO, sans cause évidente retrouvée, avec calcul <i>a posteriori</i> du Score de Genève (2001) | 49 EP sur 197 BPCO en exacerbation (25%) : 11 EP sur 119 PC faible (9.2%) 35 EP sur 75 PC intermédiaire (46.7%) 3 EP sur 3 PC Forte (100%) |
| Monreal M et al.(58) | Registre prospectif multicentrique/ Sous-groupe de BPCO avec EP, avec calcul <i>a posteriori</i> du Score de Genève (2001) | 500 patients BPCO avec EP : 90 patients classés PC faible (23%) 259 patients classés PC intermédiaire (66%) 44 patients classés PC forte (11%) |
| Gunen H et al.(55) | Etude prospective monocentrique / Exacerbation aiguë de BPCO, avec calcul <i>a posteriori</i> du Score de Genève (2001) | 131 patients BPCO en exacerbation : 0 EP sur 14 PC faible (0%) 13 EP sur 111 PC intermédiaire (11.7%) 5 EP sur 6 PC Forte (83.3%) |

Tableau 6: principaux résultats de distributions de la probabilité clinique d'EP chez les BPCO.

Cette technique intègre plusieurs biais. L'objectif des scores est de déterminer la succession d'examens à réaliser avant de décider de retenir le diagnostic d'EP ou de stopper les investigations. Or les patients classés *a posteriori* en probabilité clinique faible selon le SRG n'auront possiblement pas suivi l'algorithme validé pour sous-groupe. Une conséquence est la déflation du nombre de patients classés en probabilité faible (10% dans l'étude de Gunen et al.(55) contre 50% habituellement).

Le calcul rétrospectif du score expose à des données manquantes que les auteurs contournent en délaissant certains items du score (par exemple données radiologiques dans l'étude de Monreal et al.(58)).

Une autre erreur repose sur la validité externe. Le Score de Genève n'est validé que chez des patients ambulatoires arrivant aux urgences (*inpatients*). Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser chez des patients déjà hospitalisés (*outpatients*).

Enfin, le Score de Wells est grandement influencé par le sens clinique du médecin, avec l'item « diagnostic alternatif moins probable ». Or, la BPCO est caractérisée par la présence de symptômes respiratoires chroniques, se majorant lors d'exacerbations. La fréquence de ces exacerbations tend à les banaliser. Des études anatomopathologiques ont retrouvé une EP chez 20% des patients BPCO décédés à l'hôpital dans les suites d'une exacerbation(59) et l'existence d'une BPCO était associée à un risque majeur de mourir d'EP sans que le diagnostic soit évoqué avant le décès(20; 59). Ainsi, l'existence d'une BPCO chez un patient se présentant avec des symptômes respiratoires compatibles avec une EP peut influencer de façon prépondérante sur l'item du « diagnostic alternatif moins probable ». Dans une cohorte espagnole de patients avec EP, 63% des BPCO étaient classés en EP « peu-probable » contre 19% des patients sans BPCO(60).

2. Problématique propre de la MVTE chez les patients BPCO

La BPCO entretient plusieurs spécificités vis-à-vis de la MVTE, en particulier de l'EP : une BPCO peut gêner l'évocation d'une EP, comme son évaluation diagnostique ; une BPCO est un facteur de mauvais pronostic chez les patients avec EP diagnostiquée.

L'évocation d'une EP peut-être difficile chez les patients BPCO, du fait de symptômes similaires(61), en particulier lors d'une exacerbation. Ainsi, aucune donnée clinique ou gazométrique ne différait entre les patients BPCO avec EP de ceux sans EP, dans l'étude de Tillie-Leblond et al.(57). Cette difficulté d'évocation du diagnostic est illustrée par un retard diagnostic(60; 62), et un taux important de décès par une EP non-évoquée en pré-mortem(20; 59). Dans une étude rétrospective portant sur 778 autopsies, 67 décès étaient attribués à une EP. Une fois sur deux, l'EP avait été évoquée avant le décès du patient, sauf chez les patients BPCO où une EP n'avait été évoquée que chez 13% des patients BPCO décédés par EP(20). Dans une autre série rétrospective s'intéressant à 43 patients décédés après avoir été hospitalisés pour une exacerbation de BPCO, une EP (non-évoquée en pré-mortem) était retrouvée dans 20% des cas(59).

Dans les études de diagnostic de l'EP, l'existence d'une BPCO était un facteur de retard diagnostic, avec un délai entre le début des symptômes et la recherche d'EP supérieur à 3 jours chez plus d'un patient BPCO sur deux dans une cohorte espagnole de patient avec EP(60). Dans une étude ancillaire d'ANTELOPE, ce délai était en moyenne de 6 jours pour les BPCO contre 2 jours pour les patients sans BPCO(62).

En cas de suspicion d'EP, la BPCO est plus fréquemment associée à une prise en charge inadaptée(33). Même s'ils sont suivis, le rendement des algorithmes diagnostics peut être diminué : soit par l'intégration d'une exacerbation de BPCO comme diagnostic alternatif dans le score de Wells ce qui majore la proportion de patients classés en « EP peu probable » (60), soit par l'augmentation du nombre de patients à tester pour obtenir des D-Dimères normaux, la BPCO étant associée à un syndrome inflammatoire systémique chronique. Le nombre de patients à tester pour avoir un test négatif passait de 3.1 pour la population générale à 4.4 pour les patients BPCO inclus dans la CHRISTOPHER Study (63).

Ces difficultés diagnostiques sont problématiques car la BPCO est une maladie fréquente (plus de 15% des plus de 65 ans(64)) et c'est une des comorbidités les plus fréquemment retrouvées chez les patients suspects d'EP(45). De plus, la prévalence de l'EP chez les patients avec un tableau d'exacerbation de BPCO n'est pas clairement établie, oscillant entre 1.5 et 25% en fonction des études(55; 57; 65).

Du fait de réserves vasculaires pulmonaires diminuées, la BPCO est un facteur de mauvais pronostic chez les patients avec EP(21; 36; 38). La mortalité des patients BPCO avec EP est deux fois plus élevée (entre 40 et 50% à un an) que celle des patients BPCO sans EP(55; 66).

Par ailleurs, la BPCO est reconnue comme un facteur de risque modéré de MVTE(23). L'analyse de registres administratifs nous a fait évoquer la possibilité d'une autre particularité : **la BPCO est-elle un facteur de risque de MVTE comme les autres ?**

La présentation usuelle de la MVTE est de 2 TVP pour une 1 EP(2; 7). Certains facteurs de risque de MVTE (comme la chirurgie de prothèse totale de genou) exposent principalement au risque de TVP. Or l'analyse post-hoc de données extraites de registres administratifs de santé(67-70), et basées sur des codages diagnostics, suggère que l'augmentation du risque de MVTE chez les patients BPCO s'exprime principalement par une augmentation de l'EP (cf tableau 7).

| | Patients | EP BPCO vs EP non BPCO | TVP BPCO vs TVP non BPCO |
|---|--|------------------------|--------------------------|
| Étude rétrospective de registre administratif, USA(70) | 58 392 000 adultes hospitalisés entre 1973 et 2003 | RR= 1.92 | RR= 1.30 |
| Étude rétrospective de registre administratif, Saskatchewan(69) | 11 493 BPCO matchés 1/2, entre 1997 et 2000 | OR= 5.46 (4.25-7.02) | NA |
| Étude rétrospective de registre administratif Anglais(67) | 35 772 BPCO matchés 1/1, entre 1995 et 2005 | OR= 2.51 (1.62-3.87) | OR= 1.35 (0.97-1.89) |
| Étude rétrospective de registre administratif, USA(68) | 45 966 BPCO hosp. matchés 1/1, entre 1996 et 1999 | OR= 4.69 (3.04-7.22) | NA |

Tableau 7 : comparaison de la présentation de la MVTE (TVP ou EP) entre BPCO et non-BPCO

Les difficultés cliniques actuelles devant ces patients font déjà craindre un sous-diagnostic de l'EP. Si cette modification de présentation clinique se confirmait, cette crainte serait confortée et aggravée. Il faudrait alors encourager l'élaboration d'un processus de screening plus large, afin d'éviter un sous-traitement dans un groupe de patients déjà à risque élevé de décès en cas d'EP diagnostiquée.

De plus, très peu de données relatives au pronostic des patients BPCO avec MVTE sont disponibles, en particulier, on ne sait pas si ces patients saignent ou récidivent plus, en général, et en fonction de la présentation initiale de la MVTE. Ces points sont d'importance afin d'évaluer d'abord la balance « bénéfique/risque » des traitements anticoagulants actuels. L'arrivée prochaine d'anticoagulants oraux (avec pour certains l'étude des doses intermédiaires en traitement d'entretien) ouvre la perspective de doses adaptées aux risques, avec par exemple une dose pleine en cas de sur-risque de récurrences, ou bien une dose plus faible en cas de sur-risque d'hémorragies.

Notre travail sur la BPCO s'est donc articulé en deux temps.

Nous avons tout d'abord recherché une différence dans la présentation et le pronostic de la MVTE chez les patients BPCO par rapport aux patients non-BPCO.

Dans un second temps, nous avons recherché les différences de caractéristiques initiales et de pronostic entre les patients BPCO se présentant avec une EP par rapport à ceux se présentant avec une TVP, dans le registre RIETE.

RIETE (Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica) est un registre prospectif international (Espagne, France, Italie, Israël, Suisse, Allemagne), multicentrique, en cours, incluant les patients consécutifs avec MVTE symptomatique et objectivement prouvée. Après inclusion, tous les patients sont suivis 3 mois, afin de relever les décès, les récurrences de MVTE et les événements hémorragiques.

3. Présentation de la MVTE chez les patients avec BPCO

**Présentation clinique et
évolution de la MVTE chez
les patients BPCO.**

Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease.

Laurent BERTOLETTI; Sara QUENET; Patrick MISMETTI; Luis HERNÁNDEZ; Juan José MARTÍN-VILLASCLARAS; Carlos TOLOSA; Mariano VALDÉS; Manuel BARRÓN; José A. TODOLÍ; Manuel MONREAL and the RIETE Investigators.

Accepté sous réserve de modifications.

a. Matériels et Méthodes

La présentation clinique (EP avec ou sans TVP, versus TVP) ainsi que l'évolution à 3 mois (décès, récurrence de MVTE, hémorragies) ont été comparés entre patients BPCO et patients non-BPCO, chez les patients adultes inclus dans RIETE. Les critères d'exclusion étaient des difficultés prévisibles de suivi à 3 mois, ainsi qu'une inclusion dans un essai thérapeutique.

Chez les patients suspects de TVP, celle-ci était retenue par la non-compressibilité d'une veine du réseau profond à l'échodoppler veineux, ou en cas de défaut endovasculaire à la phlébographie. Chez les patients suspects d'EP, celle-ci était retenue en cas de défauts endovasculaires à l'angioscanner thoracique ou à l'angiographie, de scintigraphie pulmonaire de ventilation/perfusion classée en haute probabilité ou en probabilité intermédiaire en cas de TVP concomitante objectivement prouvée, et en cas de thrombus échocardiographique dans les cavités droites.

Les caractéristiques cliniques ainsi que les facteurs de risque de thrombose étaient relevés prospectivement. La présence de BPCO était renseignée de façon prédéterminée par l'investigateur. Les patients BPCO étant à risque d'être immobilisés pour exacerbation, risque non-partagé (par définition) avec les non-BPCO, une variable « immobilisation pour raison non-chirurgicale – à l'exception des exacerbations de BPCO » a été créée. Tous les patients ont été suivis 3 mois et les événements (décès, récurrence, hémorragie) ont été adjudiqués.

b. Résultats

Au 1er novembre 2009, 28920 patients avec MVTE symptomatiques ont été inclus dans le registre, dont 2984 (10.3%) souffrant d'une BPCO. Les caractéristiques initiales incluant la présentation clinique de la MVTE sont présentées dans le tableau 8 ci-dessous. En résumé, les patients BPCO étaient plus fréquemment : de sexe masculin, d'âge supérieur à 75 ans, obèses ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Parmi les facteurs de risque, les patients BPCO étaient moins nombreux à souffrir d'un cancer ou à avoir été immobilisés soit par chirurgie, soit dans le cadre de la variable « immobilisation pour raison non-chirurgicale – à l'exception des exacerbations de BPCO ».

L'EP était la plus fréquente forme de présentation clinique de MVTE chez les patients BPCO (1761, 59%) et était significativement plus associée avec les patients BPCO qu'avec les patients non-BPCO (OR: 1.64 [1.49 – 1.80]).

Pendant les 3 mois de suivi, les taux de décès (10.8% vs 7.6%), d'hémorragies mineures (4.5% vs 2.3%) et ou de survenue d'une EP (1.5% vs 1.1%) étaient significativement plus élevées chez les patients BPCO. La première cause de décès chez les patients BPCO était l'EP, et survenait majoritairement dans les 7 premiers jours (52 des 69 cas). Une tendance en faveur d'un excès d'hémorragies majeures chez les patients BPCO (2.7% contre 2.2% des non-BPCO) était notée.

c. Discussion et Conclusion

Nous confirmons que les patients BPCO se présentent plus fréquemment avec une EP qu'une TVP, à la différence des patients non-BPCO. Leur pronostic est moins bon : ils sont plus nombreux à mourir d'EP (qui est la première cause de décès dans les 3 mois), mais présentent aussi plus souvent des hémorragies mineures, ce qui pose un problème thérapeutique.

L'augmentation de la présentation sous forme d'EP peut être expliquée soit par un sur-diagnostic de l'EP, soit par un tropisme pulmonaire majoré de la MVTE. Les données anatomopathologies présentées auparavant iraient plutôt en faveur d'un sous-diagnostic de l'EP chez les BPCO, ce qui va contre le sur-diagnostic comme explication. Concernant le tropisme pulmonaire de la MVTE chez les patients BPCO, ce point avait été évoqué par la découverte d'images de thrombose proximale lors d'échocardiographie transoesophagienne chez 12 patients BPCO sur 25 (48%, versus 2 patients sur 27 avec insuffisance cardiaque chronique choisis comme contrôles)(71). Aucun de ces patients n'avait d'antécédent connu d'EP ou de TVP proximale. Dans la majorité des cas, ces images siégeaient dans l'artère pulmonaire droite et étaient compatibles (sur le plan échocardiographique) avec des images de thrombose in situ. Cette étude n'a jamais été confirmée, mais des données expérimentales récentes démontrent une activité pro-thrombotique spécifique chez les patients BPCO, en particulier au niveau vasculaire pulmonaire (dysfonction des cellules endothéliales(72)) et durant les exacerbations(73-77).

Concernant leur évolution, il n'existe pas de différence en termes de récurrence de MVTE (toute forme confondue). Cependant, l'EP est la forme privilégiée de récurrence, et il est possible que certains patients soient décédés d'EP fatale non diagnostiquée. Leur risque hémorragique semble accru, ce qui peut être expliqué par la fréquence de co-prescriptions de corticoïdes augmentant le risque de saignement digestifs (en particulier lors des exacerbations) ou d'antiagrégants plaquettaire, ces patients ayant fréquemment une atteinte cardiovasculaire associée(78).

Cette augmentation à la fois du risque de décès par EP, de récurrence sous la forme d'une EP mais aussi d'hémorragie sous traitement anticoagulant pose de nouvelles questions sur les thérapeutiques les plus adaptées à ce sous-groupe de patients.

4. Impact de la présentation initiale sur l'évolution de la MVTE chez les patients BPCO

Impact de la présentation initiale sur
l'évolution de la MVTE
chez les patients BPCO

Influence of the initial venous thrombo-embolism event on outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: findings from the RIETE registry

Sara QUENET*; Laurent BERTOLETTI*; Silvy LAPORTE; Luis HERNÁNDEZ; Juan José MARTÍN-VILLASCLARAS; Manuel MONREAL and the RIETE Investigators.

*contributed equally to the work.

a. Matériels et Méthodes

L'analyse s'est concentrée sur les patients adultes porteurs de BPCO inclus dans le registre RIETE. Les caractéristiques cliniques initiales ainsi que les facteurs de risque de thrombose, ainsi que l'évolution à 3 mois (décès, récurrence de MVTE, hémorragies) ont été comparés entre patients se présentant avec une EP (avec ou sans TVP) aux patients se présentant avec une TVP sans EP symptomatique. Les critères d'exclusion étaient des difficultés prévisibles de suivi à 3 mois, ainsi qu'une inclusion dans un essai thérapeutique. Les critères d'évaluation étaient similaires à ceux de la première étude.

Tous les patients ont été suivis 3 mois et les événements (décès, récurrence, hémorragie) ont été adjudiqués. La relation entre la présentation initiale de la MVTE et la survenue de chacun de ces événements a été étudiée par régression logistique, incluant les possibles facteurs confondants.

b. Résultats

L'EP était la présentation clinique la plus fréquente, survenant chez 1761 (59%) des 2984 patients BPCO. Les patients avec EP étaient plus fréquemment âgés et de sexe féminin que les patients BPCO avec TVP, lesquels étaient plus fréquemment obèses et avec antécédents de MVTE.

Pendant les 3 mois de suivi, les incidences cumulées d'EP, de décès et de saignement majeur étaient respectivement de 1.5% (95% CI [1.1% - 1.9%]), 10.8% [2.1% - 3.2%] and 2.6% [9.7% - 11.9%]. Les facteurs associés à ces événements sont représentés dans le tableau 10. Une EP initiale était associée à un risque accru de décès ou de saignement majeur chez les patients BPCO.

c. Discussion et Conclusion

Les patients BPCO se présentant avec une EP sont plus fréquemment des femmes et des personnes âgées. Ils encourent un risque accru de décès ou d'hémorragie majeure pendant les 3 mois de suivi, par rapport aux patients BPCO avec TVP.

Dans la population générale avec MVTE, l'âge avancé est un facteur préférentiellement associé à l'EP(79), ce qui est similaire chez les BPCO. Concernant le genre, les données sont conflictuelles: pas d'impact du sexe sur la présentation de la MVTE dans une étude de suivi de population en Norvège(1) alors que le genre féminin était associé à l'EP dans une des premières études issues du registre RIETE(80). Malgré un sex-ratio est de 2 hommes pour 1 femme dans notre population BPCO, le sexe féminin est significativement associé à la présentation EP. La « Nurses' Health Study » a montré que le tabagisme actif était un facteur de risqué d'EP chez les femmes(81). Or, les femmes semblent plus sensibles aux dommages du tabac, en termes de développement et de sévérité de BPCO(82) comme en termes de formation et de stabilisation de thrombus(83).

Il est globalement reconnu que la forme de la récurrence est habituellement identique à la présentation initiale dans la population générale avec MVTE(84). Cette donnée a été discutée par les récents résultats de l'étude EINSTEIN-TVP(51), où le taux de récurrence sous forme de TVP (1.6%) était similaire au taux de récurrence sous forme d'EP (1.4%) dans le bras enoxaparine/AVK. Dans une population de patients avec une prédominance de l'EP comme présentation initiale, nous avons trouvé une tendance non-significative en faveur d'une augmentation du risque d'EP chez les patients ayant présenté initialement une EP. Du fait de la difficulté de diagnostic de l'EP chez les patients BPCO, il est possible que les nouvelles EP aient été non-diagnostiquées, les patients mourant ou recevant le diagnostic d'exacerbation de BPCO. Il est aussi possible que nous manquions de puissance statistique malgré l'utilisation de la plus grande base de données cliniques actuellement disponible.

F. CONCLUSIONS et PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES POTENTIELLES

1. Valeur pronostique du score de probabilité clinique de Genève

a. chez les patients où le diagnostic d'EP n'a pas été retenu

Les principales implications cliniques et thérapeutiques potentielles portent principalement sur ce groupe qui représente entre 70 et 90% (16-19) des patients suspects d'EP. Ils posent plusieurs problèmes : un diagnostic alternatif n'est pas toujours facilement obtenu, un tiers passeront un nouveau scanner thoracique pour une nouvelle suspicion d'EP dans l'année(49), et leur mortalité est proche de celle des patients où le diagnostic d'EP a été retenu(44; 45).

Revenir à l'évaluation initiale de la probabilité clinique pourrait aider la décision thérapeutique du clinicien. Les patients classés en faible probabilité clinique ont un risque très faible de décès et de réadmission dans les 3 mois. Ils pourraient bénéficier d'une **prise en charge ambulatoire** avec une **thérapeutique adaptée** au diagnostic alternatif retenu (par exemple : pleuro-pneumopathie infectieuse).

Inversement, les patients avec une probabilité clinique forte sont à haut risque de décès et de réadmission dans les 3 mois. Si le diagnostic retenu pour l'évènement initial est une exacerbation de maladie cardiorespiratoire chronique (insuffisance cardiaque gauche, maladie asthmatique, ...), 2/3 de ces patients seront réadmis pour cette même raison dans les 3 mois. La gravité de l'évènement initial (ayant fait suspecter une EP) devrait être perçue comme un signe fort de perte de contrôle de la maladie chronique.

Un projet de recherche thérapeutique pourrait évaluer l'intérêt d'une **augmentation de la pression thérapeutique**, c'est-à-dire du traitement de fond (par exemple : augmentation de la dose de corticoïdes inhalés en cas d'asthme, adaptation des bêta-bloquants en cas de myocardiopathie ischémique ...), lors d'une courte hospitalisation en milieu spécialisé, chez les patients où le diagnostic alternatif retenu sera la déstabilisation d'une maladie chronique, en fonction de la probabilité clinique initiale.

b. chez les patients où la suspicion d'EP a été retenue,

Nos travaux montrent que le risque de décéder dans les 3 mois augmente avec la probabilité d'EP, évaluée par le Score Révisé de Genève. Inversement, le risque de réadmission est important, et tend à diminuer dans le sens opposé de la probabilité d'EP.

Le fort taux de réadmission chez les patients initialement classés en probabilité clinique faible est notable, de même que sa tendance à diminuer avec l'augmentation de la probabilité clinique. Par exemple, Les taux de réadmission à 3 mois étaient respectivement de 21.8%, [12.8-34.5%], 16.3%, [12.3-21.2%] et 7.4%, [1-24.5%], entre les patients classés en faible, intermédiaire et forte probabilité clinique selon le score simplifié de Genève.

Ce point engage principalement une réflexion sur l'**adéquation entre le problème clinique du patient, le Diagnostic retenu et la Thérapeutique proposée**. La Thérapeutique doit être adaptée au Diagnostic, lequel est habituellement élaboré à partir des symptômes du patient. Or, la Médecine devient de plus en plus technique, avec un recours de plus en plus fréquent à des examens complémentaires de plus en plus sensibles. Les progrès de l'imagerie ont par exemple fait émerger un nouveau problème thérapeutique qui est l'EP « asymptomatique » ou « de découverte fortuite », souvent sous-segmentaire, lors de la réalisation d'un angioscanner thoracique pour une autre raison (par exemple en oncologie(85)). Les D-Dimères sont très (trop ?) facilement prescrits, par exemple dans les bilans de malaise(86), alors même que la physiopathologie des malaises dans l'EP est peu claire (bas débit sur EP massive ? malaise vagal par douleurs pleurales intenses dans les EP distales ?). Le risque est alors important d'attribuer l'essentiel du tableau clinique à une EP qui serait en fait un **épiphénomène synchrone non-causal** chez un patient à risque. L'exemple le plus typique est celui du malaise chez une personne de 80 ans, avec un cancer actif ou une chirurgie récente, qui sera classée en faible probabilité clinique, qui aura 19 chances sur 20 d'avoir des D-Dimères positifs(87), et chez qui on diagnostiquera une EP sous-segmentaire à l'angioscanner, ou distale en scintigraphie pulmonaire. Si le malaise était en fait lié à une hypotension orthostatique (plus de 30% des plus de 75 ans) ou à un trouble du rythme et/ou de la conduction cardiaque (Fibrillation auriculaire chez plus de 10% des plus de 80 ans), la thérapeutique anti-thrombotique prescrite sera au mieux inefficace, au pire responsable d'un accident aux anticoagulants lors d'une nouvelle chute.

Un projet de recherche thérapeutique pourrait évaluer l'efficacité et la tolérance de **doses intermédiaires voire prophylactiques** de traitement anticoagulant chez des patients avec EP retenue malgré une faible probabilité clinique. Ce nouvel éventail de doses sera bientôt possible grâce aux nouveaux anticoagulants, pour lesquels des doses intermédiaires sont évaluées dans le traitement d'entretien de la MVTE (par exemple l'Apixaban dans l'étude AMPLIFY EXTENSION).

2. Chez les patients avec BPCO et MVTE

Nous avons trouvé que l'EP était la présentation clinique de la MVTE la plus fréquemment diagnostiquée chez les patients BPCO, et que ces patients avaient un moins bon pronostic que les patients sans BPCO, avec plus de décès par EP (principale cause de décès), plus de récurrences sous la forme d'une EP mais aussi plus de complications hémorragiques pendant les 3 mois de suivi. La majeure partie des décès par EP survenait dans les 7 premiers jours (52 sur 69), alors que cette période enregistrait un tiers des complications hémorragiques (majeures ou mineures).

Il y a donc un **besoin urgent de thérapeutiques** plus efficaces sur le risque de décès par EP, mais n'exposant pas le patient à une augmentation du risque hémorragique. Dans cette optique, deux projets de recherche thérapeutique peuvent être réfléchis.

La première option serait d'utiliser un **traitement complémentaire au traitement anticoagulant standard, efficace sur le risque embolique et ne majorant le risque hémorragique**. On sait que l'insertion d'un Filtre Cave diminue significativement le risque d'EP chez les patients avec TVP, sans majoration du risque hémorragique(88). Il existe maintenant des Filtres Caves retirables(89), actuellement testés –en complément du traitement anticoagulant- dans le traitement des EP chez les patients à risque d'EP Fatale (PREPIC 2, NCT00457158). Les Filtres Caves retirables pourraient être une thérapeutique adaptée dans cette indication.

La seconde option serait d'utiliser un **traitement anticoagulant pour lequel il serait possible de moduler le rapport « risque embolique / risque hémorragique »**. L'arrivée prochaine de nouveaux anticoagulants pourrait répondre à cette problématique. Par exemple, l'étude AMPLIFY EXTENSION évalue le rapport risque/bénéfice de différentes doses d'Apixaban dans la prévention secondaire de la MVTE. Si les conclusions de ces études étaient positives, il serait possible d'évaluer l'efficacité et la tolérance de modulations de doses chez des patients BPCO avec MVTE, particulièrement chez les patients présentant les facteurs retrouvés comme prédictifs d'hémorragie majeure : EP initiale, immobilisation ou chirurgie récentes.

Enfin, des **efforts sur la prévention** doivent être poursuivis, car deux tiers des patients BPCO immobilisés n'avaient pas reçu de thromboprophylaxie. Ce point est d'autant plus regrettable que les patients BPCO étaient fortement représentés dans les principales études de thromboprophylaxie en milieu médical(90-93). Néanmoins, les résultats récents d'EXCLAIM(94) (où 40% des patients étaient porteurs d'une BPCO) et de MAGELLAN (Rivaroxaban) n'encouragent pas à proposer de thromboprophylaxie prolongée chez les patients BPCO immobilisés, ceux-ci semblant à risque hémorragique majoré.

G. BIBLIOGRAPHIE

1. Naess I a, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. [Internet]. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2007 Apr ;5(4):692-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17367492>
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. [Internet]. *Thrombosis and haemostasis*. 2000 May ;83(5):657-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10823257>
3. Park B, Messina L, Dargon P, Huang W, Ciocca R, Anderson F a. Recent trends in clinical outcomes and resource utilization for pulmonary embolism in the United States: findings from the nationwide inpatient sample. [Internet]. *Chest*. 2009 Oct ;136(4):983-90. [cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525357>
4. Silverstein MD, Heit J a, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. [Internet]. *Archives of internal medicine*. 1998 Mar ;158(6):585-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521222>
5. DeMonaco N a, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. [Internet]. *The American journal of medicine*. 2008 Jul ;121(7):611-7. [cited 2010 Aug 8] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2711635&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. [Internet]. *Lancet*. 1960 Jul ;1(7138):1309-12. [cited 2011 Jan 31] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13797091>
7. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. *Thromb Haemost*. 2007 ;98(3):756-764.
8. Bertoletti L, Mismetti P. [Initial antithrombotic therapy for pulmonary embolism.]. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011 Feb ;28(2):216-226.
9. Imbs JL, Pouyanne P, Haramburu F, Welsch M, Decker N, Blayac JP, et al. [Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance]. *Thérapie*. 1999 ;54(1):21-7.
10. Perrier A, Bounameaux H. Accuracy or outcome in suspected pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2006 ;354(22):2383-5.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. [Internet]. *Thrombosis and haemostasis*. 2000 Mar ;83(3):416-20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744147>
12. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Archives of Internal Medicine*. 2001 Jan ;161(1):92-7.

13. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Perrier A, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. [Internet]. *Archives of internal medicine*. 2006 Jan ;166(2):176-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432085>
14. Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism: running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. [Internet]. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2004 Aug ;2(8):1244-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304024>
15. Hildner FJ, Ormond RS. Accuracy of the clinical diagnosis of pulmonary embolism. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1967 Nov 13;202(7):567-70.
16. PIOPED. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1990 ;263(20):2753-9.
17. Perrier A, Roy P-M, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier A-L, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. [Internet]. *The American journal of medicine*. 2004 Mar ;116(5):291-9.[cited 2010 Dec 19] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984813>
18. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. [Internet]. *Lancet*. 2008 Apr ;371(9621):1343-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424324>
19. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. 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. [Internet]. *Annals of internal medicine*. 2001 Jul ;135(2):98-107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11453709>
20. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest*. 2001 Sep ;120(3):791-5.
21. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. [Internet]. *Circulation*. 2008 Apr ;117(13):1711-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347212>
22. Bounameaux H, Becker F, Bertolotti L, Nendaz M, Robert-Ebadi H, Righini M, et al. [Pulmonary embolism: role of the diagnostic and prognostic scores]. *Revue Médicale Suisse*. 2010 Feb 10;6(235):282, 284-6.
23. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2008 Sep ;29(18):2276-315.
24. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Annals of internal medicine*. 2006 Feb 7;144(3):165-71.

25. Klok F a, Zondag W, Kralingen KW van, Dijk APJ van, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. [Internet]. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010 Mar ;181(5):501-6.[cited 2010 Sep 28] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965808>
26. Kline JA, Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Mitchell AM. Prospective study of the diagnostic accuracy of the simplify D-dimer assay for pulmonary embolism in emergency department patients. [Internet]. Chest. 2006 Jun ;129(6):1417-23.[cited 2011 Jan 27] Available from: <http://chestjournal.chestpubs.org/content/129/6/1417.full>
27. Miniati M, Bottai M, Monti S, Salvadori M, Serasini L, Passera M. Simple and accurate prediction of the clinical probability of pulmonary embolism. [Internet]. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008 Aug ;178(3):290-4.[cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436792>
28. Righini M, Perrier a, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. [Internet]. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2008 Jul ;6(7):1059-71.[cited 2010 Nov 1] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419743>
29. Klok F a, Kruisman E, Spaan J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. 2008 Jan ;6(1):40-4.
30. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010 ;8(5):957–970.
31. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2000 Jul 5;284(1):79-84.
32. Leclercq MGL, Kruip MJHA, Mac Gillavry MR, Van Marwijk Kooy M, Büller HR. Observer variability in the assessment of clinical probability in patients with suspected pulmonary embolism. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2004 Jul ;2(7):1204-6.
33. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism [Internet]. Annals of internal medicine. 2006 ;144(3):157.[cited 2011 Mar 3] Available from: <http://www.annals.org/content/144/3/157.full>
34. Runyon MS, Richman PB, Kline JA. Emergency medicine practitioner knowledge and use of decision rules for the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism: variations by practice setting and training level. [Internet]. Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2007 Jan ;14(1):53-7.[cited 2011 Mar 5] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119186>
35. Wicki J, Perrier a, Perneger TV, Bounameaux H, Junod a F. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. [Internet]. Thrombosis and haemostasis. 2000 Oct ;84(4):548-52.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11057848>
36. Aujesky D, Obrosky DS, Stone R a, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. [Internet]. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005 Oct ;172(8):1041-6.[cited 2011 Jan 22] Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2718410&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

37. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. [Internet]. *Archives of internal medicine*. 2010 Aug ;170(15):1383-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20696966>
38. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. [Internet]. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010 Jan ;181(2):168-73.[cited 2010 Jul 8] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910608>
39. Nendaz M, Bandelier P, Aujesky D, Cornuz J, Roy P, Bounameaux H, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004 Apr 5;911232-1236.
40. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy P-M, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism [Internet]. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008 Sep ;943-948.[cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.schattauer.de/index.php?id=1214&doi=10.1160/TH08-05-0285>
41. Otero R, Uresandi F, Jiménez D, Cabezudo M, Oribe M, Nauffal D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thrombosis research*. 2010 Jul ;126(1):e1-5.
42. Donato A a, Scheirer JJ, Atwell MS, Gramp J, Duszak R. Clinical outcomes in patients with suspected acute pulmonary embolism and negative helical computed tomographic results in whom anticoagulation was withheld. *Archives of internal medicine*. 2003 Sep ;163(17):2033-8.
43. Strijen MJL van, Bloem JL, Monyé W de, Kieft GJ, Pattynama PMT, Berg-Huijsmans A van den, et al. Helical computed tomography and alternative diagnosis in patients with excluded pulmonary embolism. [Internet]. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005 Nov ;3(11):2449-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16241943>
44. Poulsen SH, Noer I, Møller JE, Knudsen TE, Frandsen JL. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients. [Internet]. *Journal of internal medicine*. 2001 Aug ;250(2):137-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489063>
45. Akram a R, Cowell GW, Logan LJ a, Macdougall M, Reid JH, Murchison JT, et al. Clinically suspected acute pulmonary embolism: a comparison of presentation, radiological features and outcome in patients with and without PE. [Internet]. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009 Jun ;102(6):407-14.[cited 2010 Sep 11] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376792>
46. Hall WB, Truitt SG, Scheunemann LP, Shah S a, Rivera MP, Parker L a, et al. The prevalence of clinically relevant incidental findings on chest computed tomographic angiograms ordered to diagnose pulmonary embolism. *Archives of internal medicine*. 2009 Nov ;169(21):1961-5.
47. Bernard Bagattini S, Bounameaux H, Perneger T, Perrier a. Suspicion of pulmonary embolism in outpatients: nonspecific chest pain is the most frequent alternative diagnosis. [Internet]. *Journal of internal medicine*. 2004 Aug ;256(2):153-60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15257728>

48. Glombiewski JA, Rief W, Bösner S, Keller H, Martin A, Donner-Banzhoff N. The course of nonspecific chest pain in primary care: symptom persistence and health care usage. [Internet]. *Archives of internal medicine*. 2010 Feb ;170(3):251-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142569>
49. Kline J a, Courtney DM, Beam DM, King MC, Steuerwald M. Incidence and predictors of repeated computed tomographic pulmonary angiography in emergency department patients. *Annals of emergency medicine*. 2009 Jul ;54(1):41-8.
50. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. [Internet]. *The New England Journal of Medicine*. 2009 ;361(24):2342-2352. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966341>
51. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. [Internet]. *The New England journal of medicine*. 2010 Dec ;363(26):2499-510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21128814>
52. Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. [Internet]. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008 Aug ;6(8):1313-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18541000>
53. Squizzato a, Galli M, Dentali F, Ageno W. Outpatient treatment and early discharge of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2009 May ;33(5):1148-55.
54. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010 Aug ;8(8):1716-22.
55. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *The European Respiratory Journal*. 2010 Jun ;35(6):1243-8.
56. Bertoletti L, Righini M. Adequate use of PE clinical prediction rule in COPD patients. *European Respiratory Journal*. 2010 Dec ;37(1):218-219.
57. Tillie-Leblond I, Marquette C-hugo, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Annals of internal medicine*. 2006 ;144(6):390.
58. Monreal M, Muñoz-Torrero JFS, Naraine VS, Jiménez D, Soler S, Rabuñal R, et al. Pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *The American journal of medicine*. 2006 Oct ;119(10):851-8.
59. Zvezdin B, Milutinov S, Kojicic M, Hadnadjev M, Hromis S, Markovic M, et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation. *Chest*. 2009 Aug 1;136(2):376-80.
60. Fernández C, Jiménez D, De Miguel J, Martí D, Díaz G, Sueiro A. [Chronic obstructive pulmonary disease in patients with acute symptomatic pulmonary embolism]. *Archivos de bronconeumología*. 2009 Jun ;45(6):286-90.

61. Lesser B a, Leeper KV, Stein PD, Saltzman H a, Chen J, Thompson BT, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Internet]. *Chest*. 1992 Jul ;102(1):17-22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1623748>
62. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. *Ad. American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000 Dec ;162(6):2232-7.
63. Sohne M, Kruip MJH a, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes SJM, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2006 May ;4(5):1042-6.
64. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *The European Respiratory Journal*. 2006 Sep ;28(3):523-32.
65. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti P-A, Bridevaux P-O, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2007 Feb ;62(2):121-5.
66. Carson JL, Terrin ML, Duff A, Kelley MA. Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD. *Chest*. 1996 ;110(5):1212.
67. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. [Internet]. *European journal of epidemiology*. 2010 Apr ;25(4):253-60. [cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191376>
68. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. [Internet]. *Chest*. 2005 Oct ;128(4):2068-75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236856>
69. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. [Internet]. *Annals of epidemiology*. 2006 Jan ;16(1):63-70. [cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039877>
70. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Olson RE. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*. 2007 Apr ;8(4):253-7.
71. Russo A, De Luca M, Vigna C, De Rito V, Pacilli M, Lombardo A, et al. Central pulmonary artery lesions in chronic obstructive pulmonary disease: a transesophageal echocardiography study. *Circulation*. 1999 ;100(17):1808.
72. Voelkel NF, Cool CD. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. *European Respiratory Journal*. 2003 Nov ;22(Supplement 46):28s-32s. [cited 2010 Sep 8] Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.03.00000503>
73. Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzaniga PP, Cordova C. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis*

- Group. [Internet]. Thrombosis and haemostasis. 1994 Sep ;72(3):343-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7855781>
74. Polosa R, Cacciola RR, Prosperini G, Spicuzza L, Morjaria JB, Di Maria GU. Endothelial-coagulative activation during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. [Internet]. *Haematologica*. 2008 Aug ;93(8):1275-6.[cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18556412>
 75. Sabit R, Thomas P, Shale DJ, Collins P, Linnane SJ. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. [Internet]. *Chest*. 2010 Jul ;138(1):47-51.[cited 2010 Sep 30] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20154074>
 76. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, Rao a K. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. [Internet]. *Thrombosis research*. 2009 Jul ;124(3):259-61.[cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2877030&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 77. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010 May ;137(5):1091-7.
 78. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008 May 1;5(4):549-55.
 79. Heit J a. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. [Internet]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008 Mar ;28(3):370-2. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2873781&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 80. Monreal M, Barba R, Tolosa C, Tiberio G, Todolí J, Samperiz AL. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the same disease? [Internet]. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*. 2006 Jan ;35(1-2):133-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855358>
 81. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz G a, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. [Internet]. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1997 Feb ;277(8):642-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9039882>
 82. Sørheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, Demeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010 Jun ;65(6):480-5.
 83. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. [Internet]. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2005 Jan ;2(1):71-7.[cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113472>
 84. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient level meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 Aug ;2436-2442.
 85. Cronin CG, Lohan DG, Keane M, Roche C, Murphy JM. Prevalence and significance of asymptomatic venous thromboembolic disease found on oncologic staging CT. [Internet]. *AJR. American journal of roentgenology*. 2007 Jul ;189(1):162-70.[cited 2011 Jan 22] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579167>

86. Stockley CJ, Reed MJ, Newby DE, Coull AJ, Clegg GR, Gray AJ. The utility of routine D-dimer measurement in syncope. [Internet]. *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2009 Oct ;16(5):256-60.[cited 2011 Apr 30] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19902561>
87. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier a. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. [Internet]. *The American journal of medicine*. 2000 Oct ;109(5):357-61.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11020391>
88. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. [Internet]. *The New England journal of medicine*. 1998 Feb ;338(7):409-15.Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9459643>
89. Mismetti P, Rivron-Guillot K, Quenet S, Décousus H, Laporte S, Epinat M, et al. A prospective long-term study of 220 patients with a retrievable vena cava filter for secondary prevention of venous thromboembolism. [Internet]. *Chest*. 2007 Jan ;131(1):223-9.[cited 2010 Dec 3] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218580>
90. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. [Internet]. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2006 Feb ;332(7537):325-9.[cited 2010 Aug 11] Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1363908&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
91. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson C-G, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. [Internet]. *Circulation*. 2004 Aug ;110(7):874-9.[cited 2010 Aug 5] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289368>
92. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1999 Sep 9;341(11):793-800.
93. Kleber F-X, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *American heart journal*. 2003 Apr ;145(4):614-21.
94. Hull R, Schellong S, Tapson V, Monreal M. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: The EXCLAIM study. *Annals of Internal Medicine*. 2010 ;153(7):8-18.